

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

4(124)/2022

Передплатний індекс 09850

---

**MODERN PEDIATRICS. UKRAINE**



**КИЇВ 2022**

Читайте нас на сайті: <http://medexpert.com.ua>

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

**Berezhniy 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

### 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

### Deputy Editor-in-Chief

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

### Scientific Editor

**Marushko R.V.**, Doctor of Medical Sciences, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of 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)

Kozhyavkin V.I. (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)

Moiseenko R.O. (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)

Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 25157-15097PIP 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 orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 from May 7, 2019 and No. 1301 from October 15, 2019, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No.03 from 20.04.2022

Passed for printing 28.05.2022

### 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](mailto: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. 29.05/01 from 30.05.2022

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, 2022

© Bakhtiyarova D.O., 2022

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, 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 2022**

Читайте нас на сайті: <http://medexpert.com.ua>

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

# 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

Чернышова 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

## Головний науковий консультант

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

## Заступник головного редактора

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

## 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)

Вайделієне Л. (Каунас, Литва)

Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)

Волоха А.П. (Київ, Україна)

Горovenko Н.Г. (Київ, Україна)

Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)

Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)

Ємець І.М. (Київ, Україна)

Зайченко Г.В. (Київ, Україна)

Зволинська Д. (Вроцлав, Польща)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іспаева Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)

Козьявкін В.І. (Київ, Україна)

Косаковський А.Л. (Київ, Україна)

Крамарьов С.О. (Київ, Україна)

Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)

Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)

Ліві П. (Флоренція, Італія)

Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)

Мазур А. (Варшава, Польща)

Марушко Ю.В. (Київ, Україна)

Моїсеєнко Р.О. (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)

Урбанас 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)

Шуцько С.Є. (Київ, Україна)

Янковський Д.С. (Київ, Україна)

## ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію ЗМІ 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

Наказами МОН України від 07.05.2019 № 612 та від 15.10.2019 № 1301 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії Б 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 20.04.2022, протокол №03  
Підписано до друку 28.05.2022

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](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)  
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.  
Загальний наклад 8 000 прим.  
Зам. № 29.05/01 від 30.05.2022  
Надруковано з готових фотоформ у типографії  
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,  
тел. (044) 550-52-44  
Свідоцтво 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, 2022

© Бахтіярова Д.О., 2022

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, «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 2022**

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

4(124)/2022

**ЗМІСТ**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Крамарьов С.О., Серякова І.Ю.,  
Євтушенко В.В., Камінська Т.М.*  
**Порівняльна характеристика третьої  
хвилі коронавірусної хвороби  
в дітей з попередніми спалахами  
захворюваності**

*Борисова Т.П., Аллахвердієва З.С.*  
**Альбумінурія та ВІЛ-інфекція  
в педіатричних пацієнтів**

*Крючко Т.О., Щербак В.В.,  
Ткаченко О.Я., Бубир Л.М., Полич Т.М.*  
**Характеристика особливостей  
клініко-діагностичних аспектів  
сезонного алергічного риніту  
в дітей Полтавського регіону**

*Марушко Т.В., Куріліна Т.В.,  
Тараненко Т.В., Марушко Ю.В.*  
**Особливості перебігу та діагностики  
ювенільної локалізованої  
склеродермії: аналіз клінічних  
випадків**

*Невоія М.В., Пипа Л.В., Свістільнік Р.В.,  
Лисиця Ю.М., Руда В.І.*  
**Депресивні і соматоформні  
порушення у дітей в умовах  
пульмонологічного відділення,  
їх поширеність і вплив на якість життя  
пацієнтів**

**CONTENT**

**ORIGINAL ARTICLES**

**5** *Kramaryov S.O., Seryakova I.Yu.,  
Yevtushenko V.V., Kaminska T.M.*  
**Comparative characteristics  
of the third wave of coronavirus  
disease in children  
with previous outbreaks**

**15** *Borysova T.P., Allakhvierdiyeva Z.S.*  
**Albuminuria and HIV-infection  
in pediatric patients**

**21** *Kryuchko T.O., Shcherba V.V.,  
Tkachenko O.Ya., Bubyr L.M., Polych T.M.*  
**Characteristics of clinical  
and diagnostic aspects  
of seasonal allergic rhinitis  
in children of Poltava region**

**28** *Marushko T., Kurilina T.,  
Taranenko T., Marushko Yu.*  
**Features of the course  
of and diagnostics  
of juvenile localized scleroderma:  
analysis of clinical cases**

**34** *Nevoia M.V., Pypa L.V., Lysytsia Yu. N.,  
Svistilnik R.V., Ruda V.I.*  
**Affective and somatoform disorders in  
children in clinical settings  
of pulmonary department,  
their prevalence and impact  
on patient's life quality**

Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А.,  
Горяньська М.Г.

**Показники цитокинового статусу дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту залежно від забезпеченості вітаміном D**

Жернов О.А., Осадча О.І.,  
Жернов А.О., Сочієнкова Л.С.,  
Козинець Г.П.

**Застосування методів консервативної терапії в дітей з післяопіковими рубцевими деформаціями та їх вплив на метаболізм сполучної тканини**

Лісецька І.С.

**Клінічна ефективність місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять**

Мозирська О.В.

**Значення поліморфізму тол-подібного рецептора-2 в розвитку сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу в дітей із atopічним дерматитом**

## ОГЛЯДИ

Сорокман Т.В., Хлуновська Л.Ю.,  
Попелюк Н.О.

**Синдром полікістозних яєчників у підлітковому віці — погляд на проблему**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Ільченко С.І., Фіалковська А.О.

**Бронхоектатична хвороба в дітей та дефіцит вітаміну D: що первинно?**

Романчук А.А., Охотнікова О.М.

**Особливості диференційної діагностики запального захворювання кишечника з харчовою алергією в дитини грудного віку**

Лазаренко І.Ф., Куріліна Т.В.,  
Гляделова Н.П.

**Гепаторенальний синдром у дитини з муковісцидозом: аналіз клінічного випадку**

42 Shadrin O.G., Haiduchyk G.A.,  
Horianska M.H.

**Cytokine status indicators in young children with allergic pathology of the gastrointestinal tract, depending on the supply of vitamin D**

48 Zhernov O.A., Osadcha O.I.,  
Zhernov A.O., Sochienkova L.S.,  
Kozinets G.P.

**The use of methods of conservative therapy in children with post-burn scarring and their impact on connective tissue metabolism**

54 Lisetska I.S.

**Clinical efficacy of local treatment of inflammatory periodontal diseases in teenagers and young adults who smoke**

60 Mozyrska O.V.

**The tol-like receptor 2 polymorphism significance for the development of sensitization to house dust mites in children with atopic dermatitis**

## REVIEWS

65 Sorokman T.V., Khlunovska L.Yu.,  
Popelyuk N.O.

**Polycystic ovary syndrome in adolescence — a look at the problem**

## CLINICAL CASE

73 Ilchenko S.I., Fialkovska A.O.

**Bronchiectasis in children and vitamin D deficiency: what is primary?**

79 Romanchuk A.A., Okhotnikova O.M.

**Features of differential diagnosis of inflammatory intestinal disease with food allergy in children of breast age**

84 Lazarenko I.F., Kurilina T.V.,  
Hliadielova N.P.

**Hepatorenal syndrome in a child with cystic fibrosis: analysis of a clinical case**

УДК 616.9-02:578.834.1

**С.О. Крамарьов<sup>1</sup>, І.Ю. Серякова<sup>1</sup>, В.В. Євтушенко<sup>1</sup>, Т.М. Камінська<sup>2</sup>**

## Порівняльна характеристика третьої хвилі коронавірусної хвороби в дітей з попередніми спалахами захворюваності

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 5-14. doi 10.15574/SP.2022.124.5

**For citation:** Kramaryov SO, Seryakova IYu, Yevtushenko VV, Kaminska TM. (2022). Comparative characteristics of the third wave of coronavirus disease in children with previous outbreaks. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 5-14. doi 10.15574/SP.2022.124.5.

**Мета** — провести порівняння клінічних та епідеміологічних характеристик коронавірусної інфекції (COVID-19) у дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні впродовж третьої хвилі захворюваності, з попередніми спалахами з метою вивчення особливостей перебігу COVID-19 у дітей залежно від прогнозованого варіанта вірусу та своєчасного попередження можливих наслідків захворювання.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 861 історію хвороб дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (м. Київ, Україна) з приводу коронавірусної хвороби в період трьох спалахів цього захворювання. За час спостереження пандемії виділено такі періоди: 1-ша хвиля — з червня по листопад 2020 року (340 випадків); 2-га хвиля — з лютого по травень 2021 року (190 випадків); 3-тя хвиля — з серпня по грудень 2021 року (331 випадок). Дітей розмежовано за віком на п'ять категорій: від народження до 1 місяця, 1–12 місяців, 1–5 років, 6–10 років та від 10 років. Для проведення розрахунків та статистичного аналізу застосовано статистичний пакет із використанням методів описової статистики, зокрема: проведення побудову моделей логістичної регресії з визначенням критерію Хі-квадрат, показника відношення шансів (ВШ), довірчого інтервалу (95% ДІ) та побудовано ROC-криву багатфакторної моделі з визначенням площі під кривою (AUC). Визначено медіану (М), міжквартильний інтервал (МКІ, 1-й — 3-й квартиль). Застосовано критерій Фішера, тест Манна—Уїтні та Краскела—Уолліса.

**Результати.** Під час проведення аналізу спостереження залежності перебігу коронавірусної інфекції в дітей від періоду захворюваності, використовуючи метод побудови моделей логістичної регресії, визначено взаємопов'язані фактори: Д-димер (зниження ( $p=0,05$ ) показника під час 3-ї хвилі, ВШ=7,47 (95% ДІ: 0,56–1)); рентгенологічні зміни (зниження ризику ( $p=0,005$ ) під час 3-ї хвилі, ВШ=1,66 (95% ДІ: 0,0009–2,86)) та прокальцитонін (збільшення ризику підвищеного рівня прокальцитоніну ( $p=0,07$ ) під час 3-ї хвилі, ВШ=4,27 (95% ДІ: 0,41–4,5)).

**Висновки.** Третя хвиля захворюваності COVID-19 характеризувалася тяжчим перебігом і вищою частотою ускладнених випадків ( $p<0,001$ ). Серед госпіталізованих пацієнтів дитячого віку прогресивно збільшилася частка хворих із наявною супутньою патологією ( $p=0,0005$ ).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція, COVID-19, діти, хвиля захворюваності, ускладнення.

### Comparative characteristics of the third wave of coronavirus disease in children with previous outbreaks

**S.O. Kramaryov<sup>1</sup>, I.Yu. Seryakova<sup>1</sup>, V.V. Yevtushenko<sup>1</sup>, T.M. Kaminska<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital, Ukraine

**Purpose** — to compare the clinical and epidemiological characteristics of coronavirus infection (COVID-19) in inpatients during the third wave of the disease with previous outbreaks, to study the course of COVID-19 in children depending on the predicted variant of the virus and timely prevention of possible disease.

**Materials and methods.** 861 case histories of children who were hospitalized at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital (Kyiv, Ukraine) were analyzed for coronavirus disease during three outbreaks of the disease. During the observation of the pandemic, the following periods were identified: 1st wave — from June to November 2020 (340 cases); 2nd wave — from February to May 2021 (190 cases); 3rd — August – December 2021 (331 cases) and divided children by age into five categories: from birth to 1 month, 1–12 months, 1–5 years, 6–10 years and over 10 years. For calculations and statistical analysis, a statistical package was used using descriptive statistics methods, namely: logistic regression models were built, with the definition of Chi-square criterion, odds ratio (OR), probable interval (95% CI) and ROC-curve multifactor model with the definition of the area under the curve (AUC). The median (M), interquartile interval (IQR, 1st–3rd quartile) was also determined in the work. Fisher's test, Mann–Whitney test and Kruskal–Wallis test were used.

**Results.** In the analysis of the observation of the dependence of coronavirus infection in children on the period of morbidity, using the method of logistic regression models, interrelated factors were identified: D-dimer (decreased ( $p=0.05$ ) indicator for 3 waves, OR=7.47 (95% CI: 0.56–1)); radiological changes (decreased risk ( $p=0.005$ ) during 3 waves, OR=1.66 (95% CI: 0.0009–2.86)) and procalcitonin (increased risk of elevated procalcitonin levels ( $p=0.07$ ) during 3 waves, OR=4.27 (95% CI: 0.41–4.5)).

**Conclusions.** The third wave of COVID-19 was characterized by a more severe course and a higher incidence of complicated cases ( $p<0.001$ ). Among hospitalized pediatric patients, the proportion of patients with concomitant pathology progressively increased ( $p=0.0005$ ).

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.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** coronavirus infection, COVID-19, children, incidence wave, complications.

## Вступ

Початок березня 2020 р. ознаменувався оголошенням Всесвітньою організацією охорони здоров'я пандемії COVID-19. Перші повідомлення про спалах захворювання виникли в Китаї 31 грудня 2019 року. Перший випадок захворювання виявлено у грудні 2019 року в місті Ухань, Центральний Китай [16]. Перші лабораторно підтверджені випадки в Україні зафіксовано на початку березня 2020 року. Станом на початок травня 2022 року в Україні зареєстровано 5,04 млн лабораторно підтверджених випадків захворювання, з них понад 112 тис. летальних [6]. Загальна кількість випадків у світі сягнула понад 514 млн, з яких 6,24 млн летальних [16].

Поява нових штамів коронавірусу зумовлює виникнення хвилеподібного перебігу пандемії. Кожна нова хвиля захворюваності характеризується переважанням певного штамів SARS-CoV-2. Для зручної ідентифікації варіантів запропоновано маркування штамів грецькими літерами алфавіту — альфа (уперше виявлений у вересні 2020 року, Велика Британія), бета (травень 2020 року, Південно-Африканська Республіка), гамма (листопад 2020 року, Бразилія), дельта (жовтень 2020 року, Індія), епсилон (липень 2020 року, США), дзета (листопад 2020 року, Бразилія), ета (грудень 2020 року, Нігерія та Велика Британія), тета (лютий 2021 року, Філіппіни), йота (листопад 2020 року, США), каппа (грудень 2020 року, Індія), лямбда (серпень 2020 року, Перу), мю (січень 2021 року, Колумбія) та омікрон (листопад 2021 року, Південно-Африканська Республіка). Усі ці варіанти розподілено на ті, що викликають інтерес, і ті, що викликають занепокоєння [17]. На сьогодні до останньої групи варіантів належать дельта та омікрон. Один із найтяжчих періодів захворюваності на коронавірусну інфекцію в Україні припав саме на циркуляцію штаму дельта, що відповідає періоду третьої хвилі (серпень-грудень 2021 року).

Британські вчені стверджують, що варіант дельта є на 40–60% більш заразним за раніше домінуючий британський варіант альфа [3]. Згідно з проведеними дослідженнями ефективності вакцинації проти цього штаму, не виявлено значного ефекту щодо дельта-штаму, ефективність становила 33,5% (95% ДІ: 20,6–44,3) порівняно з випадками попередніх

штамів — 51,1% (95% ДІ: 47,3–54,7). У зв'язку зі значною контагіозністю вакциновані особи є не менш вразливими до ймовірного зараження [1].

Інше дослідження, опубліковане Центром контролю та профілактики захворювань провінції Гуандун, підтверджує результати британських учених. За даними дослідження, у хворих на коронавірусну інфекцію, спричинену дельта-штамом, визначено в 1000 разів більше копій вірусу в дихальних шляхах, ніж у пацієнтів із COVID-19 на початку пандемії з підтвердженими попередніми штамми вірусу [4].

За даними Інтегрованої програми нагляду за захворюваннями (IDSP) уряду Індії, близько 32% госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів були віком до 30 років під час поширення дельта-штаму порівняно з 31% під час першої хвилі. Спостерігалось зростання рівня госпіталізації серед дитячого населення віком від народження до 19 років до 5,8%. Дані також показали вищу частку безсимптомних випадків і зростання скарг на задишку [14].

Шотландські науковці в дослідженні встановили, що ризик госпіталізації при циркуляції дельта-штаму був удвічі вищим, ніж при британському варіанті SARS-CoV-2, та наголосили на превалюванні вікової групи дітей 5–9 років [11].

Штам дельта практично вдвічі контагіозніший, у 2,3 раза частіше призводить до госпіталізації та практично в 2,5 раза — до ускладнених випадків, що потребують допомоги у відділенні реанімації та інтенсивної терапії [3]. Центр громадського здоров'я МОЗ України вказує на прогресивне збільшення частоти захворюваності серед дітей. Зокрема, за час пандемії в Україні на COVID-19 захворіло понад 230 тис. дітей. Найбільше підтверджених випадків захворювання серед дітей виявлено у віковій групі 10–14 років — понад 40%. За період третьої хвилі кількість дітей у структурі захворюваності стрімко збільшується, сягає 9%, що втричі більше, ніж на початку пандемії.

Зважаючи на різноманіття клінічної картини, різну сприйнятливість і контагіозність нових штамів, існує потреба в детальному вивченні та порівнянні їх особливостей, що допоможе краще зрозуміти еволюцію захворювання і передбачити тяжкість перебігу.

**Мета** дослідження — провести порівняння клінічних та епідеміологічних характеристик

COVID-19 у дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні впродовж третьої хвилі захворюваності, з попередніми спалахами цього захворювання з метою вивчення особливостей перебігу COVID-19 у дітей залежно від прогнозованого варіанта вірусу та своєчасного попередження можливих наслідків захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний, когортний аналіз 861 історії хвороб дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КМДКІЛ) (м. Київ, Україна) з приводу коронавірусної хвороби в період трьох спалахів цього захворювання.

За час першої хвилі COVID-19 проаналізовано 340 випадків захворюваності, що відповідало сезону з червня по листопад 2020 року. За період другої хвилі досліджено 190 хворих, які були госпіталізовані в період з лютого по травень 2021 року. І за час третього спалаху коронавірусної інфекції, у період із серпня по грудень 2021 року, проаналізовано 331 випадок захворювання в дітей. Загальна кількість госпіталізованих і пролікованих дітей у КНП «КМДКІЛ» за вказані вище періоди спалахів COVID-19 становила: 588 хворих — за період першої хвилі; 376 — другої; 704 дитини — третьої хвилі спалаху. Всього під наглядом стаціонару перебувало 1668 дітей з COVID-19.

Остаточний діагноз із кодом діагностики U07.1 встановлено згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб десятого перегляду (МКХ-10). Відповідно до чинного протоколу, підтвердження діагнозу проведено шляхом дослідження назофарингеального мазка методом полімеразної ланцюгової реакції на базі лікарні.

З історій хвороб пацієнтів зібрано ключові дані щодо епідеміологічних, демографічних, анамнестичних показників, а також основні клінічні симптоми та результати інструментальних і лабораторних досліджень, інформацію щодо лікування та перебіг ускладнених випадків.

З метою порівняння та визначення клініко-епідеміологічних особливостей хворі розмежовані на три основні періоди згідно зі спалахами захворювання. За віком їх розподілено на п'ять категорій: від народження до 1 місяця; 1–12 місяців; 1–5 років;

6–9 років та від 10 років. Також до аналізу залучено пацієнтів із супутньою патологією та ускладненнями.

Дослідження проведено відповідно до стандартів біоетики, погоджено з біоетичною комісією лікарні. В отриманні інформованої згоди пацієнтів не було необхідності, оскільки проведено виключно аналіз медичної документації.

Для проведення статистичного дослідження отриманих результатів використано статистичний пакет «Statistical software EZR v. 1.54» (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), застосовуючи методи описової статистики. Для визначення залежності перебігу коронавірусної інфекції в дітей від певного періоду захворюваності, зокрема порівняння хвиль, використано метод побудови моделей логістичної регресії. В якості результуючої змінної проведено прогнозування періоду третьої хвилі та порівняння з двома попередніми спалахами. В результаті визначено рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0 (критерій Хі-квадрат), показник відношення шансів (ВШ), довірчий інтервал (95% ДІ) та побудовано ROC-криву багатофакторної моделі з визначенням площі під кривою (AUC). Також визначено медіану (М) і міжквартильний інтервал (МКІ, 1–3-й квартиль). Достовірність різниці між непараметричними показниками визначено за допомогою критерію Хі-квадрат або точного критерію Фішера, для параметричних даних застосовано тест Манна–Уїтні та Краскела–Уолліса. Достовірною прийнято різницю при значенні похибки  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 наведено розподіл хворих на коронавірусну інфекцію за віком під час трьох спалахів цього захворювання.

Під час третього спалаху захворювання були представлені хворі усіх вікових груп.

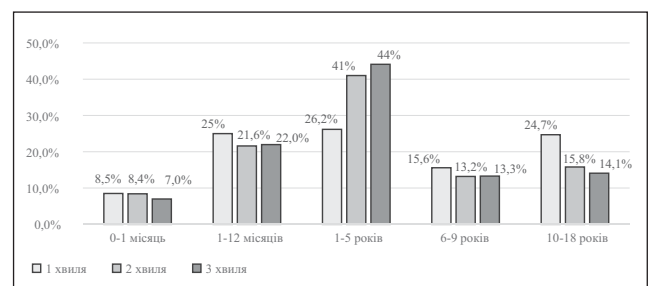


Рис. 1. Вікова характеристика хворих на COVID-19 під час трьох хвиль цього захворювання



Таблиця 1

Основні епідеміологічні параметри хворих під час трьох хвиль COVID-19, абс. (%)

Параметр	1-ша хвиля (n=340)	2-га хвиля (n=190)	3-тя хвиля (n=331)	P (1–2-га хвилі)	P (1–3-тя хвилі)	P (2–3-тя хвилі)
<b>Контакт із хворими</b>						
Члени родини	220 (64,7%)	128 (67,4%)	234 (70,7%)	p=0,54	p=0,09	p=0,43
Дитячий колектив	18 (5,3%)	2 (1,0%)	24 (7,3%)	p=0,01	p=0,29	p=0,002
Невідомий	102 (30,0%)	60 (31,6%)	73 (22%)	p=0,71	p=0,02	p=0,02
<b>Супутня патологія, абс.:</b>						
Алергологічні	3 (0,9%)	6 (3,2%)	5 (1,5%)	p=0,76	p=0,34	p=0,13
Ендокринні	3 (0,9%)	4 (2,1%)	2 (0,6%)	p=0,76	p=0,05	p=0,08
Гематологічні	2 (0,6%)	5 (2,6%)	6 (1,8%)	p=0,59	p=0,94	p=0,39
Нефрологічні	1 (0,3%)	2 (1%)	1 (0,3%)	p=0,87	p=0,38	p=0,23
Неврологічні	3 (0,9%)	6 (3,2%)	11 (3,3%)	p=0,76	p=0,81	p=0,91
Онкологічні	1 (0,3%)	1(0,5%)	2 (0,6%)	p=0,72	p=0,69	p=0,97
Ожиріння	4 (1,1%)	4 (2,1%)	1 (0,3%)	p=0,43	p=0,003	p=0,03
Серцево-судинні	0 (0%)	0 (0%)	3 (1%)	p=1,00	p=0,32	p=0,204
Вроджені вади розвитку	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,2%)	p=1,00	p=0,25	p=0,14
Недоношеність, жовтяниця новонароджених	0 (0%)	0 (0%)	3 (1%) 3 (1%)	p=1,00	p=0,15	p=0,07

Порівнюючи з попередніми хвилями, істотно збільшилася частка дітей вікової групи 1–5 років, (146 (44,1%) хворих під час третьої хвилі проти 89 (26,2%) та 78 (41%) випадків попередніх спалахів) і зменшився відсоток пацієнтів підліткового віку (p=0,0002). У гендерній структурі не виявлено суттєвих змін.

За епідеміологічними даними пацієнтів, у період третьої хвилі збільшилася частота зараження в межах дитячих колективів, яка становила 24 (7,3%) випадки порівняно з 18 (5,3%) та 2 (1,0%) випадками за сезон першого та другого спалахів відповідно (p=0,009). Під час третьої хвилі продовжив домінувати контакт у межах родини як імовірне місце зараження, який становив 70,7% проти 64,7% під час першого і 67,4% – другого спалахів (p=0,54 між першою-другою хвилями; p=0,09 між першою-третьою хвилями; p=0,43 між другою-третьою хвилями). За термінами госпіталізації та кількістю ліжко-днів під час усіх трьох хвиль суттєвої різниці не виявлено. Під час третьої хвилі збільшилася частка пацієнтів із супутньою патологією, яка спостерігалася в 16 (16,3%) дітей проти 17 (5%) випадків за період першого спалаху, p<0,001, та 28 (14,7%) – другого спалаху, p=0,64.

Детальну структуру епідеміологічних характеристик наведено в таблиці 1.

Супутня патологія під час усіх спалахів була така: алергологічні захворювання, що проявлялись алергічним дерматитом, бронхіальною астмою та atopічним дерматитом; ендокринна патологія – аплазією щитоподібної залози, цукровим діабетом I типу, син-

дромом Іценка–Кушинга, рахітом, зниженням толерантності до глюкози; гематологічні захворювання – анемією Мінковського–Шофара, залізодефіцитною анемією тяжкого ступеня; вроджена вада розвитку головного мозку, нирок, під'язиковий стеноз трахеї, тимомегалія, синдром Дауна, дитячий церебральний параліч, відсталість розумового розвитку, агенезія, епілепсія; в 1 (0,1%) дитини була медулобластома мозочка з метастазами, у 9 (1,04%) пацієнтів – ожиріння, у 2 (0,2%) – менінгококова інфекція, менінгококцемія. Окрім того, у структурі фонові патології періоду третьої хвилі були представлені ураження серцево-судинної системи, вроджені вади розвитку, недоношеність та жовтяниця новонароджених, а також слід зазначити, що у 18 (2,1%) дітей спостерігалися випадки ко-інфекції COVID-19 з такими захворюваннями, як інфекційний мононуклеоз (10 (1,2%) випадків під час третьої хвилі, 4 (0,5%) випадки під час другої та 1 (0,1%) – під час першої), вітряна віспа (1 (0,1%) випадок), грип (1 (0,1%) випадок) та малярія (1 (0,1%) випадок), (p<0,001).

Порівняльну характеристику клінічних симптомів за період трьох хвиль наведено в таблиці 2.

Аналізуючи клінічну картину COVID-19 під час третьої хвилі, у пацієнтів достовірно частіше спостерігалися прояви риніту – 79,2% проти 40,9% та 73,2% під час першої та другої хвиль відповідно, p<0,001 між першою-другою та першою-третьою хвилями; p=0,12 між другою-третьою хвилями; кашель – 81,6% проти 64,4% та 54,7% відповідно, p=0,03

Таблиця 2

Характеристика клінічної картини у хворих на коронавірусну інфекцію під час трьох спалахів, абс. (%)

Симптом	1-ша хвиля (n=340)	2-га хвиля (n=190)	3-тя хвиля (n=331)	P (1–2-га хвилі)	P (1–3-тя хвилі)	P (2–3-тя хвилі)
Лихоманка	310 (91,2%)	186 (97,9%)	331 (100%)	p=0,003	p<0,001	p=0,009
Слабкість	300 (88,2%)	185 (97,3%)	326 (98%)	p<0,001	p<0,001	p=0,37
Зниження апетиту	251 (73,8%)	185 (97,3%)	326 (98,5%)	p<0,001	p<0,001	p=0,37
Риніт	139 (40,9%)	139 (73,2%)	262 (79%)	p<0,001	p<0,001	p=0,12
Біль у горлі	67 (19,7%)	53 (27,9%)	98 (29,6%)	p=0,03	p=0,003	p=0,68
Кашель	219 (64,4%)	104 (54,7%)	270 (81,6%)	p=0,03	p<0,001	p<0,001
Діарея	24 (7,1%)	16 (8,4%)	41 (12,4%)	p=0,75	p=0,02	p=0,16
Головний біль	20 (5,8%)	32 (16,8%)	53 (16%)	p<0,001	p<0,001	p=0,81
Задишка	13 (3,8%)	12 (6,3%)	28 (8,5%)	p=0,19	p=0,013	p=0,38
Міалгія	18 (5,2%)	7 (3,7%)	10 (3%)	p=0,402	p=0,14	p=0,68
Біль у животі	13 (3,8%)	14 (7,3%)	25 (7,5%)	p=0,076	p=0,037	p=0,94
Аносмія	27 (7,9%)	8 (4,2%)	28 (8,4%)	p=0,09	p=0,81	p=0,066
Висип	17 (5,0%)	8 (4,2%)	6 (1,8%)	p=0,68	p=0,024	p=0,104

між першою-другою хвилями,  $p<0,001$  при порівнянні третьої хвилі з попередніми; задишка – 8,5% проти 3,8% та 6,3%,  $p=0,19$ ;  $p=0,013$  та  $p=0,38$  відповідно; зниження апетиту – 98,5% проти 73,8% та 97,3% відповідно,  $p<0,001$  між першою-другою та першою-третьою хвилями,  $p=0,37$  між другою-третьою хвилями; біль у горлі – 29,6% проти 19,7% та 27,9% відповідно,  $p=0,03$  між першою-другою хвилями,  $p=0,003$  між першою-третьою хвилями та  $p=0,68$  між другою-третьою хвилями; діарея – 12,4% проти 7,1% та 8,4%,  $p=0,75$  між першою-другою хвилями,  $p=0,02$  між першою-третьою хвилями та  $p=0,16$  між другою-третьою хвилями.

Пацієнтам усіх досліджуваних груп проведено лабораторні методи дослідження, зокрема клінічні та біохімічні дослідження аналізу крові, маркери запалення, коагуляційні тести та інструментальні методи обстеження органів грудної порожнини.

Під час третьої хвилі в пацієнтів частіше зустрічалися підвищені показники лейкоцитів ( $>10 \times 10^9/\text{л}$ ), які фіксувались у 143 (43%) хворих, порівнюючи з першою та другою хвилями, показник зріс на 11% та 18% відповідно. Під час третьої хвилі зниження числа тромбоцитів ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) спостерігалось у 12 (3,6%) хворих, і це на 1,1% менше, ніж під час першого спалаху, та на 12,7% менше, ніж під час другого спалаху. Підвищений вміст тромбоцитів ( $>420 \times 10^9/\text{л}$ ) під час третьої хвилі спостерігався у 26 (7,9%) випадках, і це на 0,3% менше за показник під час першої хвилі, та

на 3,2% більше, ніж під час другої. Показник підвищеної швидкості осідання еритроцитів ( $>10$  мм/год) під час третьої хвилі збільшився на 2,6% та 8% порівняно з першою та другою хвилями і становив 67 (20,2%) випадків. Дослідження С-реактивного білка виявило в 230 (86%) досліджуваних випадках перевищення 6 мг/л, і це корелювало з показниками попередніх спалахів. Відносно вищі показники трансаміназ спостерігались у дітей молодших вікових груп (від 0 до 1 місяця та від 1 до 12 місяців) усіх трьох хвиль. Істотно підвищився показник прокальцитоніну під час третьої хвилі (медіана – 0,1; МКІ – 0,067–0,203) порівняно з попередніми спалахами захворювання (медіана – 0,053; МКІ – 0,036–0,070). Також спостерігалось зниження Д-димера ( $N<0,5$  мг/л) у динаміці під час третьої хвилі (медіана – 1,76; МКІ – 0,74–5,21) порівняно з попередніми спалахами захворювання (медіана – 3,5; МКІ – 3,06–9,55).

За результатами інструментальних обстежень, за період усіх трьох хвиль захворювання спостерігалася тенденція до зниження частоти виявлення паренхіматозних змін при рентгенографії (табл. 3): 18,8% – під час першої хвилі, 23,8% – другої, 25% – третьої хвилі. Найчастішими змінами, що реєструвались на рентгенограмі, були: виражені інтерстиціальні зміни в 63% під час третьої хвилі проти 81,15% та 76,2% під час першої та другої хвиль відповідно; перибронхіальна інфільтрація – у 5% проти 14,2% та 12,5% відповідно ( $p=0,009$

**Рентгенологічна структура хворих на коронавірусну інфекцію під час трьох спалахів, абс. (%)** *Таблиця 3*

Рентгенографія легень	1-ша хвиля (n=340)	2-га хвиля (n=190)	3-тя хвиля (n=331)	P (1–2-га хвили)	P (1–3-тя хвили)	P (2–3-тя хвили)
Усього проведено	260 (76,4%)	147 (77,4%)	320 (96,6%)	p=0,82	p<0,001	p<0,001
Без змін	49 (18,8%)	35 (23,8%)	80 (25%)	p=0,24	p=0,08	p=0,78
Зі змінами паренхіми:						
Виразені інтерстиціальні зміни	211 (81,15%)	112 (76,2%)	240 (75%)	p=0,24	p=0,08	p=0,78
Перибронхіальна інфільтрація	171 (81,1%)	90 (80,3%)	187 (63%)	p=0,88	p=0,41	p=0,603
Перибронхіальна інфільтрація	30 (14,2%)	14 (12,5)	16 (5%)	p=0,39	p=0,009	p=0,002
Вогнищеві інфільтративні зміни	10 (4,7%)	8 (7,1%)	37 (11,5%)	p=0,18	p<0,001	p<0,001

**Порівняльна характеристика ускладнених випадків коронавірусної інфекції під час трьох спалахів, абс. (%)** *Таблиця 4*

Ускладнення	1-ша хвиля (n=340)	2-га хвиля (n=190)	3-тя хвиля (n=331)	P (1–2-га хвили)	P (1–3-тя хвили)	P (2–3-тя хвили)
Ускладнений перебіг, усього	7 (2,06%)	18 (9,5%)	76 (22,9%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Тромбоз правої внутрішньої яремної вени	1 (0,3%)	0	0	p=0,46	p=0,32	p=1,0
Дихальна недостатність, I і II ст.	4 (1,2%)	16 (8,4%)	72 (21,8%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Дихальна недостатність I ст.	1 (0,3%)	10 (5,3%)	56 (16,9%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Дихальна недостатність II ст.	3 (0,9%)	6 (3,2%)	16 (4,8%)	p=0,05	p=0,003	p=0,36
Мультисистемний запальний синдром (MIS-C)	1 (0,3%)	0	0	p=0,46	p=0,32	p=1,0
Септичний шок	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0	p=0,68	p=0,32	p=0,19
Неврологічні ускладнення	0	1 (0,5%)	4 (1,2%)	p=0,18	p=0,04	p=0,44

**Порівняльна характеристика лікувальних заходів під час трьох спалахів, абс. (%)** *Таблиця 5*

Параметр	1-ша хвиля (n=340)	2-га хвиля (n=190)	3-тя хвиля (n=331)	P (1–2-га хвили)	P (1–3-тя хвили)	P (2–3-тя хвили)
Лікування у відділенні інтенсивної терапії	7 (2%)	18 (9,5%)	52 (15,7%)	p<0,001	p<0,001	p=0,05
Киснева підтримка	7 (2%)	18 (9,5%)	72 (21,8%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Антибактеріальна терапія	153 (45%)	120 (63%)	249 (75,2%)	p<0,001	p<0,001	p=0,004
Кортикостероїди	3 (0,9%)	4 (2%)	90 (27,2%)	p=0,24	p<0,001	p<0,001
Антикоагулянти	2 (0,6%)	3 (1,5%)	19 (5,7%)	p=0,26	p<0,001	p=0,02
Інгаляційні бронхолітики	6 (1,76%)	16 (8,4%)	116(35%)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Противірусна терапія	-	-	3 (0,9%)	p=1,0	p=0,08	p=0,19

між першою-третьою хвилями, p=0,002 між другою-третьою хвилями) та вогнищеві інфільтративні зміни – у 11,5% проти 4,7% та 7,1% попередніх спалахів (p<0,001 між першою-третьою та другою-третьою хвилями). Діагноз інтерстиціальної та бактеріальної вогнищевої пневмонії хворим із COVID-19 встановлено на основі рентгенологічних даних і клінічних симптомів.

У структурі ускладненого перебігу під час третього спалаху відзначалося значне підвищення кількості ускладнених випадків (табл. 4), що спостерігалось у 76 (22,9%) хворих, проти 7 (2,06%) та 18 (9,5%) випадків під час першої та другої хвилі відповідно. Серед зазначених станів провідними симптомами, що обумовлювали тяжкість, були дихальна

недостатність на рівні I–II ступенів, частота якої зросла на 20,6% та 13,4% порівняно з минулими спалахами, та неврологічні ускладнення у вигляді енцефалічної реакції та судомного синдрому.

Зважаючи на збільшення кількості ускладнених випадків і зростання частоти супутньої патології в госпіталізованих дітей під час третього спалаху захворювання, на 13,7% та 6,2% зросла частота лікування у відділенні інтенсивної терапії (p<0,001). Особливості лікувальних заходів та їх порівняльну характеристику наведено в таблиці 5.

Лікування проведено відповідно до настанов чинного наказу МОЗ України та локального протоколу КНП «КМДКІЛ». Кисневу підтримку протягом третьої хвилі COVID-19

Таблиця 6

**Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування залежності перебігу коронавірусної інфекції в дітей від хвили захворювання**

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, P	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Вік		0,07±0,21	0,7	1,07 (0,69-1,64)
Перебіг	пневмонія	23,9±4172,4	0,9	–
	гостра інф. дих. шляхів	19,4±4172,4	0,9	–
Стать	жіноча	Референтний		
	чоловіча	0,08±1,36	0,9	1,08 (0,07–1,57)
Хронічні захворювання		-1,58±1,88	0,4	2,07 (0,005–8,21)
Д-димер		-0,45±0,22	0,04	6,38 (0,41–9,83)
С-реактивний білок		1,04±1,2	0,4	2,84 (0,27–3,01)
Зміни на рентгенограмі		-4,01±1,72	0,02	1,8 (0–5,24)
Прокальцитонін		13,3±10,95	0,2	5,87 (0,0003–1,23)
Доба захворювання		-0,006±0,36	0,9	9,94 (0,5–1,99)
Кількість ліжко-днів		0,06±0,28	0,8	1,06 (0,62–1,82)
Судоми		-0,15±0,82	0,9	8,61 (0,2–4,33)
Креатинін		-0,1±0,09	0,3	9,05 (0,75–1,09)
Протромбіновий індекс		0,12±0,11	0,5	1,13 (0,9–1,39)
Неврологічні ускладнення		-0,41±2,35	0,9	6,65 (0,007–6,68)

забезпечено 72 (21,8%) хворим з ознаками дихальної недостатності проти 7 (2%) та 18 (9,5%) випадків під час першого і другого спалахів ( $p < 0,001$ ). Протягом третьої хвили зросла частота призначень антибактеріальної терапії, глюкокортикостероїдів, антикоагулянтів та інгаляційних бронхолітиків ( $p < 0,001$ ). У трьох випадках призначено специфічну противірусну терапію із застосуванням ремдесивіру.

Для проведення оцінки залежності перебігу коронавірусної інфекції в дітей від хвиль захворюваності та підтвердження вищезгаданих результатів також проведено біостатистичний розрахунок із використанням статистичного пакету «Statistical software EZR v.1.54». Використано метод побудови моделей логістичної регресії. В якості результуючої змінної прогнозувався період третьої хвили, змінна «Wave»:  $W=1$  (331 хворий, третя хвиля),  $W=0$  (530 пацієнтів, перша і друга хвиля). Аналіз проведено для 14 факторів ризику: вік, стать, перебіг коронавірусної інфекції (у вигляді пневмонії або гострої інфекції дихальних шляхів), наявність супутньої патології, неврологічні ускладнення, доба захворювання, кількість ліжко-днів, судоми, С-реактивний білок, прокальцитонін, Д-димер, креатинін, протромбіновий індекс, рентгенологічні зміни.

На першому етапі аналіз проведено окремо для кожної факторної ознаки, використано метод побудови однофакторних моделей логі-

стичної регресії. У таблиці 6 наведено результати розрахунків.

Під час проведення однофакторного аналізу виявлено зниження частоти рентгенологічних змін ( $p=0,02$ ) у дітей під час третьої хвили порівняно з попередніми спалахами хвороби, ВШ=1,8 (95% ДІ: 0–5,24). Встановлено зниження частоти підвищеного рівня Д-димера ( $p=0,04$ ) у дітей під час третьої хвили коронавірусної інфекції, ВШ=6,38 (95% ДІ: 0,41–9,83).

На другому етапі аналізу з використанням методу побудови багатфакторних моделей логістичної регресії проведено відбір ознак, значуще пов'язаних із поточною хвилею захворюваності на COVID-19. Для виділення мінімального набору значущих ознак використано критерій АІС. Виділено чотири основні ознаки, які можуть мати найбільше значення в прогнозуванні наслідків і тяжкості захворювання: перебіг, рівень Д-димера, прокальцитонін і рентгенологічні зміни. На виділеному наборі ознак побудовано багатфакторну модель прогнозування зв'язку наведених ознак із періодом третьої хвили захворюваності, модель адекватна ( $\chi^2$ -квадрат=73,7 при 6 ступенях свободи,  $p < 0,0001$ ). У таблиці 7 наведено результати розрахунків.

При побудові багатфакторної моделі виявлено зниження ( $p=0,005$ ) ризику рентгенологічних змін під час третьої хвили, ВШ=1,66 (95% ДІ: 0,0009–2,86). Виявлено збільшення

Таблиця 7

Коефіцієнти багатофакторної моделі логістичної регресії прогнозування зв'язку наведених ознак із періодом третьої хвили захворюваності

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	Показник відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Перебіг	пневмонія	21,9±2521,1	0,99	–
	гостра інф. дих. шляхів	18,04±2521,1	0,99	–
Д-димер		-0,29±0,15	0,05	7,47(0,56–1)
Прокальцитонін		12,9±7,07	0,07	4,27 (0,41–4,5)
Рентгенологічні зміни		-4,09±1,45	0,005	1,66 (0,0009–2,86)

ризик (р=0,07) підвищених показників прокальцитоніну під час третьої хвили порівняно з іншими, ВШ=4,27 (95% ДІ: 0,41–4,5). Виявлено також зниження (р=0,05) ризику частоти підвищеного Д-димера під час третьої хвили, ВШ=7,47 (95% ДІ: 0,56–1).

Для вибору оптимального порогу багатофакторної моделі прогнозування ризику проявів коронавірусної інфекції в дітей під час третьої хвили використано метод побудови кривих операційних характеристик (рис. 2). Для вибору оптимального порогу використано метод розрахунку Youden Index.

Площа під кривою операційних характеристик багатофакторної моделі, AUC=0,895 (95% ДІ: 0,81–0,98), що є доказом надійної узгодженості моделі та достовірності проведення статистичних розрахунків.

Це дослідження проведено у КНП «КМД-КІЛ» — спеціалізованій дитячій інфекційній лікарні, яка з перших днів пандемії стала профільним госпіталем для дітей з коронавірусною хворобою COVID-19 у місті

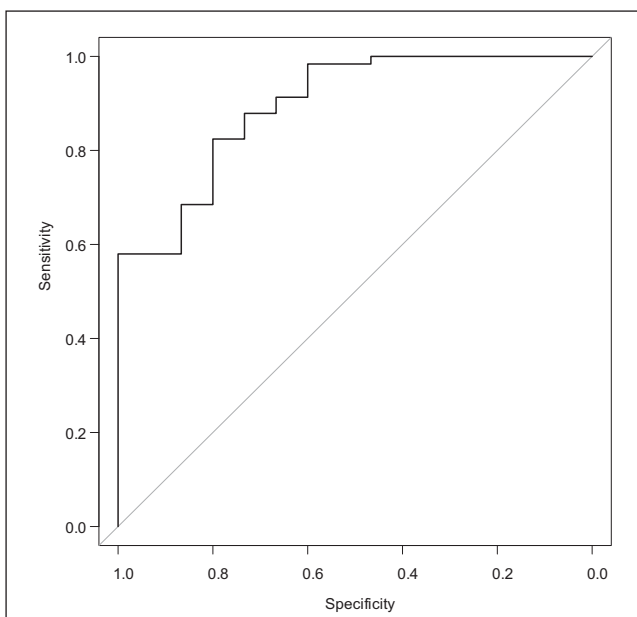


Рис. 2. ROC-крива багатофакторної моделі прогнозування ризику проявів коронавірусної інфекції в дітей під час третьої хвили

Києві. Тому дана робота може вважатися репрезентативною з точки зору дослідження особливостей захворювання в період різних спалахів серед дитячої популяції найбільшого в Україні міста.

Проведений аналіз клініко-епідеміологічних і лабораторних показників свідчить про тяжкий перебіг COVID-19 у дітей під час третього спалаху порівняно з попередніми хвилями, а результати отриманих статистичних розрахунків є підтвердженням цих характеристик. У більшості випадків у госпіталізованих дітей ідентифіковано штами SARS-CoV-2, які відповідали циркулюючим варіантам у відповідний період.

У дослідженні проведено поділ пацієнтів за віковими категоріями і зроблено акцент на клінічну характеристику захворювання в період кожного спалаху. За результатами дослідження встановлено, що під час першого спалаху COVID-19 переважала захворюваність у групі дітей віком 1–12 місяців, 1–5 років і підлітків із симптомами лихоманки (91,2%), загальної слабкості (88,2%), зниження апетиту (73,8%), кашлю (64,4%), риніту (40,9%) та болю в горлі (19,7%). Ускладнений перебіг спостерігався у 2,06% у вигляді дихальної недостатності I–II ступенів, тромбозу яремної вени, випадку мультисистемного запального синдрому та септичного шоку на фоні менінгококцемії. Отримані результати корелюють із даними британських дослідників, які порівнювали перебіг варіантів альфа та дельта в дітей різного віку. Дослідники також відзначали превалювання симптомів втоми, лихоманки, риніту та болю в горлі в дітей усіх вікових категорій та стверджували про легкий неускладнений перебіг у 81% випадків [7,18]. Окрім того, під час першої хвили ми спостерігали випадки діареї (7%) у дітей з COVID-19, що також співвідноситься з дослідженнями перебігу коронавірусної хвороби в дітей у Німеччині. За даними авторів,

у 8,4% пацієнтів спостерігався діарейний синдром [5].

Життєздатність будь-якого вірусу полягає в схильності до мутації, це призводить до збільшення контагіозності, патогенності та інтенсивності поширення. Не є винятком і коронавірус. Першим досліджуваним ідентифікованим штамом став варіант альфа, який був уперше виділений у Великій Британії в жовтні 2020 року та спричинив першу хвилю захворюваності. Під час вивчення цього штаму було ідентифіковано 17 мутацій та підтверджено високий рівень контагіозності [15].

На наступну хвилю захворювання припали варіанти бета та гамма. Південноафриканський варіант бета, вперше виявлений у травні 2020 року, поширився у 121 країну. Варіант гамма поширився у 108 країн, почавши поширення з Бразилії на початку жовтня 2020 року. У нашому дослідженні під час другого спалаху спостерігалася вища частота захворюваності серед дітей віком 1–5 років (41% проти 26,2% під час першої хвилі) та практично вдвічі зменшилася частка пацієнтів віком від 10 років (15,8% проти 24,7%). Також відмічалось збільшення кількості ускладнених випадків (9,5% проти 2,06% попереднього спалаху) з переважанням тяжких форм дихальної недостатності. Клінічна картина характеризувалася зростанням частоти лихоманки (97,9% проти 91,2% під час першого спалаху), слабкості (97,3% проти 88,2%), зниження апетиту (97,3% проти 88,2%), головного болю (16,8% проти 5,8%), риніту (73,2% проти 40,9%), болю в горлі (27,9% проти 19,7%) та задишки (6,3% проти 3,8%). Окрім того, частіше виявлялися скарги на біль у животі (7,3% проти 3,8%) та діарею (8,4% проти 7,1%). Аналізуючи захворюваність серед дітей у даний період із даних літератури, дослідники також вказували на прогресивне підвищення захворюваності серед пацієнтів молодшого віку та з наявною супутньою патологією [11]. Хворі частіше потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії та скаржилися на задишку, кашель і респіраторний дистрес-синдром [10–12]. Ця тенденція може бути обумовлена більшою схильністю до вірусного навантаження варіантів бета та гамма порівняно з попереднім штамом. Вчені також стверджують, що лінія варіанта гамма продемонструвала в 2,2 раза вищу трансмісивність з однаковою здатністю інфікувати людей незалежно від віку [9].

Наступний спалах захворювання відбувався у зв'язку зі стрімким поширенням варіанта дельта, що став причиною понад 3 млн випадків COVID-19. Результати нашої роботи вказують на підвищення кількості педіатричних хворих із тяжкими формами (22,9% проти 2,06% та 9,5% попередніх спалахів) і супутніми патологіями (16,3% проти 5% та 14,7%) у період третього спалаху, що відповідав циркуляції варіанта дельта. Ускладнені випадки, за нашими спостереженнями, характеризувалися зростанням частоти дихальної недостатності (21,8% проти 1,2% та 8,4%) і неврологічних проявів (1,2% проти 0,5% під час другого спалаху) у вигляді енцефалічної реакції, судомного синдрому та нейропатій. У клінічній картині ми фіксували зростання загальноінтоксикаційних симптомів (лихоманка, зниження апетиту, загальна слабкість порівняно з першою хвилею), респіраторних симптомів (риніту, кашлю та задишки) і симптомів діареї та болю в животі. Отримані результати корелюють із даними літератури, які виявили прогресивне збільшення кількості госпіталізацій серед дітей молодшого віку та з наявною супутньою патологією (цукровим діабетом, ожирінням, артеріальною гіпертензією, бронхіальною астмою, імуносупресивними станами, онкологією та хронічними захворюваннями нирок) протягом останніх спалахів порівняно з початком епідемії [2,8].

Підсумовуючи вищезазначене, вивчення та виявлення штамів коронавірусу є дуже важливим як з медичної, так і з епідеміологічної точки зору. Зокрема, ідентифікація конкретного варіанта сприятиме прийняттю відповідної стратегії лікування та медико-санітарних заходів. Оскільки мутації збільшують здатність вірусу до поширення, у кожного наступного варіанта відзначається вища контагіозність, ніж у попередника. Це впливає і на тяжкість перебігу захворювання. Тому розуміння особливостей кожного спалаху та ідентифікація варіантів SARS-CoV-2 може допомогти спрогнозувати наслідки захворювання та вжити заходів для запобігання ймовірних несприятливих наслідків.

У наведеному дослідженні третя хвиля захворюваності COVID-19 характеризувалася тяжчим перебігом і вищою частотою ускладнених випадків. Серед госпіталізованих пацієнтів дитячого віку прогресивно збільшилася частка хворих із супутніми за-

хворюваннями. Частота виявлення змін при рентгенографії в динаміці зменшувалася та характеризувалася інтерстиціальним запаленням, вогнищевими змінами та посиленням бронхіального малюнка.

Збільшення під час третьої хвили кількості пацієнтів із тяжкими формами захворювання супроводжувалося зростанням частоти призначення антибактеріальних препаратів, інгаляційних бронхолітичних засобів і кортикостероїдів.

І хоча дослідження мало низку обмежень (носило ретроспективний характер, не місти-

ло інформації про дітей, які перебували на амбулаторному або позагоспітальному лікуванні, дані пацієнтів проаналізовані лише на базі одного центру), проте отримані попередні результати є невід'ємною складовою для подальшого вивчення та кращого розуміння тенденцій епідемічного процесу в педіатричній практиці.

*Робота проводилася за рахунок ресурсів авторів проекту.*

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. medRxiv. doi: 10.1101/2021.05.22.21257658.
- Irfan O, Muttalib F, Tang K et al (2021). Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2021.
- Lewis T. (2021). How Dangerous Is the Delta Variant, and Will It Cause a COVID Surge in the U.S.? Scientific American. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/how-dangerous-is-the-delta-variant-and-will-it-cause-a-covid-surge-in-the-u-s/>.
- Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Lu J. (2021). Viral infection and transmission in a large well-traced outbreak caused by the Delta SARS-CoV-2 variant. Nature Communications. 13: 460.
- Meyer M, Holfter A, Ruebsteck E, Gruell H, Dewald F, Koerner RW, Klein F, Lehmann C, Huenseler C, Weber LT. (2021). The Alpha Variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 in Children: First Experience from 3544 Nucleic Acid Amplification Tests in a Cohort of Children in Germany. Viruses. 13 (8): 1600. doi: 10.3390/v13081600.
- Ministry of Health of Ukraine. (2022). URL: <https://moz.gov.ua/koronavirus-2019-ncov>
- Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Chen LC, Deng J. (2021). Illness characteristics of COVID-19 in children infected with the SARS-CoV-2 Delta variant. medRxiv. doi: 10.1101/2021.10.06.21264467.
- Murillo-Zamor E, Trujillo X, Huerta M, Ríos-Silva M, Baltazar-Rodríguez LM, Guzmán-Esquível J, Benites-Godínez V, Ortega-Ramírez AD, Mendoza-Cano O. (2022). Decreased risk of COVID-19 pneumonia in children and adolescents during the Delta variant emergence. Public Health. 204: 9–11. doi: 10.1016/j.puhe.2021.12.017.
- Naveca F, Nascimento V, Souza V et al. (2021). COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P.1. PREPRINT (Version 1). doi: 10.21203/rs.3.rs-275494/v1.
- Oliveira EA, Simões e Silva AC, Oliveira LMC et al. (2022). Comparison of the First and Second Waves of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Children and Adolescents in a Middle-Income Country: Clinical Impact Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Gamma Lineage. The Journal of Pediatrics. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.01.001.
- Pokhilko VI, Chernyavska Yul, Rossokha ZI, Medvedeva NL, Popova OF. (2021). Clinical case of severe coronavirus infection in a 6-month-old child. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 77–81. [Похилько ВІ, Чернявська ЮІ, Россоха ЗІ, Медведєва НЛ, Попова ОФ. (2021). Клінічний випадок тяжкої коронавірусної інфекції в дитини 6-місячного віку. Сучасна педіатрія. Україна. 5(117): 77–81.] doi 10.15574/SP.2021.117.77.
- Pohorila YeYe. (2021). Clinical case of SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(119):51–54. [Погоріла ЄЄ. (2021). Клінічний випадок мультисистемного запального синдрому, асоційованого із SARS-CoV-2. Сучасна педіатрія. Україна. 7(119): 51–54.] doi 10.15574/SP.2021.119.51.
- Sheikh A, Menamin J, Taylor B, Robertson C. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. Correspondence. 397 (10293): 2461–2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1.
- Sushmi D. (2021). Covid second wave in India: Percentage of young infected in second wave same, but more serious. The Times of India. URL: <https://timesofindia.indiatimes.com/india/covid-19-percentage-of-young-infected-in-second-wave-same-but-more-serious/articleshow/82153956.cms>.
- Wise J. (2020). Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. BMJ: 371 doi: 10.1136/bmj.m4857.
- World Health Organisation. (2022). WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data. URL: <https://covid19.who.int/>.
- World Health Organization. (2022). Statement on Omicron sublineage BA. 2. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>.
- Wu Z, McGoogan JM. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA.

### Відомості про авторів:

**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. <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>.

**Серякова Ірина Юрївна** — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>.

**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. <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>.

**Камінська Тетяна Миколаївна** — д.мед.н., проф., директор КНП «КМДКІЛ». Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-00-87. <https://orcid.org/0000-0002-7844-4483>

Стаття надійшла до редакції 17.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

УДК 616.98:578.828ВІЛ:[616.63:577.112.82]-07-053.2

**Т.П. Борисова, З.С. Аллахвердієва**

## Альбумінурія та ВІЛ-інфекція в педіатричних пацієнтів

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.124.15

**For citation:** Borysova TP, Allakhvierdiyeva ZS. (2022). Albuminuria and HIV-infection in pediatric patients. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.124.15.

ВІЛ-інфекція підвищує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Діагностика на ранній стадії ВІЛ-асоційованої патології нирок у дітей набуває особливої важливості, враховуючи поширеність цієї патології. Визначення концентрації альбуміну та креатиніну в разовій порції сечі з подальшим розрахунком співвідношення альбумін/креатинін (САК) використовують для ранньої діагностики та оцінки прогресування ХХН.

**Мета** — вивчити частоту та фактори ризику альбумінурії в дітей з ВІЛ-інфекцією залежно від стадії захворювання, імуносупресії, вірусного навантаження.

**Матеріали та методи.** Обстежено 73 дітей із ВІЛ-інфекцією. Альбумін досліджено в зразку ранкової сечі двічі (на першому та третьому місяцях дослідження) за допомогою аналізаторів «Beckman Coulter» серії AU 480. Альбумінурію оцінено за співвідношенням альбумін/креатинін (САК). Критерієм помірно підвищеного рівня альбумінурії прийнято показник САК  $\geq 3$  мг/ммоль при обох вимірах і трактовано як наявність мікроальбумінурії (МАУ).

**Результати.** Стійке підвищення САК відмічалось у 19 (26,0%) пацієнтів. Вплив стадії ВІЛ-інфекції на рівень альбумінурії не встановлений. Неістотна ІС різко знижувала шанси МАУ — OR=0,019 (CI: 0,002–0,159), наявність дуже тяжкої стадії ІС суттєво їх підвищувала — OR=18,89 (CI: 4,33–82,32). Спостерігалася виражена зворотна кореляція між показником САК і кількістю CD4+, як абсолютною ( $p=-0,51$ ;  $p<0,001$ ), так і відносною ( $p=-0,53$ ;  $p<0,001$ ). На тлі вірусного навантаження середнє САК було вище вдвічі, а відсоток МАУ — вдев'ятеро. У разі норми вірусного навантаження шанси помірно підвищеної альбумінурії значно знижувалися — OR=0,048 (CI: 0,012–0,194). Найвищі показники САК спостерігалися в дітей з вірусним навантаженням більшим за 100 тис. копій РНК/мл, серед цих пацієнтів у ¼ випадків була констатована МАУ. Високе вірусне навантаження на півтора порядку збільшувало ризики МАУ — OR=15,30 (CI: 3,51–66,68). Підвищене САК реєструвалося у 3,6 раза частіше серед дітей з прогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції порівняно з іншими пацієнтами (OR=14,13; CI: 1,47–136,12;  $p<0,02$ ).

**Висновки.** Понад чверть дітей із ВІЛ-інфекцією мають помірно підвищену альбумінурію. Ниркова дисфункція в дітей з ВІЛ-інфекцією за даними вивчення альбумінурії найтісніше асоційована з дуже тяжкою стадією імуносупресії, вірусним навантаженням РНК ВІЛ  $>100000$  копій/мл і прогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, діти, альбумінурія, фактори ризику.

### Albuminuria and HIV-infection in pediatric patients

**T.P. Borysova, Z.S. Allakhvierdiyeva**

Dnipro State Medical University, Ukraine

HIV infection increases the risk of developing chronic kidney disease (CKD). Diagnosis at an early stage of HIV associated kidney disease in children is of particular importance, given its prevalence. Determination of the concentration of albumin and creatinine in a single portion of urine, followed by the calculation of the albumin/creatinine ratio (ACR) is used for early diagnosis and assessment of the progression of CKD.

**Purpose** — to study the frequency and risk factors of albuminuria in children with HIV infection, depending on the stage of the disease, immunosuppression, and viral load.

**Materials and methods.** 73 children with HIV infection were examined. Albumin was analyzed in the morning urine sample twice (during the first and third months of observation) using a Beckman Coulter AU 480 series analyzer. Albuminuria was assessed by ACR. The criterion for a moderately elevated level of albuminuria was considered as ACR  $\geq 3$  mg/mmol in both measurements and was interpreted as the presence of microalbuminuria (MAU).

**Results.** A steady increase in ACR was noted in 19 (26.0%) patients. The influence of the stage of HIV-infection on the level of albuminuria has not been established. Non-significant immunosuppression (IS) sharply reduced the chances of MAU — OR=0.019 (CI: 0.002–0.159), the presence of a very severe stage of IS significantly increased them — OR=18.89 (CI: 4.33–82.32). There was a pronounced inverse correlation between the ACR and the CD4+ count, both absolute ( $p=-0.51$ ;  $p<0.001$ ) and relative ( $p=-0.53$ ;  $p<0.001$ ). It was found that against the background of viral load, the average ACR was twice as high, and the percentage of MAU was nine times higher. In the case of normal viral overload, the chances of moderately elevated albuminuria were significantly reduced — OR=0.048 (CI: 0.012–0.194). The highest rates of ACR were observed in children with a viral load of more than 100,000 copies of RNA/ml, among these patients, MAU was stated in ¼ of cases. A high viral load increased the risks of MAU by one and a half orders of magnitude — OR=15.30 (CI: 3.51–66.68). Elevated ACR was recorded 3.6 times more often in children with progressive HIV-infection than in other patients (OR=14.13; CI: 1.47–136.12;  $p<0.02$ ).

**Conclusions.** More than a quarter of children with HIV-infection have moderately elevated albuminuria. Renal dysfunction in children with HIV infection has been most closely associated with very severe immunosuppression, RNA HIV viral load  $>100,000$  copies/ml, and progressive course of HIV-infection, as evidenced by albuminuria studies.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was adopted by the Local Ethics Committee of the institution specified in the work. The informed consent of the parents or guardians of the children was obtained for the study. The authors declare no conflict of interest.

**Key words:** HIV infection, children, albuminuria, risk factors



## Вступ

Інфекція, спричинена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), у дітей уперше описана 40 років тому, невдовзі після реєстрування перших її випадків у дорослих. Спостерігається загрозлива епідемічна ситуація щодо цього захворювання зі збільшенням кількості ВІЛ-інфікованих, у тому числі дітей. Так, за оцінками UNAIDS, у 2020 р. у світі налічувалося близько 1,7 млн ВІЛ-інфікованих дітей віком до 14 років [3,21], до того ж багато ВІЛ-інфікованих дітей показують вищий відсоток виснажених і старіючих клітин, що в кінцевому підсумку визначає розвиток клінічних проявів і коморбідних захворювань [3–5]. Низкою досліджень доведено, що ВІЛ-інфекція підвищує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), особливо в разі ниркової токсичності високоактивної ретровірусної терапії (ВААРТ) [11,15,16,18,20]. Існуючі епідеміологічні дані щодо ВІЛ-асоційованої ХХН у дітей є досить суперечливими. За даними [2,12], її поширеність сягає 48–50%, а за іншими джерелами [8,9,14], – 9–12%. Клінічні особливості ХХН у дітей з ВІЛ-інфекцією варіюють від безсимптомної мікроальбумінурії (МАУ) до явної нефропатії [1,2,8–10,12,14]. Відсутність специфічних ознак може маскувати ураження нирок [24], унаслідок чого може бути втрачений найбільш сприятливий момент для нефропротективного лікування таких пацієнтів.

Враховуючи те, що медичні заходи, спрямовані на уповільнення прогресування ХХН та запобігання її тяжких наслідків, украй обмежені [23,26], діагностика на ранній стадії ВІЛ-асоційованої патології нирок у дітей набуває особливої важливості. Визначення концентрації альбуміну та креатиніну в разовій порції сечі з подальшим розрахунком співвідношення альбумін/креатинін (САК) застосовують для ранньої діагностики та оцінки прогресування ХХН. Враховуючи високу інформативність і легкість виконання аналізу САК, на сьогодні його рекомендують як основний скринінговий тест на альбумінурію [7,22].

**Мета** дослідження – вивчити частоту та фактори ризику альбумінурії в дітей з ВІЛ-інфекцією залежно від стадії захворювання, імуносупресії, вірусного навантаження.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, когортне, проспективне дослідження в 2019–2021 рр. на базі інфекційно-боксового відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом.

Критерії залучення: діти зі встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, інформована згода батьків на участь у дослідженні. Критерії вилучення: вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих захворювань сечової системи.

Під час встановлення ВІЛ-інфекції взято до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у тому числі визначення вмісту CD4+ Т-лімфоцитів). Для оцінки CD4+ Т-лімфоцитів використано метод проточної цитофлюорометрії, вірусного навантаження – визначення РНК ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції. Діагноз ВІЛ-інфекції встановлено відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я [25]. Протягом дослідження стадію імуносупресії (ІС) оцінено згідно з Протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям «ВІЛ-інфекція» [17].

До дослідження залучено 73 дітей із ВІЛ-інфекцією віком від 1,4 до 16 років (у середньому –  $9,5 \pm 4,72$ ). Хлопчики зустрічалися значуще частіше, ніж дівчатка – 44 (60,3%) проти 29 (39,7%),  $p < 0,02$ . ВІЛ-інфекцію в середньому виявлено у віці  $4,7 \pm 4,35$  (3,5; 0,6–7,6) року, у 31 (42,5%) випадках – унаслідок перинатального контакту, у 29 (39,7%) – за клінічними показаннями, у 13 (17,8%) – за епідемічними показаннями.

Розподіл хворих за стадіями ВІЛ-інфекції: II клінічна стадія діагностована в 16 (21,9%) дітей; III стадія – у 36 (49,3%); IV стадія – у 21 (28,8%). Імунна супресія констатована в 32 (43,8%) пацієнтів: помірна – у 9 (12,3%); тяжка – у 10 (13,7%); дуже тяжка – у 13 (17,8%). РНК ВІЛ виявлені в плазмі 27 (37,0%) пацієнтів. Прогресуючий перебіг ВІЛ-інфекції відмічений у 5 (6,8%) випадках.

Тривалість високоактивної антиретровірусної терапії становила  $4,76 \pm 4,031$  (3,7; 1,65–8) року. Усі діти отримували два

препарати нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, 43 (58,9%) — у комплексі з інгібітором протеази, 30 (41,1%) — у комплексі з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. Прихильність до терапії була порушена в 16 (21,9%) пацієнтів.

На момент дослідження проаналізовано анамнестичні дані, проведено клінічне обстеження, загальноклінічні (аналіз крові та сечі), біохімічні (сироватковий креатинін), інструментальні (ультразвукове дослідження нирок та сечового міхура) методи. Для встановлення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації застосовано оригінальну формулу Schwartz із використанням сироваткового креатиніну.

Альбумін досліджено в зразку ранкової сечі двічі (на першому та третьому місяцях дослідження) за допомогою аналізатора «Beckman Coulter» серії «AU 480». Альбумінурію оцінено за САК. Критерієм помірно підвищеного рівня альбумінурії прийнято показник САК  $\geq 3$  мг/ммоль при обох вимірах і трактовано як наявність МАУ [13].

Статистичний аналіз результатів проведено на базі пакету «Statistica 6.1». Описову статистику кількісних змінних представлено як середнє значення (M), стандартне відхилення (s), медіану (Me) і міжквартильний інтервал ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Номінальні дані досліджено з використанням  $\chi^2$ -критерію або точного критерію Фішера, коефіцієнта сполученості (C) та відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (CI). Для аналізу кількісних даних застосовано критерій Манна–Уїтні, критерій Вілкоксона для зв'язаних показників та кореляційний аналіз за Спірменом.

### Результати дослідження та їх обговорення

Стандартне нефрологічне обстеження виявило патологічні зміни в поодиноких обстежених пацієнтів. Тільки в 4 (5,5%) хворих відмічалася протеїнурія в загальному аналізі сечі. Швидкість клубочкової фільтрації в середньому становила  $105,5 \pm 13,86$  (101,6; 94,9–113,5) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, вища за норму — у 6 (8,2%) випадках, нижча за норму — у 4 (5,5%). Підвищений артеріальний тиск спостерігався в 7 (9,6%) дітей.

Згідно з першим дослідженням сечі в дітей з ВІЛ-інфекцією, середній рівень САК становив  $3,65 \pm 2,548$  (2,95; 2,27–4,01) мг/ммоль, згідно з другим, —  $3,84 \pm 2,675$  (2,87; 2,39–

4,59) мг/ммоль, значущої розбіжності між цими даними не виявлено ( $p > 0,05$ ). Стійке підвищення САК відмічалось у 19 (26,0%) пацієнтів. Спостерігалася широка дисперсія САК, як загалом, так і у сформованих за різними аспектами ВІЛ вибірках (табл. 1), максимальна дисперсія була пов'язана з дуже тяжкою ІС та вірусним навантаженням, зонайбільше, коли воно  $> 100000$  копій РНК/мл. Жодна вибірка, наведена в таблиці, не мала значущої динаміки САК ( $p > 0,05$ ).

Вивчення даних залежно від стадії ВІЛ-інфекції показало значуще підвищення САК при першому обстеженні на тлі III–IV стадії захворювання відносно II стадії, але тенденція не мала стійкого характеру — під час другого обстеження не знайдено статистичної розбіжності (табл.). До того ж при зіставленні частоти МАУ у вибірці II стадії р-критерій був дещо вищим за рівень значущості і в разі III стадії ( $p < 0,06$ ), і в разі IV стадії ( $p < 0,06$ ), інакше кажучи, прийняття гіпотези щодо впливу стадії ВІЛ-інфекції на рівень альбумінурії не є виправданим. Цей висновок додатково підтверджений нижченаведеною статистикою. Відсоток пацієнтів із МАУ на тлі II стадії був у п'ятеро нижчим ( $p < 0,04$ ), ніж в об'єднаній вибірці III–IV стадії ВІЛ-інфекції (рис.), проте СІ відношення шансів перекивав одиницю (OR=0,14; CI: 0,02–1,18), що з точки зору статистики унеможливує прийняття гіпотези щодо зниження ризику МАУ в пацієнтів з II стадією ВІЛ-інфекції.

Дослідження варіабельності альбумінурії залежно від стадії ІС показало більш чітку картину. Високі рівні САК і МАУ вкрай рідко поєднувалися з незначними проявами ІС і найчастіше асоціювалися з її дуже тяжкою стадією (табл.). Показник САК у вибірках неістотної та помірної ІС не мав вагомої розбіжності, але МАУ при помірній ІС спостерігалася значуще частіше. Оцінка альбумінурії в дітей з тяжкою стадією ІС суттєво не відрізнялася від групи з помірною ІС. Вибірка дуже тяжкої ІС, незважаючи на високі рівні САК і МАУ, мала статистичну різницю тільки з вибіркою з неістотною ІС, інші розбіжності спостерігалися лише на рівні тенденції (табл.).

Неістотна ІС різко знижувала шанси МАУ — OR=0,019 (CI: 0,002–0,159), наявність дуже тяжкої стадії ІС суттєво їх підвищувала — OR=18,89 (CI: 4,33–82,32). Саме найтяжча ІС у нашому дослідженні спричиняла макси-

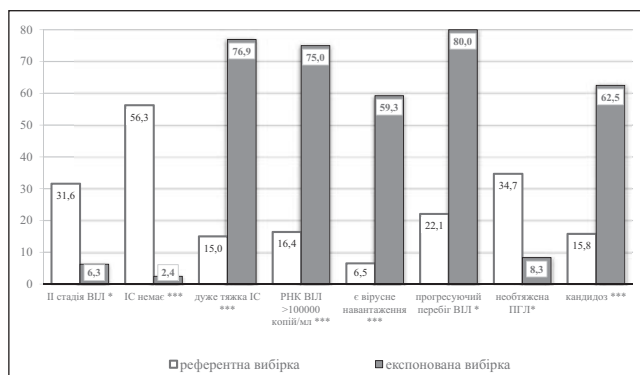
Таблиця

**Показники альбумінурії в дітей з ВІЛ-інфекцією залежно від стадії захворювання, стадії імуносупресії, вірусного навантаження**

Вибірка	Співвідношення альбумін/креатинін сечі, M±s (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) мг/ммоль		МАУ, (%)
	I обстеження	II обстеження	
<b>Від стадії ВІЛ</b>			
II стадія, n=16	2,48±1,064 (2,37; 1,71-2,92)	2,90±1,114 (2,87; 2,12-3,35)	1 (6,3%)
III стадія, n=36	3,95±2,657 (2,96; 2,25-5,13)	4,48±3,361 (2,93; 2,43-5,36)	11 (30,6%)
IV стадія, n=21	4,03±2,959 (2,99; 2,79-4,70)	3,46±1,858 (2,99; 2,10-4,31)	7 (33,3%)
ρ II стадія — III стадія	<0,03	>0,05	>0,05
ρ II стадія — IV стадія	<0,003	>0,05	>0,05
ρ III стадія — IV стадія	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Від стадії імуносупресії</b>			
неістотна, n=41	2,71±1,264 (2,68; 1,80-2,97)	2,74±0,947 (2,78; 2,09-2,93)	1 (2,4%)
помірна, n=9	4,18±2,943 (2,76; 2,19-6,05)	4,00±2,363 (3,33; 1,82-6,23)	4 (44,4%)
тяжка, n=10	3,82±1,093 (3,63; 2,93-4,77)	5,01±2,612 (4,91; 2,55-6,79)	4 (40,0%)
дуже тяжка, n=13	6,12±4,134 (4,41; 3,26-8,22)	6,31±4,378 (4,59; 3,11-9,88)	10 (76,9%)
ρ неістотна — помірна	>0,05	>0,05	<0,003
ρ неістотна — тяжка	<0,005	<0,01	<0,004
ρ неістотна — дуже тяжка	<0,001	<0,001	<0,001
ρ помірна — тяжка	>0,05	>0,05	>0,05
ρ помірна — дуже тяжка	>0,05	>0,05	>0,05
ρ тяжка — дуже тяжка	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Від вірусного навантаження</b>			
вірусна супресія, n=46	2,81±1,448 (2,58; 1,89-2,97)	2,83±1,205 (2,79; 2,02-2,98)	3 (6,5%)
вірусне навантаження ε, n=27	5,09±3,31 (3,80; 2,95-5,73)	5,56±3,528 (4,59; 2,86-7,60)	16 (59,3%)
ρ	<0,001	<0,001	<0,001
РНК ВІЛ ≤ 100000 копій/мл, n=61	3,12±1,662 (2,81; 2,12-3,63)	3,34±1,797 (2,82; 2,20-3,95)	10 (16,4%)
РНК ВІЛ > 100000 копій/мл, n=12	6,36±4,222 (4,78; 3,30-9,16)	6,37±4,568 (4,15; 2,98-11,01)	9 (75,0%)
ρ	<0,001	<0,009	<0,001

мальні ризики МАУ серед усіх значущих факторів альбумінурії (рис.).

Крім цього, спостерігалася виражена зворотна кореляція між показником САК і кількістю CD4+, як абсолютною (ρ=-0,51; p<0,001), так і відносною (ρ=-0,53; p<0,001).



**Примітки:** 1. вибірка експонована — та, що перебувала під впливом указанного фактора; референтна — дія цього фактора була відсутня. 2. \*, \*\*, \*\*\* — значуща відмінність частоти МАУ в експонованій вибірці від рівня в референтній вибірці відповідно p<0,05, p<0,01 і p<0,001 (застосовували χ<sup>2</sup>-критерій або точний критерій Фішера).

**Рис.** Розподіл частоти виявлення мікроальбумінурії в дітей з ВІЛ залежно від клінічних особливостей захворювання, %

Порівняльна оцінка пацієнтів із вірусним навантаженням і пацієнтів із вірусною супресією теж виявила прямий вплив перебігу ВІЛ-інфекції на рівень альбумінурії (табл.): на тлі вірусного навантаження середнє САК було вищим удвічі, а відсоток МАУ — удев'ятеро. У разі норми вірусного навантаження шанси підвищеної альбумінурії значно знижувалися — OR=0,048 (CI: 0,012-0,194). Найвищі показники САК спостерігалися в дітей з вірусним навантаженням >100000 копій РНК/мл, серед цих пацієнтів у 3/4 випадків констатовано МАУ (табл.). Високе вірусне навантаження на півтора порядку підвищувало ризики МАУ — OR=15,30 (CI: 3,51-66,68).

Подальше вивчення предикторів МАУ показало (рис.), що підвищене САК реєструвалося у 3,6 раза частіше серед дітей з прогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції порівняно з іншими пацієнтами (OR=14,13; CI: 1,47-136,12; p<0,02), і вчетверо частіше на тлі кандидозної інфекції, ніж у пацієнтів без кандидозу (OR=8,89; CI: 2,58-30,64; p<0,001).

А наявність серед клінічних проявів ВІЛ-інфекції на момент поточного обстеження тільки персистуючої генералізованої лімфаденопатії ушестеро знижувало ризик МАУ (OR=0,17; CI: 0,04–0,82; p<0,02).

На тлі артеріальної гіпертензії МАУ спостерігався у 2 (28,6%) дітей, у разі нормального артеріального тиску – у 17 (25,8%), p>0,05. Знижена і нормальна швидкість клубочкової фільтрації супроводжувалася МАУ – відповідно у 3 (33,3%) і 17 (25,4%) випадках, p>0,05.

За даними стандартного нефрологічного обстеження, патологічні зміни у ВІЛ-інфікованих дітей виявляються в поодиноких випадках. При цьому понад чверть пацієнтів нашого дослідження мали підвищену альбумінурію, що найближче збігається з даними I.K. Mosten та співавт. [19], згідно з якими, поширеність МАУ у ВІЛ-інфікованих дітей становить 28,8%. У переважній більшості обстежених нами дітей швидкість клубочкової фільтрації була в нормі і жодним чином не корелювала з альбумінурією, аналогічні висновки отримані і в інших дослідженнях [2,6,8,12].

Максимальна частота МАУ відмічалася в дітей з прогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції, дуже тяжкою ІС, що демонструє ґрунтовне залучення ВІЛ-інфекції в ниркову дисфункцію. Але відсутність значущого зв'язку стадії ВІЛ-інфекції і альбумінурії, що, втім, дещо суперечить даним Gupta G. та співавт. [9] щодо зростання ниркової дисфункції в разі III–IV стадії, та велика варіабельність САК у вибірці дуже тяжкої ІС вказували на досить складну структуру ВІЛ-ренальних взаємовідносин. Тому було додатково проаналізовано зв'язок альбумінурії з цілим спектром фонових факторів ВІЛ-інфекції. Проте ієрархізація отриманих OR показала, що перше місце в лінійці ризиків ниркової дисфункції в дітей з ВІЛ посідає дуже тяжка ІС, друге – вірусне

навантаження >100000 РНК ВІЛ копій/мл, третє – прогресуючий перебіг ВІЛ-інфекції.

Найбільше зменшували ризик МАУ неістотна ІС та вірусне навантаження РНК ВІЛ <40 копій/мл. Необтяжена ПГЛ також значуще знижувала шанси підвищеної альбумінурії.

Вочевидь, більшість наведених факторів тісно взаємопов'язані. Згідно з коефіцієнтам сполученості предикторів ниркової дисфункції, визначальним фактором дослідженого нами ВІЛ-ренального комплексу є вірусне навантаження РНК ВІЛ >100000 копій/мл – і кількість, і значущість кореляцій цього показника були найвищими.

Діагностика альбумінурії у ВІЛ-інфікованих дітей має стати рутинною частиною протоколу ведення ВІЛ-інфікованих дітей. Необхідні дослідження для оцінки її прогностичної значущості щодо прогресування ниркової патології, за підсумком яких можливе подальше інтервенційне дослідження, спрямоване на зниження рівня захворюваності ХХН.

### Висновки

У дітей з ВІЛ-інфекцією частота МАУ становила 26,0%, зниженої швидкості клубочкової фільтрації – 5,5%, артеріальної гіпертензії – 9,6%. Значущого зв'язку між цими показниками не виявлено.

Ниркова дисфункція в дітей з ВІЛ-інфекцією за даними вивчення альбумінурії найтісніше асоціювалася з дуже тяжкою стадією імуносупресії, вірусним навантаженням РНК ВІЛ >100000 копій/мл і прогресуючим перебігом ВІЛ інфекції.

Ядерним фактором негативних ВІЛ-ренальних взаємовідносин є вірусне навантаження РНК ВІЛ >100000 копій/мл.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**Джерела фінансування.** Робота виконана власним коштом.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bhimma R, Purswani MU, Kala U. (2013). Kidney disease in children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *J Int AIDS Soc.* 18; 16 (1): 18596. doi: 10.7448/IAS.16.1.18596.
2. Bk K, Tiwari S, Chhapola V, Debnath E, Seth A, Jain A. (2020). Brief Report: Subclinical Kidney Dysfunction in HIV-Infected Children: A Cross-Sectional Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 85 (4): 470–474. doi: 10.1097/QAI.0000000000002470.
3. Chiappini E, Bianconi M, Dalzini A et al. (2018). Accelerated aging in perinatally HIV-infected children: clinical manifestations and pathogenetic mechanisms. *Aging (Albany NY).* 10 (11): 3610–3625. doi: 10.18632/aging.101622.
4. Dalzini A, Ballin G, Dominguez-Rodriguez S et al. (2021). Size of HIV-1 reservoir is associated with telomere shortening and immunosenescence in early-treated European children with perinatally acquired HIV-1. *J Int AIDS Soc.* 24 (11): e25847. doi: 10.1002/jia2.25847.
5. Dalzini A, Petrara MR, Ballin G, Zanchetta M, Giaquinto C, De Rossi A. (2020). Biological Aging and Immune Senescence in Children with Perinatally Acquired HIV. *J Immunol Res.* 16: 8041616. doi: 10.1155/2020/8041616.
6. Deyà-Martínez A, Noguera-Julian A, Vila J et al. (2014). The role of albuminuria in the follow-up of HIV-infected pediatric

- patients. *Pediatr Nephrol.* 29 (9): 1561–1566. doi: 10.1007/s00467-014-2814-7.
7. Ellam TJ. (2011). Albumin:creatinine ratio--a flawed measure? The merits of estimated albuminuria reporting. *Nephron Clin Pract.* 118 (4): c324–30. doi: 10.1159/000323670.
  8. Frigati L, Mahtab S, Nourse P et al. (2019). Prevalence of risk factors for chronic kidney disease in South African youth with perinatally acquired HIV. *Pediatr Nephrol.* 34 (2): 313–318. doi: 10.1007/s00467-018-4080-6.
  9. Gupta G, Hemal A, Saha A, Kapoor K, Goyal P, Upadhyay AD. (2017). Proteinuria in HIV-infected Indian children. *Trop Doct.* 47 (3): 230–233. doi: 10.1177/0049475516668963.
  10. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. (2021). Epidemiology of pediatric chronic kidney disease / kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* doi: 10.1007/s00467-021-05145-1. PMID: 34091754.
  11. Heron JE, Norman SM, Yoo J et al. (2019). The prevalence and risk of non-infectious comorbidities in HIV-infected and non-HIV infected men attending general practice in Australia. *PLoS One.* 9; 14 (10): e0223224. doi: 10.1371/journal.pone.0223224.
  12. Kayange NM, Smart LR, Downs JA, Maskini M, Fitzgerald DW, Peck RN. (2015). The influence of HIV and schistosomiasis on renal function: a cross-sectional study among children at a hospital in Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis.* 22; 9 (1): e0003472. doi: 10.1371/journal.pntd.0003472.
  13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.* CKD Work Group. 3: 1–150. URL: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
  14. Leão FV, de Menezes Succi RC, Machado DM et al. (2016). Renal abnormalities in a cohort of HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 31 (5): 773–778. doi: 10.1007/s00467-015-3260-x.
  15. Louis M, Cottenet J, Salmon-Rousseau A et al. (2019). Prevalence and incidence of kidney diseases leading to hospital admission in people living with HIV in France: an observational nationwide study. *BMJ Open.* 9 (5): e029211. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029211.
  16. Mayer KH, Loo S, Crawford PM et al. (2018). Excess Clinical Comorbidity Among HIV-Infected Patients Accessing Primary Care in US Community Health Centers. *Public Health Rep.* 133 (1): 109–118. doi: 10.1177/0033354917748670.
  17. Ministry of Health of Ukraine. (2015). Unification of clinical Protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for children «HIV-infection». Order of the Ministry of Health of Ukraine, February 24 No. 92. [МОЗ України. (2015). Уніфікований клінічний Протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям «ВІЛ-інфекція». Наказ МОЗ України, 24 лютого 2015 року № 92]. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24344>.
  18. Moskaliuk VD, Andrushchak MO. (2016). HIV-infection and chronic kidney disease clinical and pathogenetic parallels. *Clinical and Experimental Pathology.* 15 (2; 56): 215–219. [Москалюк ВД, Андрущак МО. (2016). ВІЛ-інфекція та хронічна хвороба нирок: клініко-патогенетичні паралелі Клінічна та експериментальна патологія. 15 (2; 56): 215–219]. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/144958817.pdf>.
  19. Mosten IK, Hamel BC, Kinabo GD. (2015). Prevalence of persistent microalbuminuria and associated factors among HIV infected children attending a Tertiary Hospital in Northern Tanzania: a cross sectional, analytical study. *Pan Afr Med J.* 16 (20): 251. doi: 10.11604/pamj.2015.20.251.5429.
  20. Tadesse BT, Foster BA, Kabeta A et al. (2019). Hepatic and renal toxicity and associated factors among HIV-infected children on antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *HIV Med.* 20 (2): 147–156. doi: 10.1111/hiv.12693.
  21. UNAIDS. (2021). UNAIDS global AIDS update 2021. Geneva. URL: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>.
  22. Viazzi F, Leoncini G, Conti N et al. (2010). Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5 (6): 1099–1106. doi: 10.2215/CJN.07271009.
  23. Wang YN, Ma SX, Chen YY et al. (2019). Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets. *Clin Chim Acta.* 499: 54–63. doi: 10.1016/j.cca.2019.08.030.
  24. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 389 (10075): 1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
  25. World Health Organization. (2010). Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision. Geneva. PMID: 23741772.
  26. Yang C, Long J, Shi Y et al. (2022). Healthcare resource utilisation for chronic kidney disease and other major non-communicable chronic diseases in China: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 12 (1): e051888. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051888.

#### Відомості про авторів:

**Борисова Тамара Петрівна** — д.м.н., проф., проф. каф. педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>.

**Аллахвердієва Зейнаб Сахібовна** — асистент каф. педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0002-5701-154X>.

Стаття надійшла до редакції 04.02.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

УДК 616.211-002-053.2(477.53)

**Т.О. Крючко<sup>1</sup>, В.В. Щербак<sup>1</sup>, О.Я. Ткаченко<sup>1</sup>, Л.М. Бубир<sup>1</sup>, Т.М. Полич<sup>2</sup>**

## Характеристика особливостей клініко-діагностичних аспектів сезонного алергічного риніту в дітей Полтавського регіону

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, Україна<sup>2</sup>КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 21-27. doi 10.15574/SP.2022.124.21

**For citation:** Kryuchko TO, Shcherbak VV, Tkachenko OYa, Buby LM, Polych TM. (2022). Characteristics of clinical and diagnostic aspects of seasonal allergic rhinitis in children of Poltava region. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 21-27. doi 10.15574/SP.2022.124.21.

Високий рівень поширеності сезонного алергічного риніту (САР) серед дітей продовжує неухильно зростати. Проте відмічається не тільки збільшення частоти алергопатології як самостійної нозології, але й поєднання її з іншими atopічними захворюваннями. Слід зазначити, що коморбідність САР із бронхіальною астмою, алергічним кон'юнктивітом, atopічним дерматитом суттєво погіршують щоденну діяльність та якість життя дітей.

**Мета** — вивчити особливості перебігу САР у дітей на тлі супутніх захворювань залежно від віку пацієнта; проаналізувати структуру пилкової сенсibilізації з урахуванням ретроспективних результатів шкірного алерготестування.

**Матеріали та методи.** Для ретроспективного дослідження відібрано та проаналізовано 890 історій хвороб дітей із САР, віком 3–15 років, у період 2010–2020 рр. Критеріями залучення були позитивні шкірні алерготестування принаймні на один пилковий алерген у тестовій панелі. Під час аналізу пацієнтів поділено на три вікові групи: I — діти дошкільного віку (3–6 років); II — молодшого шкільного віку (7–10 років); III — середнього шкільного віку (11–15 років).

**Результати.** Встановлено, що коморбідність САР певним чином залежить від віку дитини. Так, серед дітей I групи найчастіше відмічається поєднання САР із рецидивним обструктивним бронхітом та atopічним дерматитом, тоді як у пацієнтів II та III групи — з алергічним кон'юнктивітом і бронхіальною астмою. Клінічна картина захворювання суттєво не залежить від віку хворого та характеризується середнім ступенем тяжкості алергічного риніту. Дослідження спектра сенсibilізації до пилоквіх алергенів показує достовірне переважування частки дітей з підвищеною чутливістю до алергену амброзії. Встановлено, що більш ніж у третини дітей дошкільного та молодшого шкільного віку також найчастіше спостерігається чутливість до полину та кукурудзи, тоді як в осіб середнього шкільного віку — до тимофіївки, костриці, полину, пажитниці та циклахени.

**Висновки.** Отже, проведене дослідження дало змогу встановити особливості клінічного перебігу, ступінь тяжкості, поєднання САР з іншими захворюваннями та виявити найбільш етіологічно значущі пилоквіх алергени, які є пріоритетними у виникненні САР у дітей Полтавського регіону.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, сезонний алергічний риніт, клініко-діагностичні особливості, спектр сенсibilізації.

### Characteristics of clinical and diagnostic aspects of seasonal allergic rhinitis in children of Poltava region

**T.O. Kryuchko<sup>1</sup>, V.V. Shcherbak<sup>1</sup>, O.Ya. Tkachenko<sup>1</sup>, L.M. Buby<sup>1</sup>, T.M. Polych<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Ukraine<sup>2</sup>Poltava Regional Children's Clinical Hospital of Poltava Regional Council, Ukraine

The high prevalence of seasonal allergic rhinitis (SAR) among children continues to rise steadily. However, there is not only an increase in the frequency of allergy, as an independent nosology, but also its combination with other atopіc diseases. It should be noted that the comorbidity of SAR with asthma, allergic conjunctivitis, atopіc dermatitis significantly impairs the daily activities and quality of children's life.

**Purpose** — to study the peculiarities of seasonal allergic rhinitis in children on the background of comorbidities depending on the age of the patient and to analyze the structure of pollen sensitization taking into account the retrospective results of skin allergy testing.

**Materials and methods.** For a retrospective study, 890 case histories of children with SAR aged 3–15 years from 2010 to 2020 were selected and analyzed. The inclusion criteria were children with positive skin allergy testing for at least one pollen allergen in the test panel. During the analysis, patients were divided into three age subgroups: preschool children (3–6 years), primary school age (7–10 years) and middle school age (11–15 years).

**Results.** Our results show that the comorbidity of SAR depended in some ways on the age of the child. Thus, among children of the first group the combination of SAR with recurrent obstructive bronchitis and atopіc dermatitis was mostly often registered, while in patients of the second and the third groups — with allergic conjunctivitis and asthma. It was also found that the clinical picture of the disease did not differ significantly from the patient's age and was characterized by moderate severity of allergic rhinitis. The study of the spectrum of sensitization to pollen allergens revealed a significant prevalence of children with hypersensitivity to ragweed allergen. It was found that more than a third of preschool and primary school children were also more likely to be sensitive to wormwood and corn, while middle school children — timothy, fescue, wormwood, ryegrass and cyclachaena.

**Conclusions.** Therefore, the study allowed to establish the features of the clinical course, severity, combination of SAR with other diseases and identify the most etiologically significant pollen allergens, which are a priority in the occurrence of seasonal allergic rhinitis in children of Poltava region.

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.

**Key words:** children; seasonal allergic rhinitis; clinical and diagnostic features; sensitization spectrum.

## Вступ

Протягом останніх років алергічні захворювання в дітей викликають значне занепокоєння серед науковців у зв'язку з неухильним зростанням частоти діагностованої алергопатології [15]. За результатами Всесвітньої організації алергії (World Allergy Organization), близько у 30–40% населення світу реєструється одна або декілька алергопатологій, а моносенсibiliзація і/або полісенсibiliзація виявляється в 40–50% дітей шкільного віку [7]. На підставі численних оглядів літератури, зростання поширеності сезонного алергічного риніту (САР) серед інших atopічних захворювань стало важливою проблемою громадського здоров'я в суспільстві, оскільки негативно впливає на якість життя хворих [3] і найчастіше проявляється порушенням сну, зниженням інтелектуальної діяльності, перешкоджає вільному спілкуванню з однолітками, що досить часто може бути причиною конфліктів та ізоляваності дитини [10].

Значний рівень поширеності цього захворювання серед дітей різних вікових груп підтверджений відповідними даними чисельних зарубіжних досліджень [6]. На жаль, в Україні немає широкомасштабних епідеміологічних досліджень щодо істинної поширеності САР серед дітей. Проте, за окремими даними вітчизняних науковців, поширеність алергічного риніту серед дітей Київської області становить 18,6% (О. Охотнікова), Харківської — 16,8% (В. Клименко), Вінницької області — 6,73% (С. Зайков), м. Запоріжжя — 28,7% (С. Недельська та ін.).

Актуальними залишаються підтвержені дані про високий відсоток поєднаної алергопатології в пацієнтів, які, крім основного діагнозу, мають підвищену ймовірність розвитку іншого алергічного захворювання [1]. Підтвердженням можуть бути послідовні трансформації однієї нозології в іншу, що є загальновідомою концепцією atopічного маршу, саме тому алергічний риніт є важливим фактором ризику розвитку бронхіальної астми. Коморбідна асоціація алергічних нозологій значно впливає на якість життя пацієнтів [5,8]. За даними деяких науковців, бронхіальна астма зустрічається у 40–50%, пацієнтів з алергічним ринітом, тоді як частота алергічного риніту у хворих із бронхіальною астмою

ще вища і становить 70–90% [17]. Поширеність супутніх алергічних захворювань серед дитячого й дорослого населення в Україні дотепер залишається недостатньо вивченою, що можна пояснити поліморфністю клінічних проявів хвороби і запізнілою діагностикою, особливо в пацієнтів дитячого віку. Через багатовекторність симптомів, стертість клінічної картини захворювання в практичних лікарів можуть виникати певні діагностичні труднощі у своєчасній валідації діагнозу, що призводить у подальшому до прогресування atopічної патології та несвоєчасного призначення лікування. При тяжкому перебігу досить часто в пацієнтів долучаються й інші симптоми, у вигляді сльозотечі, відчуття печіння в очах, припухлості та почервоіння повік, а в окремих випадках можуть виникати напади ядухи [9]. Слід зазначити, що алергічне запалення слизової оболонки носа досить часто маніфестує в дітей з гострими респіраторними захворюваннями і/або в поєднанні з ЛОР-патологією (синуситом, аденоїдитом, отитом) і впливає на терміни верифікації алергічного риніту [14].

**Мета** дослідження — вивчити особливості перебігу САР у дітей на тлі супутніх захворювань залежно від віку пацієнта; проаналізувати структуру пилкової сенсibiliзації з урахуванням ретроспективних результатів шкірного алерготестування.

## Матеріали та методи дослідження

Для ретроспективного клініко-статистичного аналізу відібрано 890 історій хвороб дітей (віком 3–15 років) з алергічним ринітом у період ремісії захворювання, яких обстежено в педіатричному відділенні № 2 (алергологічні ліжка) КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради» у період 2010–2020 рр. Критеріями залучення були САР із позитивним шкірним алерготестуванням принаймні на один пилковий алерген у тестовій панелі. Основними показниками, які підлягали обчисленню, були результати шкірного тестування й клінічні симптоми в період загострення захворювання. Пацієнтів поділено на три вікові групи: I — діти дошкільного віку (3–6 років); II — молодшого шкільного віку (7–10 років); III — середнього шкільного віку (11–15 років). Аналіз даних проведено в програмі «STATISTICA for Windows 10 Pro» непара-

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей із сезонним алергічним ринітом за віком і статтю

Розподіл обстежених за віком	Група спостереження, середній вік (M±m)					
	I (3–6 років) 5,15±0,17		II (7–10 років) 8,58±0,06		III (11–15 років) 12,85±0,06	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хлопчики	97	68,8	226	67,3	282	68,3
Дівчатка	44	31,2	110	32,7	131	31,7
Усього	141	100	336	100	413	100

Примітки: абс. — кількість; M — середнє арифметичне значення; m — середня похибка середнього арифметичного.

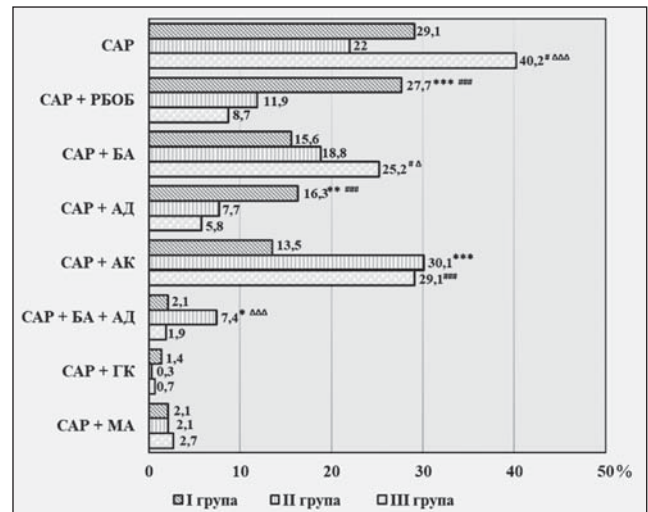
метричними методами статистики з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона, розбіжність показників прийнято статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективний аналіз виписних епікризів пацієнтів із САР показав, що серед 890 пацієнтів віком 3–15 років частка хлопчиків була в 2 рази вищою та становила 68,0% проти 32,0% дівчаток, що відповідає загальній гендерній структурі алергопатології. За місцем проживання статистично значуще вищою була частка осіб, які проживають у міських поселеннях, (81,8%) порівняно з сільськими жителями (18,2%). Отже, діти, які проживають у місті, майже в 5 разів частіше страждають на САР. Цей розподіл може свідчити про те, що сенсibilізація до пилку часто розглядається як модель для вивчення зв'язку між забрудненістю повітря і респіраторною алергопатологією. Кліматичні фактори й хімічні полютанти у вигляді підвищеної загазованості атмосфери, викидів промислового виробництва чинять безпосередній вплив на розвиток алергічних захворювань дихальних шляхів [12]. Слід зазначити, що отримані результати можуть бути пов'язані з несвоєчасною верифікацією цього захворювання через відсутність у сільській місцевості профільних спеціалістів, що унеможлиблює проведення алергологічних проб і відповідно утруднює встановлення діагнозу алергічного риніту й призначення протокольної терапії.

За даними таблиці 1, середній вік обстежених дітей становив  $10,00 \pm 0,10$  року, у I групі —  $5,15 \pm 0,17$  року, у II групі —  $8,58 \pm 0,06$  року, у III групі —  $12,85 \pm 0,06$  року. Серед пацієнтів



Примітки: \* — достовірність різниці між показниками I-ї та II-ї групи ( $p_1 < 0,05$ ); \*\* — ( $p_1 < 0,01$ ); # — достовірність різниці між показниками I-ї та III-ї груп ( $p_2 < 0,05$ ); ### — ( $p_2 < 0,01$ ); Δ — достовірність різниці між показниками II-ї та III-ї групи ( $p_3 < 0,05$ ); ΔΔΔ — ( $p_3 < 0,01$ );

Рис. 1. Частота поєднання сезонного алергічного риніту із супутньою патологією в обстежених дітей

із САР найбільша кількість випадків відмічалася у віковій групі 11–15 років, а найменша — у дітей віком 3–6 років.

За отриманими даними (рис. 1), найчастіше серед хворих на САР виявлялися такі супутні захворювання — бронхіальна астма, атопічний дерматит, алергічний кон'юнктивіт, рецидивний обструктивний бронхіт, гостра кропив'янка і медикаментозна алергія. У результаті виявлення в пацієнтів одночасно декількох захворювань проаналізовано та порівняно частоту поєднання супутньої алергопатології з САР серед дітей трьох вікових груп. Поєднання САР з іншими нозологіями в дітей дошкільного віку показало таке: перше місце за поширеністю посів рецидивний обструктивний бронхіт, друге — атопічний дерматит, третє і четверте — бронхіальна астма та алергічний кон'юнктивіт відповідно. Аналіз даних показав наявність поєднання САР і рецидивного обструктивного бронхіту майже в третини (27,7%) обстежених цієї вікової групи, що достовірно перевищувало відсоток показників аналогічної комбінації в інших вікових групах ( $p < 0,001$  для обох порівнянь).



Таблиця 2

**Поширеність провідних клінічних симптомів сезонного алергічного риніту в різних вікових групах дітей**

Симптом	Група спостереження		
	I (n=141) абс. (%)	II (n=336) абс. (%)	III (n=413) абс. (%)
Ринорея	47 (33,3)	151 (44,9)*	190 (46,0)##
Закладеність носа	134 (95,0)	323 (96,1)	398 (96,4)
Свербіж носа	38 (27,0)	117 (34,8)	145 (35,1)
Чхання	36 (25,5)	139 (41,4)**	156 (37,8)##
Кашель	80 (56,7)	177 (52,7)	199 (48,2)
Порушення нюху	6 (4,3)	17 (5,1)	26 (6,3)

Примітки: абс. — кількість; \* — достовірність показників порівняно між пацієнтами I та II груп,  $p_1 < 0,05$ ; \*\* —  $p_1 < 0,01$ ; ## — достовірність різниці між показниками I та III груп ( $p_2 < 0,01$ ).

Отримані результати підтверджуються даними як вітчизняних, так і зарубіжних авторів, адже часті бронхообструкції в цей період є вагомим фактором ризику реалізації бронхіальної астми [2,4]. Поєднання САР та atopічного дерматиту в дітей I групи також було статистично значущим ( $p < 0,001$ ) і більше ніж у 2 рази перевищувало результати II ( $\chi^2=16,72$ ) та майже у 3 рази — III ( $\chi^2=30,63$ ) групи. Отже, отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників щодо піку маніфестації atopічного дерматиту в цьому віковому періоді [18].

Слід зазначити, що майже третину (30,1% і 29,1%) хворих становили пацієнти з САР та супутнім алергічним кон'юнктивітом серед дітей II ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2=13,64$ ) і III груп ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2=12,76$ ) відповідно, що є статистично значущим порівняно з I групою. Серед дітей молодшого шкільного віку спостерігалася істотна розбіжність у поширеності поєданого перебігу САР із бронхіальною астмою та atopічним дерматитом порівняно з дітьми інших вікових груп — 7,4% проти 2,1% у I групі ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2=4,16$ ) та 7,4% проти 1,9% у респондентів III групи ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2=12,05$ ). Достовірно більша асоціація такої коморбідності у II групі хворих вкотре підтверджує етапність розвитку вікової еволюції atopічного маршу [11,13].

Слід зауважити, що в кожній четвертій (25,2%) дитини III вікової групи разом із САР реєструвалася бронхіальна астма ( $p < 0,05$ ), на противагу в дітей I та II груп (15,6% і 18,8% відповідно,  $p < 0,05$ ). Частково це можна пояснити тим, що саме серед дітей середнього шкільного віку, за статистичними даними, найчастіше діагностується бронхіальна астма. Крім того, значущим є превалювання частки ізольованого САР серед пацієнтів цієї вікової групи порівняно з обстеженими I групи —

40,2% проти 29,1% ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=5,08$ ), II групи дітей — 40,2% проти 22,0% ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2=27,26$ ). Отже, відмічається тенденція до зростання САР як самостійної нозології у старшому віці.

Симптоми алергічного риніту значно погіршують якість життя пацієнтів, що підтверджується багатьма дослідженнями у світі. За даними опитування в США, серед дітей з алергічним ринітом прояви захворювання значною мірою перешкоджали їх повсякденній діяльності, знижувався рівень навчання, що призводило до погіршення якості життя [16].

З аналізу клінічного перебігу САР (табл. 2) встановлено поширеність основних симптомів залежно від віку пацієнтів. Провідним симптомом серед усіх груп дітей була закладеність носа, яка реєструвалася в близько 95% випадків. Питома вага таких проявів, як ринорея та чхання, у II ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) і III вікових групах ( $p < 0,01$ ) суттєво перевищувала відсоток показників I групи, що, можливо, пов'язано з тенденцією до більш тяжкого перебігу захворювання. Слід зазначити, що в дітей з САР у поєднанні з бронхіальною астмою спостерігалися більш виражені симптоми захворювання, проте істотної розбіжності між поширеністю інших симптомів алергічного риніту серед обстежених груп залежно від віку не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Згідно з міжнародним погоджувальним документом «Алергічний риніт і його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Guidelines — 2020 Revision), класифікація алергічного риніту базується на тяжкості й частоті симптомів. Відомо, що тривалість і частота загострень алергічного захворювання залежить від контакту безпосередньо з алергеном, погодних умов, клімату, місце-

Таблиця 3

Ступінь тяжкості алергічного риніту в дітей залежно від віку

Ступінь тяжкості	Група спостереження		
	I (n=141) абс. (%)	II (n=336) абс. (%)	III (n=413) абс. (%)
Легкий	59 (41,8)*###	107 (31,8) <sup>Δ</sup>	98 (23,7)
Середньої тяжкості	69 (49,0)	171 (50,9)	258 (62,5)## <sup>ΔΔ</sup>
Тяжкий	13 (9,2)	58 (17,3)*	77 (18,6) <sup>#</sup>

Примітки: абс. — кількість; \* — достовірність різниці між показниками I та II груп ( $p_1 < 0,05$ ); # — достовірність різниці між показниками I та III груп ( $p_2 < 0,05$ ); ## — ( $p_2 < 0,01$ ); ### — ( $p_3 < 0,001$ ); <sup>Δ</sup> — достовірність різниці між показниками II та III груп ( $p_3 < 0,05$ ); <sup>ΔΔ</sup> — ( $p_3 < 0,01$ ).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика сенсibilізації до різних груп пилоквих алергенів у дітей із сезонним алергічним ринітом залежно від віку

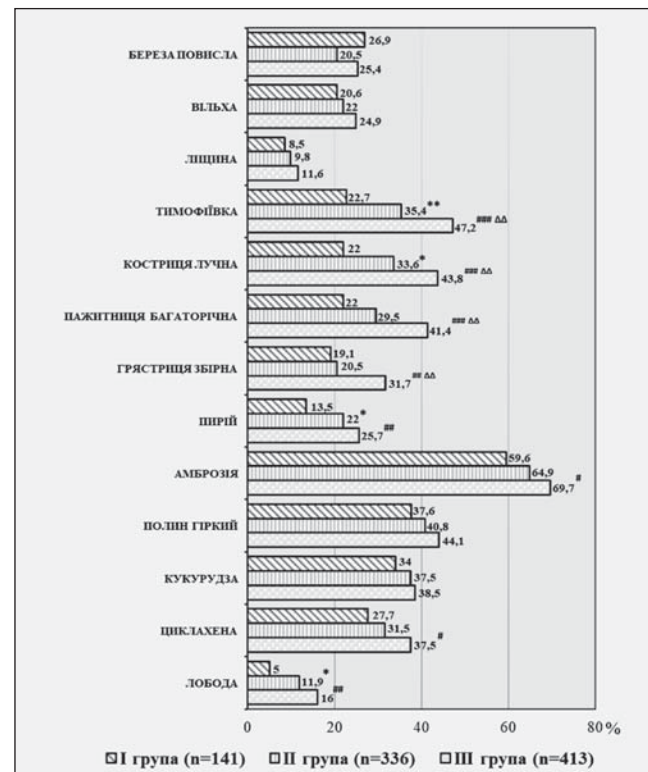
Сенсibilізація	Група спостереження		
	I (n=141) абс. (%)	II (n=336) абс. (%)	III (n=413) абс. (%)
До 1 групи алергенів	67 (47,5)###	128 (38,1) <sup>Δ</sup>	122 (29,5)
До 2 груп алергенів	47 (33,3)	131 (39,0)	169 (40,9)
До 3 груп алергенів	27 (19,1)	77 (22,9)	122 (29,5) <sup>#Δ</sup>
Дерева	49 (34,8)*	77 (22,9)	178 (43,1) <sup>ΔΔΔ</sup>
Злаки	71 (50,4)	205 (61,0)*	289 (70,0)### <sup>ΔΔ</sup>
Бур'яни	122 (86,5)	295 (87,8)	359 (86,9)

Примітки: абс. — кількість; \* — достовірність різниці між показниками I та II груп,  $p_1 < 0,05$ ; # — достовірність різниці між показниками I та III груп,  $p_2 < 0,05$ ; ## —  $p_2 < 0,001$ ; <sup>Δ</sup> — достовірність різниці між показниками II та III груп,  $p_3 < 0,05$ ; <sup>ΔΔ</sup> —  $p_3 < 0,01$ ; <sup>ΔΔΔ</sup> —  $p_3 < 0,001$ .

вої рослинності та наявної чутливості до різних груп алергенів. Враховуючи вираженість симптомів у період загострення та негативний вплив на повсякденну активність за катамнестичними даними, встановлено, що в усіх трьох вікових групах переважав середній ступінь тяжкості САР (табл. 3). Крім того, серед дітей III групи різниця була достовірно однаковою порівняно з іншими групами ( $p < 0,01$ ). Легкий перебіг захворювання статистично значуще спостерігався в дітей I групи (41,8%) порівняно з II ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=3,95$ ) і III групами ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2=16,10$ ). Тяжкий ступінь перебігу САР посів майже рівнозначну позицію як серед дітей молодшого, так і середнього шкільного віку (17,3% і 18,6% відповідно) й був статично значущим порівняно з I групою пацієнтів ( $p < 0,05$  для обох груп). Отже, ступінь тяжкості перебігу алергічного риніту першочергово залежить від вираженості клінічних проявів та їхнього впливу на повсякденну діяльність.

За даними алерготестування, серед дітей I групи першу сходинку посіла сенсibilізація тільки до однієї з груп пилоквих алергенів — 67 (47,5%), тоді як у II та III групах найбільшу частку становили пацієнти із сенсibilізацією до двох груп алергенів — 131 (39,0%) і 169 (40,9%) пацієнтів відповідно (табл. 4). За отриманими даними, у 122 (29,5%) пацієнтів віком від 11 до 15 років відмічалася полісенсibilізація (до 3 груп алергенів), що є достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) порівняно з іншими групами хворих. Крім того, у III віковій

групі чутливість до однієї групи алергенів була найнижчою, тоді як у I та II групах вона становила 47,5% ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2=14,33$ ) та 38,1% ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=4,16$ ) відповідно. Це можна пояснити тим, що за тривалішого перебігу САР відмічається тенденція до збільшення спектра сенсibilізації аероалергенів.



Примітки: \* — достовірність різниці між показниками I-ї та II-ї групи ( $p_1 < 0,05$ ); \*\* — ( $p_1 < 0,01$ ); # — достовірність різниці між показниками I-ї та III-ї групи ( $p_2 < 0,05$ ); ## — ( $p_2 < 0,01$ ); ### — ( $p_2 < 0,001$ ); <sup>Δ</sup> — достовірність різниці між показниками II-ї та III-ї групи ( $p_3 < 0,05$ ); <sup>ΔΔ</sup> — ( $p_3 < 0,01$ ).

Рис. 2. Структура сенсibilізації причинно-значущих пилоквих алергенів у дітей із сезонним алергічним ринітом

За отриманими результатами, під час порівняння чутливості до різних груп пилоквих алергенів залежно від віку дітей суттєвих відмінностей не відмічено. Серед усіх трьох вікових категорій хворих на САР найвищою була сенсibilізація до бур'янів, а найнижчою — до дерев. При цьому показано, що серед усіх респондентів чутливість до пилку злаків посіла другу сходинку. Водночас отримано показники, які вказують на те, що в дітей віком 11–15 років частота сенсibilізації до злаків і дерев була статистично вищою, ніж у дітей дошкільного шкільного віку ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,24$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 32,72$  відповідно). Також у цій групі пацієнтів виявлено статистичну достовірність чутливості до злаків порівняно з дітьми дошкільного віку ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 16,93$ ).

Під час вивчення спектра причинно-значущих пилоквих алергенів у досліджуваних групах дітей із САР заданими ретроспективного аналізу враховано чутливість до пилку дерев — берези повислої, вільхи та ліщини; злакових трав — грядстриці збірної, костриці лучної, пажитниці багаторічної, пирію та тимофіївки; бур'янів — амброзії, кукурудзи, лободи, полину гіркою та циклахени. Так, у загальній структурі пилоквої сенсibilізації серед усіх вікових груп перше місце посів алерген амброзії (рис. 2). При цьому у III групі відсоток дітей був статистично значущим ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 4,47$ ) порівняно з I групою пацієнтів. Друге та третє місце серед бур'янів посіли алерген полину гіркою та кукурудзи відповідно. Найвищий відсоток сенсibilізації до пилку циклахени відмічався в дітей середнього шкільного віку, серед яких майже кожна третя дитина мала чутливість до цього алергену. Крім того, її показник у цій групі респондентів реєструвався достовірно частіше порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 4,08$ ) та посів четверту сходинку серед алергенів бур'янів, тоді як сенсibilізація до лободи була на останньому місці в рейтингу.

Слід зазначити, що серед пацієнтів III групи достовірно частіше реєструвалися позитивні шкірні тести до пилку зернових культур порівняно з I та II групами, зокрема,

тимофіївки — 47,2% ( $p < 0,001$  і  $p < 0,001$  відповідно), костриці лучної — 43,8% ( $p < 0,001$  і  $p < 0,01$  відповідно), пажитниці багаторічної — 41,4% ( $p < 0,001$  для обох груп), грядстриці збірної — 31,7% ( $p < 0,01$  і  $p < 0,001$  відповідно), пирію — 25,7% ( $p < 0,01$  тільки з I групою).

В аналізі загальної структури сенсibilізації до пилку дерев отримані показники не мали статистично значущого підтвердження. Проте топовими алергенами виступили береза та вільха.

### Висновки

Відповідно до ретроспективного аналізу, дослідження коморбідності САР певним чином залежить від віку дитини. Так, серед дітей дошкільного віку найчастіше відмічається поєднання САР із рецидивним обструктивним бронхітом та атопічним дерматитом, тоді як у пацієнтів молодшого та середнього шкільного віку — з алергічним кон'юнктивітом і бронхіальною астмою.

Проведене дослідження свідчить, що клінічна характеристика симптомів САР суттєво не залежить від віку дитини. Серед усіх вікових груп переважає середній ступінь тяжкості алергічного риніту.

За результатами шкірного алерготестування, у групі дітей дошкільного віку найчастіше реєструється сенсibilізація до однієї групи алергенів, тоді як у пацієнтів молодшого та середнього шкільного віку — до двох груп. У дітей із САР Полтавського регіону незалежно від віку провідне місце посідає алерген амброзії. Серед інших лідируючих позицій варто відмітити сенсibilізацію до пилку полину, яка входить до трійки топових алергенів. Підвищена чутливість до алергену кукурудзи частіше спостерігається в пацієнтів дошкільного та молодшого шкільного віку, до тимофіївки — у дітей середнього шкільного віку. Отже, можна стверджувати, що в пацієнтів із тривалішим перебігом САР розширюється спектр чутливості до пилоквих алергенів й збільшення переліку атопічних захворювань.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Baiardini I, Fasola S, La Grutta S et al. (2022). Rhinitis and Asthma Patient Perspective (RAPP): Clinical Utility and Predictive Value. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 10: 846–852. e1. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.025.
2. Banadyha NV. (2019). Differential diagnostics and treatment tactics of pediatrician at repeated episodes of broncho-obstructive syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 7 (103): 67–72. [Банадыга НВ. (2019). Диференційна діагностика

- та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому. Сучасна педіатрія. Україна. 7 (103): 67–72]. doi: 10.15574/SP.2019.103.67.
3. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy—Martin T, Buchs S. (2018). The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 121 (1): 43–52.e3. doi: 10.1016/j.ana.2018.03.028.
  4. Bonato M, Bazzan E, Snijders D et al. (2018). Clinical and Pathologic Factors Predicting Future Asthma in Wheezing Children. A Longitudinal Study. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 59 (4): 458–466. doi: 10.1165/rcmb.2018-0009OC.
  5. Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A et al. (2019). Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy.* 9: 44. doi: 10.1186/s13601-019-0279-2.
  6. D’Elia C, Gozal D, Bruni O et al. (2021). Allergic rhinitis and sleep disorders in children — coexistence and reciprocal interactions. *J Pediatr (Rio J).* 31: S0021-7557(21)00176-5. doi: 10.1016/j.jp.2021.11.010.
  7. Duda L, Okhotnikova E. (2018). Clinical and epidemiological characteristics of the most common allergy diseases in children. *CHILD’S HEALTH.* 13 (4): 345–355. [Дуда ЛВ, Охотнікова ОМ. (2018). Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширеніших алергічних захворювань у дітей. *Здоров’я дитини.* 13 (4): 345–355]. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137017.
  8. Naanpää L, Af Ursin P, Nermes M, Kaljonen A, Isolauri E. (2018). Association of allergic diseases with children’s life satisfaction: population-based study in Finland. *BMJ Open.* 8 (3): e019281. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019281.
  9. Hlohush II, Okhotnikova OM. (2021). Alerhichnyi rynit u ditei doshkilnoho viku: kliniko-alerholohichna kharakterystyka ta komorbidnist. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 8: 32–40. [Глогуш ІІ, Охотнікова ОМ. (2021). Алергічний риніт у дітей дошкільного віку: клініко-алергологічна характеристика та коморбідність. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 8: 32–40]. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-03.
  10. Kim BK, Kim JY, Kang MK et al. (2016). Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea. *Allergology International.* 65: 186–191. doi: 10.1016/j.alit.2015.11.002.
  11. Kurchenko AI, Plakhotna DV, Krasko IM et al. (2020). Suchasni pohliady na mekhanizmy rozvytku atopichnoho marshu. *Astma ta alerhiia.* 4: 53–62. [Курченко АІ, Плахотна ДВ, Красько ІМ та ін. (2020). Сучасні погляди на механізми розвитку атопічного маршу. *Астма та алергія.* 4: 53–62]. doi: 10.31655/2307-3373-2020-4-53-62.
  12. Li Ch, Sayeau K, Ellis AK. (2020). Air Pollution and Allergic Rhinitis: Role in Symptom Exacerbation and Strategies for Management. *Asthma Allergy.* 13: 285–292. doi: 10.2147/JAA.S237758.
  13. Pinart M, Benet M, Annesi—Maesano I et al. (2014). Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2 (2): 131–140. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70277-7.
  14. Rajae A, Masquelin ME, Pohigeers KM. (2021). Pediatric Allergy: An Overview. *Prim Care.* 48 (3): 517–530. doi: 10.1016/j.pop.2021.04.006.
  15. Schuler Iv CF, Montejo JM. (2021). Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 41 (4): 613–625. doi: 10.1016/j.ia.2021.07.010.
  16. Sultész M, Horváth A, Molnár D et al. (2020). Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 16: 98. doi: 10.1186/s13223-020-00495-1.
  17. Umanets TR, Matvieieva Slu. (2016). Alerhichnyi rynit u ditei: na dopomohu likariu-pediatru. *Zdorove rebenka.* 5 (73): 137–140. [Уманець ТР, Матвеева СЮ. (2016). Алергічний риніт у дітей: на допомогу лікарю-педіатру. *Здоров’я дитини.* 5 (73): 137–140]. doi: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78313.
  18. Zaikov SV, Hatska DO, Korytska IV. (2015). Poshyrenist alerhichnykh zakhvoriuvan (bronkhialnoi astmy, alerhichnoho rynitu, atopichnoho dermatytu) sered ditei ta molodi Vinnytskoi oblasti (rezultaty 2-ho etapu kliniko-epidemiolohichnoho doslidzhennia). *Astma i Alerhiia.* 3: 28–34. [Зайков СВ, Гацька ДО, Корицька ІВ. (2015). Поширеність алергічних захворювань (бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту) серед дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го етапу клініко-епідеміологічного дослідження). *Астма і Алергія.* 3: 28–34].

**Відомості про авторів:**

**Крючко Тетяна Олександрівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 36; тел.: (0532) 60-64-91. <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>.

**Щербак Вікторія Валеріївна** — асистент каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 36; тел.: (0532) 60-64-91. <https://orcid.org/0000-0002-9268-6454>.

**Ткаченко Ольга Ярославівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 36; тел.: (0532) 60-64-91. <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>.

**Бубир Людмила Миколаївна** — д-р філософії, асистент каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 36; тел.: (0532) 60-64-91. <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>.

**Полич Тетяна Миколаївна** — лікар-алерголог дитячий КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради». Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 34; тел.: (0532) 60-60-51.

Стаття надійшла до редакції 25.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

***T.V. Марушко<sup>1</sup>, T.V. Куріліна<sup>1</sup>, T.V. Тараненко<sup>1</sup>, Ю.В. Марушко<sup>2</sup>***

## **Особливості перебігу та діагностики ювенільної локалізованої склеродермії: аналіз клінічних випадків**

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

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 28-33. doi 10.15574/SP.2022.124.28

**For citation:** Marushko T, Kurilina T, Taranenko T, Marushko Yu. (2022). Features of the course of and diagnostics of juvenile localized scleroderma: analysis of clinical cases. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 28-33. doi 10.15574/SP.2022.124.28.

Локалізована склеродермія характеризується появою вогнищ атрофії шкіри та підшкірних тканин, але може спостерігатися ураження глибоких м'яких тканин, кісток і суглобів, що, крім косметичних змін, може призвести до функціональних порушень і болю. Проведено зіставлення даних літератури та особистих спостережень про особливості дебюту, розгортання клінічної симптоматики, перебігу, результатів лабораторного та інструментального обстеження в дітей з локалізованою склеродермією.

**Мета** – проаналізувати власні дані діагностики та перебігу патологічного процесу у хворих із локалізованою формою ювенільної склеродермії; зіставити власні спостереження та дані літературних джерел щодо діагностики цієї хвороби.

**Матеріали та методи.** За період 2010–2020 рр. під нашим наглядом перебувало 48 дітей з ювенільною склеродермією. Пацієнтам проведено ультразвукове дослідження судин, органів черевної порожнини, серця та суглобів, рентгенологічне дослідження легень і суглобів, електрокардіографічне дослідження, магнітно-резонансну томографію, визначено показники аутоімунної активності.

**Результати.** Проаналізовано особливості перебігу та діагностики ювенільної локалізованої склеродермії, зокрема, ураження шкіри спостерігається у вигляді запальних осередків (еритеми), далі спостерігається розвиток осередків склерозу та атрофії. Вогнища можуть бути одиничними або множинними. У всіх хворих виявляється синдром Рейно, у більшості випадків — суглобовий синдром у вигляді артралгій. Під час лабораторних досліджень показники загальної запальної активності при локалізованій склеродермії не завжди є інформативними. Ультразвукове сканування шкіри та м'язів (інноваційне обстеження, яке на сучасному етапі впроваджується як конкуренція травматичної біопсії) є інформативним методом діагностики змін дерми, підшкірної клітковини, м'яких тканин і судин, що є ознакою активної склеродермії.

**Висновки.** Локалізована ювенільна склеродермія має певні особливості клінічного перебігу, що треба мати на увазі при встановленні діагнозу: локальне ураження шкіри у вигляді запальних осередків (еритеми), далі спостерігається розвиток осередків склерозу та атрофії, синдром Рейно, суглобовий синдром у вигляді артралгій, неінформативні лабораторні методи дослідження, вісцеральні ураження найчастіше проявляються функціональними розладами, нерівномірність патологічного процесу в судинному руслі зі змінами насамперед комплексу інтима-медіа, інформативне ультразвукове сканування шкіри та м'язів.

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:** ювенільна локалізована склеродермія, клінічні прояви, діагностика.

### **Features of the course of and diagnostics of juvenile localized scleroderma: analysis of clinical cases**

***T. Marushko<sup>1</sup>, T. Kurilina<sup>1</sup>, T. Taranenko<sup>1</sup>, Yu. Marushko<sup>2</sup>***

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

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

Juvenile localized scleroderma is characterized by foci of atrophic skin and lying beneath tissues, but damage of deep soft tissues, bones and joints can be observed, which, in addition to cosmetic changes, can lead to functional disorders and pain. A comparison of literature data and personal observations about the features of the onset, the development of clinical symptoms, the course, results of laboratory and instrumental examinations in children with localized scleroderma was carried out.

**Purpose** — analyze your own data on the diagnosis and course of the pathological process in patients with localized form of juvenile scleroderma and based on the latest data from literary sources, we compare the own data with those from modern literature in the diagnosis of this rare disease.

**Materials and methods.** We observed 48 patients with juvenile scleroderma for the period 2010–2020. The ultrasound examination of blood vessels, ultrasound examination of the abdominal cavity organs, heart and joints, X-ray examination of the lungs and joints, electrocardiographic examination, MRI examination and the indices of autoimmune activity were determined.

**Results.** The features of the course and diagnosis of juvenile localized scleroderma have been analyzed, namely, local skin lesions in the form of multiple foci with later development of sclerosis and atrophy are observed, so as Raynaud's syndrome, articular syndrome in the form of arthralgias. When conducting laboratory studies, indicators of general inflammatory activity in localized scleroderma are informative. Ultrasound examination of the skin and muscles versus traditional traumatic biopsy is an informative method for diagnosing changes in the dermis, subcutaneous tissue, soft tissues and blood vessels, which is a sign of active scleroderma.

**Conclusions.** Juvenile localized scleroderma has definite features of the clinical course, it is important to bear in mind when establishing the diagnosis: local skin lesion in the form of multiple foci with later development of sclerosis and atrophy, Raynaud's syndrome, articular syndrome in the form of arthralgias, uninformative laboratory data, visceral damages are frequently manifested by functional disorders, unevenness pathological process in vessels with changes primarily in the intima-media complex, informative ultrasound examination of the skin and muscles.

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.

**Key words:** juvenile localized scleroderma, clinical manifestations, diagnosis.

## Вступ

**Ю**венільна склеродермія (ЮСД) — це рідкісне хронічне аутоімунне захворювання сполучної тканини, яке в дітей клінічно найчастіше проявляється змінами шкірних покривів [2,17]. У дослідженні, проведеному в Англії та Ірландії, частота виникнення захворювання становила 3,4 випадку на 1 млн дітей. Найчастіше ЮСД дебютує до пубертатного стрибка зростання (8–13 років — у дівчаток, 10–15 років — у хлопчиків) [5].

Ювенільна склеродермія входить до групи склеродермічних хвороб, основною ознакою яких є ущільнення шкіри, в ній об'єднані патології, що виникають внаслідок поширеного розладу мікроциркуляції та фіброзу шкіри — обмеженого чи поширеного, що, своєю чергою, спричиняє різноманітні патологічні зміни в органах-мішенях. За ураженням органів хворобу поділяють на дві основні форми: ювенільну системну (ЮССД) і локалізовану ювенільну склеродермію (ЛЮСД) [13].

Локалізована ювенільна склеродермія характеризується виникненням вогнищ атрофії шкіри та підшкірних тканин, але може спостерігатися ураження глибоких м'яких тканин, кісток і суглобів, що, крім косметичних змін, може призвести до функціональних порушень і болю. ЛЮСД може зумовити ущільнення м'язової тканини, кісток і вплинути на вікове зростання. У 10–20% пацієнтів із ЛЮСД спостерігаються артралгії [6].

Патологічні зміни внутрішніх органів відрізняють ЮССД від ЛЮСД [6].

Розвиток склеродермії спричиняють екзо- та ендогенні фактори: травми, стрес, різні віруси, дія хімічних побутових, аліментарних, промислових речовин, охолодження, ультрафіолетове опромінення, вплив лікарських препаратів [11]. Але реалізація патологічного стану підготовлена насамперед генетичною детермінацією, пов'язаною з експресією антигенів HLA (класу II) у патогенезі захворювання [10].

Важливим фактором патогенезу склеродермії є порушення мікроциркуляції, зумовлене змінами судинної стінки, так і внутрішньосудинних, плазмових і клітинних властивостей крові. Спостерігається проліферація та деструкція ендотелію, гіперплазія інтими судин, фібриноїдні зміни та склероз, звужен-

ня просвіту та облітерація дрібних судин; порушення проникності судинної стінки; збільшення в'язкості крові [11].

Клінічні особливості перебігу ЮСД впливають на рекомендації з діагностики та лікування, але єдиної думки щодо лікування захворювання залежно від форми, віку ще немає, зважаючи на виділення «вікна терапевтичних можливостей», протягом якого призначене лікування призводить до найкращого результату [3]. Також слід зазначити, що не існує вітчизняних клінічних рекомендацій і протоколів лікування ЮСД, які б закріплювали доцільні діагностичні та лікувальні підходи на юридичному рівні.

**Мета** дослідження – проаналізувати власні дані діагностики та перебігу патологічного процесу у хворих із ЛЮСД та зіставити власні спостереження та дані літературних джерел із діагностики цієї хвороби.

## Матеріали та методи дослідження

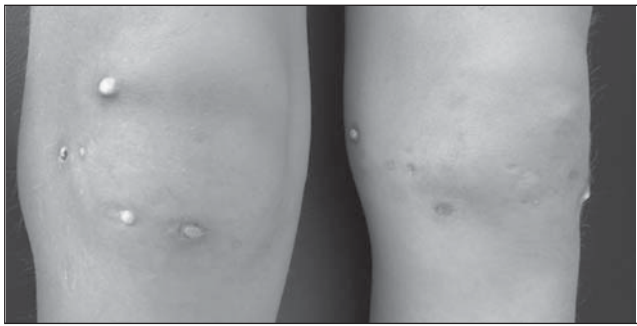
За період 2010–2020 рр. під нашим наглядом перебувало 48 дітей, хворих на ЮСД. Хворі проходили обстеження та лікування в Київській міській дитячій клінічній лікарні № 1 у відділенні дитячої кардіоревматології. Діагноз ЮСД хворим верифіковано на основі клінічних, анамнестичних даних і додаткових методів обстеження. 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.

Для діагностики ЮСД використано діагностичні критерії та сформовано діагноз згідно з рекомендаціями JSWG of PRES — Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society [1]:

I. Великий критерій. Проксимальний склероз шкіри або ущільнення шкіри.

II. Невеликі критерії.

- склеродактилія;
- феномен Рейно,
- виразки на кінчиках фаланг пальців;
- дисфагія, гастроєзофагеальний рефлюкс;
- нирковий криз, гіпертонія;
- аритмія, серцева недостатність;
- фіброз легень (на комп'ютерній томографії або на рентгенівському знімку), легенева гіпертензія;
- артрит, міозит.



**Рис. 1.** Кальциноз у межах суглобів. Дитина віком 10 років. Стаж хвороби — 4 роки

Таблиця 1

**Форми ювенільної локалізованої склеродермії серед обстежених хворих**

Форма ЛЮСД	Абс./%
Обмежена форма	31/72
Генералізована форма	4/9,5
Лінійна форма	7/16
Глибока форма	0
Змішана форма	1/2,5

Таблиця 2

**Скарги та клінічні ознаки в дітей з локалізованою формою ювенільної склеродермії**

Скарги та клінічні ознаки (N=44)	Абс. /%
Наявність одного вогнища склеродермічного ураження шкіри	18/41
Наявність кількох вогнищ склеродермічного ураження шкіри	26/59
Склеродактилія	12/27
Ураження м'язів	8/18
Дигітальні виразки, рубчики	10/23
Суглобово-м'язовий синдром із контрактурами	6/14
Артралгії	37/84
Втрата маси тіла	15/34
Неврологічні порушення	39/87
Алопеція	3/6,9

Для діагностики ЮССД потрібен один основний критерій і принаймні два другорядні критерії.

Чотирьом дітям встановлено діагноз ЮССД. Серед них у 2 дітей спостерігався кальциноз у межах суглобів (рис. 1).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Серед хворих із ЛЮСД виявлено такі форми захворювання відповідно до класифікації (табл. 1).

За даними таблиці 1, найчастіше серед ЛЮСД відмічалася обмежена форма, представлена бляшковою, краплеподібною різновидами.

Для обстежених дітей з ЛЮСД були характерні скарги та клінічні ознаки (табл. 2).

За даними таблиці 2, кількість дітей, у яких спостерігалася ураження шкіри у вигляді кількох вогнищ, переважала число дітей, у яких спостерігалася ураження шкіри у вигляді одного вогнища. Крім наявності вогнищ ураження, привертала увагу артралгії (37 (84%) дітей), втрата маси тіла (15 (34%) дітей), склеродактилія (12 (27%) дітей), виразки на кінчиках пальців (10 (23%) дітей), алопеція (3 (6,9%) дітей) тощо.

Індекс пошкодження шкіри при локалізованій склеродермії (LoSDI) в середньому дорівнював 8,78.

Неврологічні порушення в пацієнтів із локалізованою формою ЛЮСД виявлялися у вигляді астено-невротичного та нейроциркулярно-дистонічного синдромів [7]. Спостерігалися такі порушення: періодичний головний біль — у 39 (88,6%); пресинкопальні стани — у 5 (11,4%); підвищена стомлюваність — у 38 (86,4%); підвищена дратівливість — у 23 (52,3%); порушення сну — у 12 (27,3%); агресивність — у 6 (13,6%), сонливість удень — у 8 (18,2%) пацієнтів.

Під час аналізу базових і спеціальних лабораторних досліджень у хворих із локалізованою склеродермією лише у 2 (4,5%) пацієнтів спостерігалася підвищення швидкості осідання еритроцитів, середній рівень якої становив  $26,3 \pm 2,8$  мм/год, та рівня С-реактивного білка від + до ++. У 2 (4,5%) дітей відмічалася зниження концентрації гемоглобіну менше 110 г/л, середній рівень якого становив  $100 \pm 2,6$  г/л і розцінювався як анемія хронічного захворювання.

Лейкоцитозу не було в жодного пацієнта. Рівень лейкоцитів у дітей становив  $6,3 \pm 0,2 \times 10^9$ /л. Хоча у 2 пацієнтів відмічалася лейкопенія (показник лейкоцитів становив нижче  $4 \times 10^9$ /л). Еозинофілії, підвищення показників алані амінотрансферази, лактатдегідрогенази, креатиніну, креатинфосфокінази не спостерігалася в жодного пацієнта. Позитивний ревматоїдний фактор відзначався у 11 (23%) хворих. Під час дослідження показника рівня антинуклеарного фактора в 11 (25%) хворих спостерігалася підвищення, на основі чого проаналізовано показники антитіл до екстрагованого ядерного антигену (ENA-скрин), антитіл до топоізомерази I (anti-Scl-70), антицитромірних антитіл.

Підвищені показники антитіл до екстрагованого ядерного антигену (ENA-скрин), антитіл до топоізомерази I (anti-Scl-70), антицитромерних антитіл відмічалися у 3 (6,8%) пацієнтів із пансклеротичною склеродермією, але під час обстеження стану внутрішніх органів та систем патологічні зміни не виявлялися, а також не відмічалася кореляція між виявленням антинуклеарних антитіл і підтипом чи тяжкістю перебігу захворювання, що дало змогу не виставляти цим хворим системну форму захворювання.

Важливу роль у ранній діагностиці захворювання відіграв стан капілярів, оскільки вони одними з перших уражуються на ранній фазі фібротичних змін [7]. При локалізованій склеродермії виявляються мікросудинні ушкодження, що характеризуються гігантськими капілярами та мікрокровотечами. Характерно зменшення кількості судин із виникненням великих аваскулярних зон, неоангіогенез, що проявляється у вигляді різноманітності морфології капілярів (кущова форма).

Під час обстеження за допомогою капіляроскопії пацієнтів з ЮССД у 100% випадків відмічався синдром Рейно I–II ступеня. Серед результатів були випадки як вазоспазму, так і склеротичних змін судин із вогнищами аваскуляризації.

З боку шлунково-кишкового тракту закрепи з явищами підвищеного бактеріального росту спостерігалися в 14 (31,8%) дітей, рефлюксоезофагіт – в 11 (25%) дітей. Тяжких порушень у вигляді стриктур та укорочення стравоходу, цирозу, синдрому мальабсорбції не було.

Під час обстеження серцево-судинної системи (електрокардіографія, ехокардіографія, рентгенографія органів грудної порожнини) спостерігалися лише функціональні зміни, характерні для вегетативної дисфункції (синусова аритмія – у 10 (20,7%), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса – у 4 (9,2%) обстежених.

Методика УЗД судин із використанням доплер-ефекту заслуговує на увагу, оскільки є новим неінвазивним методом дослідження, дає змогу оцінити мозковий кровотік в екстракраніальному та інтракраніальному руслі, аналізувати стан артерій та вен у каротидному та вертебробазиллярному басейнах [16].

Під час доплерографії голови та шиї відзначалося статистично значуще збільшення комплексу інтима-медіа –  $0,19 \pm 0,0013$  мм.



Рис. 2. Склеродактилія в дитини віком 9 років (власні спостереження)



Рис. 3. Алопеція в дитини віком 9 років (власні спостереження)



При дослідженні особливостей кровотоку в загальній сонній артерії (ЗСА) спостерігалося збільшення діастолічної швидкості (Vd), ( $0,271 \pm 0,006$  м/с), максимальної швидкості (Vm), ( $1,180 \pm 0,177$  м/с), зменшення систолічної швидкості (Vc), ( $1,0 \pm 0,034$  м/с), індекс пульсації PI ( $1,029 \pm 0,071$ ).

Наведені показники вказують на порушення кровонаповнення ЗСА внаслідок турбулентного кровотоку, що свідчить про достовірне збільшення Vm. Статистично значуще підвищення Vd і зменшення Vc вказують на порушення гемодинаміки внаслідок вазодилатації [14]. Зниження значення індексу пульсації (PI) свідчить про порушення еластичності і, хоча ступінь зменшення показника не досягнув статистично достовірного рівня, все ж таки підтверджував дані про турбулентний потік зі зменшеним периферичним опором (на тлі вазодилатації).

У внутрішній сонній артерії (ВСА) відзначалося збільшення Vc ( $1,139 \pm 0,024$  м/с), Vd ( $0,351 \pm 0,011$ ), Vm ( $1,287 \pm 0,352$  м/с), PI ( $0,981 \pm 0,059$ ).

Дані свідчать про посилення кровотоку в ВСА (підвищення Vc і тенденція до підвищення Vd), турбулентності та уривчастості потоку в артеріях (підвищення Vm), що спостерігалися з обох боків.

Крім того, відмічалось статистично значуще підвищення індексу периферичного опору та зменшення PI, що свідчать про виражені порушення функціональних властивостей судинної стінки (вазоспазм і зменшення еластичності відповідно), що обумовлює порушення кровопостачання тканин головного мозку.

Отже, при ЛЮСД порушувалися швидкісні параметри кровотоку по артеріях, що проявлялося у зменшенні Vc по ЗСА та його підвищенні по інших артеріях і свідчило про компенсаторний характер. Показник Vm статистично значуще підвищувався у всіх досліджуваних артеріях, що свідчило про турбулентність кровотоку. Індекс пульсації статистично достовірно знижувався у всіх досліджених артеріях, що свідчило про зниження еластичності судинної стінки під впливом

патологічного процесу. Периферичний опір статистично значуще зменшувався в ЗСА та СМА, що свідчило про вазодилатацію зі статистично значущим підвищенням у ВСА. Такі дані вказують на нерівномірність патологічного процесу в судинному руслі.

Ультразвукове дослідження дає змогу диференціювати активні склеродермічні бляшки від неактивних змін, а також верифікувати склеротичну фазу локального прояву склеродермічного процесу [4]. При УЗД виявлено локальне потовщення дерми в локусі ураження в 4 (9,2%) випадках, дифузне зниження ехогенності дерми в локусі ураження у 41 (86%) обстежених, підвищення ехогенності підшкірної клітковини або м'яких тканин в 41 (86%) випадках, гіперваскуляризація дерми у 32 (66%) хворих, що є ознакою активної склеродермії.

## Висновки

Ювенільна локальна склеродермія має певні особливості клінічного перебігу, що треба мати на увазі під час встановлення діагнозу:

- локальне ураження шкіри у вигляді моноураження або поліураження;
- синдром Рейно, який відмічається у всіх хворих із ЛЮСД, що підтверджується капіляроскопією;
- частий суглобовий синдром у вигляді артралгій;
- неінформативні показники лабораторних методів дослідження;
- вісцеральні ураження найчастіше виявляються функціональними розладами;
- за даними доплерографії голови та шиї – нерівномірність патологічного процесу в судинному руслі зі змінами насамперед комплексу інтима-медіа;
- за результатами УЗД – локальне потовщення дерми в локусі ураження, дифузне зниження ехогенності дерми в локусі ураження, підвищення ехогенності підшкірної клітковини або м'яких тканин, гіперваскуляризація дерми, що є ознакою активної склеродермії.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Adrovic A, Sahin S, Barut K et al. (2018). Juvenile Scleroderma-What has Changed in the Meantime? Current Rheumatology Reviews. 14: 219–225.
2. Berezchnoy VV, Taranenko TV. (2017). Juvenile systemic scleroderma: problems of diagnosis and treatment (lecture). Sovremennaya pediatriya 7(87): 21–27. [Бережний ВВ, Тараненко ТВ. (2017). Ювенільна системна склеродермія: проблеми діагностики та лікування (лекція). Современная педиатрия. 7(87): 21–27] doi 10.15574/SP.2017.87.21.

3. Constantin T, Foeldvar I, Pain CE et al. (2018). Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma. *Eur J Pediatr*. 177: 961–977.
4. Idzior M, Sotniczuk M, Michalski E, Gietka P, Sudoł–Szopińska I. (2021). Ultrasonography, MRI and classic radiography of skin and MSK involvement in juvenile scleroderma. *J Ultrasound*. 20 (83): 311–317.
5. Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P. (2016). German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 14 (2): 199–216.
6. Li SC. (2018). Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 65: 757–781.
7. Lis–Święty A, Janicka I, Skrzypek–Salamon A, Brzezińska–Wcisło L. (2017). A systematic review of tools for determining activity of localized scleroderma in paediatric and adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 31: 30–37.
8. Lis–Święty A, Skrzypek–Salamon A, Ranosz–Janicka I, Brzezińska–Wcisło L. (2017). Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood-versus childhood-onset disease differences. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 31: 1595–1603.
9. Maloney E, Menashe SJ, Iyer RS et al. (2018). The central nervous system manifestations of localized craniofacial scleroderma: a study of 10 cases and literature review. *Pediatr Radiol*. 48 (11): 642–1654.
10. Mirizio E, Liu C, Yan Q. (2021). Genetic Signatures From RNA Sequencing of Pediatric Localized Scleroderma Skin. *Front Pediatr*. 7 (9): 669116.
11. Raupov RK, Imelbaev AI, Kostik MM. (2020). Yuvenilnaya lokalizovannaya sklerodermiya s pozitsii detskogo revmatologa. *Voprosy diagnostiki. Voprosy sovremennoy pediatrii. Nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 19 (2): 150–161. [Раупов РК, Имельбаев АИ, Костик ММ. (2020). Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики. Вопросы современной педиатрии : Научно-практический журнал. 19 (2): 150–161].
12. Teske NM, Jacobe HT. (2020). Using the Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) to classify morphoea by severity and identify clinically significant change. *Br J Dermatol*. 182 (2): 398–404.
13. Torok KS. (2012). Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin North Am*. 59: 381–405.
14. Trihan J, Perez–Martin A, Guillaumat J, Lanéelle D. (2021). Normative and pathological values of hemodynamic and Doppler ultrasound arterial findings in children. 5 (14): 24. URL: <https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/0301-1526/a000860>.
15. Wortsman X. (2019). Why, how, and when to use color Doppler ultrasound for improving precision in the diagnosis, assessment of severity and activity in morphea. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 4 (1): 28–34.
16. Zulian F, Culpo R, Sperotto F et al. (2019). Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma *Ann Rheum Dis*. 78 (8): 1019–1024.
17. Zulian F. (2017). Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 31 (4): 576–595.

#### Відомості про авторів:

**Марушко Тетяна Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. Педіатрії-2 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, в. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>

**Куріліна Тетяна Валеріївна** — д.мед.н., проф., професор кафедри педіатрії-2 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, в. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>

**Тараненко Тамара Вікторівна** — к.мед.н., доцент кафедри педіатрії-2 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, в. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-2277-1546>

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

UDC 616.24-053:616.895.4

**M.V. Nevoia, L.V. Pyra, Yu. N. Lysytsia, R.V. Svistilnik, V.I. Ruda**

## **Affective and somatoform disorders in children in clinical settings of pulmonary department, their prevalence and impact on patient's life quality**

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 34-41. doi 10.15574/SP.2022.124.34

**For citation:** Nevoia MV, Pyra LV, Lysytsia YuN, Svistilnik RV, Ruda VI. (2022). Affective and somatoform disorders in children in clinical settings of pulmonary department, their prevalence and impact on patient's life quality. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 34-41. doi 10.15574/SP.2022.124.34.

Chronic respiratory diseases affect the personality and emotional state of the people who experience them.

**Purpose** — to determine the incidence of hyperventilation syndrome (HVS) and depressive disorder in patients with organic and functional pathologies of the lungs at the pulmonary department and to assess their impact on the life quality of patients.

**Materials and methods.** We have examined 131 patients aged 6–17, among them there were 54.9% (n=72) boys and 45.1% (n=59) girls. The patients were divided into three groups: the children with somatoform disorder (SD) from the respiratory system 33.6% (n=44), those with bronchial asthma (BA) — 34.3% (n=45) and those with pneumonia — 32.1% (n=42). For the diagnosis of depression we used a questionnaire for children's depression by M. Kovacs (1992), for the diagnosis of HVS we used Nijmegen questionnaire. To determine the patient's quality of life we used Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q).

**Results.** The main structure of HVS 25 (19.1%) was composed of 17 (68%) children with SD, 5 (20%) children with BA and 3 (12%) children with pneumonia. Mild depression was determined in 56 (81.1%) sick children, an average one was found in 13 (19.9%) sick children. The severity of depression was significantly higher in the patients with SD in comparison to the patients with BA (95% CI: 6.5–15.5; p<0.0001) and in comparison to the patients with pneumonia (95% CI: 3.2–12.0; p<0.0009). The children with SD had the lowest rate of quality of life according to the PQ-LES-Q scale in comparison to the children with BA (95% CI: 5.4–14.6; p<0.0001) and the ones with pneumonia (95% CI: 6.2–12.6; p<0.0001).

**Conclusions.** Hyperventilation syndrome occurs in 25 (19.1%) of the patients with pulmonary pathologies in childhood. In general, 69 (52.6%) of the children had depressive symptoms. Most likely, the basis of low satisfaction with the quality of life in patients with pulmonary pathology might be depressive disorders, as evidenced by the inverse and strong correlation between the data scales for depression and quality of life, whereby  $r=-0.773$  (p<0.0001).

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants. Informed consent of the child's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** depression, bronchial asthma, pneumonia, somatoform disorder, quality of life, children.

### **Депресивні і соматоформні порушення у дітей в умовах пульмонологічного відділення, їх поширеність і вплив на якість життя пацієнтів**

**М.В. Невоія, Л.В. Пипа, Р.В. Свістільник, Ю.М. Лисиця, В.І. Руда**

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

Хронічні респіраторні захворювання впливають на особистість та емоційний стан хворих.

**Мета** — виявити поширеність гіпервентиляційного синдрому (ГВС) та депресивного розладу в дітей з органічними та функціональними патологіями легень в умовах пульмонологічного відділення; оцінити їхній вплив на якість життя пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 131 пацієнта віком 6–17 років. Хлопчиків було 54,9% (n=72), а дівчаток — 45,1% (n=59). Пацієнтів поділено на три групи: із соматоформними розладами (СР) дихальної системи — 33,6% (n=44), із бронхіальною астмою (БА) — 34,3% (n=45), із пневмонією — 32,1% (n=42). Для діагностики депресії використано опитувальник дитячої депресії М. Kovacs (1992), для діагностики ГВС застосовано Наймігенський опитувальник. Для визначення якості життя пацієнтів використано педіатричний опитувальник задоволеністю якістю життя — PQ-LES-Q.

**Результати.** Основну структуру ГВС становили 17 (68%) дітей з СР, 5 (20%) дітей з БА та 3 (12%) пацієнти з пневмонією. Легкий ступінь депресії визначався у 56 (81,1%) дітей, середній — у 13 (19,9%) пацієнтів. Виразність депресії була значно вищою в пацієнтів із СР порівняно з пацієнтами з БА (95% ДІ: 6,5–15,5; p<0,0001) та порівняно з хворими на пневмонію (95% ДІ: 3,2–12,0; p<0,0009). У дітей з СР була найнижча якість життя за шкалою PQ-LES-Q порівняно з дітьми з БА (95% ДІ: 5,4–14,6; p<0,0001) і з пневмонією (95% ДІ: 6,2–12,6; p<0,0001).

**Висновки.** ГВС зустрічався у 25 (19,1%) пацієнтів із легеневою патологією дитячого віку. Загалом у 69 (52,6%) дітей спостерігалася депресивна симптоматика. Найімовірніше, в основі низької задоволеності якістю життя в пацієнтів із легеневою патологією можуть бути депресивні порушення, про що свідчить зворотний та сильний кореляційний зв'язок між даними шкал за депресією та якістю життя, де  $r=-0,773$  (p<0,0001).

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:** депресія, пневмонія, бронхіальна астма, соматоформний розлад, якість життя, діти.

## Introduction

Chronic respiratory diseases affect the personality and emotional state of the people suffering from them. In particular, patients with severe asthma may have concomitant psychopathological disorders such as alexithymia, anxiety and/or depression that lead to a worsening of the clinical course of the underlying disease [3].

During the recent years we have seen significant progress in understanding the pathogenesis and development of effective treatments for bronchial asthma (BA). However, there are still a number of patients who fail to achieve control of treatment, despite the use of modern and effective anti-asthmatic drugs [11].

Bronchial asthma is highly prevalent in children (7–10%). The success of treatment of the children with BA is influenced by personal characteristics, family environment, demographic characteristics such as age and gender, as well as the presence of affective disorders. According to the literature, the incidence of depression is 45% and occurs in 64.5% of boys and in 35.5% of girls [20]. During the patient's life the prevalence and type of comorbid conditions of BA can change, that further complicates the diagnosis and treatment of BA [8].

Recently there has also been a growing interest in assessing the quality of life of patients with respiratory diseases. Modern studies have shown a decline in the quality of life of patients with BA, exacerbated by the hyperventilation syndrome (HVS). In addition, it has been shown that HVS impairs control over asthma attacks [18].

Hyperventilation syndrome belongs to somatoform disorders (SD) making up a group of mental disorders of neurotic nature. The distinctive feature of this group is presented by the numerous signs of somatic diseases that are not confirmed by objective clinical studies. This condition is characterized by excessive ventilation, hypocapnia and respiratory alkalosis. It is observed in a variety of clinical symptoms [14].

In International Classification of Diseases 10 (ICD-10) HVS refers to a SD of the autonomic nervous system of the respiratory system (F45.33). It should be noted that the group of SD has been somewhat categorically changed in the classification of DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) in comparison to ICD-10. Thus, in DSM-5 the category «Somatic symptom and related disorders» has appeared that corresponds to the category of SD in ICD-10 [10].

The main etiological factors of HVS are anxiety and depressive disorders of various severities [9]. Somatic symptoms are supposed to be the most common clinical symptoms of depression [15]. In the majority of children, somatic manifestations can hide long-term emotional disorders, forming a variety of masks of depression, reducing the effectiveness of their treatment, one of which may be HVS [13].

For the patients suffering from BA, the presence of HVS can lead to a reassessment of the severity of asthma symptoms and, accordingly, affect its treatment [25]. Moreover, in the patients with BA or any other organic pathologies of the lungs HPV can further lead to the appearance or intensification of symptoms such as cooling and drying of the airways because of hyperventilation, narrowing of the airways due to cholinergic activation [2].

Depressive disorder that occurs in children aged 5–12 affects psychological and social development adversely, and its early onset is associated with an increased risk of recurrence, psychiatric morbidity and disorders [1].

The children with somatic complaints have an increased risk of emotional disorders in childhood. Frequent and recurrent somatic complaints in childhood have suggested emotional disorders in adulthood, especially depression and generalized anxiety disorder [22].

However, at the national level, insufficient attention is paid to the discussion of psychopathy as a comorbid condition in BA and other diseases of the respiratory system [11].

Taking into consideration the above given data, the purpose of the study was to determine the incidence of HVS and depressive disorder in patients with organic and functional lung pathologies at the pulmonary department and to assess their impact on the disease and patient's quality of life.

## Materials and methods

The research was conducted on the clinical basis of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University at the pulmonary department of Khmelnytsky regional children's hospital, in Khmelnytsky. Having signed the informed consent of parents and children, 131 patients aged 6–17 were included in the study, among them there were 54.9% (n=72) of boys and 45.1% (n=59) of girls. The patients were divided into three groups: those with SD from the respiratory system — 33.6% (n=44), those

with BA – 34.3% (n=45) and those with pneumonia – 32.1% (n=42). We did the selection of the children and made the diagnosis of SD after a general clinical examination and according to the criteria of SD ICD-10. The Nijmegen Questionnaire was used to diagnose HVS as the main manifestation of SD. The questionnaire evaluates 16 symptoms associated with HVS according to a five-point scale. The sum of scores according to the Nijmegen Questionnaire >23 has a sensitivity of 91% and a specificity of 95% for the diagnosis of HVS [15]. The Children's Depression Inventory (CDI) questionnaire by M. Kovacs, 1992, was used to detect depression in children with lung disease behavioral problems. The overall normal CDI rate can range from 0 to 54, 50 is a critical value, after which the intensity of symptoms increases [12]. The Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q) was used to determine patients' quality of life and comorbidities. The questionnaire was developed by Jean Endicott to assess the degree of satisfaction in different areas of life in children aged 6–17 [5]. The scale was later evaluated and validated in children with major depressive disorder [6]. This questionnaire assesses the general health, well-being and perception of the patient's life and consists of 15 points according to a five-point scale.

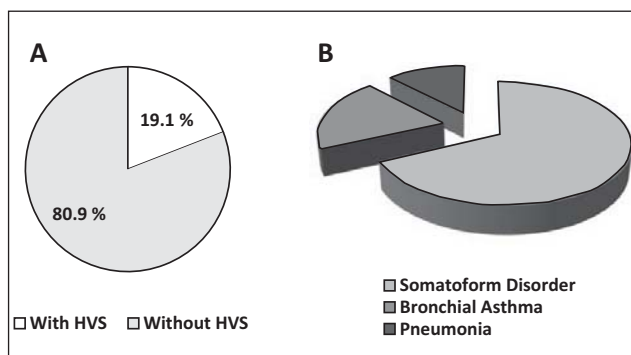
The Statistical analysis was performed using the software package Statistica 8.0.360 (Stat Soft Inc., No. GCHGG863UAHG4WCDH2CG), MedCalc.7.4.4.1. (No. XXZVRKAHL4D4H-QFZWYXZ) and Excel (2007). The hypothesis about the normality of the distribution was tested using the Shapiro-Wilk Test. Quantitative characteristics are given in the form of  $M \pm \sigma$  (arithmetic mean  $\pm$  standard deviation). The veracity of differences was assessed using Student's two-sample t-test and constructing a 95% confidence interval (CI) for the difference between the means, as well as by correlation and regression analysis. Values at  $p < 0.05$  were considered reliable.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants.

### Results and discussion

Hyperventilation syndrome is a common disease characterized by recurrent episodes of excessive ventilation in response to anxiety or fear [23].

Functional somatic symptoms are quite often associated with emotional disorders such as depression and anxiety, forming their clinical «masks»



**Fig. 1. A.** The incidence of HVS in children with functional and organic pulmonary pathologies at the pulmonary department. **B.** The structure of HVS depending on the pathology of the lungs

and leading to misdiagnosis of the underlying disease and ineffective treatment [13]. Applying the Nijmegen Questionnaire, 25 (19.1%) out of 131 patients with respiratory disease had HVS (Fig. 1A). HVS occurred in 17 (68%) cases among the children with somatoform respiratory disorders, among the patients with asthma BA and the children with ambulatory pneumonia it was emerged in 5 (20%) and 3 (12%) cases relatively (Fig. 1B).

The combination of organic and dysfunctional respiratory disorders has been observed in many studies. This phenomenon must be taken into account in the management of such patients, since the presence of HVS or other dysfunctional disorders can worsen the underlying disease and mislead the physician about the ineffectiveness of treatment. The occurrence of the dysfunctional respiratory disorders in patients with organic lung disease is possible in the presence or development of anxiety and depressive disorders. This may be a response either to the underlying pathology or the existence of the disorders before the development of an organic disease, which leads to their decompensation. Hereditary and social factors, as well as the peculiarities of raising a child (for example, hyper-care) play a significant role in this issue. Thus, depressive disorders were detected in 29.2% of adolescents with SD from the cardiorespiratory system in the research works of Yu.N. Lysytsia et al. (2019) [13].

The presence of HVS varied depending on the age and gender of the patients. According to the questionnaire, the largest number of children with HVS occurred in the age group of 6–10 (10 out of 48 patients, i.e. 20.8%). Slightly lower incidence of HVS occurred in the age group of 11–14 (9 out of 47 children, i.e. 19.1%) and the lowest incidence was in the group of adolescents aged 15–17 (6 children out of 36, i.e. 16.6%). HVS was also al-

most twice as common among girls as among boys (64% and 36%, respectively). A similar tendency was also found in the study of Yu. N. Lysytsia et al. (2019). The researches explained that there were a higher tendency of women to develop depressive disorders and anxiety, which may be the basic cause for the development of SD [13].

The highest score according to the Nijmegen Questionnaire was found for the children with HVS associated with BA, slightly lower scores were found for the children with pneumonia and the lowest ones were for the patients with SD. This difference is probably due to the premorbid psychoemotional background and autonomic disregulation in the children suffering from organic lung disease. These factors in the period of organic disease lead to decompensation of autonomic regulation of the respiratory system, which in combination with pathophysiological disorders due to the underlying disease and emotional stress, can lead to increased shortness of breath and severity of HVS. Thus, for the patients with BA, the number of points according to the Nijmegen Questionnaire was  $31.2 \pm 3.0$ , and it significantly exceeded the number of points for the children with SD –  $24.1 \pm 1.8$  (95% CI: 4.9–9.3;  $p < 0.0001$ ). Additionally, for the patients with pneumonia, the number of points was  $29.7 \pm 9.8$ , and it significantly exceeded the number of points for the children with SD (95% CI: 0.7–10.4;  $p < 0.02$ ). There was no significant difference in the questionnaire scores between the patients with BA and the ones with pneumonia.

It should also be noted that the number of points according to the Nijmegen Questionnaire, although not that statistically significant, was higher among the girls than among the boys ( $27.5 \pm 5.3$  and  $23.9 \pm 1.4$ , respectively). This tendency may indicate a greater predisposition to the development of HVS in females. In our study, HVS was almost twice as common among girls as among boys (64% and 36%, respectively). The predominance of females with HVS can be explained by their greater psycho-emotional instability and predisposition to anxiety and depressive disorders. According to many researchers, the female gender is one of the main risk factors for the development of anxiety and depressive disorders, on the basis of which HVS can be formed as a somatic symptom of their manifestation [17,19].

Numerous studies have established the role of serotonin in the modulation of respiratory rhythm and respiratory patterns. The collection of experimental data suggests that serotonin plays a

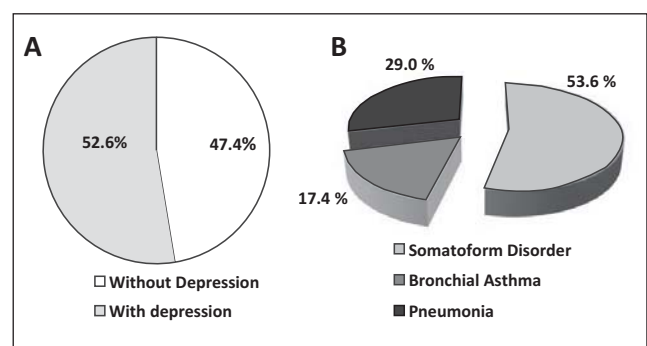
crucial role in central respiratory control. Changes in the serotonin system (related to genetic and / or environmental factors) cause severe respiratory disorders that can occur since the early postnatal period and up to neurodegenerative diseases in the elderly [7]. It is also known that serotonin is involved in the development of depressive disorders, changes in the production and metabolism of which have been observed in some categories of children, especially with SD [16]. It is possible that the general biochemical mechanism of these disorders does not exclude the interconnection between the occurrence of HVS and depression, both in SD and in organic lung pathologies. The presence of depression itself may be a key cause of the development of HVS in the patients with SD of the respiratory system. The inclusion of depression in organic diseases with the onset of HVS can significantly complicate the course of the underlying disease and its correct diagnosing.

A screening study for the presence of depressive symptoms in children suffering from organic diseases and SD of the respiratory tract has shown the presence of depressive symptoms and its dependence on individual factors.

The study of the entire cohort of children ( $n=131$ ) showed that 69 (52.6%) ones had a total score above the upper limit of 55 on average according to Kovacs Questionnaire, that could indicate the presence of depressive symptoms (Fig. 2A).

Among the children with somatoform (psychosomatic) respiratory disorders the depression was diagnosed in every second child that equaled 37 (53.6%). Among the children with BA, the depressive disorders occurred in 12 (17.4%), and in almost every third child with pneumonia that equaled 20 (29.0%), (Fig. 2B).

The presence of depression in the vast majority of patients with SD may indicate its key role in the



**Fig. 2. A.** Depressive symptoms were revealed in children with respiratory diseases according to the Questionnaire of Children's Depression (Maria Kovacs, 1992). **B.** The structure of the depression depending on the pathology of the respiratory system

development of this disorder, but its comorbidity with pathological anxiety disorders is not excluded, which may also underlie SD. A high prevalence of depression in children with SD (43.2%) was also observed in the study by L. Pyra et al. (2020). It was suggested that for a certain category of children SD may be based on depression as the primary cause of this disorder (indicated by low serotonin levels). At the same time, there are patients with SD who do not have any clinical manifestations of depression. Probably, SD can be a multifactorial pathology with different pathogenetic subtypes [16].

At the same time, the presence of the depression in the patients with BA and pneumonia rather indicates its secondary cause in response to the development of organic lung disease, as a person's response to stress, but which can worsen the underlying disease and its rehabilitation.

Thus, in the study by D.S. Lakshminarasappa et al. (2021) most children with uncontrolled BA had depression combined with anxiety in comparison with the children who had controlled BA. This may indicate the impact of anxiety and depression on the severity and course of BA [24]. The existence of different phenotypes of depression in such patients requires further study, as there may be different approaches to treatment that may affect the effectiveness of treatment of organic disease and SD.

An important indicator of depression is its severity. Thus, in the general structure, a mild degree of depression was determined in 56 (81.1%) patients, the moderate one was found in 13 (19.9%) patients. No severe depression was observed in this category of children. This tendency was also observed in the groups of patients. In the group with SD (n=37) mild depression was detected in 28 (75.6%) cases, the moderate one occurred in 9 (24.4%) cases, in the group with BA (n=12) mild depression was detected in 10 (83.3%) cases, the moderate one occurred in 2 (16.7%) cases, and in the group with pneumonia (n=20) mild depression was determined in 18 (90.0%) cases, the moderate one was in 2 (10.0%) cases.

According to the questionnaire, the largest number of children with depression occurred in the age group from 11 to 14 (30 out of 69 people, that equaled 43.5%). Depression was slightly less common in children aged 6–10 (25 out of 69 children, that equaled 36.2%), and less common among adolescents aged 15–17 (14 out of 69, that equaled 20.3%). One of the possible important factors for

the frequent occurrence of depression in children aged 11–14 may be the formation of personality and the onset of puberty, which can lead to increased sensitivity to various stressors with the development of depressive symptoms. It is also found in other author's studies [16].

Depression was more common in girls than in boys (36 (52.2%) and 33 (47.8%), respectively). It confirms the female gender is one of the risk factors for depression.

According to the Depression Scale (CDI) the highest score was shown by the children with SD, significantly lower scores were shown by the children with pneumonia, and the lowest one was found in the patients with BA. It is likely that higher levels of depression in children with SD may be due to the presence of depression as the basis of the pathology or as the cause of SD, and somatic symptoms of the respiratory system, including HVS, may be its clinical manifestations. While lower levels of depression in the children with organic lung disease may indicate mostly the onset of depression as a personality response to the disease that also subsides as the underlying disease disappears. Thus, in the patients with SD, according to the CDI scale the number of scores was  $59.8 \pm 10.6$  and it significantly exceeded the number of scores shown by the children with BA —  $48.8 \pm 10.8$  (95% CI: 6.5–15.5;  $p < 0.0001$ ), and in the children with pneumonia it equaled  $52.2 \pm 9.9$  (95% CI: 3.2–12.0;  $p < 0.0009$ ). There was no significant difference between the patients with BA and pneumonia according to the CDI scale.

Recurrent BA in children is often associated with emotional disorders such as anxiety and depression that have a significant negative impact on the course of the disease. According to the study of T. Deraz1 et al. (2018) 34.4% of the children with BA had anxious symptoms, and 33.3% of them were depressive. The children with BA in combination with depression were more likely to seek emergency care for the underlying disease than children without depression. The use of multivariate regression analysis showed that concomitant illness with anxiety or depression was an independent risk factor for poorly controlled BA. Moreover, severe BA, uncontrolled BA, and concomitant depression were independent risk factors for anxiety in the children with BA. Also, the duration of BA for more than 5 years and the presence of other atopic diseases were independent risk factors for depression in children [11].

It should also be noted that the severity of depression according to the CDI scale was significantly higher in girls than in boys. Thus, the number of scores according to the CDI scale in girls was  $63.9 \pm 4.8$ , while in boys it was  $60.0 \pm 3.9$  (95% CI: 1.8–6.0;  $p < 0.0005$ ). This evidence confirms over again the depression has more severe course and a higher tendency to develop in women than in men; as well as that a female gender is a risk factor for depression.

While using the PQ-LES-Q pediatric quality of life satisfaction questionnaire, the lowest score was observed in the children with SD, and a significantly higher score was observed in the children with organic lung disease (BA and pneumonia). Thus, the total score according to the PQ-LES-Q scale in the children with SD was  $47.5 \pm 6.6$ , and it was significantly lower than the overall score in the children with BA that equaled  $57.5 \pm 13.9$  (95% CI: 5.4–14.6;  $p < 0.0001$ ), and the patients with pneumonia had a total score of  $56.9 \pm 8.4$  (95% CI: 6.2–12.6;  $p < 0.0001$ ). There was no significant difference in scores between the children with BA and those with pneumonia. Most likely, low satisfaction with the quality of life in the children with SD in comparison to the young patients with organic diseases may be due to the anxiety and depressive disorders that are mostly distinct in this category of patients and compose the main symptoms of the disease.

Thus, it is possible to suggest the presence of the relationship between quality of life satisfaction primarily with the psycho-emotional state of the child, rather than with the presence of an organic disease, which requires further study and may be of great social importance.

Taking into consideration the received data, it is possible to suggest a certain link between the presence and severity of depression and the development of HVS. Moreover, it is possible that the decline in quality of life in children with functional

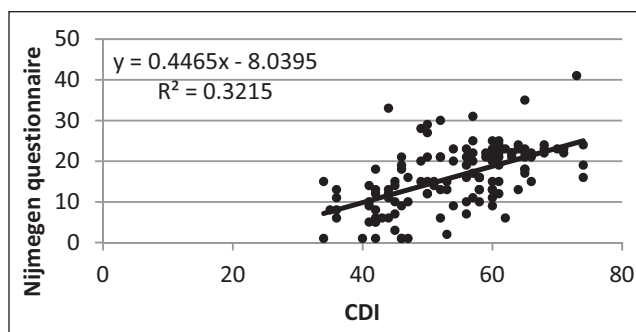
and organic lung diseases may be due not only to the course of the underlying disease, but also to the occurrence of both primary and secondary to the main pathology depressive symptoms. Correlation and regression analysis were used to determine such correlation.

Figure 3 shows a linear regression diagram demonstrating a direct interrelation between CDI values and the Nijmegen HVS Questionnaire.

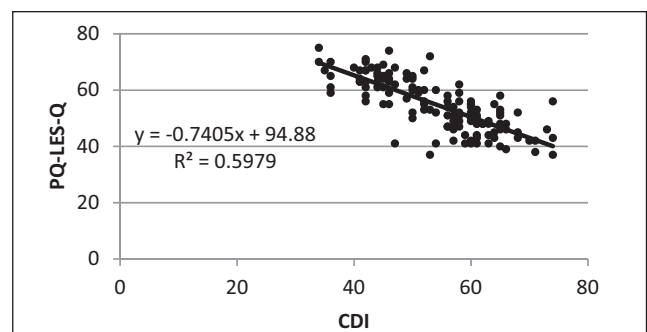
The analysis of the chart has shown some features of the relationship between the amplification of depressive symptoms and the occurrence of HVS. The coefficient of determination  $R^2 = 0.321$  shows that in 32.1% of the cases, the increase in scores according to the depression scale leads to the increase in scores according to the Nijmegen questionnaire with the possible occurrence of HVS. The calculated correlation coefficient  $r$  is 0.565 ( $p < 0.0001$ ). Thus, there has been found out a reliable direct and average correlation according to Chaddock's scale between the values according to the CDI scale and the Nijmegen Questionnaire HVS, i.e. with an increase in scores according to the Depression Scale, the score increases also according to the Nijmegen Questionnaire, which may indicate the significance of depressive symptoms for possible development of HVS.

Figure 4 shows a linear regression chart demonstrating a direct relationship between the increase in depressive symptoms (CDI scale) and the quality of life of the patients with pulmonary pathology (according to the PQ-LES-Q questionnaire). The coefficient of determination  $R^2 = 0.598$  shows that in 59.8% of cases, an increase in scores according to the depression scale leads to a decrease in scores according to the PQ-LES-Q scale. The calculated correlation coefficient  $r = -0.773$  ( $p < 0.0001$ ).

Thus, a reliable feedback and a strong correlation according to Chaddock's scale between the values according to the CDI scale and the quality of life scale have been revealed. The obtained data



**Fig. 3.** The relationship between the increase of depressive symptoms according to the CDI scale and the occurrence of hyperventilation syndrome according to the Nijmegen questionnaire



**Fig. 4.** The relationship between the increase in depressive symptoms according to the CDI scale and satisfaction with the quality of life according to the PQ-LES-Q questionnaire



show that with an increase in scores according to the depression scale, the score according to the PQ-LES-Q scale decreases. This indicates the importance of depressive symptoms in reducing the quality of life in the patients with respiratory diseases.

### Conclusions

Hyperventilation syndrome occurs in 25 (19.1%) of children with respiratory diseases and was diagnosed almost twice more often in girls than in boys (64% and 36%, respectively). It was mostly associated with SD of the respiratory system in children, in 68% of cases, and much less common in patients with pneumonia, in 12%. Significantly more often, the HVS was manifested in children with BA, in comparison to the children with SD (95% CI: 4.9–9.3;  $p < 0.0001$ ). Its development is facilitated by premorbid psychoemotional background and decompensation of autonomic respiratory disregulation that leads in combination with pathophysiological disorders due to the underlying disease and emotional stress to increased shortness of breath and severity of HVS. There was a direct and moderate correlation between these scales for depression and the frequency of HVS, whereby  $r = 0.565$  ( $p < 0.0001$ ).

69 (52.6%) of pulmonary patients had various degrees of depressive symptoms. The main structure of depression constituted 53.6% of the children with SD, they had more severe depressive symptoms, in comparison to the young patients with BA (95% CI: 6.5–15.5;  $p < 0.0001$ ) and in

comparison to the patients with pneumonia (95% CI: 3.2–12.0;  $p < 0.0009$ ). Depressive disorders were found more common and more severe in girls than in boys (95% CI: 1.8–6.0;  $p < 0.0005$ ). The presence of depression in the vast majority of the patients with SD may indicate its key role in the development of this disorder. At the same time, the presence of depression in the patients with BA and pneumonia rather indicates its secondary cause in response to the development of organic lung disease, as a person's reaction to a stressful event, but which can worsen the underlying disease and its rehabilitation.

Most likely, low satisfaction with quality of life in patients with pulmonary pathologies, especially in patients with SD, may be due to the depressive disorders, as evidenced by the inverse and strong correlation between the data according to depression and quality of life scales, whereby  $r = -0.773$  ( $p < 0.0001$ ).

To optimize approaches to the treatment and prevention of pulmonary pathologies in children, it is necessary to consider not only the main mechanisms of development of the underlying disease, but also the psycho-emotional state of the patient. Early detection of the emotional disorders, especially depression, and their well-timed correction can increase the effectiveness of treatment, improve the course of the disease and social adaptation, as well as reduce the frequency of relapses.

*No conflict of interests was declared by the authors.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Charles J, Fazeli M. (2017). Depression in children. *Aust Fam Physician*. 46 (12): 901–907.
- Connett GJ, Thomas M. (2018). Dysfunctional Breathing in Children and Adults With Asthma. *Front. Pediatr*. 6: 406. doi: 10.3389/fped.2018.00406.
- Dafaucé L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C, Fe Bravo M, Álvarez Sala R. (2021). Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol*. 9 (1): 3. doi: 10.1186/s40359-020-00498-y.
- Deraz T, Morsy M, Youssef W, Ezz B. (2018). Anxiety and depression in asthmatic children: impact on asthma control. *QJM: An International Journal of Medicine*. 111 (1): 62. doi: 10.1093/qjmed/hcy200.135.
- Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. (1993). Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull*. 29 (2): 321–326.
- Endicott J, Nee J, Yang R, Wohlberg C. (2006). Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q): reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 45 (4): 401–407. doi: 10.1097/01.chi.0000198590.38325.81.
- Hilaire G, Voiturona N, Menueta C, Ichiyama RM, Subramanianb HH, Dutschmannb M. (2010). The role of serotonin in respiratory function and dysfunction. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 174 (1–2): 76–88. doi: 10.1016/j.resp.2010.08.017.
- Kaplan A, Szefer SJ, Halpin DMG. (2020). Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim Care Respir Med*. 30 (1): 36. doi: 10.1038/s41533-020-00194-9.
- Katilov OV, Zaikov SV, Bulat LM, Laiko LI. (2016). Psikhogenne rasstroystva dykhaniya u detey. *Dytiachyi likar*. 1 (46): 26–33. [Катілов ОВ, Зайков СВ, Булат ЛМ, Лайко ЛІ. (2016). Психогенные расстройства дыхания у детей. *Дитячий лікар*. 1 (46): 26–33].
- Khaustova OO. (2016). Psykhosomatychnyi pidkhid do porushen vehetatyvnoi nervovoi systemy u zahalnoi likarskii praktytsti. *NeiroNews*. 2–1: 34–39. [Хаустова ОО. (2016). Психосоматичний підхід до порушень вегетативної нервової системи у загальній лікарській практиці. *НейроNews*. 2–1: 34–39].
- Klimenko VA, Sivoplyas–Romanova AS. (2014). Psikhopatii kak komorbidnyye sostoyaniya bronkhialnoy astmy. *Astma ta alerhiia*. 4: 13–17. [Клименко ВА, Сивопляс–Романова АС. (2014). Психопатии как коморбидные состояния бронхиальной астмы. *Астма та алергія*. 4: 13–17].
- Kovacs M. (1992). *The Children's Depression Inventory*. North Tonawanda, NY, USA: Multi-Health Systems.
- Lysytsia YuN, Pyra LV, Svistilnik RV, Odarchuk IV. (2019). Clinical «masks» of somatoform disorders of the cardiorespiratory system and pain and non-specific somatoform disorders in children associated with affective states. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (104): 33–40. [Лисиця ЮМ, Пипа ЛВ, Свістіль-

- нік РВ, Одарчук ІВ. (2019). Клінічні «маски» соматоформних розладів кардіореспіраторної системи і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 8 (104): 33–40]. doi: 10.15574/SP.2019.104.33.
14. Magomedova KA, Guseynov AA, Chamsutdinov NU. (2019). Experience of the use of bronchophonography in the diagnosis of hyperventilation syndrome. Kazan medical journal. 100 (3): 524–529. [Магомедова КА, Гусейнов АА, Чамсутдинов НУ. (2019). Опыт применения бронхографии для диагностики гипервентиляционного синдрома. Казанский медицинский журнал. 100 (3): 524–529].
  15. Pérez–Moreno MR, Alonso–González IM, Gómez–Vallejo S, Moreno–Pardillo DM. (2021). Somatoform disorders and functional somatic symptoms in children and adolescents. Revista de psiquiatria infanto-juvenil. 38 (2): 41–58. doi: 10.31766/revpsij.v38n2a4.
  16. Pyra L, Lysytsia Yu, Svistilnik R, Rimsha S, Kernychnyi V. (2020). Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophane in the emergence of these disorders. Georgian Medical News. 6 (303): 142–148.
  17. Pyra LV, Lysytsia YuN, Svistilnik RV, Murhina MM. (2019). Screening investigation of distribution of mood disorders in adolescence and peculiarities of their currency. Wiadomosci Lekarskie. 72 (9); II: 1795–1801.
  18. Rakita DR, Kuspanaliyeva DS. (2012). The influence of hyperventilation on life quality of patients with bronchial asthma. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 1: 86–90. [Ракита ДР, Куспаналиева ДС. (2012). Влияния гипервентиляционного синдрома на качество жизни больных бронхиальной астмой. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 1: 86–90].
  19. Riglin L, Thapar A, Shelton KH, Langley K, Frederickson N, Rice F. (2016). Profiling depression in childhood and adolescence: the role of conduct problems. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. 57 (4): 481–490. doi: 10.1111/jcpp.12465.
  20. Safa M, Mehrian P, Hassanzad M. (2014). Prevalence of Depression in Children With Asthma. J Compr Ped. 5 (2): 17327. doi: 10.17795/compreped-17327.
  21. Saragondlu Lakshminarasappa D, Chandrasekaran V, Kandhasamy P. (2021). Co-morbid anxiety and depression in childhood asthma and its effect on symptom control: A cross sectional study. Pediatr Pulmonol. 56 (2): 378–383. doi: 10.1002/ppul.25180.
  22. Shanahan L, Zucker N, Copeland WE, Bondy CL, Egger HL, Costello EJ. (2015). Childhood somatic complaints predict generalized anxiety and depressive disorders during young adulthood in a community sample. Psychological Medicine. 45 (8): 1–10. doi: 10.1017/S0033291714002840.
  23. Tavel ME. (2017). Hyperventilation Syndrome: A Diagnosis Usually Unrecognized. J Intern Med Prim Healthcare. 1: 6. doi: 10.24966/IMPH-2493/100006.
  24. Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. (1985). Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. J Psychosom Res. 29 (2): 199–206. doi: 10.1016/0022-3999(85)90042-X.
  25. Veidal S, Jeppgaard M, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. (2017). The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control. Respiratory Medicine. 123: 42–47. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.008.

#### Відомості про авторів:

**Невоя Марія Василівна** - аспірант каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Камянецька, 80/21. <https://orcid.org/0000-0001-7661-9457>.

**Піпа Лариса Володимирівна** - д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Камянецька, 94. <https://orcid.org/0000-0002-4448-5308>.

**Лисиця Юлія Миколаївна** - к.мед.н., асистент каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Водопровідна, 8/1. <https://orcid.org/0000-0003-0248-0338>.

**Свістільнік Руслан Вікторович** - к.мед.н., доц. каф. неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Водопровідна, 8/1. <https://orcid.org/0000-0002-9378-7388>.

**Руда Віра Іванівна** - к.мед.н., доц. каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Хмельницький, вул. Кам'янецька, 94. <https://orcid.org/0000-0002-3736-3572>.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2022, прийнята до друку 20.04.2022

**О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, М.Г. Горянська**

## Показники цитокинового статусу дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту залежно від забезпеченості вітаміном D

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 42-47. doi 10.15574/SP.2022.124.42

**For citation:** Shadrin OG, Haiduchyk GA, Horianska MH. (2022). Cytokine status indicators in young children with allergic pathology of the gastrointestinal tract, depending on the supply of vitamin D. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 42-47. doi 10.15574/SP.2022.124.42.

Швидке зростання рівня поширеності алергічних захворювань серед дітей у сучасному світі диктує необхідність детального вивчення патогенетичних механізмів, пошуку новітніх методів діагностики, лікування та профілактики цієї патології. Останні дослідження вагомим імунологічним впливом вітаміну D при алергічній патології робить важливим дослідження його впливу на перебіг гастроінтестинальної харчової алергії (ГХА) у дітей раннього віку.

**Мета** — визначити концентрації IL-10 та IL-17 у сироватці крові дітей раннього віку з ГХА залежно від забезпеченості вітаміном D.

**Матеріали та методи.** Обстежено 34 дитини віком від 2 місяців до 3 років з ізольованими гастроінтестинальними або поєднаними гастроінтестинальними і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі. Групу порівняння становили 22 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічним анамнезом. Усім обстеженим дітям проведено кількісне визначення концентрацій цитокинів (IL-10, IL-17A) у сироватці крові імуноферментним методом та кількісне визначення концентрації гідроксикальциферолу (25(OH)D) у сироватці крові. Дефіцит вітаміну D в обстежених розглядали при концентрації 25(OH)D у сироватці крові <20 нг/мл (або <50 нмоль/л), концентрацію від 21 нг/мл до 29 нг/мл (тобто від 50,1 нмоль/л до 74,9 нмоль/л) оцінювали як недостатність вітаміну D. Оптимальною концентрацією вітаміну D вважали показник 25(OH)D у сироватці крові >30 нг/мл. Дані клінічних і лабораторних досліджень оброблено методами математичної статистики, прийнятої в біології та медицині.

**Результати.** Встановлено вірогідне підвищення середніх концентрацій IL-17A (180,4±23,0 пг/мл) та IL-10 (113,8±15,0 пг/мл) у дітей з ГХА та в групі порівняння — 45,7±18,1 пг/мл та 32,1±11,4 пг/мл відповідно, (p<0,05), що відображає інтенсивність алергічного запального процесу в шлунково-кишковому тракті (ШКТ).

У дітей з алергічним запаленням ШКТ, що мали недостатню забезпеченість вітаміном D, середня концентрація прозапального цитокину IL-17A та регуляторного цитокину IL-10 була вірогідно вищою, ніж у дітей із ГХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D — 244,9±19,7 нг/мл та 49,45±2,14 нг/мл відповідно проти 135,2±33,3 нг/мл та 26,41±1,81 нг/мл відповідно, (p<0,05), що засвідчує більш інтенсивну активність запального процесу в кишечнику при недостатній забезпеченості вітаміном D.

**Висновки.** Алергічне запалення ШКТ у дітей раннього віку характеризується підвищенням концентрацій сироваткових прозапального та регуляторного цитокинів — IL-10 та IL-17A, що є захисною реакцією імунної системи та які можуть бути використані як маркери алергічного запалення при ГХА.

Дослідження регуляторного впливу вітаміну D на експресію цитокинів (IL-10 та IL-17A) при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку дасть змогу оптимізувати патогенетичне лікування ГХА.

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:** цитокиновий статус, діти раннього віку, алергічні ураження шлунково-кишкового тракту, вітамін D.

### Cytokine status indicators in young children with allergic pathology of the gastrointestinal tract, depending on the supply of vitamin D

**O.G. Shadrin, G.A. Haiduchyk, M.H. Horianska**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The rapid growth in the prevalence of allergic diseases among children in the modern world dictates the need for detailed study of pathogenetic mechanisms, the search for new methods of diagnosis, treatment and prevention of this pathology. Recent studies of the important immunological effects of vitamin D in allergic pathology make it important to study its effect on the course of gastrointestinal food allergy (GIFA) in young children.

**Purpose** — to determine the serum concentrations of IL-10 and IL-17 in young children with GIFA, depending on the supply of vitamin D.

**Materials and methods.** We examined 34 children aged from 2 months to 3 years with isolated gastrointestinal symptoms or a combination of gastrointestinal and skin symptoms associated with food. The comparison group consisted of 22 children of the same age with an unenumbered individual and family history of allergies. All examined children had quantified serum cytokine (IL-10, IL-17A) levels by enzyme-linked immunosorbent assays and serum hydroxycalciferol (25(OH)D) levels. Vitamin D deficiency in subjects was considered at a concentration of 25(OH)D in serum <20 ng/ml (or <50 nmol/l), a concentration of 21 ng/ml to 29 ng/ml (or from 50.1 nmol/l up to 74.9 nmol/l) was assessed as vitamin D deficiency. A sufficient concentration of vitamin D was considered to be 25(OH)D serum level >30 ng/ml. Data of clinical and laboratory researches were processed by methods of mathematical statistics accepted in biology and medicine.

**Results.** There was a significantly increase in the average concentrations of IL-17A (180.4±23.0 pg/ml) and IL-10 (113.8±15.0 pg/ml) in children with gastrointestinal food allergy and in the comparison group — 45.7±18.1 pg/ml and 32.1±11.4 pg/ml, respectively, (p<0.05), which reflects the intensity of the allergic inflammatory process in the gastrointestinal tract.

In children with allergic gastrointestinal inflammation who were deficient in vitamin D, the mean concentrations of proinflammatory cytokine IL-17A and regulatory cytokine IL-10 were significantly higher than in children with GIFA and optimal supply of vitamin D 244.9±19.7 ng/ml and 49.45±2.14 ng/ml respectively against 135.2±33.3 ng/ml and 26.41±1.81 ng/ml respectively, (p<0.05), which indicates a more intense activity of the inflammatory process in the intestine of children with insufficient supply of vitamin D.

**Conclusions.** Allergic gastrointestinal inflammation in young children is characterized by increased concentrations of serum proinflammatory and regulatory cytokines — IL-10 and IL-17A, that is a protective reaction of the immune system and can be used as a marker of allergic inflammation in GIFA.

The study of the regulatory effect of vitamin D on the expression of cytokines (IL-10 and IL-17A) in allergic gastrointestinal inflammation in young children will optimize the pathogenetic treatment of gastrointestinal food allergies.

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. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** cytokine status, young children, allergic pathology of the gastrointestinal tract, vitamin D.

**В** Україні, як і у всьому світі, стрімко зростає кількість алергічних захворювань [23]. Дебют алергії часто розпочинається в ранньому дитинстві у відповідь на їжу, причому в кожному третьому випадку «органом-мішенню» є виключно шлунково-кишковий тракт (ШКТ), який безпосередньо контактує з харчовими білками [22].

Клінічно перші гастроінтестинальні прояви харчової алергії у 65% випадків відмічаються в дітей віком до 1 року, характеризуються поліморфізмом симптомів і залежать від патогенетичних механізмів розвитку захворювання [8,15].

Найбільш структурованою та адаптованою сьогодні визнана класифікація клінічних проявів харчової алергії за патогенетичним принципом, представлена Керівництвом з ведення хворих з харчовою алергією та анафілаксією Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [11]. Відповідно до цієї класифікації, до гастроінтестинальних проявів IgE-залежної харчової алергії належать: оральний алергічний синдром (харчова алергія, обумовлена сенсibiliзацією до пилок), гастроінтестинальні симптоми, викликані вживанням їжі (негайна гастроінтестинальна гіперчутливість – НГГ) та анафілактичні реакції на їжу. Реакції на їжу, які перебігають за змішаним механізмом (IgE-залежним і клітинним), включають еозинофільну гастроінтестинальну патологію, яка залежно від локалізації процесу має клінічні форми – еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит та еозинофільний коліт. За клітинно-опосередкованим типом перебігають ентероколіт, індукований харчовими білками, (ЕКІХБ) та білок-індукований проктоколіт.

Зростання гіперчутливості до їжі в дітей відбувається на тлі значно поширеної недостатності забезпеченості вітаміном D (від 72% до 90% дитячого населення України), що негативно впливає на перебіг багатьох хронічних, у тому числі алергічних і гастроентерологічних захворювань [13,26,29]. Для оцінки насиченості організму вітаміном D сьогодні найбільш клінічно значущим вважають визначення концентрації сироваткового прогормону кальцидіолу (25(OH)D), період напіврозпаду якого становить близько 15 діб, що дає змогу найбільш достовірно оцінити вітамін D-статус [9]. Більшість науковців дотримується критеріїв норми 25(OH)D у межах від 75 нмоль/л до 150 нмоль/л. Недостат-

ність вітаміну D діагностують при концентрації кальцидіолу в сироватці крові від 50 нмоль/л до 75 нмоль/л, або від 20 нг/мл до 30 нг/мл, дефіцит – при концентрації сироваткового кальцидіолу <20 нг/мл, або 50 нмоль/л. Концентрація кальцидіолу >100 нг/мл відповідає надлишковій забезпеченості, а >150 нг/мл вважають токсичною [1]. Проте існують інші точки зору, зокрема представників Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу і Національного товариства Великої Британії з лікування остеопорозу, які вважають достатньою забезпеченість вітаміном D у межах від 20 нг/мл до 30 нг/мл [15]. Вважають, що оптимальною концентрацією 25(OH)D у сироватці крові, при якій нормалізується рівень паратгормону, є  $\geq 30$  нг/мл [21].

Патогенетична роль вітаміну D при алергії обумовлена його регуляторним впливом на вроджений та адаптивний імунітет, участю в протимікробному захисті та забезпеченні бар'єрної функції шкіри та слизових [12,20,27]. Цитокіни (інтерлейкіни), завдяки яким відбувається реалізація імунологічних впливів, відіграють у цій взаємодії важливу роль посередників [20]. Зокрема, протизапальному цитокіну – інтерлейкіну-10 (IL-10) належить провідна роль у формуванні оральної імунологічної толерантності при алергічному запаленні травного тракту [3,28]. Доведено збільшення кількості регуляторних T-клітин та продукції IL-10 у формуванні оральної толерантності, що сприяє припиненню надлишкової відповіді T-клітин на харчові алергени та персистенції хронічного алергічного запалення [2,6,17]. Показано, що активні метаболіти вітаміну D індукують продукцію IL-10 різними клітинами імунної системи [14,16], а застосування харчових добавок із 25-гідроксивітаміном D (25(OH)D) безпосередньо впливає на зростання концентрації цього цитокіну в сироватці *in vivo* [24].

Доведено регуляторний вплив метаболітів вітаміну D на T-хелпери 17-го типу (Th<sub>17</sub>) за рахунок зниження експресії інтерлейкіну-17A (IL-17A) у сироватці крові при алергічному запаленні [9,20]. IL-17A – прозапальний цитокін, який продукується Th<sub>17</sub> та індукує експресію численних медіаторів запалення, зокрема, шляхом участі в проліферації, дозріванні і хемотаксисі нейтрофілів, важливих елементів неспецифічної імунної відповіді [30]. Встановлено вітамін D-інгібуючий вплив щодо розвит-

ку загострень бронхіальної астми через пригнічення продукції IL-17A та збільшення експресії IL-10 [5,25], однак дослідження щодо впливу забезпеченості вітаміном D на перебіг гастроінтестинальної харчової алергії (ГІХА) в дітей раннього віку шляхом визначення цитокінів не проводилися.

Отже, вітамін D нормалізує адекватну імунну відповідь за рахунок зниження синтезу прозапальних цитокінів і підвищення активності продукції протизапальних цитокінів, що має важливе протективне значення при різних формах алергії [12,20,27]. Дослідження щодо вивчення впливу забезпеченості вітаміну D на перебіг алергічного запалення ШКТ в дітей раннього віку шляхом визначення концентрацій регуляторів запальних реакцій (цитокінів) у сироватці крові дотепер не проводилися, і це питання є актуальним.

**Мета** дослідження — визначити концентрації IL-10 та IL-17 у сироватці крові дітей раннього віку з ГІХА залежно від забезпеченості вітаміном D.

### Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебувало 34 дитини віком від 2 місяців до 3 років з ізольованими гастроінтестинальними або поєднанням гастроінтестинальних і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, серед яких: 2 дитини з НГГ, 22 дитини з хронічним ЕКІХБ, 4 дитини з ентеропатією, ІХБ, а 6 дітей із білок-індукованим проктоколітом. Ці діти сформували основну групу.

Групу порівняння становили 22 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом.

**Критеріями залучення** дітей до дослідження були: наявність ізольованих гастроінтестинальних або поєднання гастроінтестинальних і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженим імунним механізмом їх розвитку; вік від 1 місяця до 3 років; письмова інформована згода батьків або опікунів на участь дитини в дослідженні.

**Критерії вилучення:** відмова батьків дитини від участі в дослідженні; функціональні захворювання ШКТ; інфекційні, онкогематологічні та психічні захворювання; целиакія; муковісцидоз; метаболічні захворювання; запальні захворювання кишечника.

Діагностику НГГ (IgE-залежної форми ГІХА) проводили відповідно до наказу Міністерства

охорони здоров'я України від 27.12.2005 № 767 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», рекомендацій Європейської академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy (2014).

Верифікацію діагнозу ЕКІХБ проводили згідно з Міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками (2017) міжнародної робочої групи, сформованої Комітетом з побічних реакцій на харчові продукти Американської академії алергії, астми та імунології [18].

Відкриту оральну провокаційну пробу (ОПП) виконували дітям на штучному вигодовуванні для діагностики алергії до білка коров'ячого молока (БКМ) у стаціонарі під наглядом лікаря згідно з українськими Настановами з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока (2015) та рекомендаціями ЕААСІ після ефективної діагностичної елімінаційної дієти.

Як провокаційний алерген використовували безлактозну молочну суміш або безлактозне молоко для виключення впливу лактози на ШКТ дитини та усунення можливої появи гастроінтестинальних симптомів, пов'язаних із вторинною лактазною недостатністю при алергічному запаленні кишечника.

Початкову дозу алергену (1 крапля, або 0,1 мл) наносили на внутрішню поверхню губи (у разі підозри на IgE-залежну алергію до БКМ) чи внутрішньо (у разі підозри на гіперчутливість сповільненого типу на БКМ). Наступні дози вводили з інтервалом 20–30 хв, поступово збільшуючи дозу в логарифмічній прогресії (0,1, 0,2, 0,5, 1,5, 4,5, 15, 40 та 150 мл) з реєстрацією клінічних симптомів протягом 24–72 год. Загальний об'єм провокаційного продукту відповідав кількості суміші або молока на одне годування. Відкриту ОПП припиняли за появи перших симптомів алергії та вважали позитивною в разі виникнення об'єктивних симптомів (генералізована уртикарія, еритематозний висип зі свербіжем, блювання, абдомінальний біль, закладеність носа, ринокон'юнктивіт, інспіраторний стридор, ларингоспазм, зміна тембру голосу, блідість шкіри, підвищення частоти серцевих скорочень, зниження артеріального тиску на 20%, колапс, анафілаксія). Поява суб'єктивних симптомів алергії (свербіж, нудота, дисфагія, диспное, зміна поведінки, протра-

ція, головний біль або відмова від молока) була показанням для проведення повторної ОПП.

Додатково оцінювали наявність клінічних ознак реакцій через 2, 24, 48 та 72 год (для виключення реакцій гіперчутливості сповільненого типу). Поява клінічних симптомів протягом перших 2 год свідчила про IgE-залежний механізм розвитку реакції, протягом 2–72 год — про реакцію гіперчутливості сповільненого типу (IgE-незалежний).

Діагноз харчової алергії до інших харчових протеїнів, у тому числі в дітей на грудному вигодовуванні, встановлювали на основі позитивного ефекту від елімінації «причинних» продуктів, які містять харчові алергени, і відновлення клінічної симптоматики на тлі діагностичного їх введення до раціону харчування матері або дитини.

Кількість харчового продукту для першого введення визначали, враховуючи анамнестичні дані, зокрема, кількість продукту, у відповідь на яку виникали клінічні симптоми в дитини. Розпочинали з дози, значно меншої від тієї, яка призвела до розвитку гастроінтестинальних симптомів. Термін спостереження за дитиною після діагностичного введення продукту залежав від особливостей попередніх реакцій на цей продукт і становив до 2 год при реакціях негайного типу та 24–72 год при реакціях гіперчутливості сповільненого типу. Відсутність реакції на перше введення продукту вказувала на необхідність подальшого введення із поступовим збільшенням дози та обов'язковою реєстрацією клінічних симптомів (гастроінтестинальних, шкірних, респіраторних).

Кількісне визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові проводили на імунохемілюмінісцентному аналізаторі DxI 800, «Beckman Coulter Inc», (США). Відповідно до рекомендацій 2011 р. Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення клінічних настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee), дефіцит вітаміну D в дітей та дорослих — це клінічний синдром, зумовлений низькою концентрацією 25(OH)D у сироватці крові (<20 нг/мл, або <50 нмоль/л). Концентрацію 25(OH)D у сироватці крові від 21 нг/мл до 29 нг/мл (тобто від 50,1 нмоль/л до 74,9 нмоль/л) розглядали як недостатність вітаміну D. Оптимальною концентрацією вітаміну D слід вважати показник 25(OH)D у сироватці крові >30 нг/мл [8].

Кількісне визначення концентрацій цитокінів (IL-10, IL-17A) у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізатора Multiskan Plus «Labsystems».

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи.

Дані клінічних і лабораторних досліджень обробляли методами математичної статистики, прийнятої в біології та медицині. Вірогідність відмінностей порівняльних показників визначали за допомогою критерію Стюдента (t). Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) і інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) та Фішера, відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

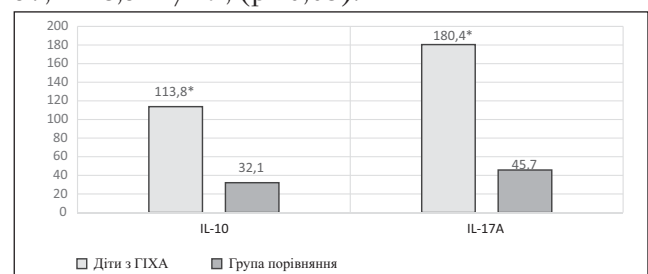
## Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення активності алергічного запального процесу в кишечнику визначили концентрації IL-17A та IL-10 у сироватці крові обстежених дітей. Виявили підвищення концентрації прозапального цитокіну IL-17A у сироватці крові дітей з ГІХА, що свідчить про високу інтенсивність запального процесу в кишечнику (рис. 1).

Встановили вірогідне підвищення середніх концентрацій IL-17A ( $180,4 \pm 23,0$  пг/мл) та IL-10 ( $113,8 \pm 15,0$  пг/мл) у дітей основної групи з алергічним захворюванням ШКТ, ніж у групі порівняння ( $45,7 \pm 18,1$  пг/мл та  $32,1 \pm 11,4$  пг/мл відповідно), ( $p < 0,05$ ), що відображає інтенсивність алергічного запального процесу в ШКТ.

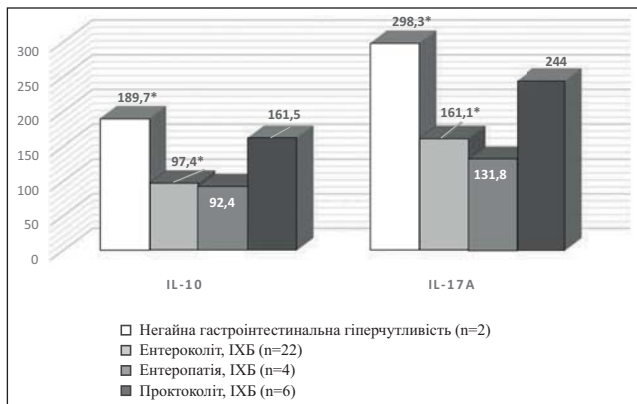
Провели аналіз цитокінового профілю обстежених дітей відповідно до форм ГІХА (рис. 2).

Встановили вірогідне підвищення середньої концентрації регуляторного цитокіну IL-10 у сироватці крові дітей із НГТ порівняно з показниками дітей з ЕКІХБ —  $189,7 \pm 10$  пг/мл проти  $97,4 \pm 18,9$  пг/мл, ( $p < 0,05$ ).



Примітка: \* — Різниця вірогідна відносно показників групи порівняння,  $p < 0,05$

Рис. 1. Характеристика цитокінового спектра сироватки крові дітей з гастроінтестинальною алергією та дітей групи порівняння ( $M \pm m$ , пг/мл)



Примітка: \* — різниця вірогідна в групі дітей з НГГ та групі дітей з ЕКІХБ ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 2.** Характеристика цитокінового спектра сироватки крові дітей раннього віку з різними формами гастроінтестинальної харчової алергії ( $M \pm m$ , пг/мл)

Також у дітей із НГГ концентрація прозапального цитокіну ІЛ-17А у сироватці крові була достовірно вищою, ніж у дітей ЕКІХБ, ( $298,3 \pm 1$ ) пг/мл проти ( $161,1 \pm 32,2$ ) пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

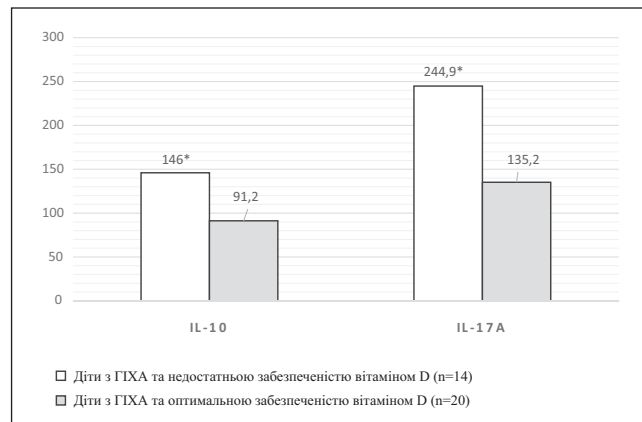
Залежно від забезпеченості вітаміном D (за показником середньої концентрації 25(OH)D у сироватці крові) провели розподіл дітей з алергічним ураженням ШКТ на групи (рис. 3).

До 1-ї групи увійшли діти з ГІХА та недостатньою забезпеченістю вітаміном D (сироваткова концентрація 25(OH)D — від 21 нг/мл до 29 нг/мл). До 2-ї групи увійшли діти раннього віку з ГІХА та оптимальною концентрацією вітаміну D у сироватці крові (концентрація 25(OH)D —  $>30$  нг/мл). Дітей із дефіцитом вітаміну D (сироваткова концентрація 25(OH)D  $<20$  нг/мл) серед обстежених пацієнтів з ГІХА не було.

У дітей з алергічним запаленням ШКТ і недостатньою забезпеченістю вітаміном D (1-ша група) середня концентрація прозапального цитокіну ІЛ-17А була вірогідно вищою, ніж у дітей із ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D — ( $244,9 \pm 19,7$ ) нг/мл проти ( $135,2 \pm 33,3$ ) нг/мл, ( $p < 0,05$ ), що засвідчує більш інтенсивну активність запального процесу в кишечнику при недостатній забезпеченості вітаміном D.

У 1-й групі також концентрація ІЛ-10 у сироватці крові була вірогідно вищою порівняно з дітьми з недостатньою забезпеченістю вітаміном D —  $49,45 \pm 2,14$  нг/мл проти  $26,41 \pm 1,81$  нг/мл, ( $p < 0,05$ ).

Отже, алергічне запалення ШКТ у дітей раннього віку характеризується підвищенням концентрацій сироваткових прозапального та регуляторного цитокінів (ІЛ-10 та ІЛ-17А), що є захисною реакцією імунної системи.



**Рис. 3.** Характеристика цитокінового спектра сироватки крові дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією залежно від забезпеченості вітаміном D ( $M \pm m$ , пг/мл)

Дослідження регуляторного впливу вітаміну D на експресію цитокінів (ІЛ-10 та ІЛ-17А) при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку дасть змогу оптимізувати патогенетичне лікування ГІХА.

Визначення концентрацій регуляторних цитокінів (ІЛ-10 та ІЛ-17А) у сироватці крові може бути використане як маркер активності алергічного запалення в дітей із ГІХА і можливого контролю ефективності лікування.

### Висновки

У дітей раннього віку з ГІХА встановлено вірогідне підвищення сироваткової концентрації цитокінів — регуляторного ІЛ-10 ( $113,8 \pm 15,0$  нг/мл) та прозапального ІЛ-17А ( $180,4 \pm 23,0$  нг/мл) порівняно з дітьми, які мали необтяжений індивідуальний та сімейний алергологічний анамнез, що відображає активність алергічного запалення ШКТ.

У дітей з алергічним запаленням ШКТ і недостатньою забезпеченістю вітаміном D відмічено вірогідно вищі середні концентрації цитокіну ІЛ-17А та ІЛ-10, ніж у дітей із ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D, що підкреслює інтенсивність запалення в кишечнику при недостатній забезпеченості вітаміном D.

Перспективним напрямом для подальших досліджень є вивчення питання імунологічного впливу корекції вітаміну D на активність алергічного запалення та процеси формування оральної толерантності в дітей з харчовою алергією.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antipkin YuG, Kvashnina LV, Omelchenko LI. (2017). Obgruntuvannya doz vitaminu D<sub>3</sub> dlja profilaktiki d-vitaminnoji nedostatnosti ta vitamin-D-deficitnich staniv u zdorovich ditej riznoho viku. Informacijnij lyst № 63. Kyiv. [Антипкін ЮГ, Квашніна ЛВ, Омельченко ЛІ. (2017). Обґрунтування доз вітаміну D<sub>3</sub> для профілактики D-вітамінної недостатності та вітаміну D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63. Київ].
- Battaglia M, Gianfrani C, Gregori S, Roncarolo MG. (2004). IL-10-producing T regulatory type 1 cells and oral tolerance. *Ann NY Acad Sci.* 1029: 142–153.
- Caubet JC, Bencharitwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. (2017). Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 139 (2): 572–583. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.047.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. (2017). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 28 (1): 6–17.
- Chambers ES, Nanzer AM, Pfeiffer PE, Richards DF, Timms PM, Martineau AR, Hawrylowicz CM. (2015). Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A and IFN-gamma immunophenotypes: potential benefits of calcitriol. *J Allergy Clin Immunol.* 136 (3): 628–637. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.026.
- Crittenden RG, Bennett LE. (2005). Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 24: 582S-91S.
- EAAI. (2014). Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: 278. URL: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 1911–1930.
- Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, Ichiyama K, Yoshimura A, Steinman L, Christakos S, Youssef S. (2011). 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of Interleukin-17A. *Mol Cell Biol.* 31 (17): 3653–3669. doi: 10.1128/MCB.05020-11.
- Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolińska S. (2012). Limfocyty Th 17 w alergii i astmie. *Alergia Astma Immunologia.* 4: 165–171.
- Koletzko C, Heine RG, Grimshaw KE et al. (2015). Non-IgE mediated cow's milk allergy in Euro Preval. *Allergy.* 70 (12): 1679–1680.
- Kolokotroni O, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Yiallourou PK. (2015). Association of Serum Vitamin D with Asthma and Atopy in Childhood: Review of Epidemiological Observational Studies. *Mini Rev Med Chem.* 15 (11): 881–899.
- Kvashnina LV. (2017). Vitamin D v rizni periody dytynstva; shcho my znaemo, shcho neobchidno pam'yataty i shcho zabuly? *Zdorov'ja Ukrainy.* 43 (4): 29–31. [Квашніна ЛВ. (2017). Вітамін D в різні періоди дитинства: що ми знаємо, що необхідно пам'ятати і що забули? *Здоров'я України.* 43 (4): 29–31].
- Lang PO, Aspinnall R. (2017). Vitamin d status and the host resistance to infections: what it is currently (Not) understood. *Clin Ther.* 39 (5): 930–945. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.004.
- Majdannik VG. (2015). Sovremennye podchody k profilaktike i lecheniju vitamin-D-deficitnoho rachita s pozicii dokazatelnoj medicini. *Mizhnarodnij zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologii.* 1: 133–143. [Майданник ВГ. (2015). Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. *Міжнар журн педіатрії, акушерства та гінекології.* 1: 133–143].
- Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. (2018). Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 19 (9): 2663. doi: 10.3390/ijms19092663.
- Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. (2009). Cytokine expression in CD31 cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol.* 679381.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K et al. (2017). International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 139 (4): 1111–1126.
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, Zherdova N, Rasa I, Payer J, Pilz S. (2022). Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 14: 1483. doi: 10.3390/nu14071483.
- Poole A, Song Y, Brown H, Hart PH, Zhang GB. (2018). Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 22 (7): 3270–3277. doi: 10.1111/jcmm.13607.
- Povoroznjuk VV. (2012). Deficit vitaminu D u naselennja Ukrainy ta faktory ryzyku joho rozvitku. *Bil. Sugloby. Chrebet.* 4: 5–11. [Поворознюк ВВ. (2012). Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Суглоби. Хребет.* 4: 5–11].
- Renz H, Allen KJ, Sicherer SH et al. (2018). Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 4: 17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98.
- Ring J, Behrendt H. (2022). Allergy and Civilization. Strategies for Sustainability of the Earth System. *Strategies for Sustainability.* Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-74458-8\_18.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. (2006). Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 83 (4): 754–759. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754.
- Shabana MA, Esawy MM, Ismail NA, Said AM. (2019). Predictive role of IL-17A / IL-10 ratio in persistent asthmatic patients on vitamin D supplement. *Immunobiology.* doi: 10.1016/j.imbio.2019.09.005.
- Shadrin OH, Haiduchyk HA, Horińska MH. (2021). Vitamin D status in young children with gastrointestinal manifestations of food allergy *Modern Pediatrics. Ukraine.* 1 (113): 74–80. [Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Горянська МГ. (2021). Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. *Сучасна педіатрія.* 1 (113): 74–80]. doi: 10.15574/SP.2021.113.7.
- Stelmach I, Jerzynska J, Podlecka D. (2017). Immunomodulatory Effect of Vitamin D in Children with Allergic Diseases. *A Critical Evaluation of Vitamin D — Basic Overview.* doi: 10.5772/65072.
- Tadec B, Boonpiyathada, Patraporn Satitsuksanoa, Mübecce Akdisa, Cezmi A Akdisa. (2019). IL-10 producing T and B cells in allergy. *Seminars in Immunology.* 48: 101326. doi: 10.1016/j.smim.2019.101326.
- Tyazhka OV, Pochinok TV, Balazka NI, Kincha SD, Gilenko GI. (2012). Vitamin-D-status u ditej 10–18 rokov v m. Kyeva. *Medicina transport Ukrainy.* 4: 76–78. [Тяжка ОВ, Починок ТВ, Балацька НІ, Кінча СД, Гіленко ГІ. (2012). Вітамін D-статус у дітей 10–18 років у м. Києва. *Медицина транспорту України.* 4: 76–78].
- Wei J, Dong D. (2013). IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging Microbes & Infections* 2: e60.

Відомості про авторів:

**Шадрін Олег Геннадійович** — д.мед.н., проф., зав. відділення проблем харчування і соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

**Гайдучик Галина Андріївна** — д.мед.н., ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Горянська Марина** — аспірант «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.



УДК 616.5-001.17:617.52-089.844

**О.А. Жернов<sup>1</sup>, О.І. Осадча<sup>2</sup>, А.О. Жернов<sup>3</sup>,  
Л.С. Соцієнкова<sup>3</sup>, Г.П. Козинець<sup>1</sup>**

## **Застосування методів консервативної терапії в дітей з післяопіковими рубцевими деформаціями та їх вплив на метаболізм сполучної тканини**

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

<sup>2</sup>ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

<sup>3</sup>КНП «Київська міська клінічна лікарня № 2», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 48-53. doi 10.15574/SP.2022.124.48

**For citation:** Zhernov OA, Osadcha OI, Zhernov AO, Sochienkova LS, Kozinets GP. (2022). The use of methods of conservative therapy in children with post-burn scarring and their impact on connective tissue metabolism. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 48-53. doi 10.15574/SP.2022.124.48.

Одним із факторів рубцеутворення є зміни з боку сполучної тканини (СТ). Ураження СТ супроводжується змінами у вмісті глікозаміногліканів (ГАГ), активності лізосомальних ферментів, рівні мінерального метаболізму. Для усунення впливу запальних явищ і порушень метаболізму СТ на формування рубцевих тканин нагальним є застосування консервативних заходів лікування.

**Мета** — визначити ефективність заходів консервативної терапії післяопікових рубців у дітей на клінічний перебіг і метаболізм сполучної тканини.

**Матеріали та методи.** Під наглядом перебувало 27 дітей віком від 5 до 18 років. Групу здорових дітей без клінічних проявів запальних реакцій становили 17 осіб. Заходи консервативного лікування дітей з рубцевими деформаціями передбачали місцеві, медикаментозні, фізіотерапевтичні, бальнеологічні засоби та методи еферентної терапії. Вплив лікувальних заходів оцінювали за модифікованою шкалою оцінки рубців за критеріями, яка складалася зі шкали пацієнта (батьків) та шкали дослідника. Лабораторними критеріями ефективності слугували кількість церулоплазміну (ЦП), молочної (МК) та сіалових (СК) кислот, вміст ГАГ, показники активності лізосомальних ферментів (кісткова і лужна фосфатази), показник мінерального обміну (загальний кальцій). Лабораторні показники в пацієнтів вивчали у строки від 150–170 днів та 310–340 днів після травми. Для статистичного аналізу використовували програму «SPSS v. 17.0».

**Результати.** Клінічні ознаки рубцевої тканини поліпшилися, за об'єктивними оцінками, в 1,7 раза, а за оцінками пацієнтів, у 1,6 раза. Лабораторний моніторинг показав ефективність консервативного лікування реконвалесцентів, що проявлялось у зниженні рівня ГАГ у 1,6 раза через 6 місяців і у 2,0 раза через рік. Активність кислоти фосфатази зменшилася в 1,6 раза, лужної фосфатази та її кісткової фракції — в 1,4 раза. Поряд із цим після лікувальних заходів підвищилася активність ЦП в 1,5 раза в усі строки. Кількості МК підвищувалася в 1,5 раза в усі строки спостережень. Після лікування кількість МК зменшилася в 1,2 раза ( $P < 0,05$ ). Достовірне підтвердження підвищення рівня СК в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ) відмічалось тільки на 160-ту добу спостережень. В інші строки підвищення СК було недостовірним.

**Висновки.** Проведені дослідження протягом тривалого терміну показали, що в організмі дітей після термічної травми в процесі продуктивного рубцеутворення виникають відхилення в метаболізмі СТ у бік підвищення її синтетичної функції, порушується обмін речовин і тривають процеси запалення. Застосування комплексної консервативної терапії в дітей з післяопіковими рубцями в період реконвалесценції дають змогу знизити вираженість запальних реакцій, поліпшити метаболізм СТ та зменшити процеси рубцеутворення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** післяопікові рубці в дітей, сполучна тканина, метаболізм, запальні процеси, консервативна терапія.

### **The use of methods of conservative therapy in children with post-burn scarring and their impact on connective tissue metabolism**

**O.A. Zhernov<sup>1</sup>, O.I. Osadcha<sup>2</sup>, A.O. Zhernov<sup>3</sup>, L.S. Sochienkova<sup>3</sup>, G.P. Kozinets<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>SI «Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>3</sup>KNP «Kyiv Municipal Clinical Hospital № 2», Ukraine

One of the factors of scarring is changes in the connective tissue (CT). Defeat of CT is accompanied by changes in the content of glycosaminoglycans (GAG), activity of lysosomal enzymes, levels of mineral metabolism. To eliminate the influence of inflammatory phenomena and disorders of CT metabolism on the formation of scar tissue, it is urgent to use conservative rehabilitation measures.

**Purpose** — to determine the effectiveness of measures of conservative therapy of post-burn scars in children for the clinical course and metabolism of connective tissue.

**Material and methods.** 27 children aged 5 to 18 were supervised. The group of healthy children without clinical manifestations of inflammatory reactions consisted of 17 people. Conservative treatment of children with scarring included local, drug, physiotherapy, balneological and efferent therapy methods. The impact of treatment measures was assessed on a modified scar score scale, which consisted of a patient (parent) scale and a researcher scale. Laboratory criteria of effectiveness were the amount of ceruloplasmin (CP), lactic (MC) and sialic (SC) acids, GAG content, lysosomal enzyme activity (bone and alkaline phosphatase), mineral metabolism (total calcium). Laboratory parameters in patients were studied in the period from 150 to 170 and 310 to 340 days after injury. SPSS v was used for statistical analysis. 17.0.

**Results.** Improvements in clinical signs of scar tissue were 1.7-fold according to objective estimates and 1.6-fold according to patient estimates. Laboratory monitoring showed the effectiveness of conservative treatment of convalescents, which was manifested in a reduction in GAG levels 1.6 times after 6 months and 2.0 times after a year. There was a decrease in the activity of acid phosphatase in 1.6 times, alkaline phosphatase and its bone fraction in 1.4 times. In addition, after treatment, there was an increase in ceruloplasmin activity by 1.5 times at all times. A 1.5-fold increase in the number of MCs was determined at all observation times. After treatment, the amount of MC decreased by 1.2 times ( $P < 0.05$ ). Significant confirmation of an increase in the level of SC in 1.4 times ( $P < 0.05$ ) was observed only on the 160th day of the study. At other times, the increase in the IC was unreliable.

**Conclusions.** Long-term studies have shown that in children after thermal trauma in the process of productive scarring there are deviations in the metabolism of CT in the direction of increasing its synthetic function, metabolic disorders and inflammation continue. The use of complex conservative therapy in children with post-burn scars during convalescence allowed to reduce the severity of inflammatory reactions, improve CT metabolism and reduce scarring.

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.

**Key words:** post-burn scarring in children, connective tissue, metabolism, inflammation, conservative therapy.

## Вступ

Застосування сучасного багатокомпонентного лікування опікової хвороби дало змогу суттєво знизити рівень летальності в гострому періоді. У цьому зв'язку значної уваги потребує профілактика розвитку пізніх ускладнень, пов'язаних із тривалістю хвороби, виснаженням життєзабезпечуючих систем, порушенням метаболізму, які в подальшому викликають часткову або повну втрату працездатності [4,9]. Одним із факторів рубцювання є зміни з боку сполучної тканини (СТ). Ураження СТ супроводжується змінами у вмісті глікозаміногліканів (ГАГ), активності лізосомальних ферментів, рівні мінерального метаболізму [6].

Для усунення впливу запальних явищ і порушень метаболізму СТ на формування рубцевих тканин нагальним є застосування консервативних реабілітаційних заходів. Головним завданням реабілітації є своєчасне забезпечення сприятливих умов для компенсації порушених функцій у СТ, визначення науково-обґрунтованої тактики відновного лікування [13].

У цей час для зменшення місцевих запальних реакцій застосовують медикаментозні, еферентні, фізіотерапевтичні, бальнеологічні та інші методи. Однак системне застосування цих методів і визначення їх ефективності не вивчали.

**Мета** дослідження — визначити ефективність заходів консервативної терапії після опікових рубців у дітей на клінічний перебіг і метаболізм сполучної тканини.

## Матеріали та методи дослідження

За період 2015–2019 рр. під наглядом перебувало 27 дітей віком від 5 до 18 років (середній вік — 11,4 року) з післяопіковими рубцевими деформаціями. Серед постраждалих було 11 (40,7%) хлопчиків і 16 (59,3%) дівчаток. Рубцеві масиви локалізувалися в ділянках тулуба (10), обличчя та шиї (5), верхніх (4) і нижніх (8) кінцівок. Строк існування рубців становив від 4 до 14 місяців після травми (середній строк — 6,2 місяця). Групу здорових дітей без клінічних проявів запальних реакцій склали 17 осіб аналогічного віку.

Рубцеві деформації були представлені гіпертрофічною рубцевою тканиною, яка мала яскраво-червоний колір у деяких випадках із ціанотичним відтінком, бугристою поверхнею,

висотою 0,8–1,6 см. Пацієнти відмічали виразні неприємні відчуття, свербіж і біль.

Усім пацієнтам призначали трансфузійну терапію, спрямовану на детоксикацію і корекцію основних показників гомеостазу, яку здійснювали за схемою гіперволемічної гемодилуції з форсованим діурезом. Об'єм трансфузійних середовищ становив 40–80 мл/кг протягом 5 діб. Мембранний плазмаферез проводили трикратно з одноразовим забором крові до 150 мл. Для пероральної детоксикації застосовували інертні кремнійорганічні сорбенти по 5–10 г двічі на добу.

Для зменшення запальних явищ використовували солу-медрол у вигляді інфузійної пульс-терапії в дозах 250 мг (діти до 35 кг) та 500 мг протягом 5 діб. Призначали антигістамінні, протизапальні, антиспастичні засоби, тканинні препарати, вітаміни.

Місцево на ділянки рубців застосовували препарати гіалуронової кислоти та колагенази шляхом нанесення крему на уражену ділянку на площі 60–140 см<sup>2</sup> й ультразвуковому його уведенні по 20 хвилин протягом 10–12 діб. Кремні також застосовували шляхом нанесення на рубці на площі до 120 см<sup>2</sup> із наступним його втиранням до повного всмоктування [14].

Призначали лікувальну фізкультуру, масаж сегментів кінцівок, масаж трансплантатів, а також знімне позиціонування ураженого сегмента в положенні гіперкорекції. Використовували компресійні пов'язки та силіконові пластини. Призначали санаторно-курортне лікування із застосуванням природних факторів (морські, радонові, сірководневі ванни).

В якості оцінки ефективності цього методу використовували клінічні і лабораторні дослідження.

Для оцінки клінічних ознак рубцевих уражень застосовували модифіковану шкалу оцінки рубців, яка складається з двох чисельних частин — шкали пацієнта (батьків) і шкали дослідника. Шкала оцінки пацієнта (батьків) залежно від ступеня вираженості складалася з таких ознак, як біль і свербіж у рубцях (0–3 бали), їхній колір (0–3 бали), товщина (0–3 бали) та пластичність (0–4 бали). Оцінки дослідника передбачали визначення пігментації (0–3 бали), кольору (0–3 бали), висоти (0–4 бали), рухливості (0–5 балів) і площі рубця (0–4 бали) [13].

Пігментацію, рухливість і колір рубця оцінювали клінічно шляхом спостереження за рубцем. Висоту рубців визначали шляхом

Таблиця 1

**Біохімічні показники сироватки крові в дітей після термічної травми в період реконвалесценції (на 150–170-ту добу), (M±m), n=10**

Показник	До лікування	Після лікування	У здорових осіб
Церулоплазмін (мл/л)	420,0±38,4*	380,04±33,02	310±29,6
Молочна кислота (мг/л)	1523,25±184,20*	1362,05±155,01*	1184±134,8
Сіалові кислоти (мг/л)	3,22±0,84**	3,02±0,44**	2,42±0,4

Примітки: \* — достовірно щодо показників здорових осіб (P<0,05); \*\* — достовірно щодо вихідних показників (P<0,05).

Таблиця 2

**Біохімічні показники сироватки крові в дітей після термічної травми в період реконвалесценції (на 310–340-ву добу), (M±m), n=10**

Показник	До лікування	Після лікування	У здорових осіб
Церулоплазмін (мл/л)	438,08±58,63*	458,08±50,32**	310±29,6
Молочна кислота (мг/л)	1412,73±165,28**	1264,06±144,22*	1184±134,8
Сіалові кислоти (мг/л)	2,98±0,24	2,84±0,13	2,42±0,4

Примітки: \* — достовірно щодо показників здорових осіб (P<0,05); \*\* — достовірно щодо вихідних показників (P<0,05).

вимірювання штангенциркулем. Площу рубців вимірювали за допомогою додатка до айфонів «LesionMeter», версія 1.2, що використовується для виміру площі дефектів шкіри.

Ознаки, що визначалися лікарем і хворим, оцінювали в балах. Бальну оцінку клінічних ознак проводили під час первинного огляду, потім після закінчення курсу стаціонарного консервативного лікування. Про ступінь ефективності лікування судили за змінами суми балів. Зменшення значень свідчило про регрес рубця, а їх збільшення — про продовження зростання рубця.

Лабораторними критеріями ефективності слугували такі показники:

- кількість церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові [1,8];
- кількість молочної (МК) і сіалових (СК) кислот;
- вміст ГАГ у периферичній крові хворих із рубцевими трансформаціями;
- показники активності лізосомальних ферментів (кисла фосфатаза (КФ), лужна фосфатаза (ЛФ) і кісткова фракція лужної фосфатази);
- показник мінерального обміну (загальний кальцій).

Лабораторні показники в пацієнтів вивчали у строки від 150–170 діб та 310–340 діб після травми.

Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримали інформовану згоду батьків, дітей.

Для статистичного аналізу використовували програму «SPSS v. 17.0». Усі визначені параметри результатів дослідження вивчали за допомогою непараметричних тестів Kruskal–Wallis та Mann–Whitney. Значення виражалися як середня ± стандартна похибка середнього значення. Статистично значущою різницею між значеннями вважали P<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз результатів лікування дітей з рубцевими деформаціями з використанням реабілітаційних заходів показав позитивну динаміку клінічних ознак рубцевої тканини як за об'єктивними (пігментація, висота, ширина, колір, рухливість), так і за суб'єктивними (біль, свербіж, товщина, пластичність) оцінками. Середня величина бальної об'єктивної оцінки вихідного стану рубцевої тканини становила 15 балів (від 8 до 18 балів), за оцінкою батьків пацієнтів, — 13 балів (від 7 до 16 балів). Після консервативного лікування середня величина бальної об'єктивної оцінки була 9 балів (від 5 до 15 балів), а за оцінкою пацієнтів, — 8 (від 5 до 12 балів). Клінічні ознаки рубцевої тканини поліпшилися, за об'єктивними оцінками, в 1,7 раза, а за оцінками пацієнтів, — в 1,6 раза.

Достовірність об'єктивних показників до і після лікування становила P=0,012, суб'єктивних показників — P<0,05.

**Роль гуморальних факторів у формуванні запалення.** Для відображення інтенсивності запалення у СТ визначали кількість ЦП, МК і СК (табл. 1, 2).

У результаті досліджень встановили підвищення активності ЦП у всіх строках спостереження, яка через 1 рік після травми була вищою

Таблиця 3

**Вміст глікозаміногліканів та показники активності лізосомальних ферментів і мінерального обміну у хворих дітей на 150–170-ту добу (M±m), n=13**

Показник	До лікування	Після лікування	У здорових осіб
Глікозаміноглікани (г/л)	0,08±0,006*	0,06±0,006*	0,03±0,003
Кисла фосфатаза (ммоль/г.од.л)	0,13±0,01*	0,08±0,01*	0,05±0,015
Лужна фосфатаза (ммоль/г.од.)	2,64±0,40	2,61±0,40	2,58±0,10
Кісткова фракція лужної фосфатази (ммоль/г.од.)	2,24±0,09	2,10±0,09	1,96±0,30
Фосфор (ммоль/л)	1,32±0,10*	1,44±0,13*	1,42±0,11
Загальний кальцій (ммоль/л)	2,72±0,25	2,58±0,21*	2,55±0,50

Примітка: \* — достовірно щодо показників здорових осіб (P<0,05).

Таблиця 4

**Вміст глікозаміногліканів та показники активності лізосомальних ферментів і мінерального обміну у хворих дітей на 310–340-ту добу (M±m), n=11**

Показник	До лікування	Після лікування	У здорових осіб
Глікозаміноглікани (г/л)	0,08±0,006	0,05±0,003	0,03±0,003
Кисла фосфатаза (ммоль/г.од.л)	0,11±0,04*	0,07±0,030*	0,05±0,015
Лужна фосфатаза (ммоль/г.од.)	2,64±0,10	2,60±0,10	2,58±0,10
Кісткова фракція лужної фосфатази (ммоль/г.од.)	2,98±0,17*	2,12±0,17	1,96±0,30
Фосфор (ммоль/л)	1,44±0,11	1,43±0,15*	1,42±0,11
Загальний кальцій (ммоль/л)	2,68±0,24	2,58±0,24	2,55±0,50

Примітка: \* — достовірно щодо показників здорових осіб (P<0,05).

в 1,5 раза (P<0,05) порівняно з такою у здорових осіб. Застосування комплексної терапії в лікуванні визначало тенденцію до підвищення активності щодо вихідних показників у 1,5 раза (P<0,05) на 310–340-ву добу після травми. Відомо, що ЦП — білок-реагент гострої фази, який може перетворювати двовалентне залізо на його менш реактивну тривалентну форму, має оксидантні властивості, важливі у формуванні запальної відповіді у хворих з опіками та їх ускладненнями. Зниження активності ЦП потенційно може мати шкідливі наслідки, оскільки він був ідентифікований як міметик супероксидмутази, здатної захищати від супероксидних радикалів і знижувати прояви окисного стресу та пов'язаних із ним запальних процесів у хворих із післяопіковими деформаціями [5]. Визначено, що надмірна продукція прозапальних цитокінів і хемокінів може бути активована, викликати цитотоксичний ефект активних форм кисню. Потім цей ефект індукує рекрутування лейкоцитів через сигнальні шляхи TNF-α та IL-1 і призводить до розвитку запальної реакції та пошкодження тканин у зоні запалення. Церулоплазмін може ефективно компенсувати окисне ушкодження, спричинене значним викидом прозапальних цитокінів і зменшенням проявів імунного запалення в дітей з післяопіковими деформаціями [2,3].

Ці тенденції були підтверджені динамікою змін показників вмісту МК та СК як опосередкованих маркерів прояву оксидантного стресу. Підвищення в 1,5 раза кількості МК визначалось у всі строки спостережень. Після лікування

кількість МК знижувалася в 1,2 раза (P<0,05). Високий рівень МК у сироватці хворих у такий великий термін дослідження свідчив про високу активність запальних процесів у СТ на 150–170-ту добу після травми. При цьому на 320-ту добу вміст МК зменшувався до рівня здорових дітей.

Сіалові кислоти теж активно реагували на зміни в організмі хворих із формуванням патологічних рубців. Достовірне підтвердження їх підвищення в 1,4 раза (P<0,05) спостерігалось тільки на 160-ту добу досліджень. В інші строки підвищення СК було недостовірним.

Проведені дослідження основних структурних компонентів органічного комплексу СТ у сироватці крові дітей з рубцями в різні строки дали змогу встановити процеси запалення.

**Порушення метаболізму сполученої тканини у хворих у період реконвалесценції.** Ураження СТ чинить значний вплив на процес рубцеутворення та супроводжується змінами у вмісті ГАГ, активності лізосомальних ферментів, рівні мінерального метаболізму (табл. 3, 4).

За результатами лабораторних досліджень, у постраждалих із рубцевими деформаціями визначалося підвищення рівня ГАГ і зберігалось до року після травми. Вміст ГАГ у різні періоди реконвалесценції у хворих до лікування був підвищеним у 2,6 раза (P<0,05) порівняно з показниками здорових осіб. Після лікувальних заходів рівень ГАГ дещо знизився в 1,6 раза (P<0,05) через 6 місяців і у 2,0 раза (P<0,05) через рік, однак не зменшився нижче за весь період спостережень.

Ці тенденції свідчили про тривалість і продовження запальних явищ у СТ.

Визначалося підвищення активності КФ у 1,6–2,9 раза порівняно з показником здорових осіб і зберігалось до року після травми, що свідчило про збереження процесів запалення в організмі постраждалих і співпадало з терміном формування в них рубцевих деформацій. Після терапії активність КФ знизилася в 1,6 раза ( $P < 0,05$ ) у всі строки спостережень, однак не досягла рівня здорових осіб.

Активність ЛФ у хворих до лікування також перевищувала показники здорових осіб протягом усього періоду дослідження. Після лікувальних заходів активність дещо знизилася, однак залишалася високою.

Активність кісткової фракції ЛФ також перевищила показники у здорових осіб в 1,5 раза ( $P < 0,05$ ) у всі строки досліджень. Найбільша активність визначалася через рік після травми. Після лікування активність знизилася в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ).

У різні строки дослідження у постраждалих спостерігали високий вміст показників обміну кальцієм до лікування. Однак після лікування цей показник не досягав рівня значень здорових осіб.

Застосування комплексної консервативної терапії в дітей з післяопіковими рубцями в ранні періоди реконвалесценції ефективно знижує вираженість запальних процесів і поліпшує метаболізм у СТ, однак у подальшому визначається ріст запалення, що визначає необхідність повторних процедур.

Отже, розроблене консервативне лікування дітей з післяопіковими деформаціями сприяє зменшенню проявів запальної реакції та оксидантного стресу. Ці тенденції проявляються в збереженні активності ЦП, оскільки він може відіграти вирішальну роль у регуляції окиснення та імунних реакціях запалення, у зменшенні на 310–340-ву добу після травми показників вмісту МК та СК у сироватці крові обстежених дітей.

Еволюція клітинно-мезенхімальних взаємодій у СТ внаслідок місцевих і загальних запальних, біохімічних та імунологічних реакцій чинить значний вплив на розвиток і клінічний перебіг рубців після опіків [11]. Гіперергічний характер запалення у СТ призводить до розвитку патологічного рубцеутворення з формуванням гіпертрофічних рубців і великих рубцевих масивів [4, 12].

Новоутворення СТ починається із синтезу фібробластами компонентів основної речовини — ГАГ і розчинних білків-посередників колагену, після чого відбувається синтез колагену. ГАГ виконують найважливіші функції в СТ — трофічну та бар'єрну, а також визначають біохімічні властивості перебігу репаративних процесів [7,11]. Підвищений вміст ГАГ пов'язаний з руйнуванням нейтрофільних гранулоцитів на тлі «метаболічного вибуху» й активації фагоцитозу. Подальші зміни обміну ГАГ характеризують глибокі порушення метаболізму СТ і спричиняють порушення співвідношення між колагенами II та III типів [7,10].

Катаболічні процеси у СТ супроводжуються в більшості хворих підвищенням активності лізосомальних і цитолітичних ферментів.

Рівень кислої фосфатази сироватки крові підвищується після травми і залишається майже незмінним до 320-ї доби. Високий рівень ЛФ, що супроводжується високою концентрацією кальцію, свідчить про порушення обміну в рубцево змінених тканинах. Якщо підвищена активність ЛФ пов'язана з віковими та статевими відмінностями, ураженнями печінки, кишечника, то підвищення кісткової фракції ЛФ характеризує підвищення метаболізму кісткової тканини. Ці порушення лежать в основі розвитку остеодфіцитних станів і патологічного рубцеутворення.

## Висновки

Проведені дослідження протягом тривалого періоду показали, що в організмі дітей після термічної травми в процесі продуктивного рубцеутворення виникають відхилення в метаболізмі СТ у бік підвищення її синтетичної функції, порушується обмін речовин і тривають процеси запалення.

Застосування комплексної консервативної терапії в дітей з післяопіковими рубцями в період реконвалесценції дають змогу знизити вираженість запальних реакцій, поліпшити метаболізм СТ і зменшити процеси рубцеутворення.

Зовнішні джерела фінансування і підтримки були відсутні. Гонорари або інші компенсації не виплачувалися.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arenas de Larriva AP, Norby FL, Chen LY et al. (2017). Circulating ceruloplasmin, ceruloplasmin-associated genes, and the incidence of atrial fibrillation in the atherosclerosis risk in communities study. *International Journal of Cardiology*. 241: 223–228. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.005.
2. Barker KE, Ali S, O'Boyle G, Kirby JA. (2014). Transplantation and inflammation: implications for modifying chemokine function. *Immunology*. 143 (2): 138–145. doi: 10.1111/imm.12332.
3. Dong Y, Cuia M, Qu J et al. (2020). Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury. *Acta Biomaterialia*. 108: 56–66. doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.040.
4. Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK et al. (2016). Hypertrophic scars: the biggest unresolved problem after burn injury. *Lancet*. 388: 1427–1436. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31406-4.
5. Parikhar A, Parikhar MS, Milner S, Bhat S. (2008). Oxidative stress and antioxidant mobilization for burning injury. *Burns*. 34 (1): 6–17. doi: 10.1016/j.burns.2007.04.009.
6. Rathinam VAK, Chan FK. (2018). Inflammasome, inflammation, and tissue homeostasis. *Trends Mol. Med*. 24 (3): 304–318. doi: 10.1016/j.molmed.2018.01.004.
7. Su L, Zhengb J, WangcY, Zhanga W, Hua D. (2019). Emerging progress on the mechanism and technology in wound repair. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 117: 109191. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109191.
8. Tisato V., Gallo S., Melloni E. et al. (2018). TRAIL and Ceruloplasmin Inverse Correlation as a Representative Crosstalk Between Inflammation and Oxidative Stress. *Mediators of Inflammation*. ID 9629537: 8. doi: 10.1155/2018/9629537.
9. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, Blot S. (2018). The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 123 (1): 65–74. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.019.
10. Wang Y, Beekman J, Hugh J et al. (2018). Burn injury: challenges and advances in burn wound healing, infections, pain and scarring. *Add. Delive drug*. ed. 123: 3–17. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018.
11. Wood FM. (2014). Skin regeneration: The complexities of translation into clinical practice. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 56: 133–140. doi: 10.1016/j.biocel.2014.10.025.
12. Zhernov OA, Kitri Mohammed, Zhernov AO, Staskevich SV. (2017). Surgical treatment of children with postburn deformations of thigh using of extended expanded flaps on the basis of perforator vessels. *Sovremennaya Pediatriya*. 2017.7(87):90–97; DOI 10.15574/SP.2017.87.90 [Жернов ОА, Кітрі М, Жернов ОА, Стаскевич СВ. (2017). Хірургічне лікування дітей з післяопіковими деформаціями стегна з використанням розтягнутих об'єднаних клаптів на основі перфорантних судин. *Сучасна педіатрія*. 7(87):90–97].
13. Zhernov OA, Osadcha OI, Trach RI, Guz OA. (2020). Conservative rehabilitation of burn convalescents in the reconstruction of scar deformities. 1: 100–104. [Жернов ОА, Осадча ОІ, Трач РЯ, Гузь ОА. (2020). Консервативна реабілітація опікових реконвалесцентів при реконструкції рубцевих деформацій. 1: 100–104]. doi: 10.32652/spmed.2020.1.100–104.
14. Zhernov OA, Osadcha OI, Zhernov OA, Nazarenko VM, Staskevich SV. (2011). Treatment of postburn and postoperative cicatrices using preparations cream karipaine and gel karipaine ultra. *Klinicheskaia khirurgiia*. 7: 60–64. [Жернов ОА, Осадча ОІ, Жернов ОА, Назаренко ВМ, Стаскевич СВ. (2011). Лікування післяопікових та післяопераційних рубців із застосуванням препаратів Карипаїн та гель Карипаїн ультра. *Клінічна хірургія*. 7: 60–64].

Відомості про авторів:

**Жернов Олександр Андрійович** — д.мед.н., проф., проф. каф. комбустіології та пластичної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Краківська, 13; тел.: +38(044) 292-70-68. <https://orcid.org/0000-0002-5263-5281>.

**Осадча Оксана Іванівна** — к.біол.н., ст.н.с. відділення опікової травми ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. М. Берлінського, 12; тел. +38(044) 440-27-44. <https://orcid.org/0000-0001-5883-425X>.

**Жернов Андрій Олександрович** — к.мед.н., зав. відділення реконструктивно-відновної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №2».

Адреса: м. Київ, вул. Краківська, 13.

**Сочієнкова Людмила Станіславівна** — зав. відділення для лікування дітей з опіками та відмороженнями КНП «Київська міська клінічна лікарня №2».

Адреса: м. Київ, вул. Краківська, 13.

**Козинець Георгій Павлович** — д.мед.н., проф., зав. кафедри комбустіології та пластичної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Краківська, 13; тел.: +38(044) 292-70-68. <https://orcid.org/0000-0002-0960-2265>.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 р.

*I. С. Лісецька*

## Клінічна ефективність місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 54-59. doi 10.15574/SP.2022.124.54

**For citation:** Lisetska IS. (2022). Clinical efficacy of local treatment of inflammatory periodontal diseases in teenagers and young adults who smoke. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 54-59. doi 10.15574/SP.2022.124.54.

Високий рівень поширеності захворювань тканин пародонту потребує розробки ефективних схем лікувально-профілактичних заходів в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

**Мета** — вивчити ефективність запропонованого місцевого лікування запальних захворювань пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

**Матеріали та методи.** Вивчено зміни в тканинах пародонту до і після лікування в 123 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років. Цих осіб поділено на групи: до I групи залучено 31 особу, що регулярно палить традиційні сигарети; до II групи — 26 осіб, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 30 осіб, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 36 осіб без шкідливої звички паління. Проаналізовано динаміку індексів OHI-S, PMA та PBI до та після лікування запропонованим методом лікування — поєднання застосування розчину «Стомолік» і гелю «Холісал» порівняно із загальноприйнятним лікуванням.

**Результати.** У процесі лікування в усіх групах спостереження реєстрували позитивну тенденцію досліджуваних індексів, однак кращі результати відмічали в групах, в яких застосовували запропоноване місцеве лікування, що підтверджено даними об'єктивного обстеження.

**Висновки.** Порівняння результатів місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонту в групах спостереження різними методами вказує на переваги запропонованого методу лікування — поєднання застосування розчину «Стомолік» і гелю «Холісал».

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.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** підлітки, юнаки, катаральний гінгівіт, місцеве лікування, паління.

### Clinical efficacy of local treatment of inflammatory periodontal diseases in teenagers and young adults who smoke

*I.S. Lisetska*

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The high prevalence of periodontal disease requires the development of effective treatment and prevention measures in teenagers and young adults who smoke.

**Purpose** — to study the effectiveness of the proposed local treatment of inflammatory periodontal disease in teenagers and young adults who smoke.

**Materials and methods.** To achieve this goal, changes in periodontal tissues before and after treatment were studied in 123 teenagers and young adults aged 15 to 24 years, which were divided into groups: group I involved 31 people who regularly smoke traditional cigarettes; to group II — 26 people who regularly smoke electronic cigarettes (Weipi); to group III — 30 people who regularly smoke tobacco heaters (IQOS); to group IV — 36 people without a bad habit of smoking. The dynamics of OHI-S, PMA and PBI indices before and after treatment with the proposed method of treatment — a combination of Stomolik solution and Holisal gel in comparison with the generally accepted treatment was analyzed.

**Results.** During the treatment process, a positive trend of the studied indices was registered in all observation groups, but the best results were registered in the groups where the proposed local treatment was used, which is confirmed by the data of the objective survey.

**Conclusions.** Comparison of the results of local treatment of inflammatory diseases of periodontal tissues in the observation groups with different methods indicates the advantages of the proposed method of treatment — a combination of Stomolik solution and Holisal gel.

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. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Key words:** teenagers and young adults, catarrhal gingivitis, local treatment, smoking.

### Вступ

Захворювання тканин пародонту належать до актуальних і складних проблем сучасної стоматології. В останні десятиріччя поширеність цієї групи захворювань щелепно-лицевої ділянки залишається на високому рівні, як серед дорослого, так і серед

дитячого населення України, незважаючи на розроблені схеми профілактики і лікування, та посідає друге місце після карієсу серед стоматологічної патології, досягаючи 98–100%. Поширеність гінгівіту серед осіб молодого віку коливається в широких межах — від 60% до 99%, що свідчить про високий рівень захворювання серед цієї вікової групи. Багаточис-

ленні дослідження вказують, що серед уражень тканин пародонту в дітей і підлітків переважає хронічний катаральний гінгівіт (КГ), поширеність якого реєструють у 90% обстежених. Однак, якщо не проводити адекватних лікувально-профілактичних заходів, відбувається подальше прогресування уражень тканин пародонту, кількість деструктивних захворювань із віком зростає. Пародонтит за різними джерелами в цієї віковій категорії діагностують від 3–5% до 38% випадків. Крім того, встановлено, що перші симптоми захворювань тканин пародонту з'являються саме в підлітковому та юнацькому віці, які необхідно вчасно діагностувати і пролікувати [6,13,14].

За сучасною концепцією, захворювання тканин пародонту виникають внаслідок дії багатьох причин, як місцевого, так і загального характеру, та тісно пов'язані з порушенням збалансованої біологічної системи мікрофлори ротової порожнини (РП) з одночасним погіршенням гігієни РП, зниженням місцевого та загального імунітету за наявності соматичних захворювань, а також несприятливих екологічних факторів [7,9,12,14,18].

Вагомим доведеним модифікованим фактором ризику формування і прогресування основних стоматологічних захворювань, у тому числі захворювань тканин пародонту, серед різних вікових груп, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку, є паління. Це обумовлене значним рівнем поширеності цієї шкідливої звички, яка щороку вбиває понад 8 млн людей у світі та є причиною 85 тис. смертей в Україні. Статистичні дані свідчать про високий рівень поширеності паління серед дитячого населення, який викликає занепокоєння, оскільки в цьому віці виникає швидке звикання, а також це небезпечно щодо інтенсивності та ступеня руйнівного впливу на організм [4,8,11,17,19]. За даними Інформаційного центру з проблем алкоголю, паління і наркотиків, в Україні 19 млн осіб віком від 15 років палять сигарети (з них 34% курять щодня, 6% — час від часу), що є найвищим показником серед країн Європи. За останні роки серед осіб підліткового та юнацького віку збільшується популярність альтернативних видів паління, так, понад 50% 15–17-річних підлітків в Україні курять електронні сигарети; 7,5% пробували системи для нагрівання тютюну [1,3,10,15,20].

Незважаючи на розроблені та впроваджені вдосконалені методи профілактики і лікуван-

ня захворювань тканин пародонту, питання розробки ефективних схем лікувально-профілактичних заходів з урахуванням наявності вагомого фактора виникнення та збільшення пародонтологічної захворюваності — паління, а також основних ланок патогенезу в осіб підліткового та юнацького віку залишається актуальним [16]. Оскільки в осіб підліткового та юнацького віку переважно діагностують хронічний КГ, а запальні захворювання тканин пародонту вважають зворотною стадією розвитку захворювань тканин пародонту, слід звернути увагу на підвищення ефективності лікування цієї патології.

**Мета** дослідження — вивчити ефективність запропонованого місцевого лікування запальних захворювань пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчено зміни в тканинах пародонту після лікування в 123 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (58 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 65 осіб юнацького (від 18 до 24 років) віку) (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 року — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications). Цих осіб поділено на групи: до I групи залучено 31 особу, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 26 осіб, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 30 осіб, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSi); до IV групи — 36 осіб без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів.

Клінічне обстеження осіб підліткового та юнацького віку здійснено за загальноприйнятою методикою за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я з використанням суб'єктивних (скарги, анамнез життя, анамнез хвороби) й об'єктивних (основних: огляд, пальпація, зондування; додаткових: діагностика стану кісткової тканини альвеолярного паростка на підставі аналізу даних ортопантомограм, індексна оцінка гігієни РП і стану тканин пародонту) методів і заповнення медичної документації. Вивчено фенотип ясен, колір, конфігурацію, консистенцію, наявність набряку, гіпертрофії, атрофії, виразкувань, болючості та кровоточивості ясен. Отримані дані кожно-



Таблиця 1

Розподіл груп учасників дослідження залежно від застосованої схеми лікування запальних захворювань тканин пародонту

Схема лікування	Група							
	I		II		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа А	16	51,6	14	53,8	15	50,0	19	52,8
Підгрупа Б	15	48,4	12	46,2	15	50,0	17	47,2
Усього	31	100,0	26	100,0	30	100,0	36	100,0

го обстеженого внесено до амбулаторної карти стоматологічного хворого і до розробленої нами карти обстеження.

Оцінку гігієни РП виконано за допомогою комплексного індексу Гріна—Вермільйона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green—Vermillion, 1964), який дає змогу виявляти не тільки зубний наліт, але й зубний камінь. Для встановлення діагнозу захворювань тканин пародонту застосовано індекс РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, модифікація С. Парма, 1960), папілярний індекс кровоточивості РВІ (Papillary Bleeding Index) за Saxer, Muhlemann, 1975, який є чутливим і раннім індикатором запалення ясен [7,9,16]. Індексну оцінку використано для встановлення вихідного стану тканин пародонту та результату проведеного лікування у сформованих групах.

Залежно від застосованої схеми лікування запальних захворювань тканин пародонту проведено розподіл учасників спостереження в кожній групі на дві підгрупи — основну (підгрупа А) та порівняння (підгрупа Б), (табл. 1).

Особам підліткового та юнацького віку обох підгруп призначено однакову базову терапію. Пацієнти підгрупи А: місцеве застосування «Стомолік» у вигляді промивання РП нерозведеним розчином у кількості 1 ст. ложка (приблизно 15 мл) протягом ½ хвилини 2 рази на добу після вживання їжі, нанесення та обережне втирання невеликої кількості гелю «Холісал» на слизову оболонку ясен протягом 2 хвилин 2 рази на добу. Після нанесення гелю протягом 30 хвилин не можна полоскати РП та приймати їжу. Пацієнти підгрупи Б: місцеве лікування за загальноприйнятим протоколом лікування цього захворювання.

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розробки

даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [2,5].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень ухвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

### Результати дослідження та їх обговорення

Усі учасники дослідження відмічали добре самопочуття, в жодного з них не виникало побічних дій та ускладнень від застосованих лікарських середників. Хворі підгруп А, які отримували запропоноване нами місцеве лікування, вказували на поліпшення стану ясен у середньому вже після 3-го відвідування, причому швидше поліпшення наступало в осіб IV групи — після 2-го відвідування, а повільніше в осіб I групи — після 4-го відвідування. У більшості хворих у середньому вже після 5-го відвідування зникали ознаки гінгівіту: зникав дискомфорт у РП, нормалізувався колір ясен, зменшувався набряк, поліпшувалась їхня консистенція і конфігурація, а також нормалізувалися показники індексів гігієни ОНІ-S, РМА та кровоточивості ясен. Хворі підгрупи Б, які отримували загальноприйняте лікування цього захворювання, відмічали такі самі зміни, але вони наставали дещо пізніше, у середньому на 4-те відвідування, тенденція щодо залежності результатів лікування від наявності шкідливої

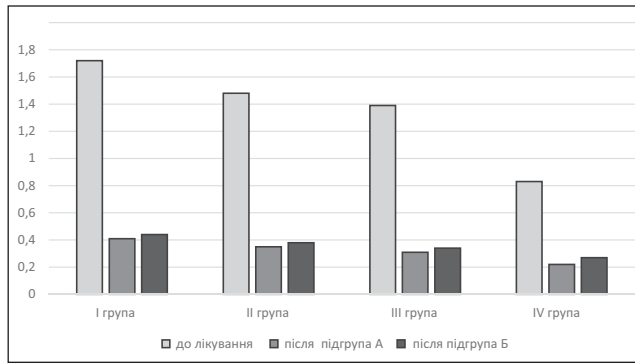


Рис. 1. Динаміка зміни індексу гігієни ротової порожнини до та після лікування в групах спостереження (бали)

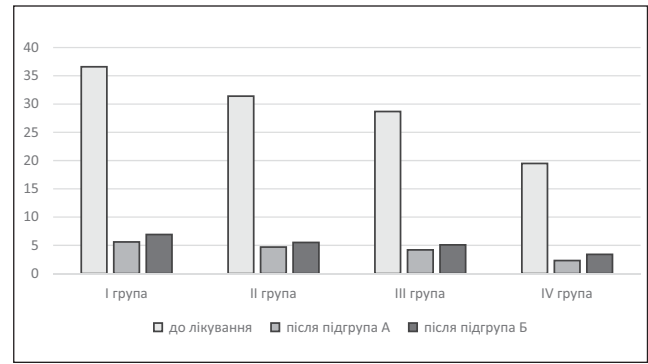


Рис. 2. Динаміка зміни індексу РМА до та після лікування в групах спостереження (%)

Таблиця 2

Динаміка індексу кровоточивості РВІ в групах спостереження залежно від застосованої схеми лікування запальних захворювань тканин пародонту ( $M \pm m$ )

РВІ, бали	Група							
	I		II		III		IV	
	A	B	A	B	A	B	A	B
До	1,12±0,01		1,38±0,02*		1,35±0,01*		1,23±0,03*	
Після	0,12±0,02	0,15±0,01	0,22±0,03	0,25±0,04	0,19±0,02	0,23±0,03	0,14±0,01	0,16±0,02

Примітка: \* $p < 0,001$  — достовірність різниці показників відносно груп спостереження.

звички також зберігалася. Швидше поліпшення наступало в осіб IV групи — після 3-го відвідування, а повільніше в осіб I групи — після 5-го відвідування. Ознаки гінгівіту в більшості учасників дослідження зникали на 6-те відвідування. Крім того, термін лікування залежав від інтенсивності запального процесу в яснах: при КГ середнього ступеня тяжкості поліпшення наступало на два відвідування пізніше, ніж при КГ легкого ступеня тяжкості.

Аналіз отриманих результатів показників індексу гігієни РП, запалення та кровоточивості ясен підтвердив дані об'єктивного обстеження. У процесі лікування в усіх групах спостереження реєстрували позитивну тенденцію досліджуваних індексів, однак кращі результати виявили в групах, в яких застосовували запропоноване місцеве лікування, а також в осіб підліткового та юнацького віку без шкідливої звички паління. Структура індексу гігієни РП ОНІ-S в обстежених із запальними захворюваннями тканин пародонту до лікування показала, що найгірші показники були в осіб підліткового та юнацького віку, що палять традиційні сигарети: в обстежених I групи виявили незадовільний стан гігієни РП, за індексом ОНІ-S —  $1,72 \pm 0,01$  бала. Стан гігієни РП в осіб підліткового та юнацького віку, що палять альтернативні види сигарет, відповідав задовільному рівню, що підтверджувалося значенням індексу ОНІ-S: відповідно в обстежених II групи —  $1,48 \pm 0,02$  бала, в обстежених III групи —  $1,39 \pm 0,03$  бала. В обстежених

IV групи стан гігієни РП був також задовільним, однак показник індексу виявився значно нижчим —  $0,83 \pm 0,02$  бала. Після лікування в підгрупах спостереження реєстрували добрий стан гігієни РП (рис. 1).

Для оцінки запального процесу в яснах до та після лікування визначили індекс РМА, який належить до індексів визначення вираженості гінгівіту і використовується для вивчення початкових змін у пародонті. Встановлено, що в осіб I групи значення індексу РМА в середньому становило  $36,6 \pm 2,41\%$ , що свідчить про запальний процес в яснах середнього ступеня тяжкості. В осіб II та III груп значення індексу РМА також відповідали середньому ступеню тяжкості КГ, однак результати були нижчими, ніж в осіб I групи, — відповідно в осіб II групи значення становило  $31,4 \pm 1,73\%$ , в осіб III групи —  $28,3 \pm 2,57\%$ . В осіб IV групи значення індексу РМА в середньому становило  $19,5 \pm 3,12\%$ , що вказує на розвиток запального процесу в яснах легкого ступеня тяжкості. Порівнюючи дані після лікування, кращі результати виявили у хворих, які отримували запропоноване лікування (рис. 2).

Кровоточивість ясен є ранньою та високоспецифічною ознакою запалення в тканинах пародонта, що має тісний зв'язок із клінічними, мікробіологічними, біохімічними та іншими показниками. Встановлено, що показник РВІ до лікування в I групі був в 1,2 раза нижчим, ніж у II та III групах. В об-

стежених IV групи індекс кровоточивості РВІ був в 1,1 раза вищим, ніж в обстежених I групи, ( $p < 0,001$ ). За індексом кровоточивості РВІ у хворих груп спостереження встановили закономірності, подібні до показників індексу гігієни РП ОНІ-S і РМА, незалежно від ступеня запального процесу в яснах та наявної шкідливої звички, бальна оцінка аналізованого індексу значно знижувалася, кращі результати вивили у хворих, що отримували запропоноване лікування (табл. 2).

### Висновки

Порівняння результатів місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонту в групах спостереження вказує на переваги запропонованого методу лікування — поєднання застосування розчину «Стомолік» і гелю «Холісал». Отримані результати дають змогу зробити висновки про високу клінічну ефективність запропонованого комплексу, який сприяє позитивній

динаміці та стабільним змінам у тканинах пародонту в більш ранні терміни, що підтверджується позитивною динамікою показників індексів.

### Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження спрямовані на вивчення ефективності застосування запропонованого комплексу лікування катарального гінгівіту у віддалені терміни, а також на розробку диференційованих методів профілактики й лікування захворювань тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфо-функціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Chaplyak AP, Romanov OP, Nagy BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. Economics and health law. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. Економіка і право охорони здоров'я. 2 (8): 142–143].
2. Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. Galician Medical Bulletin. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. Галицький лікарський вісник. 18 (2): 5–8].
3. Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. Child health. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. Здоров'я ребенка. 5 (13): 456–461].
4. ENSP. (2015). A guide to the treatment of tobacco dependence instead of a guide to smoking cessation. ENSP European Network for Smoking Prevention and Tobacco Use. II: 195. [ENSP. (2015). Посібник з лікування тютюнової залежності замість посібника з припинення тютюнопаління. ENSP Європейська мережа з профілактики куріння та вживання тютюну. II: 195].
5. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
6. Homenko LO, Bidenko NV, Ostapko OL, Golubeva IM. (2016). Pediatric periodontology: the state of problems in the world and in Ukraine. Dentistry news. 3 (88): 67–71. [Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубева ІМ. (2016). Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. Новини стоматології. 3 (88): 67–71].
7. Homenko LO. (2015). Therapeutic dentistry for children. 2: 328. [Хоменко ЛО. (2015). Терапевтична стоматологія. 2: 328].
8. Ilchysyn MP, Furdychko AI, Barilyak AY, Fedun IR, Gan IV. (2020). Features of the influence of tobacco heating systems (GLO and IQOS) on the condition of oral tissues. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 5; 6 (28): 247–251. [Ільчишин МП, Фурдичко АІ, Бариліак АЯ, Федун ІР, Ган ІВ. (2020). Особливості впливу систем нагрівання тютюну (GLO та IQOS) на стан тканин порожнини рота. Український журнал медицини, біології та спорту. 5; 6 (28): 247–251].
9. Kaskova LF. (2019). Prevention of dental diseases: textbook. For students. Stom. Faculty. Concl. Higher honey. Education. UMCA. Stereotypical edition. Lviv: PE «Magnolia 2006»: 404. [Каськова ЛФ. (2019). Профілактика стоматологічних захворювань: підруч. для студ. стом. факул. закл. вищої мед. освіти; за ред. проф. УМСА. Стереотипне видання. Львів: ПП «Магнолія 2006»: 404].
10. Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. Environment and Health. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. Environment and Health. 3: 28–30].
11. Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. Problems of continuing medical education and science. 2 (38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тищенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2 (38): 20–23].
12. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. (2014). Oral microbiology and immunology. United Kingdom: 531.
13. Maliy DU, Antonenko MJ. (2013). Epidemiology of periodontal disease: age aspect. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 3: 41–43. [Малий ДЮ, Антоненко МЮ. (2013). Епідеміо-

- логія захворювань пародонту: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 3: 41–43].
14. Mayo Clin. (2014). Periodontal disease. More than just gums. *Mayo Clin Health Lett.* 32 (10): ZE01–4.
  15. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping. *N Engl J Med.* 381: 1490–1491.
  16. Nazarenko ZYu, Tkachenko IM, Marchenko Ya, Lyashenko LI, Brailko NM. (2017). Clinical justification for the use of the drug «Oral Blue» for the treatment of chronic catarrhal gingivitis. 4; 2 (140): 226–229. [Назаренко ЗЮ, Ткаченко ІМ, Марченко ІЯ, Ляшенко ЛІ, Браїлко НМ. (2017). Клінічне обґрунтування використання препарату «Oral Blue» для лікування хронічного катарального гінгівіту. 4; 2 (140): 226–229].
  17. Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини.* 1 (126): 48–52].
  18. Savichuk NO. (2021). Oral microbiome and its role in maintaining general and dental health. *Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st century».* 25 (4): 497. URL: <http://health-ua.com/article/64438-mkrobom-porozhnini-roti-ta-jogo-rol-updtrimann-zagalnogo-jstomatologchnogo->
  19. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry.* 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія.* 2: 27–33].
  20. WHO. (2021). Prevalence of tobacco smoking. *Global Health Observatory (GHO) data.* URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.

**Відомості про авторів:**

**Лісецька Ірина Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

<https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

**О.В. Мозирська**

## **Значення поліморфізму тол-подібного рецептора-2 в розвитку сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу в дітей із atopічним дерматитом**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 60-64. doi 10.15574/SP.2022.124.60

**For citation:** Mozyrska OV. (2022). The tol-like receptor 2 polymorphism significance for the development of sensitization to house dust mites in children with atopic dermatitis. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 60-64. doi 10.15574/SP.2022.124.60.

Atopічний дерматит являє собою хронічне рецидивне запальне захворювання шкіри, яке уражує 5–20% дітей. Повітряні алергени, що походять із кліщів домашнього пилу, можуть викликати atopічний дерматит. TLR2 відіграють важливу роль у розпізнаванні алергенів кліщів домашнього пилу.

**Мета** — вивчити поширення сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу в дітей з atopічним дерматитом; визначити роль поліморфізму TLR2 rs4696480 в обумовленні розвитку чутливості до кліщів домашнього пилу.

**Матеріали та методи.** Залучено 100 хворих на atopічний дерматит. Генотипування поліморфізму TLR2 rs4696480 проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Вимірювання sIgE до пилових кліщів виконано методом Вестерн-блот за протоколом виробника («Simesta-Medivis», Україна-Німеччина).

**Результати.** Сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу відмічалася в 48% дітей. Діти з підвищеним рівнем специфічного IgE до пилових кліщів мали достовірно вищий індекс SCORAD порівняно з хворими без сенсibiliзації ( $p < 0,001$ ). У групі дітей, сенсibiliзованих до кліщів домашнього пилу, відмічалися достовірно вищі показники загального IgE ( $p < 0,001$ ) і триваліший перебіг захворювання ( $p < 0,05$ ). Не виявлено статистично значущої різниці в розподілі генотипів залежно від наявності сенсibiliзації до пилових кліщів (ВШ=1,250 (0,481–3,245) для AA та AT; ВШ=2,125 (0,715–6,315) для AA та TT).

**Висновки.** Отже, чутливість до пилових кліщів серед дітей з atopічним дерматитом становить 48%. Наявність чутливості до кліщів домашнього пилу впливає на тяжкість захворювання.

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.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** TLR2, кліщі домашнього пилу, atopічний дерматит, діти.

### **The tol-like receptor 2 polymorphism significance for the development of sensitization to house dust mites in children with atopic dermatitis**

**O.V. Mozyrska**

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Atopic dermatitis is a chronic recurrent inflammatory skin disease that affects 5–20% of children. Airborne allergens derived from house dust mites can cause atopic dermatitis. TLR2 play an important role in the recognition of house dust mite allergens.

**Purpose** — to investigate the prevalence of sensitization to house dust mites in children with atopic dermatitis and the role of TLR2 rs4696480 polymorphism in the development of sensitivity to house dust mites.

**Materials and methods.** The study included 100 patients with atopic dermatitis. Genotyping of the polymorphism TLR2 rs4696480 was performed in the patient group using real-time PCR. Measurements of sIgE to dust mites were performed by Western blotting according to the manufacturer's protocol (Simesta-Medivis, Ukraine-Germany).

**Results.** Sensitization to house dust mites was found in 48% of children. Children with elevated levels of specific IgE to dust mites had a significantly higher SCORAD index than patients without sensitization ( $p < 0,001$ ). In the group of children sensitized to house dust mites, there were significantly higher levels of total IgE ( $p < 0,001$ ) and a longer course of the disease ( $p < 0,05$ ). There was no statistically significant difference in the distribution of genotypes depending on the presence of sensitization to dust mites (OR=1.250 (0.481–3.245) for AA and AT; OR=2.125 (0.715–6.315) for AA and TT).

**Conclusions.** This study showed that the susceptibility to dust mites among children with atopic dermatitis is 48%. The presence of susceptibility to house dust mites affects the severity of the disease.

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. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Key words:** TLR2, house dust mites, atopic dermatitis, children.

### **Вступ**

**А**топічний дерматит (АД) являє собою хронічне рецидивне запальне захворювання шкіри, яке уражує 5–20% педіатричної популяції та 2–8% дорослих, часто починаючи з дитинства [11]. Цей складний розлад, швидше за все, залежить від взаємодії між генетичною схильністю, порушенням шкірно-

го бар'єра, імунною відповіддю та аномальною мікробною колонізацією шкіри [7]. Пацієнти, які страждають на АД, часто мають полісенсibiliзацію до багатьох різних мікробних алергенів та аутоалергенів, у тому числі аероалергенів. Зокрема, повітряні алергени, що походять із кліщів домашнього пилу (КДП), можуть викликати АД. Виявлено, що завдяки ферментативній активності алергени руйнують щіль-

ні з'єднання та погіршують функцію шкірного бар'єра в пацієнтів з АД [1]. Це порушення шкірного бар'єра дає змогу білкам з аероалергенів проникати в епідерміс, презентуватися дендритними клітинами, стимулювати Th2-алергічну системну запальну відповідь і погіршувати тяжкість АД. Активація PAR-2 (рецептора-2, що активується протеїназою) в епідермальних кератиноцитах і дермальних нервах у результаті активності протеази відіграє важливу роль у генерації свербіжних, не пов'язаного з гістаміном, затримці загоєння та відновленні функції шкірного бар'єра і вивільненні цитокінів [1].

Незалежно від сенсibilізації екстракти кліщів можуть індукувати про-Th2 цитокіни IL-25 та IL-33 через активацію передачі сигналів TLR1/6 [6]. Точний механізм, за допомогою якого вплив КДП призводить до погіршення екземи, досі не відомий; проте, коли пацієнтам з екземою проводили аплікаційний тест пластирем з екстрактом КДП, CD4+T-клітини, специфічні для КДП, виявляються на ділянці шкіри, яка має екзематозні ознаки [1]. Показано, що TLR2 відіграють важливу роль у розпізнаванні алергенів КДП. Зокрема, TLR2 стимулює Th2-залежну відповідь на Der p 2 у шкірі, яка не залежала від функціонального TLR4 [10].

TLR2 також може бути активований шляхом розпізнавання Der f 31, алергенів 5, 7, 13, 21 груп, хітину, представленого алергенами КДП з імовірним доменом, що зв'язує хітин [5]. Реакція на КДП-похідний хітин повністю ослаблена в мишей з дефіцитом TLR2, що свідчить про те, що компоненти екзоскелета кліща або продукти життєдіяльності діють прямо або опосередковано через TLR2 [2,8].

**Мета** дослідження — вивчити поширення сенсibilізації до КДП у дітей, хворих на АД; визначити роль поліморфізму TLR2 rs4696480 в обумовленні розвитку чутливості до КДП.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано за участю 100 хворих з АД (n=100); віком від 6 місяців до 18 років, медіана 6 (3;10), які перебували на обстеженні в алергологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та Медичного центру «Алерголог». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено етичною комісією Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, усі пацієнти/батьки хворих дітей дали інформовану згоду на участь.

Діагноз АД встановлено за критеріями Hanifin&Rajka, за анамнезом пацієнта. Клінічні параметри пацієнтів включали вік, стать, вік початку і тривалість захворювання, тяжкість АД, супутні алергічні захворювання, алергологічний анамнез батьків, загальний IgE. Тяжкість АД оцінено за допомогою індексу SCORing AD (SCORAD). SCORAD <25 відповідав легкому АД, SCORAD від 25 до 50 — АД середнього ступеня тяжкості, а SCORAD >50 — тяжкому АД.

Вимірювання sIgE проведено методом Вестерн-блот за протоколом виробника («Simesta-Medivis», Україна-Німеччина). Результати класифіковано за класами: 0 (<0,35 кО/л), 1 (0,35–0,7 кО/л), 2 (0,7–3,5 кО/л), 3 (3,5–17,5 кО/л), 4 (17,5–50 кО/л), 5 (50–100 кО/л) і 6 (100 кО/л). Клас 1 або вище визначено як позитивний.

Виділення ДНК. Забір букального епітелію проведено з використанням букальних щіток із подальшим заморожуванням зразків та їх зберіганням за температури -20°C. ДНК для генотипування екстраговано зі зразків із використанням наборів «NeoPrep 100 DNA» (лабораторія «Неоген», Україна) відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначено за допомогою «NanoDrop» спектрофотометра «ND1000» (NanoDrop Technologies Inc., США).

Полімеразна ланцюгова реакція. Реакції ампліфікації проведено з використанням «Fast Real-time PCR System» («Applied Biosystems», США), кінцевої реакції обсягом 20 мкл, що містив 2X TaqMan Універсальний Master Mix («Applied Biosystems», США), assay C\_27994607\_10 і матричну ДНК (5' AAC3 Rev TLR2-R 5' AGCAGTTTATTGTGAGAATGAGTTT 3'). Ампліфікація фрагментів гена складалася зі стадії денатурації за температури 95°C протягом 20 с, а потім 40 циклів ампліфікації за 95°C протягом 3 с і за 60°C — протягом 30 с. Аналіз даних проведено з 7500 Fast Real-Time PCR Software.

Статистичний аналіз. Отримані дані оброблено статистично з використанням «SPSS» (версії 22.0) та програмного середовища «R» (версії 3.0). Для перевірки розподілу частот генотипів згідно із законом розподілу Харді–Вайнберга використано «SNPAnalyzer» (вебпрограма забезпечення). Асоціацію поліморфізму та сенсibilізації до КДП досліджено за допомогою тесту  $\chi^2$  та визначення відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Відмінність у розподілі генотипів прийнято статистично значущою на рівні  $p < 0,05$ . U-тест

Демографічні, анамнестичні, клінічні та генотипічні дані пацієнтів з atopічним дерматитом

Параметр	КДП+ n=48 (48%)	КДП- n=52 (52%)	ВШ з 95% ДІ
Вік (роки), Ме [QI; QIII]	7 [3; 10,5]	5 [2,9; 8]	
Тривалість (роки) АД, Ме [QI; QIII]	7 [2,5; 10]	4 [1; 6,5]	
SCORAD, Ме [QI; QIII]	37,5 [30; 60]	29 [20; 32]	
Загальний IgE (кО/л), Ме [QI; QIII] **	364,5 [140; 756]	43 [15; 112,5]	
Ранній вік початку (до 18 міс), абс. (%)	44 (91,7)	43 (82,7)	2,302 (0,659–8,040)
Обтяжений сімейний анамнез, абс. (%)	20 (41,7)	16 (30,8)	1,607 (0,706–3,657)
Супутні алергічні захворювання, абс. (%)	БА	13 (27,1)	2,848 (0,984–8,240)
	АР	21 (43,75)	2,593 (1,096–6,133)*
	БА+АР	11 (22,9)	7,432 (1,553–35,564)*
Стать, абс. (%)	Чол.	26 (54,2)	1,182 (0,538–2,594)
	Жін.	22 (45,8)	
Генотип	АА	15	
	АТ	23	1,250 (0,481–3,245)
	ТТ	10	2,125 (0,715–6,315)

Примітка: \* — статистично значущий результат при  $p < 0,05$ .

Манна–Уїтні використано для порівняння відмінностей клінічних параметрів у сенсibilізованих і нечутливих до КДП хворих. Статистичну обробку проведено за допомогою програмного забезпечення «EZR» версії 1.32 (графічний інтерфейс «R» (версія 2.13.0).

### Результати дослідження та їх обговорення

Сенсibilізація до КДП відмічалася в 48 (48%) дітей (КДП+), у 52 (52%) хворих на АД результат був негативний (КДП-).

Досліджено зв'язок між наявністю чутливості до КДП і клінічними параметрами, такими як ступінь тяжкості АД за шкалою SCORAD, тривалість захворювання, рівень загального IgE, наявність супутніх алергічних захворювань (бронхіальної астми – БА, алергічного риніту – АР), вік і стать.

Діти в порівнюваних групах (КДП+ та КДП-) не різнилися за віком (рис. 1) і статтю (табл.).

sIgE до КДП у хворих на АД був достовірно вищим у дітей із супутнім АР (ВШ=2,593 (1,096–6,133)) та в дітей з обома супутніми алергічними захворюваннями, зокрема, з БА та АР (ВШ=7,432 (1,553–35,564)) (табл.).

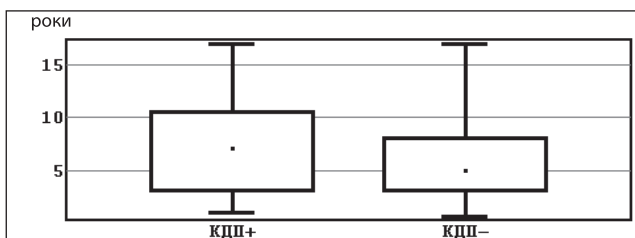


Рис. 1. Вік дітей у порівнюваних групах залежно від наявності sIgE до кліщів домашнього пилу,  $p=0,06$

Вивчено значення сенсibilізації до КДП у тяжкості АД. Діти з підвищеним рівнем специфічного IgE до КДП мали достовірно вищий індекс SCORAD порівняно з хворими без сенсibilізації до КДП ( $p < 0,001$ ), (рис. 2).

Група дітей, сенсibilізованих до КДП, достовірно відрізнялася за показниками загального IgE – показники IgE були вищими, ніж у групі хворих, які не мали сенсibilізації ( $p < 0,001$ ), (рис. 3).

При порівнянні показників тривалості захворювання у двох групах дітей з АД виявлено, що діти, сенсibilізовані до КДП, мають триваліший перебіг захворювання порівняно з дітьми, нечутливими до КДП ( $p < 0,05$ ), (рис. 4).

Визначено наявність відмінностей у генотипі rs4696480 в TLR2 у хворих залежно від наявності sIgE до КДП. Серед хворих на АД, які мали сенсibilізацію до КДП, 15 (15,0%) дітей мали генотип АА, 23 (23,0%) були гетерозиготами, 10 (10,0%) мали варіант ТТ. Серед хворих, які не мали sIgE, 12 (12,0%) дітей мали варіант АА, 23 (23,0%) були гетерозиготами, 17 (17,0%) мали генотип ТТ (ВШ=1,250 (0,481–3,245) для АА та АТ, ВШ=2,125 (0,715–6,315) для АА та ТТ). Не виявлено статистично значущої різ-

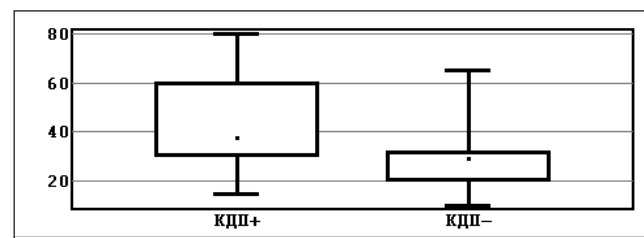


Рис. 2. SCORAD у групах дітей залежно від наявності sIgE до кліщів домашнього пилу,  $p < 0,001$

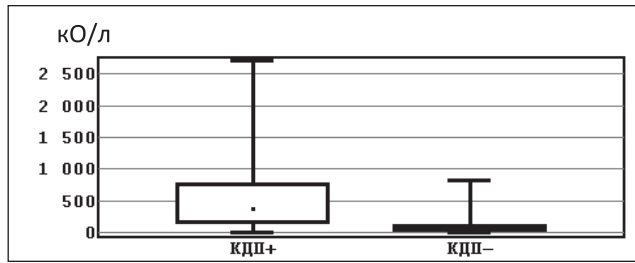


Рис. 3. Загальний IgE в групах дітей,  $p < 0,001$

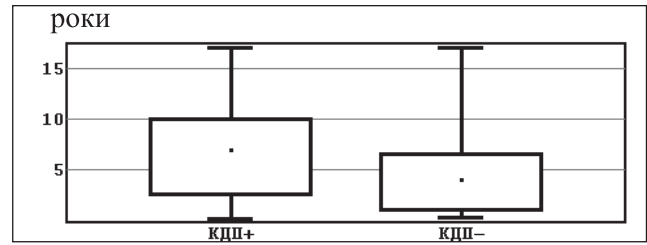


Рис. 4. Тривалість захворювання в групах дітей залежно від наявності sIgE до кліщів домашнього пилу,  $p < 0,05$

ниці в розподілі генотипів залежно від наявності сенсibilізації до КДП.

Отже, в дослідженні встановлено, що 48% дітей з АД мали сенсibilізацію до КДП. Діти, чутливі до КДП, мали переважно тяжкий фенотип захворювання, вищі показники загального IgE та довшу тривалість захворювання. Дві групи дітей з АД (із сенсibilізацією до КДП або без неї) не різнилися за віком і статтю, наявністю атопії в анамнезі батьків і раннім початком захворювання.

Епідермальна сенсibilізація до КДП може бути важливою передумовою для прогресування екземи в респіраторну алергію. У дослідженні виявлено, що в групі дітей, чутливих до КДП, достовірно частіше зустрічалася респіраторна алергія — БА та АР.

Чутливість до КДП у хворих на АД попередньо вивчалася з використанням різних методів (шкірні тести, специфічний IgE до екстрактів алергенів або молекулярних компонентів). Унаслідок цього, а також гетерогенності досліджуваних груп результати досліджень суттєво різні. S. Yazici та співавт [13] вивчали сенсibilізацію в групі дітей з АД, АР, БА та кропив'ячкою з використанням шкірних тестів: чутливість до Der f мали 32,7%, а до Der p — 30,4%. У дослідженні Н.М. Ibrahim [4] 44% ( $n = 22$ ) мали позитивні результати сироваткового IgE до екстракту КДП. R. González—Pérez та співавт. [3] виявили у 80 обстежених хворих на АД, що сенсibilізація до мажорних алергенів (Der p 23, Der p 2 і Der p 1) відмічалася у більш ніж 86% усіх суб'єктів, до інших алергенів пилових кліщів (Der p 5, Der p 7 і Der p 21) — у 65%. Дослідження J.A. Wisniewski показало, що поширеність сенсibilізації до КДП у хворих на АД суттєво залежить від віку: серед дітей до 2 років вона становила до 10%, а від 5 років — понад 50% [12]. Також у цьому дослідженні діти з екземою, чутливі до КДП, мали респіраторні алергічні захворювання.

TLR2, як показано, є посередником імунної відповіді на компоненти КДП [9], оскільки презентують їх алергени, зокрема,  $\beta$ -глюкан, хітин та інші. У нашому дослідженні вивчено значення поліморфізму в групі хворих на АД в розвитку сенсibilізації до КДП і не виявлено відмінностей у розподілі генотипів серед дітей, чутливих до КДП та несенсibilізованих. Імовірно, інші механізми відіграють роль у процесі епікутанної сенсibilізації.

### Висновки

Виявлено, що чутливість до КДП серед дітей з АД становить 48%. Наявність сенсibilізації до КДП у хворих на АД значним чином обумовлює відмінний фенотип захворювання, що визначається його тяжкістю, тривалішим перебігом, розвитком супутніх респіраторних алергічних захворювань. Це визначає необхідність діагностики такої черешкірної сенсibilізації та застосування персоналізованого підходу до терапії, зокрема, алергенспецифічної імунотерапії препаратами КДП, що може поліпшити курс захворювання. Dectin-1 бере участь у розвитку КДП-індукованого алергічного запалення в шкірі, і поліморфізм rs7309123 гена Dectin-1 може впливати на черезшкірну сенсibilізацію до КДП у пацієнтів з АД, а інгібування сигнальних шляхів Dectin-1 може бути ефективною терапевтичною стратегією.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

### Вдячність

Автор висловлює подяку пацієнтам та їхнім батькам, медичним працівникам алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та медичного центру «Алерголог», Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, сектор «Молекулярна фізіологія».



REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bumbacea RS, Corcea SL, Ali S, Dinica LC, Fanfaret IS, Boda D. (2020). Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 20 (4): 3554–3560. doi: 10.3892/etm.2020.9120.
- Choi JP, Lee SM, Choi HI, Kim MH, Jeon SG, Jang MH, Jee YK, Yang S, Cho YJ, Kim YK. (2016). House Dust Mite-Derived Chitin Enhances Th2 Cell Response to Inhaled Allergens, Mainly via a TNF- $\alpha$ -Dependent Pathway. *Allergy, asthma & immunology research*. 8 (4): 362–374. doi: 10.4168/aaair.2016.8.4.362.
- González-Pérez R, Poza-Guedes P, Pineda F, Castillo M, Sánchez-Machín I. (2021). House Dust Mite Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD $\text{®}$ ) in the Th2-prone Atopic Dermatitis Endotype. *Life (Basel, Switzerland)*. 11 (12): 1418. doi: 10.3390/life11121418.
- Ibrahim HM, El-Taieb MA, Hassan MH, Mohamed A, Kotop EA, Abd-Ellah OH, Hegazy EM. (2020). Relations between vitamin D $_3$ , total and specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients. *Scientific reports*. 10 (1): 21000. doi: 10.1038/s41598-020-77968-1.
- Jacquet A, Robinson C. (2020). Proteolytic, lipidergic and polysaccharide molecular recognition shape innate responses to house dust mite allergens. *Allergy*. 75 (1): 33–53. doi: 10.1111/all.13940.
- Jang YH, Choi JK, Jin M, Choi YA, Ryou ZY, Lee HS, Park PH, Kim SU, Kwon TK, Jang MH, Im SH, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Kim SH. (2017). 7 House Dust Mite Increases pro-Th2 Cytokines IL-25 and IL-33 via the Activation of TLR1/6 Signaling. *The Journal of investigative dermatology*. 137 (11): 2354–2361. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.042.
- Mochulska OM, Chornomydz IB, Horishnyi IM. (2018). Clinical efficacy and immunomodulatory effect of allergen-specific immunotherapy with prolonged course of probiotics at atopic dermatitis in children. *Sovremennaya pediatriya*. 8(96):99–102 [Мочульська ОМ., Чорномидз ІБ., Горішний ІМ. (2018). Сучасна стратегія лікування atopічного дерматиту у дітей (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 8(96):99–102]. doi 10.15574/SP.2018.96.99.
- Park KH, Lee J, Lee JY, Lee SC, Sim DW, Shin JU, Park CO, Lee JH, Lee KH, Jeong KY, Park JW. (2018). Sensitization to various minor house dust mite allergens is greater in patients with atopic dermatitis than in those with respiratory allergic disease. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 48 (8): 1050–1058. doi: 10.1111/cea.13164.
- Pulsawat P, Soongrun T, Satitsuksanoa P, Le Mignon M, Khemili S, Gilis D, Nony E, Kennedy MW, Jacquet A. (2019). The house dust mite allergen Der p 5 binds lipid ligands and stimulates airway epithelial cells through a TLR2-dependent pathway. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 49 (3): 378–390. doi: 10.1111/cea.13278.
- Stremnitzer C, Manzano-Szalai K, Starkl P, Willensdorfer A, Schrom S, Singer J, Reichart U, Akira S, Jensen-Jarolim E. (2014). Epicutaneously applied Der p 2 induces a strong TH 2-biased antibody response in C57BL/6 mice, independent of functional TLR4. *Allergy*. 69 (6): 741–751. doi: 10.1111/all.12399.
- Volosovets OP, Beketova GV, Berezenko VS, Mityuryaeva IA, Volosovets TN, Pochinok TV. (2021). Dynamics of morbidity and prevalence of atopic dermatitis in children of Ukraine over the past 20 years: medical and environmental aspects. *Pediatrics. Vostochnaia Yevropa*. 9 (2): 206–216. [Волосовец ОП, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Митюряева ИА, Волосовец ТН, Починок ТВ. (2021). Динамика заболеваемости и распространенности atopического дерматита у детей Украины за последние 20 лет: медико-экологические аспекты. *Педиатрия. Восточная Европа*. 9 (2): 206–216]. doi: 10.34883/PI.2021.9.2.005.
- Wisniewski JA, Agrawal R, Minniccozzi S, Xin W, Patrie J, Heymann PW, Workman L, Platts-Mills TA, Song TW, Moloney M, Woodfolk JA. (2013). Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 43 (10): 1160–1170. doi: 10.1111/cea.12169.
- Yazıcı S, Güneş S, Kurtuluş-Çokboz M, Kemer Ö, Baranlı G, Aşık-Akman S, Can D. (2018). Allergen variability and house dust mite sensitivity in pre-school children with allergic complaints. *The Turkish journal of pediatrics*. 60 (1): 41–49. doi: 10.24953/turkjp.2018.01.006.

Відомості про авторів:

Мозирська Олена Вікторівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. А. Навої, 3. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>.  
Стаття надійшла до редакції 11.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

УДК 618.11-006.2-055.23

**Т.В. Сорокман, Л.Ю. Хлуновська, Н.О. Попелюк**

## Синдром полікістозних яєчників у підлітковому віці — погляд на проблему

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 65-72. doi 10.15574/SP.2022.124.65

**For citation:** Sorokman TV, Khlunovska LYu, Popelyuk NO. (2022). Polycystic ovary syndrome in adolescence - a look at the problem. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 65-72. doi 10.15574/SP.2022.124.65.

**Мета** — навести огляд даних літератури щодо етіології і патогенезу СПКЯ у підлітків. Проведено огляд наукової літератури щодо СПКЯ за ключовими словами «синдром полікістозних яєчників — polycystic ovary syndrome, PCOS», «синдром Штейна Левенталя — Stein—Leventhal syndrome», «функціональна яєчникова гіперандрогенія, або функціональний яєчниковий гіперандрогенізм — functional ovarian hyperandrogenism, or functional ovarian hyperandrogenism»; «гіперандрогенна хронічна ановуляція — hyperandrogenic chronic anovulation»; «яєчниковий дисметаболічний синдром — ovarian dysmetabolic syndrome» з використанням в якості пошукової системи PubMed.

Натепер СПКЯ розглядається як гетерогенний та складний синдром, який супроводжується порушеннями функції яєчників (відсутністю або нерегулярністю овуляції, підвищеною секрецією андрогенів та естрогенів), підшлункової залози (гіперсекреція інсуліну), кори надниркових залоз (гіперсекреція надниркових андрогенів), гіпоталамуса та гіпофіза і має негативні репродуктивні та метаболічні наслідки. Поширеність СПКЯ в підлітків за різними критеріями дорівнює від 8% до 17%. Потенційний ризик розвитку СПКЯ становлять низька або висока маса тіла при народженні, дитяче ожиріння, пренатальний андрогенізм, метаболічний синдром, генетичні мутації в хромосомі 18. Найбільш достовірними критеріями СПКЯ в юних пацієнток є: поєднання ультразвукової (морфологічної) картини яєчників, при зіставленні з гормональним профілем (співвідношення статевих гормонів і гіперандрогенії), динамікою становлення менструального циклу (аменорея), на тлі дисметаболічних порушень (ожиріння, гіперінсулінізм, порушення толерантності до глюкози). Додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону.

**Висновки.** Клінічно СПКЯ є гетерогенним синдромом, який виявляється у всі періоди життя. Основним фізіологічним і патологічним механізмом СПКЯ є надлишок андрогенів, який порушує розвиток фолікулів та сприяє відкладенню абдомінальної жирової тканини, викликаючи інсулінорезистентність і компенсаторний гіперінсулінізм. Вплив на плід гіперінсулінічного та гіперандрогенного середовища матки призводить до епігенетичних змін, які, на додаток до генетичного фону, надають схильність до розвитку метаболічних порушень у нащадків жінок із СПКЯ. Це є раціональною основою для пошуку СПКЯ в ранньому віці, що дасть змогу своєчасно діагностувати його уже в підлітковому віці. Не всі аспекти докладно висвітлені в цьому огляді через обмежений обсяг. Проблемні питання клінічно значущих маркерів СПКЯ та його предикторів у пацієнток підліткового віку потребують поглибленого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, дівчата-підлітки.

### Polycystic ovary syndrome in adolescence — a look at the problem

**T.V. Sorokman, L.Yu. Khlunovska, N.O. Popelyuk**

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Purpose** — to present a review of literature data on the etiology and pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents. A review of the scientific literature on PCOS on the keywords «polycystic ovary syndrome — PCOS», «Stein Leventhal syndrome», «functional ovarian hyperandrogenism or functional ovarian hyperandrogenism», «hyperandrogenic chronic anovulation»; «ovarian dysmetabolic syndrome» using as a search engine PubMed.

Currently, PCOS is considered a heterogeneous and complex syndrome, which is accompanied by ovarian dysfunction (absence or irregularity of ovulation, increased secretion of androgens and estrogens), pancreas (insulin hypersecretion), adrenal cortex (hypersecretory adrenal androgens, hypothalamus and pituitary gland and and has negative reproductive and metabolic effects. The prevalence of PCOS in adolescents by various criteria ranges from 8% to 17%. Potential risk of PCOS are low or high birth weight, childhood obesity, prenatal androgenism, metabolic syndrome, genetic mutations in chromosome 18. The most reliable criteria for PCOS in young patients are: a combination of ultrasound (morphological) picture of the ovaries, (the ratio of sex hormones and hyperandrogenism), the dynamics of the menstrual cycle (amenorrhea), against the background of dysmetabolic disorders (obesity, hyperinsulinism, impaired glucose tolerance). An additional diagnostic criterion may be the level of antimullerian hormone.

**Conclusions.** Clinically, PCOS is a heterogeneous syndrome that manifests itself in all periods of life. The main physiological and pathological mechanism of PCOS is an excess of androgens, which disrupts the development of follicles and promotes the deposition of abdominal adipose tissue, causing insulin resistance and compensatory hyperinsulinism. Exposure to the fetus' hyperinsulinemic and hyperandrogenic environment of the uterus leads to epigenetic changes, which, in addition to the genetic background, predispose to the development of metabolic disorders in the offspring of women with PCOS. This is a rational basis for finding PCOS at an early age, which will allow to diagnose it in time in adolescence. Not all aspects are covered in detail in this review due to limited scope. Problematic issues of clinically relevant markers of PCOS and its predictors in adolescent patients require in-depth study.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, adolescent girls.

**З**береження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків є одним із найбільш важливих і соціально значущих завдань медичної науки та сучасного суспільства в цілому, оскільки саме від дівчаток-підлітків залежатиме не тільки поліпшення демографічної ситуації в країні, але й стан здоров'я майбутніх поколінь, їхні фізичні та інтелектуальні можливості. Результати значної кількості проспективних і ретроспективних досліджень довели, що порушення функціонування репродуктивної системи у фертильному віці дуже часто є наслідком патологічного перебігу пубертату [13,17]. Пубертатний вік – період важливих змін в організмі. Остаточне становлення репродуктивної функції, дітородний прогноз і фертильність, фінальне зростання та метаболічний статус у дорослих багато в чому залежать від того, наскільки повноцінно перебігає та сприятливо завершується період статевого дозрівання. Серед дівчат пубертатного віку часто реєструють синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), який у сучасній літературі розглядають не як самостійне захворювання, а як феномен, що поєднує ряд симптомів і має загальні клінічні та біохімічні прояви.

**Мета** дослідження – навести огляд даних літератури щодо етіології та патогенезу СПКЯ в підлітків.

Проведено огляд наукової літератури щодо СПКЯ за ключовими словами «синдром полікістозних яєчників – polycystic ovary syndrome, PCOS», «синдром Штейна Левенталя – Stein–Leventhal syndrome», «функціональна яєчникова гіперандрогенія, або функціональний яєчниковий гіперандрогенізм – functional ovarian hyperandrogenism, or functional ovarian hyperandrogenism»; «гіперандрогенна хронічна ановуляція – hyperandrogenic chronic anovulation»; «яєчниковий дисметаболічний синдром – ovarian dysmetabolic syndrome» з використанням в якості пошукової системи PubMed. Проаналізовано реферати 525 статей. Критерій для відбору статей для дослідження засновано на їх тісній актуальності з темою. Детальніше вивчено результати дослідження, висвітлені у 58 статтях.

### Визначення

У 1935 р. Штейн і Левенталь опублікували клінічні випадки семи жінок із двобічним полікістозом яєчників, аменореєю та дерма-

тологічними змінами у вигляді гірсутизму. Згодом такий симптомокомплекс отримав назву синдрому СПКЯ. Історія вивчення СПКЯ представляє шлях від поодиноких повідомлень до ряду узагальнених публікацій з відповідними консенсусними рекомендаціями. При цьому таке ендокринне захворювання перемістилося з розряду рідкісної патології в категорію надзвичайно поширених і тому соціально значущих хвороб. На зміну раніше існуючому клінічному розумінню цього стану як частоті патології виключно репродуктивного плану до початку третього тисячоліття прийшло нове осмислення СПКЯ як глобальної проблеми соматичного здоров'я – ендокринно-метаболічного статусу, серцево-судинного та онкологічного ризику. Натепер СПКЯ розглядається як гетерогенний та складний синдром (рис.), що супроводжується порушеннями функції яєчників (відсутність або нерегулярність овуляції, підвищена секреція андрогенів та естрогенів), підшлункової залози (гіперсекреція інсуліну), кори надниркових залоз (гіперсекреція надниркових андрогенів), гіпоталамуса та гіпофіза та має негативні репродуктивні й метаболічні наслідки [50]. Існують інші назви для цього синдрому: синдром Штейна–Левенталя, хвороба полікістозних яєчників (некоректно, оскільки цей стан характеризується не як хвороба, окрема нозологічна форма, а як клінічний синдром, причини якого можуть бути різними); функціональна яєчникова гіперандрогенія або функціональний яєчниковий гіперандрогенізм; гіперандрогенна хронічна ановуляція; яєчниковий дисметаболічний синдром; синдром полікістозу яєчників; полікістоз яєчників. СПКЯ має шифри в МКХ-10 (E28), МКХ-11 (5A80.1), 10КМ (E28.2), OMIM (184700), MedlinePlus (000369), MeSH D011085 [34,38].

### Частота

За результатами метааналізу (12 досліджень із загальною кількістю учасників 149 477 осіб із середнім балом якості всіх досліджень 8,67), рівень поширеності СПКЯ в підлітків за Роттердамським критерієм становить 11,04% (95% ДІ: 6,84–16,09%), за критеріями Національного інституту здоров'я, – 3,39% (95% ДІ: 0,28–9,54%), а на основі надлишку андрогенів і СПКЯ – 8,03% (95% ДІ: 6,24–10,01%) [42]. Дещо вищі по-

казники частоти СПКЯ серед підлітків за Роттердамським критерієм отримали [51] (12 досліджень із загальною кількістю учасників 4473 особи) – 17,74% (95% ДІ: 11,77–23,71).

Частота СПКЯ в жіночій популяції розвинутих країн, за даними різних джерел, сягає 20%, а серед жінок з ановуляторною неплідністю основною причиною у 75% випадків є гіперандрогенія [41,58]. Вплив тривалої гіперандрогенії, що посилюється розвитком метаболічних розладів, підвищує ризик розвитку раку матки, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) у 7 разів, інфаркту міокарда – у 7,4 раза, артеріальної гіпертензії – у 4 рази, що відбивається на тривалості та якості життя таких пацієнок [6,11,27,28,45,55]. Орієнтовна вартість діагностики й лікування американських жінок із СПКЯ становить 5,46 млрд доларів за рік за підсумками 2017 року [54].

### Ризики

Ключове питання в прецизійній медицині полягає в тому, як виявити пацієнтів із високим ризиком розвитку захворювання для призначення профілактичного лікування. Використовуючи електронні медичні картки 124 852 осіб [25], розроблено алгоритм прогнозування ризику СПКЯ, об'єднавши показники полігенного ризику з фенотипами компонентів СПКЯ в полігенний і фенотиповий показник ризику (polygenic and phenotypic risk score, PPRS). Оцінено його прогностичні мож-

ливості для різних людей і проведено асоціативне дослідження з метою оцінки феноменальної експресії підвищеного ризику СПКЯ. Виявлені фенотипові варіанти можна використовувати на етапі першого скринінгу, перед тестуванням гормонів або візуалізацією яєчників, або щоб допомогти пацієнтові та лікареві вирішити, чи буде корисним детальніше тестування для діагностики СПКЯ.

За даними [48], у 1,5% жінок діагностовано ЦД2 на момент встановлення діагнозу СПКЯ порівняно з 0,4% у контрольній групі без СПКЯ, що відповідає п'ятикратному збільшенню ймовірності ЦД2 при СПКЯ. Ризик ЦД2 тісно пов'язаний з індексом маси тіла (ІМТ), а ЦД2 дуже рідко трапляється в жінок із нормальною масою на момент встановлення діагнозу СПКЯ [21]. У недавньому фінському популяційному дослідженні повідомляється про синергічний ефект надмірної маси тіла/ожиріння та СПКЯ на ризик розвитку ЦД2, тоді як ризик ЦД2 не підвищується в жінок із нормальною масою та СПКЯ [44]. Потенційний ризик розвитку СПКЯ становлять низька або висока маса тіла при народженні [36,40], дитяче ожиріння [29], особливо в ранньому віці [31], пренатальний андрогенізм [8], обговорюється вплив підвищеного рівня бісфенолу А (сполуки, що імітує естроген) [53]. Виявлено локальну генетичну кореляцію для ІМТ та СПКЯ у хромосомі 18: 57630483–59020751, 16 спільних локусів, що лежать в основі СПКЯ, та ознак, пов'язаних з ожирін-

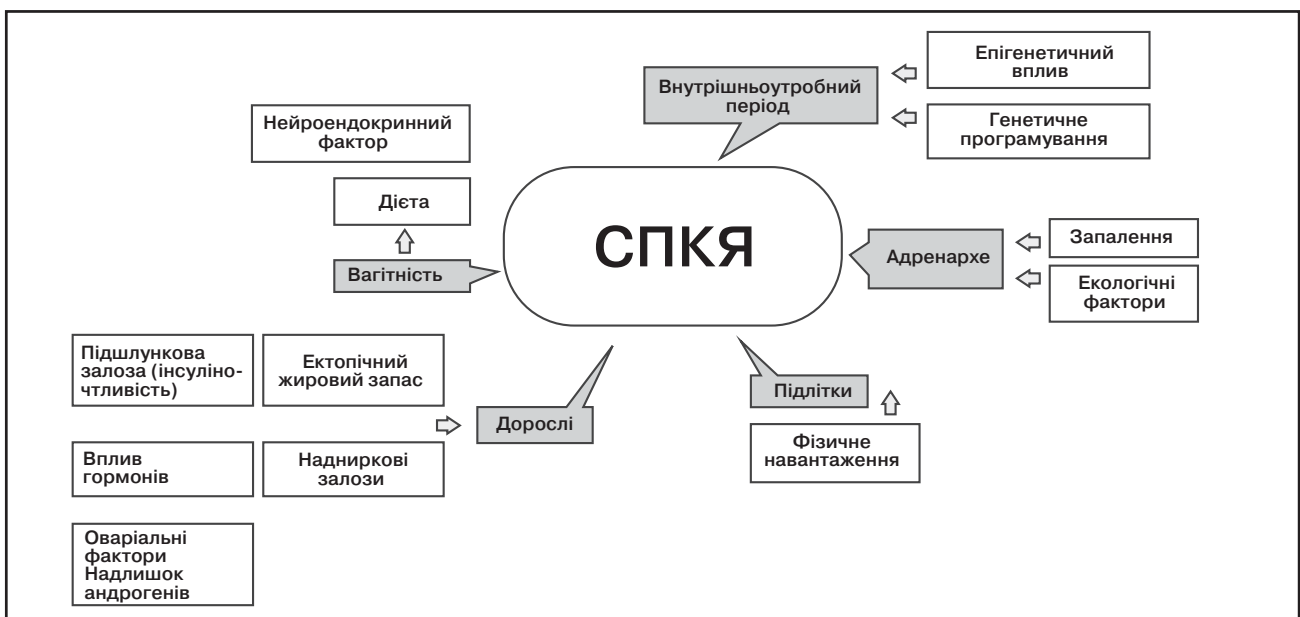


Рис. Фактори, що спричиняють фенотип синдрому полікістозних яєчників

ням за допомогою перехресного метааналізу, включаючи 9 локусів, спільних між ІМТ та СПКЯ (ІМТ у дорослих і СПКЯ: 5 локусів; ІМТ у дітей та СПКЯ: 4 локуси), 6 локусів, спільних між співвідношенням талії та стегон і СПКЯ, а також 5 локусів, спільних між співвідношенням талії та стегон із поправкою на ІМТ та СПКЯ. Менделівська рандомізація підтверджує причинну роль як ІМТ дорослих (ВШ=2,92, 95% ДІ: 2,33–3,67), так і ІМТ дітей (ВШ=2,76, 95% ДІ: 2,09–3,66) у розвитку СПКЯ [10,32]. Пацієнтки, в яких спостерігаються ті чи інші прояви метаболічного синдрому, можуть бути групою ризику формування СПКЯ [33]. Нині обговорюється, чи може ожиріння саме собою викликати СПКЯ. Ожиріння пов'язане зі зниженням рівня статевого стероїд-зв'язуючого гормону (ССГ), що призводить до вищих рівнів вільних андрогенів і подовження фолікулярних фаз (без ановуляції), це призводить до тривалішого менструального циклу [30], що можна сплутати з діагнозом СПКЯ.

Довготривалі репродуктивні та метаболічні ризики для нащадків жінок із СПКЯ викликають постійний інтерес. Нащадки та родичі першого ступеня спорідненості схильні до підвищеного ризику розвитку СПКЯ і можуть демонструвати різні ступені репродуктивних і метаболічних порушень [52]. Нині немає скринінгу або генетичного тесту для прогнозування розвитку СПКЯ в дівчаток.

### Діагностика

Перші узагальнені критерії діагностики СПКЯ сформовані у 1990 р. групою на конференції, спонсорованій Національним інститутом охорони здоров'я (National Institutes of Health, NIH): гіперандрогенізм і/або гіперандрогенемія (ГА) з олігоановуляцією [57]. У 2003 р. Роттердамський консенсус (заснований на консенсусі закритих засідань переважно європейських та американських дослідників) розширив діагностичні критерії, включивши принаймні дві з таких ознак: 1) клінічний або біохімічний гіперандрогенізм; 2) олігоановуляція; 3) полікістоз яєчників, виключаючи ті ж ендокринопатії [2]. Група експертів на семінарі з доказової методології NIH 2012 року по СПКЯ рекомендує клініцистам використовувати свіжіші критерії Роттердама для діагностики [43]. Отже, поширеність СПКЯ на рівні 6–10% (згідно з

критеріями NIH 1990 р.) подвоїлася відповідно до ширших критеріїв Rotterdam або Androgen Excess-PCOS Society [5], при цьому СПКЯ, визначений NIH 1990 р., є найпоширенішим [4]. Підвищений рівень поширеності СПКЯ з Роттердамськими критеріями пов'язаний з поширенням синдрому на жінок без документованої овуляторної дисфункції або гіперандрогенії, але з полікістозом яєчників [19].

Діагностичні критерії СПКЯ у дорослих сумнівні щодо до підлітків із кількох причин: ановуляторні цикли та пов'язані з ними порушення менструального циклу спостерігаються часто в цілком здорових підлітків; загальні ознаки гіперандрогенії в дорослих є менш достовірними щодо підлітків, оскільки гірсутизм перебуває у фазі розвитку, а акне є звичними для періоду пубертату; вимірювання концентрації тестостерону в підлітків є проблематичним, оскільки концентрація в сироватці крові збільшується протягом ановуляторних циклів; норми рівня андрогенів у дівчаток-підлітків є недостатньо надійними, і ступінь, в якому підлітковий гіперандрогенізм прогнозує гіперандрогенію дорослого, не відомий; морфологія полікістозних яєчників за стандартами дорослих є звичайним явищем у нормальних підлітків. Діагностичні критерії СПКЯ у підлітків були змінені та затверджені у 2015 р. на конференції, скликаній Педіатричним ендокринним товариством, з представниками міжнародної дитячої, дорослої та репродуктивної ендокринології, підліткової медицини та Товариства підліткової гінекології [23]. Визначення консенсусу прийнято широким міжнародним ендокринологічним об'єднанням у 2017 р. та більш широким міжнародним об'єднанням зацікавлених сторін у 2018 р. і загалом воно узгоджується з клінічними настановами Ендокринного товариства 2013 р. та думкою Американського коледжу акушерства та гінекології 2018 р. [1]. Існування фенотипу СПКЯ, при якому ожиріння супроводжується властивою гіперандрогенією яєчників за відсутності гірсутизму або акне та ановуляторних симптомів, ще не визначене. У разі виявлення ознак СПКЯ в підлітків фахівці стикаються з низкою труднощів, зумовлених особливостями функціонування репродуктивної системи дівчини під час пубертату. Ряд фахівців [20,46] для уникнення гіпердіагностики та невиправданих терапевтичних заходів схиляється до того, що

встановити діагноз СПКЯ можна тільки після 18 років, а до цього доцільно використовувати термін «СПКЯ, що формується».

### Симптоми

#### **Порушення менструального циклу.**

Одним із важливих клінічних проявів СПКЯ є порушення менструального циклу — олігоменорея або аменорея. Однак у перші роки після менархе ановуляцію можна виявити у 40–50% дівчат [16]. Число овуляторних циклів поступово зростає від 20–25% у перший рік після менархе до 60–65% до п'ятого року, і ця ситуація, відображаючи становлення репродуктивної системи дівчини, не є патологією, якщо її розглядати окремо від інших критеріїв. Водночас число овуляторних циклів у жінок із діагностованим СПКЯ становить 30–32% [18]. Приводом для лікарської настороженості щодо молодих пацієнток має стати відсутність тенденції до формування стійкого регулярного менструального циклу протягом півтора-двох років після менархе.

Обстеження дівчинки-підлітка з менструальною дисфункцією спрямоване на те, щоб відокремити «функціональний» нерегулярний менструальний патерн незрілої гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі від великої кількості ендокринних та анатомічних аномалій, які можуть виявлятися в цій віковій групі. Оскільки позитивний зворотний зв'язок з естрогеном, що забезпечує овуляцію, часто відсутній у найближчому постменархальному періоді, нерегулярність менструального циклу є звичайним явищем (55% ановуляторних циклів у перший рік). При подальшому дозріванні гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі з'являється картина регулярних овуляторних циклів.

**Гіперандрогенемія/гіперандрогенія.** Основні клінічні прояви ГА при СПКЯ — різні варіанти андрогензалежної дермопатії: гірсутизм, акне та андрогенна алопеція. Поширеність акне серед підлітків досить велика і є найчастіше транзиторним явищем [56]. Набагато більшою ознакою ГА є гірсутизм, оцінений за шкалою Фрідмана. Лабораторна діагностика ГА часто буває утруднена: визначення одного тільки загального тестостерону без інформації про такі показники, як ССГ і/або вільний тестостерон, малоінформативне, у тому числі і через те, що надлишок тестостерону конвертується в більш біологічно актив-

ний дигідротестостерон (ДГТ). Варті довіри методи визначення цих параметрів знаходяться в стадії розробки [7]. У результаті проведення мультистероїдного аналізу у 20% дівчат із СПКЯ, що формується, виявлено підвищення андростендіону [39]. Можливо, однією з ланок цього механізму є надмірна маса тіла та збільшення рівня вільних жирних кислот, здатних призводити до активації 17,20-ліази та, як наслідок, синтезу андрогенів на шляху андростендіону, дегідроепіандростерону (ДГЕА) та тестостерону.

Традиційно одним із найважливіших критеріїв діагностики СПКЯ вважається зміна співвідношення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) / фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [37], тоді як дані Роттердамського консенсусу та американського Національного інституту охорони здоров'я його не включають. Порушення секреції гонадотропін-рилізінг-гормона призводить до відносного збільшення вивільнення ЛГ до ФСГ. Естроген яєчників відповідає за розвиток аномального механізму зворотного зв'язку, який спричинює збільшення вивільнення ЛГ. Зазвичай у здорових жінок співвідношення між ЛГ і ФСГ становить від 1 до 2. У жінок із СПКЯ це співвідношення стає зворотним і може досягати 2 або 3. Існує кілька ізоформ ЛГ, що відрізняються будовою бічних олігосахаридних ланцюгів і, як наслідок, рівнем біологічної активності.

По-справжньому інформативним маркером СПКЯ може бути рівень біоактивних форм ЛГ, а не його співвідношення з ФСГ [49]. Можливо, слід переглянути способи нормалізації співвідношення ЛГ/ФСГ.

Додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону (АМГ) [52]. Синтез АМГ відбувається постійно в клітинах гранульози примордіальних фолікулів незалежно від дня менструального циклу. З віком пул фолікулів зменшується, і рівень АМГ знижується аж до невизначеного рівня в період менопаузи. На сьогодні визначення рівня АМГ визнане найоптимальнішим тестом оцінки оваріального резерву і предиктором менопаузи.

**Ультразвукова діагностика.** Ультразвукова картина СПКЯ — обсяг яєчника понад 10 см<sup>3</sup>, наявність (>12) рівновеликих кістозно-атрезуючих фолікулів [15]. Щоб правильно діагностувати СПКЯ, клініцисти мають виключити інші ендокринопатії (некласич-

на гіперплазія надниркових залоз, синдром Кушинга, андрогенпродукуючі пухлини, лікарсько-індукований надлишок андрогенів), що імітують СПКЯ. Клініцисти повинні виключити овуляторну дисфункцію, зумовлену іншими причинами, включаючи дисфункцію щитоподібної залози та гіперпролактинемію, а також вагітність у підлітків. За результатами проведених 11 досліджень (2961 випадок) дійшли висновку, що досягнуто оптимальної чутливості і специфічності у використанні показників >19 фолікулів [47].

**Метаболічні порушення.** Перші ознаки метаболічних порушень, які часто виявляються в пацієнтів із СПКЯ, можна визначити за допомогою традиційних фізикальних методів: визначення ІМТ, оцінки співвідношення обсягу талії та стегон, визначення товщини шкірної складки. Маркерами дисметаболічних станів при СПКЯ є такі показники: індекс F. Саго — менше 0,33; НОМА-ІR (індекс інсулінорезистентності — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — понад 2,86 бала; гіперінсулінемія — понад 12,8 мкОд/мл і порушення ліпідного обміну (підвищення рівня загального холестерину та тригліцеридів, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності [3,12,35].

Найдостовірнішими критеріями в диференційній діагностиці полікістозу яєчників, що формується, в юних пацієток є: поєднання ультразвукової (морфологічної) картини полікістозу яєчників, при зіставленні з гормональним профілем (співвідношення статевих гормонів і гіперандрогенії), динамікою становлення менструального циклу аменорея), на тлі дисметаболічних порушень (ожиріння, гіперінсулінізм, порушення толерантності до глюкози). Цікаво, що існують докази, які

вказують на можливий чоловічий еквівалент СПКЯ [24], що, як і класичний жіночий фенотип, заслуговує на своєчасне виявлення, щоб уникнути кардіометаболічних змін і, ймовірно, репродуктивних ускладнень.

### Висновки

Клінічно СПКЯ є гетерогенним синдромом, який виявляється у всі періоди життя. Його поширеність у підлітків коливається від 11% до 17% залежно від використаних діагностичних критеріїв. Основним фізіологічним і патологічним механізмом СПКЯ є надлишок андрогенів. Це призводить до репродуктивних, метаболічних і косметичних змін, що негативно впливають на якість життя пацієнтів із СПКЯ. Надлишок андрогенів порушує розвиток фолікулів і спричиняє відкладення абдомінальної жирової тканини, викликаючи інсулінорезистентність і компенсаторний гіперінсулінізм, що зумовлює секрецію андрогенів яєчниками та наднирниками. Вплив на плід гіперінсулінемічного та гіперандрогенного середовища матки призводить до епігенетичних змін, які, на додаток до генетичного фону, надають схильність до розвитку метаболічних порушень у нащадків жінок із СПКЯ. Це є раціональною основою для пошуку СПКЯ в ранньому віці, що дасть змогу своєчасно діагностувати його уже в підлітковому віці. Не всі аспекти докладно висвітлені в цьому огляді через обмежений обсяг. Проблемні питання етіопатогенезу, ранньої діагностики, визначення клінічно значущих маркерів СПКЯ та його предикторів у пацієток підліткового віку потребують поглибленого вивчення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins-Gynecology. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 194. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 131 (6): e157–e171. doi: 10.1097/AOG.0000000000002656.
2. Atkins D, Best D, Briss PA et al. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 328 (7454): 1490.
3. Aversa A, La Vignera S, Rago R et al. (2020). Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front. Endocrinol.* 11: 516. doi: 10.3389/fendo.2020.00516.
4. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS et al. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2: 16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
5. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 89 (6): 2745–2749.
6. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R et al. (2018). The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 88 (2): 169–184. doi: 10.1111/cen.13477.
7. Biro FM, Emans SJ. (2008). Whither PCOS? The challenges of establishing hyperandrogenism in adolescent girls. *J Adolesc Health.* 43: 103–105.

8. Bruns CM, Baum ST, Colman RJ, Dumesic DA, Eisner JR, Jensen MD et al. (2007). Prenatal androgen excess negatively impacts body fat distribution in a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 31: 1579–1585. doi: 10.1038/sj.ijo.0803638.
9. Caanen MR, Peters HE, van de Ven PM et al. (2021). Anti-Müllerian Hormone Levels in Adolescence in Relation to Long-term Follow-up for Presence of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 106 (3): e1084–e1095. doi: 10.1210/clinem/dgaa949.
10. Chaudhary H, Patel J, Jain NK, Joshi R. (2021). The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *J Ovarian Res*. 14 (1): 125. doi: 10.1186/s13048-021-00879-w.
11. Cioana M, Deng J, Nadarajah A et al. (2022). Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Patients With Pediatric Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 5 (2): e2147454. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47454.
12. De Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. (2018). Central obesity, faster maturation, and 'PCOS' in girls. *Trends Endocrinol Metab*. 29: 815–818. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.005.
13. Dedov II, Andreeva EN, Karpova EA. (2009). Polycystic ovary syndrome. М.: ИТМ: 4–5. [Дедов ИИ, Андреева ЕН, Карпова ЕА. (2009). Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ: 4–5].
14. Desai NA, Tiwari RY, Patel SS. (2018). Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated risk factors among adolescent and young girls in ahmedabad region. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 11: 119–125.
15. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al. (2011). Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 26: 3123–3129.
16. Diamanti-Kandarakis E. (2009). PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 24: 173–183.
17. Ehrmann DA. (2005). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 352: 1223–1236.
18. Farooq R. (2018). Short Review on Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of Medicine*. 19: 49–53.
19. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE / ASRM-Sponsored 3<sup>rd</sup> PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 97 (1): 28–38. e25.
20. Franks S. (2008). Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes*. 32: 1035–1041.
21. Glintborg D, Andersen M. (2017). Management of endocrine disease: morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 176 (2): 53–65.
22. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. (2019). Increased risk of thyroid disease in Danish women with polycystic ovary syndrome: a cohort study *Endocr Connect*. 8 (10): 1405–1415. doi: 10.1530/EC-19-0377.
23. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—part 1. *Endocr Pract*. 21: 11.
24. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. (2017). Gestational Hyperandrogenism in Developmental Programming. *Endocrinology*. 158 (2): 199–212. doi: 10.1210/en.2016-1801.
25. Joo YY, Actkins K, Pacheco JA et al. (2020). A Polygenic and Phenotypic Risk Prediction for Polycystic Ovary Syndrome Evaluated by Phenome-Wide Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 105 (6): 1918–1936. doi: 10.1210/clinem/dgz326.
26. Joshi B, Mukherjee S, Patil A, Purandare A, Chauhan S, Vaidya R. (2014). A cross-sectional study of polycystic ovarian syndrome among adolescent and young girls in Mumbai, India. *Indian J Endocrinol Metab*. 18: 317–324.
27. Khashchenko E, Vysokikh M, Uvarova E et al. (2020). Activation of Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome in Combination with Metabolic Disorders and Excessive Body Weight. *J Clin Med*. 9: 1399. doi: 10.3390/jcm9051399.
28. Kim J, Mersereau JE, Khankari N et al. (2016). Polycystic ovarian syndrome (PCOS), related symptoms / sequelae, and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 27 (3): 403–414. doi: 10.1007/s10552-016-0716-7.
29. Koivuaho E, Laru J, Ojaniemi M et al. (2019). Age at adiposity rebound in childhood is associated with PCOS diagnosis and obesity in adulthood—longitudinal analysis of BMI data from birth to age 46 in cases of PCOS. *Int J Obes (Lond)*. 43 (7): 1370–1379. doi: 10.1038/s41366-019-0318-z.
30. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL et al. (2012). Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 97 (12): 4540–4548.
31. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, Edidin DV, Rosenfield R. (2007). Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 20: 41–51. doi: 10.1515/JPEM.2007.20.1.41.
32. Liu Q, Zhu Z, Kraft P, Deng Q, Stener-Victorin E, Jiang X. (2022). Genomic correlation, shared loci, and causal relationship between obesity and polycystic ovary syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *BMC Med*. 20 (1): 66. doi: 10.1186/s12916-022-02238-y.
33. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 25 (2): 544–551.
34. MedlinePlus. (2020). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). URL: <https://medlineplus.gov>.
35. Melnik BC. (2018). Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 36: 29–40. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.006.
36. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA et al. (2010). High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 25: 2124–2131. doi: 10.1093/humrep/deq162.
37. Mitrašinović-Brulić M, Buljan M, Suljević D. (2021). Association of LH/FSH ratio with menstrual cycle regularity and clinical features of patients with polycystic ovary



- syndrome. *Middle East Fertil Soc J.* 26: 40. doi: 10.1186/s43043-021-00085-0.
38. MonDo. (2018). Monarch Disease Ontology release.
39. Moran C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, Moran S. (2015). Adrenal Androgen Excess and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 100 (3): 942–950. doi: 10.1210/jc.2014-2569.
40. Mumm H, Kamper-Jorgensen M, Nybo Andersen AM, Glintborg D, Andersen M. (2013). Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523, 757 Danish women born 1973–91. *Fertil Steril.* 99: 777–782. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.004.
41. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. (2013). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE.
42. Naz MSG, Tehrani FR, Majid HA et al. (2019). The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 17: 533–542. doi: 10.18502/ijrm.v17i8.4818.
43. NIH Office of Disease Prevention. (2012). Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Expert Panel Guidelines on PCOS. URL: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>.
44. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaaniemi S et al. (2017). Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective population-based cohort study. *Hum Reprod.* 32 (4): 968. doi: 10.1093/humrep/dex030.
45. Otaghi M, Azami M, Khorshidi A, Borji M, Tardeh Z. (2019). The association between metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 13 (2): 1481–1489. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.002.
46. Pasquali R. (2018). Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 9: 123–134.
47. Rao P, Bhide P. (2020). Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Reprod Health.* 29 (14): 2633494120913032. doi: 10.1177/2633494120913032.
48. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. (2017). 19 Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 102 (10): 3848–3857. doi: 10.1210/jc.2017-01354.
49. Saadia Z. (2020). Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) — Obese vs. Non-Obese Women. *Med Arch.* 74 (4): 289–293. doi: 10.5455/medarh.2020.74.289-293.
50. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D et al. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 23 (2): 583. doi: 10.3390/ijms23020583.
51. Sharma M, Khapre M, Saxena V, Kaushal P. (2021). Polycystic ovary syndrome among Indian adolescent girls — A systematic review and meta-analysis. *Nepal J Epidemiol.* 11 (3): 1063–1075. doi: 10.3126/nje.v11i3.38460.
52. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V et al. (2009). Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 94 (6): 1923–1930.
53. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezaki Y, Takai Y, Taketani Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* 51 (2): 165–169.
54. The Endocrine Society. (2017). Endocrine Facts and Figures: Reproduction and Development. URL: [https://endocrinefacts.org/wpcontent/uploads/Endocrine\\_Facts\\_Figures\\_Reproduction\\_and\\_Development.pdf](https://endocrinefacts.org/wpcontent/uploads/Endocrine_Facts_Figures_Reproduction_and_Development.pdf).
55. Torchen LC. (2017). Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder. *Curr Diab Rep.* 17 (12): 137. doi: 10.1007/s11892-017-0956-2.
56. Williams RM, Ong KK, Dunger DB. (2013). Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence. *Mol Cell Endocrinol.* 373: 61–67.
57. Zawadzki J, Dunaif A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Polycystic Ovary Syndrome.* Boston, MA: Blackwell Scientific: 377–384.
58. Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X. (2020). Exploration of the Relationship Between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 80: 161–171. doi: 10.1055/a-1081-2036.

#### Відомості про авторів:

**Сорокман Таміла Василівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

**Хлуновська Людмила Юрївна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-9285-2336>.

**Попелюк Наталія Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатології Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-9034-744x>.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

УДК 616.233-007.64-053.2:615.356:577.161.2]-021.3

*С.І. Ільченко, А.О. Фіалковська*

## Бронхоектатична хвороба в дітей та дефіцит вітаміну D: що первинно?

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 73-78. doi 10.15574/SP.2022.124.73

**For citation:** Ilchenko SI, Fialkovska AO. (2022). Bronchiectasis in children and vitamin D deficiency: what is primary? Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 73-78. doi 10.15574/SP.2022.124.73.

Бронхоектатична хвороба (БЕХ) у дітей є хронічною поліетіологічною патологією, до патогенезу якої залучена складна взаємодія між організмом, респіраторними патогенами й факторами навколишнього середовища. Потенційний внесок дефіциту вітаміну D у процес розвитку бронхоектазів у дітей має особливе клінічне значення, зважаючи на зростаючий рівень поширеності дефіциту вітаміну D у світі та значну захворюваність БЕХ, особливо серед дітей.

**Клінічний випадок.** Наведено клінічний випадок, який ілюструє розвиток БЕХ у дитини з порушенням вітаміну D-контрольованих патоморфологічних процесів, що, імовірно, є причиною дизморфічних порушень не тільки в кістково-м'язовій системі, але й у бронхах. Проведений молекулярно-генетичний аналіз дав змогу підтвердити первинність дефіциту вітаміну D у розвитку БЕХ у дівчинки. Призначене лікування терапевтичними дозами вітаміну D дало позитивний ефект. Проте, на жаль, у цьому випадку вже виникли частково непоправні морфологічні зміни.

**Висновки.** Діти з повторними або хронічними бронхолегеневими захворюваннями на тлі порушення метаболізму вітаміну D мають вищий ризик формування бронхоектазів. Визначення рівня білка, що зв'язує вітамін D (VDBP), і генетичний аналіз поліморфізму гена VDBP можуть бути корисними як для верифікації діагнозу, так і для персоналізації лікування таких хворих. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** бронхоектатична хвороба, дефіцит вітаміну D, діти.

### Bronchiectasis in children and vitamin D deficiency: what is primary?

*S.I. Ilchenko, A.O. Fialkovska*

Dnipro State Medical University, Ukraine

Bronchiectasis in children is a chronic polyetiological pathology, the pathogenesis of which involves a complex interaction between the host, respiratory pathogens and environmental factors. The potential contribution of vitamin D deficiency to the development of bronchiectasis in children is of particular clinical importance, given the growing prevalence of vitamin D deficiency worldwide and the significant incidence of bronchiectasis, especially among children.

**Clinical case.** The article presents a clinical case that illustrates the development of bronchiectasis in a child with a disorder of vitamin-D-controlled pathomorphological processes, which is probably the cause of dysmorphic disorders not only in the musculoskeletal system but also in the bronchi. Genetic analysis helped to confirm the primacy of vitamin D deficiency in the development of bronchiectasis in girls. Prescribed treatment with therapeutic doses of vitamin D had a positive effect. However, unfortunately, in this case there were already partially irreversible morphological changes.

**Conclusions.** Children with recurrent or chronic bronchopulmonary disease with impaired vitamin D metabolism have a higher risk of developing bronchiectasis. Determining the level of vitamin D-binding protein (VDBP) and genetic analysis of VDBP gene polymorphisms can be useful both for verifying the diagnosis and for personalizing the treatment of such patients.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** bronchiectasis, vitamin D deficiency, children.

### Вступ

**Б**ронхоектатична хвороба (БЕХ) у дітей — це хронічне захворювання легень, що визначається як клінічний синдром постійного або рецидивного (понад 3 епізоди) вологого або продуктивного кашлю, інфекції та/або запалення нижніх дихальних шляхів й аномального розширення бронхів за даними комп'ютерної томографії високого дозволу (КТВД) [2]. Винахідник стетоскопа Рене Лаеннек уперше описав брон-

хоектази в 1819 р., спостерігаючи за хворими на туберкульоз і наслідками пневмонії в доантибіотичну еру. У 1922 р. Jean Athanase Sicard відкрив контрастну бронхографію, що дала змогу візуалізувати характерні для бронхоектазів деструктивні зміни. Ще 30 років тому БЕХ у дітей вважали орфанним захворюванням. Після того, як КТВД прийшла на зміну бронхографії та стала «золотим стандартом» діагностики, частота БЕХ значно зросла [10].

Поширеність БЕХ серед дітей коливається в різних країнах, що може залежати від різ-

них причин, зокрема доступності медичного обслуговування з візуалізацією високої якості. Так, захворюваність у дітей віком від 0 до 14 років, які мешкають у розвинених країнах, вважається низькою та коливається від 0,5 на 100 тис. дітей у Фінляндії до 3,7 на 10 тис. дітей у Новій Зеландії. Проте серед дітей із Центральної Австралії показники захворюваності сягають 200 на 100 тис. дітей [5]. В Індії у зв'язку з незадовільним рівнем надання медичної допомоги в дітей віком до 4 років після перенесеної пневмонії бронхоектази діагностуються у 2500 випадках на 1 млн дітей на рік [6]. В Україні поширеність БЕХ у дітей не вивчена.

Вважається, що БЕХ є поліетіологічною патологією, до патогенезу якої залучена складна взаємодія між організмом, респіраторними патогенами та факторами навколишнього середовища. Така взаємодія призводить до «порочного кола» повторюваних інфекцій запалення дихальних шляхів, і ремоделювання тканин спричиняє порушення мукоциліарного кліренсу, руйнування структурних елементів бронхіальної стінки, формує дилатацію та обструкцію дрібних бронхів [5].

До факторів ризику розвитку БЕХ у дітей належать: природжені структурні аномалії розвитку бронхолегеневої системи, токсичне пошкодження дихальних шляхів, фактори, що знижують ефективність кашлю (наприклад, обструкція дихальних шляхів, слабкість дихальних м'язів), порушення мукоциліарного кліренсу, первинні імунodefіцитні стани та вторинна імуносупресія, вірусні та бактеріальні інфекції (кашлюк, кір, пневмонія, туберкульоз), системні захворювання (ревматоїдний артрит, системна склеродермія), генетична схильність, недоношеність, аспірація [2].

Нещодавні дослідження визначають роль дефіциту вітаміну D у розвитку БЕХ. Вітамін D — один із найважливіших вітамінів, що беруть участь у багатьох біохімічних процесах організму. Значення вітаміну D для організму людини полягає не тільки в його впливі на процеси формування кісткової системи, але й у багатьох позакісткових ефектах холекальциферолу [9]. Вітамін D чинить потужний вплив на вроджений імунітет *in vitro*, оскільки рецептор вітаміну D експресується на більшості імунних клітин (моноцити, Т-клітини, В-клітини та дендритні клітини). Показано,

що вітамін D зменшує продукцію прозапальних цитокінів і регулює секрецію антимікробних пептидів, таких як кателіцидин (LL-37), який має потужну протимікробну дію, особливо проти *Ps. aeruginosa* [1]. Антимікробні ефекти вітаміну D вивчені в ряді досліджень. Так, у дітей з дефіцитом вітаміну D встановлена бактеріальна колонізація верхніх дихальних шляхів бактеріальними патогенами [7]. Систематичний огляд і метааналіз 12 досліджень показав, що діти з інфекцією нижніх дихальних шляхів мали значно нижчі середні рівні вітаміну D порівняно зі здоровими дітьми. А рівень вітаміну D в крові прямо корелював із частотою рецидивів і тяжкістю перебігу інфекцій нижніх дихальних шляхів [8]. На особливу увагу заслуговують результати досліджень про високу кореляцію гіповітамінозу D у дітей з туберкульозною інфекцією [4].

Загалом, дефіцит вітаміну D визнаний глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки на нього страждає більшість населення світу [12]. За підсумками епідеміологічних досліджень в Україні, нормальний вміст вітаміну D зареєстрований лише в 1,4% обстежених дітей віком 10–17 років, у 92,2% відмічена його недостатність або дефіцит. У ряді країн питання недостатності вітаміну D розглядають як один із напрямів національної політики у сфері захисту здоров'я громадян [9].

Дефіцит вітаміну D, спричинений знизеним впливом сонячних променів або неправильним харчуванням, є добре відомим. Однак відомо, що зміни в білку, що зв'язує вітамін D (VDBP), можуть впливати на його рівень у крові. VDBP — це сироватковий білок, який є основним носієм 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) — основної циркулюючої форми вітаміну D, та 1,25-дигідроксивітаміну D — найбільш активного метаболіту вітаміну D. Рівень VDBP пов'язаний з циркулюючим вітаміном D через зміни біодоступності вітаміну D, а також через поліморфізм одного нуклеотиду в гені VDBP, що призводить як до підвищення VDBP, так і до зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові [1]. Крім того, відомо, що VDBP експресується нейтрофілами, сприяє активації макрофагів, посилює хемотаксис моноцитів і нейтрофілів, має протизапальну та імунomodulatory функції. Генетичні поліморфізми VDBP, представлені в дихальних шляхах, чинять опосередковані ефекти на активацію альвеолярних макрофа-

гів, тим самим спричиняючи розвиток бронхолегеневих захворювань [3].

Отже, потенційний внесок дефіциту вітаміну D у процес розвитку бронхоектазів у дітей має особливе клінічне значення, зважаючи на зростаючий рівень поширеності дефіциту вітаміну D у всьому світі та значну захворюваність на БЕХ особливо серед дітей.

### Клінічний випадок

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини. Дівчинка Д., віком 11 років, госпіталізована до пульмонологічного відділення дитячої клінічної лікарні м. Дніпро зі скаргами на хронічний непродуктивний кашель, швидко стомлюваність, прогресуюче порушення постави та ходи. З анамнезу життя відомо, що дівчинка народилася від першої доношеної вагітності, що перебігала фізіологічно, з ознаками затримки внутрішньо-утробного розвитку (маса тіла при народженні – 2690 г, зріст – 48 см). Період новонародженості – без особливостей. Дитина перебувала на грудному вигодовуванні до 1 року та 6 місяців. На першому році життя відмічено ознаки лівобічної м'язової кривошиї, психомоторний та фізичний розвиток відповідав віку. Зі слів мами, ознак рахіту не було. Звертає на себе увагу, що у 8 років дитині діагностовано воронкоподібну деформацію грудної клітки, а в 9 років – вже виражений сколіоз груднопоперекового відділу хребта, порушення ходи (за даними клінічного огляду та рентгенологічного дослідження). При цьому моніторинг рівня вітаміну D та мінеральної щільності кісток не проведено, а сам вітамін D призначено спорадично в профілактичних дозах. Спадковість за бронхолегеневою та кістково-м'язовою патологією не обтяжено.

З анамнезу захворювання відомо, що з 3-річного віку дитина часто хворіє на гострі бронхіти, що періодично супроводжуються бронхообструктивним синдромом, з 4-річного віку – щорічно на пневмонії різної локалізації. У 7 років дівчинка перенесла позалікарняну правобічну вогнищеву пневмонію, ускладнену правобічним перисцисуритом, у 8 років – позалікарняну верхньодольову стафілококову пневмонію, ускладнену множинними ненапруженими булами, у 9 років – гостру лівобічну деструктивну пневмонію серед-

нього ступеня тяжкості, ускладнену ексудативним лівобічним плевритом. Після діагностичної фібробронхоскопії та КТВД органів грудної клітки діагностовано локальну трахеомалачію та дифузні бронхоектази, потовщення міждольової плеври зліва. За даними ехокардіографії виявлено аневризму міжпередсердної перегородки, функціонує овальне вікно. Тубконтакт дитини мати заперечує. Реакція Манту – негативна.

Об'єктивний статус: загальний стан дівчинки – середнього ступеня тяжкості. Кашель рідкий, непродуктивний. Задишки у стані спокою немає. SaO<sub>2</sub>=98%. Фізичний розвиток – нижчий за середній (зріст – 137 см, маса тіла – 34,0 кг, індекс маси тіла – 18,0 кг/м<sup>2</sup>). Привертають увагу зміни з боку кістково-м'язової системи: асиметрія грудної клітки з вираженим сколіозом груднопоперекового відділу хребта, асиметрія рівня гребенів клубових кісток, порушення ходи, відносно укорочення всіх кінцівок, гіпермобільність дрібних суглобів, м'язова гіпотонія (рис. 1). Дихання ритмічне з частотою 20 дихальних рухів на хвилину. Над легеньми – перкуторно-укорочення перкуторного звуку в нижніх відділах зліва, справа – чіткий легеневий звук. При аускультатії – послаблення везикулярного дихання зліва, там же як на вдиху, так і на видиху вислуховується маса сухих хрипів і крепітація. Больовий синдром відсутній. Межі серця відповідають віковій нормі. Тони серця при аускультатії гучні, ритмічні, додаткові шуми не вислуховуються. Частота серцевих скорочень – 80 ударів на хвилину. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка



Рис. 1. Асиметрія грудної клітини з вираженим сколіозом груднопоперекового відділу хребта, асиметрія рівня гребенів клубових кісток, відносно укорочення всіх кінцівок

Поліморфізм генів VDR та VDBP

№	Ген	Нуклеотидна заміна	rs	Результати аналізу (генотип)	
1	VDR	TaqI T/C, g. 65058 T>C	rs 731236	TT	Алель ризику не виявлено
2	VDR	BsmI G/A, g. 63980 G>A	rs 1544410	GG	Алель ризику не виявлено
3	VDR	ApaI A/C, g. 47845054 C>A	rs 7975232	AC	Алель ризику в гетерозиготному стані
4	VDBP	C1307A, g. 57915 C>T	rs 4588	AA	Алель ризику в гомозиготному стані
5	VDBP	T1296 G, g. 57904 T>G	rs 7041	TT	Алель ризику в гомозиготному стані

не виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення не порушені.

За даними лабораторних досліджень виявлено загальнозапальні зміни: у загальному аналізі крові – нейтрофільний лейкоцитоз, прискорена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), підвищений рівень С-реактивного білка. Рівень  $\alpha$ -1-антитрипсину – 1,32 г/л (норма=0,9–2,0 г/л).

Вітамін D-статус: 25(OH)D – 12,43 нг/мл (дефіцит), остеокальцин – 9,1 нг/мл (норма –  $\leq$ 22,0 нг/мл), кальцій загальний – 2,36 ммоль/л (норма=2,2–2,7 ммоль/л), фосфор – 1,82 (норма=1,0–1,8 ммоль/л). Тиреотропний гормон – 2,45 мкМО/мл (норма=0,28–4,3 мкМО/мл), паратгормон – 79,11 пг/л (норма=14,9–56,9 пг/мл).

Хлориди поту, визначені на апараті «Нано-дакт», – негативні, за результатами молеку-

лярно-генетичного дослідження на муковіцидоз не виявлено найпоширеніших мутацій у гені CFTR. Відсутність мутацій у генах DNAI1, DNAH5 виключила первинну цилиарну дискінезію. За даними імунологічного дослідження в дівчинки заперечено наявність первинного імунодефіциту.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження (табл.) виявлено алелі ризику в гомозиготному стані одонуклеотидних поліморфізмів rs 4588 (57915 C>T) та rs 7041 (57904 T>G) гена VDBP. Доведено, що генотип AA rs4588 (57915 C>T) і генотип TT rs7041 (57904 T>G) значною мірою асоційовані з низьким рівнем VDBP і відповідно нижчими рівнями 25(OH)D, що підтверджує первинність дефіциту вітаміну D в розвитку БЕХ у дівчинки [11].

За результатами спірометричного дослідження встановлено змішані тяжкі вентиляційні порушення з переважанням рестриктивного компонента (об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 51,0%, форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) – 49,0%, пікова експіраторна швидкість (ПЕШ) – 81%) із негативним бронходилатаційним тестом (ОФВ<sub>1</sub> – 49,0%, ФЖЄЛ – 47,0%, ПЕШ – 84% після інгаляції бронходилататора).

На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки визначено: грудопоперековий сколіоз II–III ступеня; зміщення органів середостіння ліворуч; деформацію коренів легень та посилення легеневого малюнка праворуч (рис. 2).

За результатами комп'ютерної томографії органів грудної клітки виявлено двобічні бронхоектази, потовщення міждолькових перетинок; прогресування сколіозу в грудопоперековому відділі; помірний фіброз на верхівках обох легень (рис. 3).

Під час фібробронхоскопії відмічено локальну трахеомаліацію в нижній третині трахеї та двобічний катарально-гнійний ендобронхіт. Цитологічне дослідження брон-

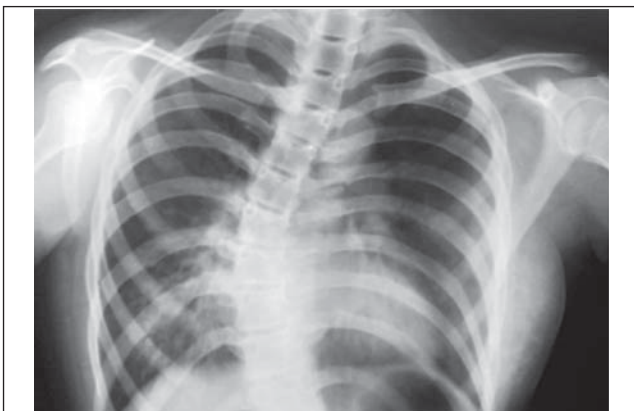


Рис. 2. Рентгенограма органів грудної клітки в прямій проекції

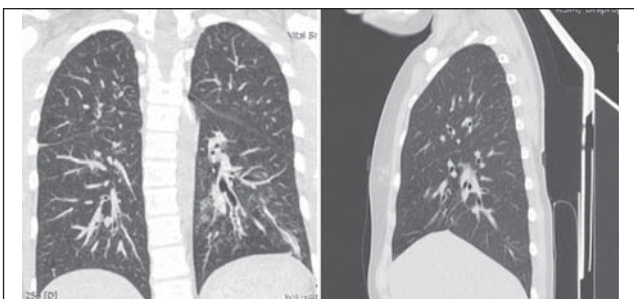


Рис. 3. Комп'ютерна томографія високого дозволу органів грудної клітки дитини

хоальвеолярної рідини: макрофаги — 90%; лімфоцити — 10%. Мікробіологічне дослідження бронхоальвеолярної рідини: *Str. pneumoniae* —  $10^5$  КУО.

При ультразвуковій денситометрії встановлено ознаки значного зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що перевищувало критерій 2,5 сигмального відхилення ( $Z$ -індекс=-2,6) і досягало значень остеопорозу (рис. 4).

Враховуючи дані анамнезу захворювання (початок захворювання в ранньому віці, наявність тяжких рекурентних захворювань нижніх дихальних шляхів), дані об'єктивного обстеження (хронічний непродуктивний кашель; послаблення везикулярного дихання зліва, наявність як на вдиху, так і на видиху сухих хрипів та крепітації; асиметрія грудної клітки з вираженим сколіозом груднопоперекового відділу хребта, асиметрія рівня гребенів клубових кісток, порушення ходи, відносно укорочення всіх кінцівок, гіпермобільність дрібних суглобів, м'язова гіпотонія), дані лабораторних показників (лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, збільшення рівня С-реактивного білка, дефіцит вітаміну D, підвищення рівня паратгормону), дані інструментальних методів дослідження (груднопоперековий сколіоз II–III ступеня; зміщення органів середостіння ліворуч; деформація коренів легенів і посилення легеневого малюнка праворуч; двобічні бронхоектази; змішані тяжкі непоправні вентиляційні порушення з переважанням рестриктивного компонента; значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини), встановлено клінічний діагноз «Бронхоектатична хвороба: двобічні бронхоектази, пневмофіброз. Дефіцит вітаміну D. Воронкоподібна деформація грудної клітки. Груднопоперековий сколіоз II–III ступеня. Остеопороз».

Проведено диференційну діагностику з гіперпаратиреозом, спадковим псевдогіпаратиреозом і рахітоподібними захворюваннями. Призначено лікування: внутрішньовенну антибіотикотерапію, муколітичну терапію, інтенсивну фізіотерапію, вітамін D *per os* 4000 МО до нормалізації рівня 25(OH)D. За 1 місяць на тлі терапії відмічено позитивну динаміку перебігу захворювання у вигляді зменшення бронхітичних симптомів, нормалізації рівня запальних маркерів і підвищення вмісту вітаміну D з 12,4 нг/мл до 22,6 нг/мл. За даними повторної

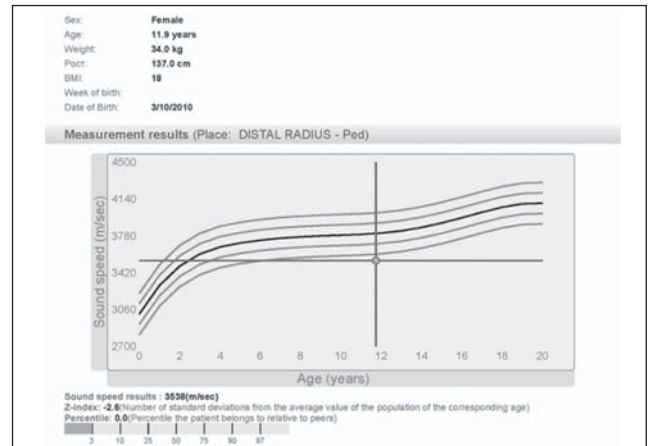


Рис. 4. Результати ультразвукової денситометрії

ультразвукової денситометрії, показники мінеральної щільності кісткової тканини вірогідно не змінилися. Прийнято рішення продовжити базисну терапію з моніторингом показників вітамін-D-статусу 1 раз на місяць. Рекомендовано консультацію ортопеда.

Отже, наведений клінічний випадок ілюструє розвиток БЕХ у дитини з наявним порушенням вітамін D-контрольованих патоморфологічних процесів, що, вірогідно, є причиною дизморфічних порушень не тільки в кістково-м'язовій системі, але й у бронхах. Генетичний аналіз дав змогу підтвердити первинність дефіциту вітаміну D в розвитку БЕХ у дівчинки. На жаль, у цьому випадку вже виникли частково непоправні морфологічні зміни, але досягнення цільового значення вітаміну є вкрай необхідним як для попередження їх прогресування, так і для посилення ефективності протизапальної терапії та реабілітації.

## Висновки

Бронхоектатична хвороба в дітей є поліетіологічною патологією, до патогенезу якої залучена складна взаємодія між організмом, респіраторними патогенами та факторами навколишнього середовища. Діти з повторними або хронічними бронхолегеневими захворюваннями на тлі порушення метаболізму вітаміну D мають вищий ризик формування бронхоектазів. Визначення рівня білка, що зв'язує вітамін D (VDBP), і генетичний аналіз поліморфізму гена VDBP можуть бути корисними як для верифікації діагнозу, так і для персоналізації лікування таких хворих.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА**

1. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JR, Hill AT. (2013). Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 68 (1): 39–47. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202125. PMID: 23076388.
2. Chang AB, Grimwood K, Boyd J, Fortescue R, Powell Z, Kantar A. (2021). Management of children and adolescents with bronchiectasis: summary of the ERS clinical practice guideline. *Breathe (Sheff)*. 17 (3): 210105. doi: 10.1183/20734735.0105-2021.
3. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. (2010). The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax*. 65: 456–462. doi: 10.1136/thx.2009.128793.
4. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. (2018). The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 97 (35): e12179.
5. Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. (2016). Pediatric bronchiectasis: No longer an orphan disease. *Pediatr Pulmonol*. 51 (5): 450–469. doi: 10.1002/ppul.23380.
6. Gupta AK, Lodha R, Kabra SK. (2015). Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Indian J Pediatr*. 82 (10): 938–944. doi: 10.1007/s12098-015-1866-4.
7. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, Holt BJ, Holt KE, Inouye M, De Klerk NH, Zhang G, Sly PD, Hart PH, Holt PG. (2017). Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 139 (2): 472–481.
8. Jat KR. (2017). Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 47 (1): 77–84.
9. Marushko YuV, Esipova SI, Gishchak TV. (2021). Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7 (119): 73–80. [Марушко ЮВ, Єсіпова СІ, Гищак ТВ (2021). Вплив забезпечення вітаміном D на перебіг гострих респіраторних інфекцій у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 7 (119): 73–80]. doi: 10.15574/SP.2021.119.73.
10. Moustaki M, Loukou I, Priftis KN, Douros K. (2017). Role of vitamin D in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *World J Clin Pediatr*. 6 (3): 132–142. doi: 10.5409/wjcp.v6.i3.132.
11. Santos BR, Mascarenhas LP, Boguszewski MC, Spritzer PM. (2013). Variations in the vitamin D-binding protein (DBP) gene are related to lower 25-hydroxyvitamin D levels in healthy girls: a cross-sectional study. *Horm Res Paediatr*. 79: 162–168. doi: 10.1159/000348847.
12. Zhang S, Miller DD, Li W. (2021). NonMusculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Musculoskeletal System. *Int J Mol Sci*. 22 (4): 2128.

**Відомості про авторів:**

**Ільченко Світлана Іванівна** – д.мед.н., проф. каф. пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського ДМУ. Адреса: , м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-2181-1833>.

**Фіалковська Анастасія Олександрівна** – к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського ДМУ. Адреса: , м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

УДК 616-056.3:616.34-053.2-036-07-08-092

**А.А. Романчук, О.М. Охотнікова**

## Особливості диференційної діагностики запального захворювання кишечника з харчовою алергією в дитини грудного віку

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 79-83. doi 10.15574/SP.2022.124.79

**For citation:** Romanchuk AA, Okhotnikova OM. (2022). Features of differential diagnosis of inflammatory intestinal disease with food allergy in children of breast age. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 79-83. doi 10.15574/SP.2022.124.79.

Запальне захворювання кишечника (ЗЗК) — це хронічне запальне захворювання, яке охоплює шлунково-кишковий тракт і включає виразковий коліт і хворобу Крона. Симптоми часто включають біль у животі, втрату маси тіла, гематохезію і діарею, хоча в деяких пацієнтів можуть спостерігатися більш підступні шлунково-кишкові та позакишкові прояви. Алергічний проктоколіт, спричинений харчовими білками (Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis, FPIAP), — це стан, що характеризується запальними змінами в дистальних відділах товстої кишки у відповідь на один або кілька чужорідних харчових білків через імунітопосередковані реакції. Клінічно схожий на ЗЗК. Затримка в діагностиці ЗЗК, особливо хвороби Крона, залишається поширеною в дітей, і потенційні ускладнення через ці затримки вимагають ефективної диференційної діагностики.

**Мета** — на прикладі клінічного випадку показати особливості диференційної діагностики ЗЗК і FPIAP.

**Клінічний випадок.** Дівчинка А., 2 місяці, на виключно грудному вигодовуванні, має випороження зеленого кольору рідкої консистенції, іноді з домішками слизу, біль у животі. За даними лабораторного обстеження виявлено високі рівні фекального кальпротектину та еозинофільного катіонного протеїну. Використано дієтодіагностику у вигляді елімінаційної дієти матері і провокаційних проб із харчовими продуктами. Завдяки цьому визначено значущі алергени і виключено їх із раціону матері.

**Висновки.** Визначення рівня фекального кальпротектину, аналізу калу на приховану кров і сироваткового IgE є важливими в диференційній діагностиці ЗЗК і FPIAP. Вчасна діагностика і раціональна терапія попереджає розвиток тяжких наслідків і поліпшує стан хворих. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** запальні захворювання кишечника, алергічний проктоколіт, дієтодіагностика, диференційна діагностика, ректальна кровотеча.

### Features of differential diagnosis of inflammatory intestinal disease with food allergy in children of breast age

**A.A. Romanchuk, O.M. Okhotnikova**

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease that affects the gastrointestinal tract and includes ulcerative colitis (ulcerative colitis) and Crohn's disease. Symptoms often include abdominal pain, weight loss, hematochezia, and diarrhea, although some patients may experience more insidious gastrointestinal and extraintestinal manifestations. Allergic proctocolitis caused by dietary protein (FPIAP) is a condition characterized by inflammatory changes in the distal parts of the colon in response to one or more foreign dietary proteins due to immune-mediated reactions. Clinically similar to IBD. Delay in the diagnosis of IBD, especially Crohn's disease, remains common in children, and potential complications due to these delays require effective differential diagnosis.

**Purpose** — on the example of a clinical case to show the features of the differential diagnosis of IBD and FPIAP.

**Clinical case.** Child A., 2 months old, has a green stool of liquid consistency, sometimes with mucus, abdominal pain. According to laboratory tests, high levels of fecal calprotectin and eosinophilic cationic protein were detected. Diet diagnostics in the form of an elimination diet and provocative tests were used. Due to which significant allergens have been identified and excluded from the mother's diet.

**Conclusions.** Determination of fecal calprotectin levels, fecal occult blood analysis, and serum IgE are important in the differential diagnosis of IBD and FPIAP. Timely diagnosis and rational therapy, prevents the development of severe consequences and improves the condition of patients.

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.

**Key words:** inflammatory bowel disease, allergic proctocolitis, diet diagnostics, differential diagnosis, rectal bleeding.

### Вступ

**Х**вороба Крона і виразковий коліт є хронічними, рецидивними та запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які уражують як дорослих, так і дітей різного віку [15]. Частота дитячих запальних захворювань кишечника (ЗЗК) коливається від 0,2 до 13,3 випадку на 100 тис. населення на рік у різних географіч-

них регіонах, але, як повідомляють [5], вона зростає в усьому світі. Патогенез ЗЗК є складним і, звісно, неповністю зрозумілим. Припускають, що це пов'язано з неадекватними імунними реакціями у відповідь на антигени, що надходять у кишечник у генетично сприйнятливої особи [15]. Однак відомі генетичні варіації не можуть повністю пояснити географічні відмінності в рівнях захворюваності на ЗЗК, що свідчить про роль взаємодії генів із середовищем у про-



цесі розвитку хвороби [1], а також у спостережуваному зростанні рівня захворюваності [16].

Фактори навколишнього середовища, причетні до розвитку ЗЗК у дітей, включають дієту, ранні інфекції та вживання антибіотиків, вплив забрудненого повітря та гігієнічну теорію [3]. Однак через відсутність досліджень роль таких факторів щодо підвищеної захворюваності на ЗЗК у дітей ще не підтверджена. Тенденція до зростання частоти випадків ЗЗК у хворих дитячого віку була паралельна зі збільшенням алергічних захворювань взагалі протягом останніх десятиліть [6,14,17]. Відповідно зв'язок між ЗЗК та алергічними захворюваннями може вважатися гіпотетичним.

Низка досліджень показала зв'язок між ЗЗК та atopічними захворюваннями, такими як екзема, алергічний риніт та астма [25]. Також доступні дані про можливу роль харчової алергії в розвитку ЗЗК [25]. Споживання їжі може впливати на імунну відповідь шлунково-кишкового тракту через різні харчові антигени, змінюючи, з одного боку, імунний баланс, а з іншого — мікробіоту кишечника [3]. Дійсно, шлунково-кишкові ознаки є одними з найпоширеніших клінічних проявів харчової алергії [19,22]. Наявні дані показали зв'язок між історією алергії на білки коров'ячого молока в ранньому дитинстві і підвищеним ризиком як хвороби Крона, так і виразкового коліту в старшому дитинстві [13,23]. Проте дуже мало досліджень проводяться у цьому напрямі, особливо серед населення України. За даними спостережень співробітників кафедри педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, клінічна база якої розташована в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ», за останні 20 років значно почастишали випадки госпіталізації дітей із ЗЗК. Особливо зросла частка дітей з виразковим колітом (у 6–7 разів) за останні декілька років [21].

Останнім часом ми спостерігаємо не тільки збільшення захворюваності на ЗЗК у дітей, але й частіше діагностуємо інші види коліту, у тому числі алергічний. Алергічний коліт також відомий як еозинофільний проктоколіт, або алергічний проктоколіт, спричинений харчовими білками (Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP)), характеризується запальними змінами в дистальних відділах товстої кишки у відповідь на один або кілька різних харчових білків через імунні реакції. Основний

механізм не відомий, хоча IgE не причетний. У великому проспективному популяційному дослідженні поширеність ректальних кровотеч, пов'язаних із білком коров'ячого молока, становить 1,6 на 1000 немовлят [2].

Типовий вік дебюту FPIAP — від декількох днів до 6 місяців, зазвичай виникає в дітей раннього віку протягом перших 2 місяців життя. Це минує захворювання, яке в більшості випадків зникає приблизно на першому році життя. Діти старшого віку та дорослі з алергічним колітом на коров'яче молоко, яйця та пшеницю описувалися зрідка [2,6,7].

У немовлят з FPIAP зазвичай спостерігається кров і слиз, змішані з калом, з діареєю або без неї, що може бути і при ЗЗК. Деякі з цих дітей метушливі і дратівливі; більшість немовлят з FPIAP зазвичай виглядають здоровими. Часто при фізикальному огляді органів черевної порожнини в пацієнтів не спостерігається зниження маси тіла, погіршення загального стану або аномалій.

Існує інформація [10], що протеїни коров'ячого молока (65%) є найпоширенішими тригерами, відповідальними за розвиток симптомів алергічного ентериту, але також можуть бути залучені білки яйця, кукурудзи, сої та/або пшениці (у 19%, 6% і 3% відповідно). Крім того, близько 5% немовлят мають виявлені множинні варіанти харчової алергії. Кауа та співавт. показали, що в їхній когорті коров'яче молоко було шкідливим алергеном у всіх 60 пацієнтів із діагнозом FPIAP [18].

Немовля може зазнати впливу білків коров'ячого молока через грудне молоко або дитячу суміш. Понад 50% випадків FPIAP є дітьми, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, і в більшості випадків поступове та повне зникнення захворювання можна спостерігати через 72–96 год після уникнення матер'ю шкідливих білків. Діти на грудному вигодовуванні, які не реагують на обмеження в харчуванні матері, мають поліпшення після відлучення від грудного молока або суміші на основі амінокислот [2,6,10,18]. Менш ніж у 10% випадків високогідролізовані суміші можуть викликати симптоми FPIAP [7]. У немовлят на штучному вигодовуванні дієту зазвичай замінюють на суміш із гідролізатом білка, а потім на елементарну формулу L-амінокислоти (LAA), якщо кровотеча не зникає [2].

У клінічній практиці FPIAP діагностують тоді, коли пацієнти позитивно реагують на

усунення підозрюваного провокуючого харчового алергену. Тим не менш, у значної частки немовлят діагноз встановлюють неправильно, унаслідок чого мати або дитина зазнає непотрібних змін у дієті або не отримує лікування, як при ЗЗК.

На нашу думку, до переліку обстежень, які можуть бути використані для диференційної діагностики в немовлят із підозрою на алергічний проктоколіт чи ЗЗК, належать:

1. Сироватковий IgE. У позиції Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) щодо алергії, не опосередкованої IgE, зазначено, що тестування на IgE може бути прийняте до уваги в немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні із симптомами, пов'язаними з IgE-опосередкованою алергією, супутніми проявами, такими як atopічний дерматит, та після тривалого періоду уникнення алергенів до повторного введення в їжу [20].

2. Аналіз калу на приховану кров. Хоча зміни в аналізі калу на приховану кров не є специфічними для визначення або підтвердження діагнозу FPIAP у дітей з ректальною кровотечею (оскільки цей тест змінений у більш ніж однієї третини здорових немовлят) [9], але додавання цього аналізу до стратегії лабораторного тестування поліпшує скринінг дітей на ЗЗК.

3. Фекальний кальпротектин (ФК). Кальпротектин — це білок, що зв'язує кальцій і цинк, на який припадає 60% білків цитозолу в нейтрофілах і який має вирішальне значення для усунення інфекції [24]. Показано, що в немовлят із гематохезією підвищений фекальний кальпротектин. Позитивний ФК був значно вищим ( $p < 0,0001$ ) у немовлят із підозрою на алергічний коліт на коров'яче молоко порівняно зі здоровими немовлятами. Крім того, відзначено значне зниження позитивних тестів на ФК у немовлят після 4 тижнів елімінації антигену з їжі [4].

4. Ультразвукове (УЗД) та кольорове доплерівське дослідження. ЗЗК викликають потовщення кишкової стінки, яке можна виявити за допомогою УЗД, позитивні результати якого свідчать про коліт і полягають у підвищеній васкуляризації та потовщенні стінок кишечника, особливо в низхідній та сигмоподібній кишках [11].

5. Колоноскопія з біопсією. Кілька досліджень підтвердили діагностичну важливість цих методів у виявленні алергічного коліту [12]. Ендоскопія зазвичай демонструє вогнищевий

або дифузний коліт із набряком та ерозіями, що також характерно для ЗЗК у дітей.

З метою висвітлення прикладу диференційної діагностики ЗЗК і FPIAP у дітей наводимо клінічний випадок, взятий з власного спостереження.

### Клінічний випадок

*Дівчинка А.*, віком 2 місяці, мешкає в м. Києві. Мати скаржиться на наявність у дівчинки випорожнення зеленого кольору рідкої консистенції, іноді з домішками слизу, біль у животі. Хворіє протягом 3 тижнів: спочатку з'явилися скарги на нежить, потім приєднався діарейний синдром (часті рідкі випорожнення зеленого кольору, іноді зі слизом).

У копрограмі від 01.07.2021 виявлено спори грибів і незначну кількість лейкоцитів у скупченнях слизу. Отримала в лікування флуконазол у дозі 12 мг/кг/курс. Контроль копрограми від 05.07.2021 — спори грибів не виявлено, однак велика кількість нейтрального жиру, слиз +++, лейкоцитів — до 10 у полі зору. Обстежена на ПЛР калу на кишкову групу від 06.07.2021 — результат негативний. Аналіз калу на панкреатичну еластазу від 10.07.2021 —  $>500$  мкг/г (норма —  $>200$  мкг/г). Аналіз калу на кальпротектин від 11.07.2021 —  $>800$  мкг/г (норма — до 538 мкг/г). Аналіз калу на приховану кров від 12.07.2021 — результат негативний.

З лікування отримувала краплі з *Lactobacillus reuteri Protectis* — по 5 крапель 1 раз на добу — з 19.06.2021, лактазу — рекомендовано по 5 крапель при кожному годуванні, однак батьки давали 3 рази на добу — з 07.07.2021. Матері рекомендовано безмолочну дієту впродовж 3 тижнів із метою виключення білок-індукованої ентеропатії до білків коров'ячого молока.

19.07.2021 отримано результат бактеріологічного аналізу калу (посіву) від 05.07.2021 — виявлено *Kl. pneumoniae* та *S. aureus*.

З анамнезу відомо, що в пологовому будинку дитині проведено розширений метаболічний скринінг від 20.05.2021 — патології не виявлено. У батька дитини (зі слів) — хронічний панкреатит.

### Анамнез життя

Вагітність, пологи, перебіг: вагітність I, на тлі COVID-19 легкого перебігу в термін 19–20 тижнів; пологи I, термінові (39 тижнів + 5 днів), фізіологічні, під знеболюванням (епідуральна аналгезія).

Маса тіла при народженні — 3170 г, при виписці — 3180 г. Зріст — 53 см. Оцінка за шка-

лою Апгар — 9/10 балів. Стан після народження: задовільний, закричала одразу. Перебувала на грудному вигодовуванні, але з догодовуванням з 1-ї доби життя сумішшю «Хіпп Комбіотик Пре».

Хвороби в період новонародженості: неонатальна жовтяниця з 2-ї доби життя. Проведено фототерапію. На 3-тю добу — епізод зригування кров'ю (у 1-шу добу проведено профілактику гемолітичної хвороби новонароджених) — повторне введення вітаміну К, контроль згортання крові (норма). Епізод розцінено як наслідок заковтування крові з тріщин сосків матері.

Вакцинальний статус дитини: вакцинацію БЦЖ у пологовому будинку не проведено через відсутність вакцини. Вакцинацію проти гепатиту В у пологовому будинку проведено.

10.07.2021 консультована ортопедом. Патології не виявлено. Рекомендовано УЗД кульшових суглобів у 3-місячному віці та повторний огляд ортопеда у 6 місяців.

#### **Об'єктивний статус**

Маса тіла — 5210 г + 1010 г за 1 місяць. Зріст — 56 см + 2 см за 1 місяць. Обвід голови — 38,5 см + 0,5 см за 1 місяць. Обвід грудної клітки — 40 см. Температура тіла — 36,6 С°. Загальний стан дитини задовільний.

#### **Огляд дитини**

Характер вигодовування: природне, молока в матері достатньо, до молочної залози прикладається правильно. Шкіра бліда, з елементами акне на щоках і периорального дерматиту. Тургор м'яких тканин достатній. Підшкірно-жировий шар розвинутий достатньо. М'язовий тонус нормальний симетричний. Основні рефлекси новонароджених наявні, симетричні. Тім'ячко велике відкрите (2×2 см), краї щільні. Сагітальний шов закритий. Кістки черепа достатньої щільності.

Слизова оболонка порожнини рота рожева, волога. Язик вологий, чистий.

Носове дихання вільне. Частота дихань — 36/хв. Грудна клітка циліндрична, бере участь в акті дихання, симетрична. Перкуторно над легенями ясний легеневиий звук. Дихання над легенями везикулярне, хрипи відсутні.

Аускультация серця: частота серцевих скорочень — 138 уд./хв тони серця ясні. Ритм серця правильний. Шуми є, систолічний, локалізація у II міжребер'ї ліворуч від краю грудини. Межі відносної серцевої тупості: вікова норма. Пульс на стегнових артеріях присутній.

Живіт округлої форми. При пальпації м'який, доступний для глибокої пальпації. Печінка +2 см від краю реберної дуги, еластична. Петлі товстого кишечника безболісні, рухливі, не роздуті, пальпуються у вигляді циліндра діаметром 1 см, перистальтика є. Селезінка пальпується по краю реберної дуги.

Статеві органи сформовані за жіночим типом без патологій. Анус сформований, у типовому місці. Випорожнення: 2–3 рази на добу, колір зелено-жовтий, запах характерний, домішки — є слиз. Сечовипускання не порушене.

Фізичний розвиток гармонійний. Нерво-психічний розвиток відповідає віку.

Діагноз попередній «Алергічний та аліментарний гастроентерит і коліт (білок-індукований проктоколіт)? [K63.9] Хвороба кишечника, не уточнена. Запальне захворювання кишечника не уточнене? [D50.9]».

Проведено додаткове обстеження:

— загальний аналіз крові від 05.08.2021: гемоглобін — 123 г/л, еритроцити —  $4,23 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 35,2%, тромбоцити —  $282 \times 10^6$ /л, лейкоцити —  $7,15 \times 10^9$ /л, нейтрофіли —  $2,36 \times 10^9$ /л, лімфоцити —  $3,75 \times 10^9$ /л, моноцити —  $0,86 \times 10^9$ /л, еозинофіли —  $0,15 \times 10^9$ /л, базофіли —  $0,03 \times 10^9$ /л, швидкість осіння еритроцитів — 2 мм/год;

- група крові A(II) Rh(-);
- прокальцитонін <0,05 нг/мл;
- С-реактивний білок — негативний;
- феритин — 203 нг/мл;
- IgE загальний — 4,01 Од/мл;
- антитіла IgA до тканинної трансглутамінази — <3 (негативні);
- діаміноксидаза — 6,68 Од/мл;
- еозинофільний катіонний білок — 131 нг/мл (норма <24 нг/мл).

Діагноз «Алергічний проктоколіт, спричинений харчовими білками [K63.9]».

Рекомендовано елімінаційну дієту матері з виключенням основних алергенів: молока, яєць, горіхів, арахісу, моллюсків і ракоподібних, пшениці, сої та риби впродовж 2 тижнів. Так як на тлі виключення молочних білків стан дитини поліпшився, але все ж залишався значний запальний процес в кишечнику, виникла підозра щодо інших тригерів розвитку алергічного проктоколіту в дитини.

Через тиждень на тлі дієти матері кальпротектин знизився до 508 мкг/г (норма <538 мкг/г). У копрограмі зменшилася кількість лейкоцитів (з 10 до 3), слизу і еритроцитів.

УЗД органів черевної порожнини і нирок (13.08.21): структурних змін не виявлено.

Через 2 тижні на тлі дієти матері кальпротектин знизився ще — до 430 мкг/г.

Проведено провокаційну пробу із соєю, мати випила 200 мл соєвого молока, після чого через 12 год у дитини почався неспокій, плач і з'явився зелений кал. Отже, уточнено діагноз та ідентифіковано алергени — білки молока і сої, які виключили з раціону матері на весь період грудного вигодовування дитини.

### Обговорення

Цей клінічний випадок підтверджує, що правильно зібраний анамнез та обстеження хворо-

го, а також коректно підібрані методи подальшої лабораторної та інструментальної діагностики є принципово важливими для встановлення діагнозу та успішного лікування в майбутньому.

### Висновки

Цей клінічний випадок ілюструє клінічну схожість ЗЗК та алергічного проктоколіту в немовлят і складність диференційної діагностики. Це підтверджує те, що ці хвороби на сьогодні є міждисциплінарною проблемою і потребують уваги лікарів сімейної медицини, педіатрів, дитячих гастроентерологів і дитячих алергологів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ananthakrishnan AN. (2015). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: A review. *Dig Dis Sci.* 60: 290–298.
- Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. (2006). Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics.* 117: e760–e768.
- Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. (2013). The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 15: 326.
- Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. (2010). Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr.* 156 (3): 397–401.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. (2011). Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 17: 423–439.
- Branum AM, Lukacs SL. (2008). Food allergy among U.S. children: Trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief.* 10: 1–8.
- Carroccio A, Mansueto P, Morfino G. (2013). Oligoantigenic diet in the treatment of chronic anal fissures. Evidence for a relationship between food hypersensitivity and anal fissures. *Am J Gastroenterol.* 108: 825–832.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. (2017). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 28 (1): 6–17.
- Concha S, Cabalin C, Iturriaga C. (2018). Diagnostic validity of fecal occult blood test in infants with food protein-induced allergic proctocolitis. *Rev Chil Pediatr.* 89 (5): 630–637.
- Elizur A, Cohen M, Goldberg MR. (2012). Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 23: 766–770.
- Epifanio M, Spolidoro JV, Missima NG, Soder RB, Garcia PC, Baldisserotto M. (2013). Cow's milk allergy: color Doppler ultrasound findings in infants with hematochezia. *J Pediatr (Rio J).* 89 (6): 554–558.
- Fundaro C, Pantanella A, Genovese O, Rando G, Pintus C. (2005). Utility and safety endoscopic digestive procedure in pediatric age. *Pediatr Med e Chir.* 27: 99–102.
- Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. (1990). Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 85: 838–840.
- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. (2007). Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax.* 62: 91–96.
- Hanauer SB. (2006). Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis.* 12: S3–9.
- Henderson P, Wilson DC. (2012). The rising incidence of paediatric-onset inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child.* 97: 585–586.
- Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ, Hyattsville MD. (2013). National Center for Health Statistics. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997–2011. *NCHS data brief, no. 121.*
- Kaya A, Toyran M, Civelek E. (2015). Characteristics and prognosis of allergic proctocolitis in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 61: 69.
- Mansoor DK, Sharma HP. (2011). Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 58: 315–326.
- Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM. (2019). Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy.* 75 (1): 14–32.
- Okhotnikova OM, Tkacheva TM, Romanchuk AA, Grishchenko OM, Voronyak DS. (2019). Modern algorithm for the diagnosis of ulcerative colitis in children according to the latest recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7 (103): 33–43. [Охотнікова ОМ, Ткачова ТМ, Романчук АА, Грищенко ОМ, Вороняк ДІ. (2019). Сучасний алгоритм діагностики виразкового коліту у дітей відповідно до останніх рекомендацій Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту та Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів. *Сучасна педіатрія. Україна.* 7 (103): 33–43]. doi: 10.15574/SP.2019.103.33.
- Perry TT, Pesek RD. (2013). Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann.* 42: 96–101.
- Virta LJ, Ashorn M, Kolho KL. (2013). Cow's milk allergy, asthma, and pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56: 649–651.
- Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. (2001). Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol.* 70 (1): 130–134.
- Walker MM, Powell N, Talley NJ. (2014). Atopy and the gastrointestinal tract — A review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 8: 289–299.

#### Відомості про авторів:

**Романчук Анастасія Анатоліївна** — аспірант каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <https://orcid.org/0000-0003-1209-8562>.

**Охотнікова Олена Миколаївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

УДК 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

**І.Ф. Лазаренко, Т.В. Куріліна, Н.П. Гляделова**

## **Гепаторенальний синдром у дитини з муковісцидозом: аналіз клінічного випадку**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 84-90. doi 10.15574/SP.2022.124.84

**For citation:** Lazarenko IF, Kurilina TV, Hliadielova NP. (2022). Hepatorenal syndrome in a child with cystic fibrosis: analysis of a clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 84-90. doi 10.15574/SP.2022.124.84.

Гепаторенальний синдром (ГРС) є рідкісним ускладненням, який може супроводжувати муковісцидоз-асоційований цироз печінки в термінальній стадії в пацієнтів із муковісцидозом. На цей час не існує уніфікованого протоколу з діагностики та лікування ГРС при муковісцидозі, зокрема, у педіатричних пацієнтів. Основними підходами до діагностики стану є виявлення ознак гострої ниркової недостатності в пацієнта з тяжким ураженням печінки за відсутності шоку та ознак органічного ураження нирок чи застосування нефротоксичних препаратів. Лікування базується на призначенні судинозвужувальних засобів у поєднанні з інфузією альбуміну та виключенням факторів, що спонукають розвиток ГРС, але методом остаточної терапії лишається трансплантація печінки. Своєчасне виявлення цирозу печінки в пацієнтів із муковісцидозом, виключення факторів ризику (масивні та затяжні оперативні втручання, значний об'єм видаленої асцитичної рідини, обмеження призначення нефротоксичних препаратів і петльових діуретиків у високих дозах) — шлях до попередження розвитку тяжкого ускладнення цирозу печінки. Своєчасне розпізнання та правильне ведення ГРС — спосіб врятувати та подовжити життя до трансплантації печінки, а також зберегти якість життя пацієнтів із муковісцидозом.

Наведено аналіз клінічного випадку ГРС та його терапію в дитини з муковісцидозом.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** муковісцидоз, гепаторенальний синдром, цироз печінки, асцит, терліпресин.

### **Hepatorenal syndrome in a child with cystic fibrosis: analysis of a clinical case**

**I.F. Lazarenko, T.V. Kurilina, N.P. Hliadielova**

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Hepato-renal syndrome (HRS) is a rare complication that may accompany end-stage cystic fibrosis-associated cirrhosis in patients with cystic fibrosis. There is currently no unified protocol for the diagnosis and treatment of HRS in cystic fibrosis, particularly in pediatric patients. The main approaches to diagnosing the condition are to detect signs of acute renal failure in a patient with severe liver damage in the absence of shock and in the absence of signs of organic kidney damage or the use of nephrotoxic drugs. Treatment is based on the appointment of vasoconstrictors in combination with albumin infusion and the exclusion of factors that promote the development of HRS, but the method of final therapy remains liver transplantation. The article presents an analysis of the clinical case of HRS and its treatment in a child with cystic fibrosis.

Immediate detection of liver cirrhosis in patients with cystic fibrosis, exclusion of the risk factors (massive and protracted surgical interventions, significant volume of extracted ascitic fluid, limiting the use of nephrotoxic drugs and high-dose loop diuretics) is a way to prevent the development of severe liver cirrhosis complications. Immediate recognition and proper management of HRS is a way to protect life before liver transplantation, as well as to preserve the quality of life of patients with cystic fibrosis.

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.

**Key words:** cystic fibrosis, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, ascites, terlipressin.

### **Вступ**

Гепаторенальний синдром (ГРС) — крайній прояв ниркової недостатності у хворих на цироз, що характеризується зниженням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації. Гепаторенальний синдром діагностується, коли функція нирок знижена, але ознаки органічного ураження нирок, такі як гематурія, протеїнурія або аномальна ультрасонографія нирок, відсутні [4,13]. Незважаючи на те, що ГРС, відповідно до МКХ-10, є самостійною нозологічною формою, такий стан розвивається під впливом іншого захворювання, що дає змогу віднести цей стан до типової інтерференції, коли розвиток реальної

дисфункції відбувається у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю на тлі цирозу з асцитом [8].

Friedrich Frerichs та Austin Flint були першими, які незалежно описали зв'язок між прогресуючим захворюванням печінки, асцитом, олігуричною нирковою недостатністю та відсутністю значної ниркової патології. У 1932 р. Helvig і Schutz ввели термін «синдром печінки та нирок» після того, як спостерігали значне порушення функції нирок після біліарної операції. У 1956 р. Hecker і Sherlock підтвердили висновки, повідомлені раніше, і висунули припущення, що найважливішою патофізіологічною зміною, яка лежить в основі функціональної ниркової недостатності, спричиненої захворю-

ванням печінки, є розширення периферичних артерій. Крім того, вони помітили, що введення норадреналіну (норепінефрину) і збільшення об'єму циркулюючої крові тимчасово поліпшують функцію нирок [16].

Гепаторенальний синдром I типу (HRS-AKI) на сьогодні визначається на підставі таких ознак: діагностований цироз з асцитом; діагностована гостра ниркова недостатність (ГНН) за критеріями міжнародного клубу асциту (ICA): відсутність відповіді після 2 послідовних днів відміни діуретиків та збільшення об'єму плазми за допомогою альбуміну (1 г/кг маси тіла); відсутність шоку; відсутність застосування нефротоксичних препаратів (нестероїдних протизапальних препаратів, аміноглікозидів, йодовмісних контрастних речовин тощо); відсутні макроскопічні ознаки структурного ураження нирок – відсутність протеїнурії (>500 мг/добу), відсутність мікрогематурії (>50 еритроцитів на поле зору) та нормальні результати ультразвукового дослідження (УЗД) нирок. Основною зміною при новому визначенні ГРС є видалення жорсткої дуже високої граничної величини сироваткового креатиніну (sCr) – 220 мкмоль/л для початку фармакологічного лікування, що дає змогу розпочати лікування на ранній стадії та досягти потенційно кращої ефективності [3,16].

Функціональне ураження нирок у пацієнтів із цирозом печінки, яке не відповідає критеріям HRS-AKI, називається HRS-NAKI і визначається швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR), а не креатиніном сироватки [16]. HRS-NAKI поділено на HRS-гостре захворювання нирок (HRS-AKD) при швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом менш ніж трьох місяців і HRS-хронічне захворювання нирок (HRS-CKD), якщо зниження триває більш ніж три місяці [11,14,16]. Однак наведені клінічні критерії не дають змоги диференціювати ГРС і паренхіматозну хворобу нирок, що надзвичайно важливо, оскільки судинозвужувальні засоби не будуть ефективними і можуть навіть поглибити порушення функції нирок.

Предикторами розвитку ГРС є такі ознаки: резистентний асцит; швидкий рецидив асциту після парацентезу; інтенсивна діуретична терапія; зниження вмісту натрію в сечі при її малому об'ємі; підвищення рівня сироваткового креатиніну, азоту та сечовини при осмоляльності крові нижче, ніж сечі; прогресуюче зниження клубочкової фільтрації; гіпонатріємія; висо-

кий рівень реніну плазми крові та відсутність гепатомегалії. Також часто спостерігається систолічна артеріальна гіпотензія (менше 80 мм рт. ст.). Спровокувати розвиток ГРС у хворого на цироз печінки може інфекція (приблизно у 50% хворих), видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі без адекватного введення альбуміну та масивні хірургічні втручання [5,13,14,16].

В основі патогенезу розвитку ГРС лежить збіднення ниркового кровообігу через вазоконстрикцію ниркових судин і вазодилатацію судин більшості паренхіматозних органів. Морфологічно нирки при ГРС майже не змінені, за винятком скорочення мезангіальних клітин. Зміни гемодинаміки в пацієнтів із цирозом печінки пов'язані із затримкою натрію, розвитком асциту та подальшою дисфункцією нирок. Цироз призводить до підвищеного внутрішньопечінкового судинного опору, але через це викликається планхнічна вазодилатація, збільшення секреції судинорозширювальних речовин у спланхнічній циркуляції, включаючи оксид азоту, окис вуглецю, простагліцини та ендоканабіноїди. Системні судинозвужувальні шляхи, такі як система ренін-ангіотензин-альдостерон, симпатична нервова система та вазопресин, компенсаторно активуються для збільшення ефективного об'єму артеріальної крові (EABV). Але ці механізми призводять до затримки натрію, порушення екскреції води, що не містить розчинених речовин, і звуження судин нирок, а отже, зменшення ниркового кровотоку. Підвищений вміст аміаку при цирозі порушує обмін аргініну, незамінної амінокислоти для синтезу оксиду азоту, зниження якого призводить до погіршення ниркового кровотоку і, як наслідок, функціонального та ішемічного пошкодження нирок [1,2,4,5,14].

Лікування гепаторенального синдрому починають із відміни діуретиків. Це потрібно не тільки для виключення преренальної азотемії, але сприяє ранньому збільшенню об'єму циркулюючої плазми. Ця початкова фаза також включає тимчасове припинення застосування неселективних β-адреноблокаторів з огляду на їхній негативний інотропний ефект, що зменшує серцевий викид. Їх застосування обережно відновлюють, як тільки поліпшиться функція нирок і стабілізується середній артеріальний тиск. Специфічне лікування HRS-AKI включає судинозвужувальні засоби в поєднанні з інфузією альбуміну та виключенням факторів, що спо-

нукають розвиток ГРС. Бактеріальні інфекції, особливо спонтанний бактеріальний перитоніт, слід виключити за допомогою посівів крові, сечі та асцитичної рідини й рентгенограми грудної клітки. Хоча антибіотики можуть допомогти запобігти розвитку АКІ-HRS, користь їх призначення в пацієнтів за відсутності інфекції не представлена [1,3,10,14,16].

**Мета** дослідження — на прикладі клінічного випадку показати особливості діагностичного процесу, важливість своєчасної діагностики та адекватної терапії муковісцидозу та його ускладнень.

### Клінічний випадок

*Дівчинку А.*, народжену 26.11.2004, госпіталізовано до Київської міської дитячої клінічної людини (КМДКЛ) № 1 у загальне педіатричне відділення з ліжками для орфанних захворювань у жовтні 2019 року (вік — 14 років 11 місяців) у тяжкому стані з явищами гепатоцелюлярної недостатності, проявами набряково-асцитичного синдрому, метаболічної енцефалопатії I ступеня, серцево-дихальної недостатності, скаргами на зниження апетиту, сонливість і загальмованість, зниження діурезу, нечастий вологий кашель із виділенням рожевого мокротиння,



Рис. 1. Збільшені розміри живота, асцит, гепатоспленомегалія



Рис. 2. Макропрепарат. Макронодулярний цирроз печінки

відчуття нестачі повітря. Маса тіла — 53 кг, зріст — 170 см, температура тіла — 39 °С.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

**Анамнез хвороби.** Діагноз «Муковісцидоз, змішана форма з панкреатичною недостатністю. Середній ступінь тяжкості» встановлено тільки в 6 років лікарем-генетиком у КМДКЛ № 1, базуючись на результатах потової проби (138 мекв/л, 106 мекв/л), зниження рівня панкреатичної еластази в калі (менше 20 мг). До цього віку з 1,5 року відмічено епізоди обструктивного бронхіту, з 2-річного віку — стеаторею. Тільки протягом 2009–2010 рр. відзначено 10 епізодів бронхіту на рік. У 2010 р. виявлено підвищення печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 157,5 Од/л; аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 159,5 Од/л). У 2012 р. діагностовано біліарний цирроз, асцит, портальну гіпертензію, варикозне розширення вен стравоходу I ступеня (фіброгастроуденоскопія (ФГДС), УЗД, еластографія), з приводу чого дівчинці призначено лікування як стаціонарно, так і амбулаторно, зокрема, курсами гептрал, урсофальк. З 2017 р. періодично спостерігалися носові кровотечі та підтікання крові з кута рота, що розцінювалося як прояв пубертату, хоча менархе не наступало. На початку 2018 р. проведено еластографію, за результатами якої виявлено виражене підвищення жорсткості печінки та встановлено діагноз «Муковісцидоз, змішана форма, легенева недостатність I ст., цирроз печінки стадія А за Чайлд–П'ю, портальна гіпертензія, субкомпенсована форма (варикоз вен стравоходу I–II ст.), спленомегалія». З кінця 2018 р. періодично розвивалися периферійні набряки, виявлено асцит за УЗД, встановлено цирроз печінки, стадію В за Чайлд–П'ю, розпочато терапію діуретиками (верошпирон, гіпотіазид).

На момент госпіталізації за даними рентгенографії органів грудної клітки виявлено двобічну пневмонію. За результатами УЗД органів черевної порожнини виявлено гепатоспленомегалію, асцит з відповідними зовнішнім виглядом живота (рис. 1).

За даними ФEGДС виявлено варикозне розширення вен стравоходу I–II ступеня, кровотечі не спостерігалося. За даними лабораторного обстеження виявлено лейкоцитоз до  $10 \times 10^9$ , нейтрофіліоз, анемію (Hb — 90 г/л, еритроцити —  $3,2 \times 10^{12}$ ) тромбоцитопенію (90 Т/л),

гіпоальбумінемію (23,3 г/л), гіпербілірубінемію (60 мкмоль/л), АЛТ (6 ОД/л), АСТ (58 ОД/л), стан гіпокоагуляції (протромбіновий час — 26,3 с; міжнародне нормалізоване відношення — 2,1; активований частковий тромбoplastиновий час — 37,4 с; фібрин — 1,82 г/л). Дитина отримувала базисну терапію муковісцидозу (ферментна терапія, дорназа альфа, вітамінотерапія, мукокінетична терапія, інгаляційна терапія), антибіотикотерапія — фортум — 3 г двічі на добу, ванкоміцин — 500 мг 4 рази на добу; фуросемід внутрішньовенно. Проведено вливання свіжозамороженої плазми для корекції гемостазу і часткової корекції гіпоальбумінемії. Призначено адеметіонін внутрішньовенно, урсодезоксихолеву кислоту, лактулозу *per os*.

Незважаючи на лікування, упродовж 5 діб спостерігалось погіршення стану, збільшувались інтенсивність жовтяниці та прояви астеничного синдрому, продовжувалось кровохаркання, виник біль у кістках, озноб, розвилася олігурія. Протягом наступної доби посилювались набряки, добовий діурез становив 800 мл, спостерігалось підвищення креатиніну плазми до 101 мкмоль/л, зниження швидкості клубочкової фільтрації до 61,5. Відмінено ванкоміцин через потенційний нефротоксичний ефект. Явища асцити, периферійних набряків переважно в попереку та передній черевній стінці продовжували наростати, маса тіла збільшилася до 55,3 кг. Діурез становив 130 мл/добу. Проведено корекцію електролітів, на додачу до свіжозамороженої плазми розпочато вливання 10% альбуміну. Оскільки в механізмі затримки рідини при ГРС значну роль відіграє активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, для корекції набрякового синдрому дитину переведено на верошпірон і гіпотіазид *per os*, а також до терапії додано торасемід парентерально, оскільки, на відміну від петльового діуретика фуросеміду, він також частково блокує ефект альдостерону і меншою мірою викликає гіпокалімію. З метою дезінтоксикації та профілактики проявів печінкової енцефалопатії призначено лактулозу, сорбенти, глутаргін. До антибактеріальної терапії додано меронем внутрішньовенно для профілактики спонтанного бактеріального перитоніту.

На тлі прогресивного погіршення стану дитину переведено для подальшого лікування до відділення інтенсивної терапії. Враховуючи прогресивне погіршення стану, з 20.10.2018 по

22.10.2018 дитина перебувала під спостереженням у відділеннях реанімації інтенсивної терапії. Відмовитися від введення діуретиків упродовж 2 діб не вдалося.

З огляду на Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цироз печінки та його ускладнення», рекомендації Європейської асоціації вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), Міжнародного клубу асцитів та з урахуванням задокументованого ГРС, визначено тактику щодо подальшої терапії: призначено комбінацію 20% альбуміну в дозі 1 г/кг/добу внутрішньовенно з терліпресином у дозі 5 мкг/кг внутрішньовенно кожні 8 год під контролем центрального венозного тиску, артеріального тиску, кислотно-основного стану, електрокардіографії, вмісту електролітів у плазмі.

Гіпотіазид продовжено в комбінації з панангіном *per os*; призначено тромбоконтрат, петльові діуретики ситуативно. На тлі цієї схеми лікування спостерігались підвищення концентрації сечовини сироватки до 43,5 ммоль/л, рівня креатиніну до 554 мкмоль/л, відмічались епізоди кровотечі (кровотеча з носа і підтікання крові з ротової порожнини), за даними УЗД зберігався випіт у черевній порожнині між петлями кишечника, у плевральній порожнині по середній паховій лінії, над сечовим міхуром до 970 мл. Діурез зріс до 1900 мл/добу.

Протягом двох тижнів лікування альбуміном у дозі 1 г/кг/добу в комбінації з терліпресином 5 мкг/кг внутрішньовенно кожні 8 год отримано купірування проявів ГРС: діурез зріс до 2,8 л/добу, сатурація підвищилася до 96%, дитина не потребувала постійної інгаляції кисню, за даними УЗД відмічалось зменшення кількості вільної рідини в порожнині очеревини. Але зберігалось ослаблення дихання на рівні 6–8 міжребер'я по лопатковій лінії, більше справа, кріпуючі хрипи при форсованому диханні ліворуч, явища інтоксикації, підвищення температури тіла до фебрильних цифр. У наступному розвинулася клініка дистального інтестинального обструктивного синдрому, за механізмом меконеального ілеуса. Звертали на увагу коливання рівня сечовини сироватки від 14,6 ммоль/л до 22,5 ммоль/л, креатиніну від 94 мкмоль/л до 270 мкмоль/л, білірубіну до 576 ммоль/л, збереження гіпокоагуляції, анемію з тромбоцитопенією. Розрішення дистального інтестинального обструктивного синдрому до-



сягнуто консервативними методами: ацетилцистеїн — 4 г/добу, макрогол, високі очисні клізми.

З метою декомпресії органів черевної порожнини та зменшення симптоматики асцити двічі проведено лапароцентез з евакуацією 1300 мл та 1500 мл асцитичної рідини. Протягом 10 діб стан дитини дещо поліпшився за рахунок підвищення активності, покращення апетиту, зменшення болю в м'язах і периферійних набряків, поліпшення сну, зниження концентрації сечовини та креатиніну. Діурез на тлі введення діуретиків — 2700–3500 мл/добу. У зв'язку зі зниженням білково-синтетичної функції печінки дитина продовжувала отримувати постійну замісну терапію препаратами альбуміну.

Протягом наступних 5 діб відмічалися наростання гіпокоагуляції, кровоточивості з ясен, губ, носові кровотечі, з'явився тупий біль у животі без чіткої локалізації, які лише початково піддавалися дії спазмолітиків і знеболювальних. Концентрація сечовини утримувалася не вище 16,6 ммоль/л, креатиніну — 77 мкмоль/л. Протягом наступного тижня наростав біль у животі, продовжувалися періодичні кровотечі з носової, ротової порожнини, гемороїдальних вен.

За результатами консультування трансплантологом ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України зауважено, що ризик летального виходу при ізольованій трансплантації частини печінки від спорідненого донора вкрай високий на тлі поліорганної недостатності, а більш оптимістичний результат може бути досягнений після мультівісцеральної трансплантації в спеціалізованому центрі. Розпочато оформлення документації для МОЗ України для виділення коштів на трансплантацію за кордоном.

Однак через 2 місяці лікування стан дитини різко погіршився: розвинулося блювання кров'ю в об'ємі приблизно 1,5 л, з'явилося психомоторне збудження, напад агресії, а в наступному, сплутаності свідомості. На тлі масивної кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та кардії, венозного сплетення слизової оболонки носової порожнини, незважаючи на проведення інтенсивних реанімаційних заходів дитина померла.

За патологоанатомічним дослідженням: макрондулярний цироз печінки (рис. 2), синдром портальної гіпертензії. Спленомегалія. Варикозне розширення вен стравоходу та шлунка. Шлунково-кишкова кровотеча. Вогнищева бронхопневмонія. Дистрофія нирок, міокарда.

Легенева тканина з ознаками лише вогнищевої пневмонії, без значних фіброзних змін.

### Обговорення

Лікування ГРС у педіатричних пацієнтів із цирозом печінки є певним викликом для фахівців. Передусім це пов'язано з труднощами точного оцінювання функції нирок у дітей через можливе зниження синтезу креатиніну при прогресуванні дисфункції печінки та наявності іншого критичного стану, зокрема, шоку, серцево-судинної недостатності. Сучасні підходи до лікування ниркової недостатності внаслідок цирозу печінки передбачають консервативне лікування, замісну ниркову терапію. На сьогодні недостатньо доказових рекомендацій щодо широкого застосування замісної ниркової терапії, особливо висновків щодо методів, часу проведення і розчинів для такої терапії. [6,7,11,12,15].

У 2015 р. Міжнародний клуб з асцитів (the International Club of Ascites) видав рекомендації щодо діагнозу та класифікації пошкодження нирок при цирозі печінки та запропонував основні позиції для лікування стану. Відтоді медичні асоціації не додали значних змін до документу.

На сьогодні діагноз ураження нирок при цирозі печінки або розвиток ГРС встановлювали в разі підвищення рівня креатиніну сироватки крові  $\geq 26,5$  мкмоль/л протягом 48 год, або понад 50% від початкового рівня за 7 діб. Крім того, залежно від ступеня підвищення концентрації сироваткового креатиніну визначають стадію ураження нирок, від якої залежить агресивність призначеного лікування. У наведеному клінічному випадку діагностика розвитку ГРС у дитини також заснована на рівні креатиніну, але його стадія не визначена. Крім того, до уваги взяті інші додаткові критерії ГРС: наявність цирозу печінки з асцитом, відсутність шоку, паренхіматозних хвороб нирок, які супроводжуються протеїнурією, макрогематурією та відповідними ознаками при УЗД.

Також важливим для діагностики на початкових стадіях ГРС є відміна діуретиків та інфузія альбуміну 1 г/кг/добу протягом 2 діб, із паралельним виключенням дії нефротоксичних речовин, паренхіматозної нефропатії. За відсутності поліпшення функції нирок встановлюють діагноз ГРС з призначенням лікування альбуміном разом із вазоконстрикторами. Незважаючи на те, що саме трансплантація печінки є вирішальною, роль терапії альбуміном

із вазоконстрикторами (терліпресином) має першорядне значення, забезпечуючи місток до трансплантації печінки. За рекомендаціями European Association for the Study of the Liver (2018), основним методом медикаментозної терапії ГРС залишається застосування внутрішньовенних інфузій альбуміну в дозі 1 г/кг/добу в комбінації з препаратом вазоконстрикторної дії (терліпресин) [9]. Отже, застосована в дитини комплексна терапія альбуміном у комбінації з терліпресином відповідає сучасним поглядам і міжнародним рекомендаціям.

Вазоконстрикція судин внутрішніх органів у пацієнтів із цирозом призводить до зниження портального тиску та збільшення ниркового кровотоку, особливо в поєднанні з внутрішньовенним введенням альбуміну. Ниркова перфузія безпосередньо корелює зі змінами систолічного артеріального тиску і знижує внутрішньочеревний тиск, викликаний асцитом. Значне підвищення систолічного артеріального тиску, якому сприяє застосування вазоконстрикторів, пов'язане з більшою ймовірністю регресування ГРС. Саме терліпресин довів терапевтичний потенціал як ідеальний вазоконстриктор, що діє через V1-рецептори, зі зниженням портального кровообігу, з одного боку, та збільшенням ниркового кровообігу, з іншого. Доказових даних щодо ефективності застосування інших вазоконстрикторів у дітей з ГРС немає. Окрім вазоконстрикторного ефекту, терліпресин активує рецептори вазопресину 1В, які стимулюють вивільнення адренокортикотропного гормону та кортизолу, забезпечуючи змогу протидіяти відносній недостатності надниркових залоз, що зазвичай спостерігається в пацієнтів із декомпенсованим цирозом. Крім того, терліпресин виявляє більшу ефективність стосовно оборотності ГРС у пацієнтів із системною запальною відповіддю, що може бути пов'язано з непрямыми протизапальними ефектами, опосередкованими вазопресином [6,14,16].

Ведення дитини з муковісцидозом, цирозом печінки та розвитком на цьому тлі ГРС І типу також співвідноситься з тактикою, яка обгово-

рена в рандомізованих контрольованих дослідженнях, підтримана в систематичних оглядах і метааналізі щодо ефективності застосування терліпресину в дітей з ГРС [6,9].

Лікування комбінацією альбуміном і терліпресином у наведеному клінічному випадку забезпечило розрешення ГРС у дитини з поліпшенням стану без розвитку можливих небажаних явищ (біль у животі, нудота, дихальна недостатність, діарея).

### Висновки

Отже, клінічна картина перебігу ГРС у наведеному випадку відповідає описам у наявних джерелах із цього питання. Слід наголосити на важливості своєчасного діагностування муковісцидозу в дитини та застосування комплексу обстеження щодо раннього виявлення цирозу печінки та його лікування, які визначають прогноз захворювання і розвиток інтерферентних станів, зокрема, ГРС.

Застосована лікувальна тактика (комбінація внутрішньовенного введення розчину альбуміну і вазоконстрикторного препарату терліпресину) відповідає сучасним рекомендаціям ведення ГРС і показує її ефективність.

За наявності в дитини макронодулярного цирозу печінки та дисфункції нирок, єдиним методом лікування є трансплантація печінки, а застосований комплекс можна розглядати як часовий резерв до проведення втручання. Настороженість лікарів щодо розвитку цирозу печінки у хворих на муковісцидоз дітей та регулярне їх обстеження щодо печінкової функції та структурних змін може дозволити активніше проводити профілактичне лікування.

### Подальші дослідження

У доступній літературі немає даних щодо дозування терліпресину в дітей як для досягнення терапевтичного ефекту, так і для уникнення можливих побічних ефектів препарату. Також слід провести подальші дослідження режимів відміни препарату в педіатричних пацієнтів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Acevedo JG, Cramp ME. (2017). Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World journal of hepatology*. 9 (6): 293–299. doi: 10.4254/wjh.v9.i6.293.
2. Allegretti AS, Solà E, Ginès P. (2020). Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 76 (5): 710–719. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016.
3. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G, International Club of Ascites. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of

- the International Club of Ascites. *Gut*. 64 (4): 531–537. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874.
4. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. (2008). Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Seminars in liver disease*. 28 (1): 81–95. doi: 10.1055/s-2008-1040323.
  5. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. (1996). Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md.)*. 23 (1): 164–176. doi: 10.1002/hep.510230122.
  6. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR et al. (2016, Jun). Terlipressin Plus Albumin. *Gastroenterology*. 150(7): 1579–1589.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026. Epub 2016 Feb 16.
  7. Chaney A. (2021). A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 14: 385–396. <https://doi.org/10.2147/CEG.S323778>.
  8. Drobova NM, Yanovska KO, Pasichnyk OV, Klymenko VA et al. (2017). The clinical case of the child with cystic fibrosis and multiple organ failure syndrome development. *Sovremennaya pediatriya*. 5(85): 132–136. [Дробова НМ, Яновська КО, Пасічник ОВ, Клименко ВА та інш. (2017). Клінічний випадок муковісцидозу з розвитком синдрому поліорганної недостатності у дитини. *Современная педиатрия*. 5(85): 132–136]. doi 10.15574/SP.2017.85.132.
  9. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2018). Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 69(2): 406–460.
  10. Facciorusso A. (2019). Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Therapeutics and clinical risk management*. 15: 1383–1391. doi: 10.2147/TCRM.S205328.
  11. Raina R, Sethi SK, Filler G, Menon S, Mittal A et al. (2022). PCRRT Expert Committee ICONIC Position Paper on Prescribing Kidney Replacement Therapy in Critically Sick Children With Acute Liver Failure. *Front. Pediatr*. 9: 833205. doi: 10.3389/fped.2021.833205.
  12. Saxena R, Anand A, Deep A. (2020). Use of terlipressin in critically ill children with liver disease. *BMC Nephrol*. 21: 360. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01914-6>.
  13. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. (2020). Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management *BMJ*. 370: m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687.
  14. Subedi A, Suresh-Kumar VC, Sharma-Subedi A, Sapkota B. (2021). A Review of Hepatorenal Syndrome. *Cureus*. 13 (7): e16084. doi: 10.7759/cureus.16084.
  15. Tariq R, Singal AK. (2020). Management of hepatorenal syndrome: a review. *J Clin Transl Hepatol*. 8(2): 192–199. doi:10.14218/JCTH.2020.00011.

**Відомості про авторів:**

**Лазаренко Ігор Федорович** — аспірант каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3643-9763>.

**Куріліна Тетяна Валеріївна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-15. <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>.

**Гяделова Наталія Павлівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <http://orcid.org/0000-0001-6862-837X>.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.

## Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреною круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

**Оформлення статті.** На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеному у тексті статті.

**Оформлення списку літератури.** Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Приклади оформлення літературних джерел:**

*Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.*

*Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].*

*Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.*

*Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].*

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

**Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.**

*Редколегія*

ГРУПА КОМПАНІЙ  
**«МедЕксперт»**  
медичні видання,  
конференції і семінари,  
маркетингові дослідження  
[med-expert.com.ua](http://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](mailto: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.

### «Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

### «Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

### «Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, 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.