МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ХВОРОБ ІЗ ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал
для педіатрів та лікарів загальної практики –
сімейної медицини

№ 1 (55) 2022

Ужгород – 2022

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра дитячих хвороб із дитячими інфекціями

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Білоусова О.Ю. (Харків), Болдижар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород), Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород), Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarski Maciej (Польща), Kishko Alexsander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща), Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород), Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород), Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 31.03.2022 р. протокол № 3.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.
Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

Адреса редакції: м.Ужгород, вул. Капітульна, 21
Тел.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Сайт: http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Усі статті рецензовані. Розмноження матеріалів журналу, опублікованих у виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.

Формат 64х90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 7.04.2022 р.
Зам. № 0123. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".
м. Ужгород, вул. Митрака, 25
www.lira-print.com

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475. 2022.55

Ministry of Education and Science of Ukraine
State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»
Medical Faculty
Department of Children's Diseases with Children's Infections

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

Scientific and practical journal for pediatricians and general practitioners - family medicine

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.
Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.
Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod), Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadraga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod), Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmarski Maciej (Polshha), Kishko Alexsander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha), Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod), Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod), Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration КВ №13685-2659ПР dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU» dated 31.03.2022 p., № 3.

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine №1-05/5 dated 18 November 2009
Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine № 747 dated 13 July 2015
The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Editorial office address: Uzhhorod, Kapitulna St., 21
Tel.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Site: http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/

Frequency – quarterly

The authors are responsible for the selection and presentation of the facts in the articles.

All articles are reviewed. Reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 7.04.2022.
Order №0123. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lira Ltd. ".
Uzhhorod, street. Mitrak, 25
www.lira-print.com

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кишковий мікробіом і неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей: шляхи взаємодії
Горленко О.М., Пушкаренко О.А., Калій В.В., Гойдаш Т.М. 6

Резекція нижньої порожнистої вени при інвазивному пухлинному венозному тромбозі у хворих раком нирки
Русин В.І., Бойко С.О., Русин В.В., Бойко С.Ш.С., Сима О.В. 15

Передумови для виникнення себорейного дерматиту
Височанська В.В., Коваль Г.М. 23

Вплив спелеотерапії на стан реактивності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму
Білак В.М., Симулик В.Д. 31

Хвороби кістково-м'язової системи й окремі аспекти ресурсного забезпечення ревматологічної складової системи охорони здоров'я в Закарпатській області
Брич В.В. 36

Запальна відповідь у немовлят із внутрішньоутробною інфекцією від матерів із діагностованою TORCH-інфекцією
Горленко О.М., Чухран Ю.Ю. 43

Погляд акушер-гінеколога на проблеми внутрішньоутробної інфекції
Корчинська О.О., Балога О.А., Поляк-Товт В.М. 53

Використання факторного аналізу для характеристики лабораторних показників крові у пацієнтів із цирозом печінки
Сіткар А.Д., Ростока Л.М., Бурмістрова Я.Ю., Максименко К.Ю., Краснова А.А. 65

Зміни коагуляційної системи крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ураження нирок при інфікуванні COVID-19
Сірчак Є.С., Сабовчик К.В., Рего О.Ю., Архій Е.Й. 72

Зміни щільності клітинних елементів структурних компонентів білої пульпи селезінки щурів-самців пострепродуктивного віку впродовж першого тижня після антигенної стимуляції організму
Кочмарь М.Ю., Гецко О.І., Палапа В.Й., Голош Ю.В. 79

Особливості фізичного розвитку дітей дошкільного віку з психомоторними порушеннями
Няньковський С.Л., Пишник А.І. 87

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (клінічний випадок)
Горленко О.М., Сочка Н.В., Симочко Н.В. 101

Віддалені наслідки токсоплазмозної внутрішньоутробної інфекції для дітей (огляд літератури)
Томей А.І. 105

CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Intestinal microbiome and non-alcoholic fatty liver disease in children: ways of interaction
Horlenko O.M., Pushkarenko O.A., Kaliy V.V., Hoydash T.M. 6

Resection of the inferior vena cava in invasive tumor venous thrombosis in patients with renal cancer
Rusyn V.I., Boiko S.O., Rusyn V.V., Boiko S.Sh.S., Syma O.V. 15

Basis for emergence of Seborrheic Dermatitis
Vysochanska Vlasta, Koval Galina 23

Тне influence of speleotherapy on bronchi tonus of childrens suffering from bronchial asthma
Bilak V.M., Symulyk V.D. 31

Diseases of the musculoskeletal system and some aspects of resource provision of rheumatological component of the healthcare system in Transcarpathian region
Brych V.V. 36

Inflammatory response status in infants with Intrauterine Infection from mothers with identified TORCH infection
Horlenko O.M., Chuhran Yu.Yu. 43

Obstetrician-gynecologist's view on the problems of intrauterine infection
Korchynska O.O., Baloha O.A., Polyak-Tovt V.M. 53

Usage of factor analysis for characteristics of laboratory blood indicators in patients with liver cirrhosis
Sitkar A.D., Rostoka L.M., Burmistrova Ya.Yu., Maksymenko K.Yu., Krasnova A.A. 65

Blood coagulation disorders in patients with non-alcoholic fatty disease and kidney disease infected COVID-19
Sirchak Ye.S., Sabovchyk K.V., Reho O.Yu., Arhij E.Yo. 72

The dynamics of changes in the density of the cellular elements of structural components of the white pulps centres of lymphoid nodules in the spleen of male rats in their postreproductive age during the first week after antigenic stimulation of the body
Kochmar M.Yu., Hetsko O.I., Palapa V.Y., Holosh Yu.V. 79

Peculiarities of physical development of preschool children with psychomotor development disorders
Niankovskyy S.L., Pyshnyk A.I. 87

Idiopathic thrombocytopenic purpose (clinical case)
Horlenko O.M., Sochka N.V., Symochko N.V. 101

Long-term consequences of congenital toxoplasmosis in children (Literature review)
Tomey A.I. 105

УДК 612.3
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.6-14

КИШКОВИЙ МІКРОБІОМ І НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ: ШЛЯХИ ВЗАЄМОДІЇ

Горленко О. М., Пушкаренко О. А., Калій В. В., Гойдаш Т. М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з курсом дитячих інфекцій, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Беззаперечним досягненням у галузі вивчення поведінки мікробіоти кишечника є встановлення факту, що деякі захворювання, які вважалися неінфекційними, також можуть передаватися через мікроорганізми. Це послужило підставою для того, щоб його (мікробіом кишечника) назвати «забутим органом», що може служити додатковою (і, так би мовити, відсутньою) ланкою для більш об'єктивної і кращої діагностики та лікування багатьох захворювань, які не вважались інфекційними.

*Мета дослідження***.** Проаналізувати стан кишкової мікробіоти у поєднанні із неалкогольною жировою хворобою печінки у дітей на основі зібраних і опрацьованих літературних даних вітчизняних і закордонних авторів.

Матеріали та методи. Огляд сучасних літературних джерел за останні 5-10 років шляхом системного і порівняльного аналізу наукової літератури, використовуючи новітні дані наукових баз – Web of Science, Scopus, Google Scholar, і PubMed тощо.

Результати досліджень. Виявлено, що мікробіом кишечника допомагає перетравлювати поживні речовини, підтримує метаболічні функції, стимулює імунну систему і захищає господаря від різних патогенів. Дистальний відділ кишечника можна назвати своєрідним «анаеробним біореактором» з високою метаболічної активністю – його можна порівняти з такою в печінці. Тому мікробіом вважається справжнім органом: він отримує, зберігає і перерозподіляє енергію, сприяє перебігу фізіологічно важливих хімічних процесів і перетворень, здатний самостійно підтримувати свій склад і кількість, а також відновлюватися шляхом саморозмноження. Крім того, мікробіом кишечника людини відіграє значну роль не лише інфекційних захворювань, а й запальних і незапальних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема, це стосується важкої патології - неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Сьогодні чималу увагу варто приділити даній хворобі у дитячому віці і порівняти особливості та причини виникнення цього недугу різних вікових категорій.

Висновки. У даній статті автори представляють новітню інформацію щодо виникнення, патогенезу та ролі мікробіому кишечника в розвитку НАЖХП в дитячому віці, оскільки сучасна медицина має недостатньо інформації щодо особливостей НАЖХП у дітей.

Ключові слова: жирова неалкогольна хвороба печінки, мікробіом, діти, кишечник, інфекційні захворювання, запалення, патогенез.

Intestinal microbiome and non-alcoholic fatty liver disease in children: ways of interaction

Horlenko O.M., Pushkarenko O.A., Kaliy V.V., Hoydash T.M.

Abstract. *Introduction.* A definite advancement in the study of gut microbiota behavior is the establishment of the fact that some diseases considered non-infectious can be transmitted through microorganisms. This served as the basis for calling it (the intestinal microbiome) a "forgotten organ", which can serve as an additional (and, so to speak, absent) link for a more objective and better diagnosis and treatment of many diseases that were not previously considered infectious.

Goal. To analyze the state of intestinal microbiota in combination with non-alcoholic fatty liver disease in children on the basis of collected and processed literature data of domestic and foreign authors.

Methods. Review of modern literature sources for the last 5-10 years by systematic and comparative analysis of scientific literature, using the latest data from scientific databases - Web of Science, Scopus, Google Scholar, and PubMed, etc.

Results. The gut microbiome aids in the digestion of nutrients, supports metabolic functions, stimulates the immune system, and protects the host from various pathogens. The distal intestine can be called a kind of "anaerobic bioreactor" with high metabolic activity - it can be compared to such a liver. That is why the microbiome is considered a real organ: it receives, stores and redistributes energy, promotes the course of physiologically important chemical processes and transformations, is able to independently maintain its composition and number, and also to recover through self-replication. At the same time, the human intestinal microbiome plays

a significant role not only in infectious diseases, but also in inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract (GIT), in particular, this applies to severe pathology - non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Today, considerable attention should be paid to this disease in childhood and to compare the features and causes of this disease in different age categories.

Conclusions. In this article, the authors willingly present the latest information on the origin, pathogenesis and role of the intestinal microbiome in the development of NAFLD in childhood, since modern medicine suffers from a lack of information, the characteristics of NAFLD in children.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, microbiome, children, intestines, infectious diseases, inflammation, pathogenesis.

Вступ

Останніми роками все частіше увага науковців загострюється на проблематиці захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Особливо це стосується такого захворювання, як неалкогольна жирова хвороба печінки в дитячому віці. З давніх пір, дана патологія глибоко вивчалась вітчизняними та закордонними науковцями, і в результаті цього ми маємо низку сучасної літератури про перебіг захворювання в дорослому віці, на противагу – в дитячому віці, існують лише мізерні повідомлення [1–3].

Мета дослідження

Проаналізувати стан кишкової мікробіоти у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки у дітей на основі зібраних і опрацьованих літературних даних вітчизняних і закордонних авторів.

Матеріали та методи

У ході написання наукової статті, автори використали низку сучасних літературних джерел за останні 5–10 років. Вдало використані методи системного і порівняльного аналізу наукової літератури, метод систематизації представленої інформації. Використовувались новітні дані наукових баз – Web of Science, Scopus, Google Scholar, і PubMed тощо.

Результати досліджень

Неалкогольну жирові хворобі печінки (НАЖХП) вже довгий проміжок часу вважають хронічним дифузним захворюванням печінки, що включає простий стеатоз і неалкогольний стеатогепатит з можливістю прогресування до цирозу або навіть гепатоцелюлярної карциноми. Ряд науковців вказують на проблему мультиетіологічності даного захворювання, однак НАЖХП асоціюється переважно з інсулінорезистентністю і метаболічним синдромом (МС), що дало підставу розглядати НАЖХП як печінкову маніфестацію останнього [4-7].

За даними Степанова Ю.М. та співавторів, механізм розвитку й прогресування НАЖХП є надзвичайно складним і багатофакторним процесом. У даний час існують дві провідні концепції, що пояснюють патогенез НАЖХП, – теорія двох ударів і теорія багатьох паралельних ударів.

Встановлення діагнозу НАЖХП є можливим лише за відсутності ознак іншої етіології ураження печінки, насамперед вірусного, аутоімунного чи медикаментозно зумовленого гепатиту [8–11].

Відповідно до думки Бабака О.Я., мікробіом – це сукупність бактерій, вірусів, грибів та архебактерій не лише всередині людини, а й на поверхні її шкіри.

У виконанні мікробіомом захисної функції основна роль належить синергічній діяльності популяцій фізіологічної мікрофлори та імунної системи, регульованої симбіонтними мікроорганізмами. Підтримка імунного гомеостазу слизової оболонки – це неймовірно велике коло завдань, яке виконується спільними зусиллями макроорганізму та його мікробних симбіонтів, дозволяє ефективно і вчасно розпізнавати присутність навіть невеликої кількості клітин-патогенів серед величезного розмаїття нешкідливих мікробів [12–15]. Але звичайно це виконується при дотриманні всіх фізіологічних умов співжиття макро- і мікроорганізму. Якщо ж такої рівноваги не прослідковується, то як наслідок, виникають різноманітні патологічні стани організму.

Донедавна безліч науковців вважали, що розвиток плода відбувається у стерильних умовах, а перший контакт організму людини з мікробами відбувається саме після пологів. Проте, нині з’являється все більше доказів в літературі і клінічно підтверджених, що людський плід розвивається в середовищі, яке не є повністю позбавлене мікроорганізмів [16–17]. Останнім часом з’явилися повідомлення про наявність бактерій у навколоматковому просторі та припущення, що вони можуть впливати на мікробіоту новонародженого. Гіпотеза інтранатальних впливів на формування мікробіоценозу до цього часу

значно піддається критиці, оскільки немає достовірних даних щодо стабільної наявності бактерій в амніотичній рідині, особливо у жінок із фізіологічним перебігом вагітності [18-19]. Відсутні докази того, що мікроорганізми, знайдені в меконії, потрапили в нього до народження, і, тим більше, викликає сумніви, що мікрофлора, яка теоретично надійшла до організму дитини гематогенним шляхом або з навколоматкового простору, здатна колонізувати кишечник дитини та впливати на формування його мікробіоценозу.

Насправді, кишковий мікробіом сприяє перетравленню поживних речовин, підтримує метаболічні функції, стимулює імунну систему, захищає організм господаря від різноманітних патогенів [20-21]. Дистальний відділ кишечнику можна назвати своєрідним «анаеробним біореактором» з високою метаболічною активністю – її можна порівняти з такою печінки. Саме тому мікробіом заслужено вважають реальним органом: він отримує, зберігає та перерозподіляє енергію, сприяє перебігу фізіологічно важливих хімічних процесів і перетворень, здатний самостійно підтримувати свій склад і чисельність, а також відновлюватися завдяки самореплікації.

Заселення кишечника бактеріями, що відбувається в ранньому неонатальному періоді, не є хаотичним, імовірно, цей процес підкоряється певним закономірностям та приводить до поступового зростання кількості та різноманіття представників кишкової мікрофлори. Проведені ще у другій половині минулого сторіччя культуральні дослідження привели до формування класичної концепції колонізації кишечника новонародженого, згідно з якою першими високу щільність заселення демонструють факультативні анаероби [23-26].

Мартинов В.О. вважає, що печінка знаходиться у тісному анатомічному й функціональному зв'язку з кишечником та слугує першою лінією захисту від різноманітних метаболітів, токсинів, а також антигенів, що походять із нього. Тому кишкова мікробіота не може не впливати на розвиток патологічних станів печінки та, як наслідок, спричинювати ускладнення різного характеру. Через це дослідження взаємозв'язку між кількісним і якісним складом мікробіому кишечника та розвитком захворювань печінки є актуальним і потребує всебічного вивчення. На нашу думку, незайвим буде згадати, що наприкінці своїх досліджень, Мартинов В.О. дійшов блискучого висновку про роль кишкового мікробіому в розвитку захворювань печінки у дітей, особливо це стосується НАЖХП. Виявлена у цьому дослідженні тенденція до підвищення кількісних і якісних показників вмісту представників умовно-патогенної мікробіоти на фоні зниження титрів симбіотичних мікроорганізмів підтверджує вищезгаданий факт [27].

На додачу до всього вищесказаного, кишкова мікробіота виробляє ряд потенційно гепатотоксичних сполук, таких як етанол, феноли, аміак, які надходять до печінки кровообігом. Ці сполуки активують клітини Купфера та стимулюють вироблення оксиду азоту та цитокінів [28].

У даний час одним з етіологічних факторів захворювань печінки вважаються прозапальні зміни в організмі людини. Дисбактеріоз кишечника та його підвищена проникність впливають на розвиток захворювань печінки, підтримуючи існування осі кишечник – печінка. Печінка і кишковий тракт взаємодіють між собою за допомогою патогенетичних ланок через жовчні шляхи, ворітну печінкову вену та системний кровообіг. Ця взаємодія забезпечується продукцією жовчних кислот та різних біоактивних медіаторів як у жовчовивідній системі, так і в головному кровообігу. У кишечнику мікроорганізми перетравлюють кислоти (наприклад, жовч та амінокислоти) та інші речовини з продуктів харчування та зовнішнього середовища. Після цього вони транспортуються в печінку ворітною печінковою веною і таким чином, впливають на процеси в печінці.

У свою чергу, Коваль Т.В. аналізує, що разом зі зменшенням рівня холіна, накопичення рівня жиру у печінці залежало від рівня Erysipelotrichia і Gammaproteobacteria в кишечнику. Так, згідно з цими даними, більш високий рівень Erysipelotrichia спостерігався у пацієнтів з більш високим рівнем розвитку НАЖХП, а високий рівень Gammaproteobacteria – навпаки, був виявлений у пацієнтів з низьким рівнем розвитку даної патології. Були проведені порівняння двох груп – з надмірною вагою та худорлявих пацієнтів. Опираючись на літературні дані наших сучасників, цікаво простежити, що навіть різні форми неалкогольного жирового гепатозу супроводжуються різними співвідношення-

ми балансу кишкової мікробіоти. У пацієнтів, які страждають легкою та середньої важкості формами НАЖХП спостерігалось більш високий рівень Firmicutes в порівнянні з пацієнтами з важким фіброзом. У той час, говорячи про Proteobacteria навпаки – більш високий рівень виявлений у пацієнтів, що мали важкі форми фіброзу. В свою чергу Eubacterium спостерігалась в більш високій кількості в пацієнтів з легкими формами фіброзу [29].

Наразі найбільш узгоджені дані щодо змін мікробіому кишечнику при НАСГ отримані в дослідженнях за участю пацієнтів з ожирінням, або які страждають на від надмірної маси тіла. Зниження кількості представників типу Firmicutes при ожирінні та НАСГ переважно пояснюється зменшенням числа бактерій з родин Lachnospiraceae та Ruminococcaceae з найбільшим скороченням родів Blautia і Faecalibacterium. Порівняно зі здоровими особами в дітей з ожирінням та НАСГ відзначається прогресивне збільшення кількості протеобактерій, в основному, за рахунок зростання числа представників роду Enterobacteriaceae (особливо ешеріхій), кількість котрих прогресивно збільшувалася від ожиріння до НАСГ. Збільшення кількості Bacteroides і Ruminococcus було незалежним предиктором НАСГ та тяжчого фіброзу печінки [30].

Також серед пацієнтів із захворюваннями печінки різної статі виявлено відмінності у частоті відхилень кількісних показників співвідношення різних представників умовно-патогенної мікробіоти кишечника. У пацієнтів з НАЖХП та НАСГ частота відхилень показників умовно-патогенної мікробіоти серед дівчаток і хлопчиків має близькі значення. Проте при НАЖХП в дівчаток частіше спостерігається підвищення титрів Candida spp. та Staphylococcus spp., а в хлопчиків – гемолітичних E. coli, тоді як при НАСГ в дівчаток частіше спостерігається підвищення титрів Candida spp., гемолітичних E. coli та Klebsiella spp.

Степанов стверджує, що кісткова система дітей з НАЖХП характеризується низькою мінеральною щільністю кісткової тканини, зменшенням маси скелетних м'язів, більш вираженим у хворих із НАСГ, значною частотою виявлення психоемоційних розладів, порушенням соціальної адаптації, що призводить до погіршення якості життя хворих. Синдром надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику значно частіше був виявлений у дітей із простим стеатозом та НАСГ, ніж у дітей без стеатозу.

Коваль Т.В. вказує, що були і інші підтвердження залежності дисбалансу кишкової мікробіоти та розвитком НАЖХП [31-32]. Дослідження з включенням інших представників кишкової мікробіоти, таких як Allisonella та Parabacteroides, а також Anaerosporobacter та Faecalibacterium показали, що перші більш часто зустрічалися в пацієнтів з супутнім діагнозом НАЖХП, ніж інші. Згідно з літературними даними, також спостерігався більш низький рівень Bacteroidetes в пацієнтів з неалкогольним гепатозом ніж в пацієнтів без фіброзу. Причому, за цими даними виражених відмінних значень в складі кишкової мікробіоти в пацієнтів з легкою формою фіброзу та здоровими пацієнтами виявлено не було.

Вищенаведений виклад інформації вказує, на те, що кишковий мікробіом, дійсно вартий уваги сучасних науковців й лікарів, оскільки однозначно прослідковується тісний зв'язок мікроорганізмів із патогенезом захворювання печінки. Дана проблема надзвичайно актуальна і важлива в період сьогодення, оскільки вся доступна література висвітлює лише поодинокі згадки й припущення ролі мікробіому, яку важко довести клінічно чи експериментально; і звісно, є небагато інформації, яка достовірно може підтвердити про даний факт. Саме тому, розглянута тема вважається досить полемічною та тією, яка потребує подальших досліджень та вивчення.

Висновки

Склад мікробіому є унікальний для кожної людини, проте зміни в його складі відбуваються навіть протягом життя і здатні впливати на імунні, метаболічні та фенотипові процеси господаря. Розуміння виключної ролі стану кишкової мікрофлори в патогенезі НАЖХП пояснює значне зростання зацікавленості щодо можливості застосування препаратів, які впливають на склад кишкового мікробіому.

Отже, кишковій мікробіоті надають значну, а подекуди і визначну роль, як одному з важливих факторів, які впливають на формування стану здоров'я людини, первинну профілактику захворювань, починаючи з перинатального періоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ливзан М.А., Кролоевец Т.С., Мозговой С.И. и др. Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 2:222-7. Доступно: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/64775/ru_RU DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200614
2. Fialho A., Fialho A., Kochhar G., Schenone A.L., Thota P., McCullough A.J. et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. Dig Dis Sci. 2018; 63(2):412-21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110161/ DOI: 10.1007/s10620017-4828-z.
3. Rinninella E., Raoul P., Cintonim M., Francoschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1):14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
4. Johnston D.G., Corr S.C. Toll-Like Receptor Signalling and the Control of Intestinal Barrier Function. *Methods Mol Biol*. 2016; 1390:287-300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803636/. DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18
5. Ahmad R., Rah B., Bastola D., Dhawan P., Singh A.B. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. Sci Rep. 2017; 7(1):5125. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698546/. DOI: 10.1038/s41598-01704989-8
6. Jayakumar S., Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50:144-58. Available from: https://www.wjgnet.com/19485182/CitedArticlesInF6?id=10.1371%2Fjournal.pone.0151829. Doi: 10.1111/apt.15314
7. Duseja A., Acharya S.K., Mehta M., Chhabra S., Rana S., Das A. et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. BMJ Open Gastro. 2019; 6:000315. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335035885_High_potency_multistrain_probiotic_improves_liver_histology_in_non-alcoholic_fatty_liver_disease_NAFLD_a_randomised_double-blind_proof_of_concept_study. DOI:10.1136/bmjgast-2019-000315
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. Москва: Прима Принт, 2020. 68 с.
9. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юренева-Торжевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2019; 91(2):126-33. Доступно: https://www.researchgate.net/publication/332117993_Phenotype_of_obesity_and_gastroesophageal_reflux_disease_in_the_context_of_comorbidity_in_patients_with_cardiovascular_diseases. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000099
10. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 170(10):57-65. Доступно: https://www.nogr.org/jour/article/view/1176/1148. DOI: 10.31146/16828658-ecg-170-10-57-65
11. Cibor D., Domagala-Rodacka R., Rodacki T. et al. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(3):1067-77. Available from: https://www.researchgate.net/publication/290649161_Endothelial_dysfunction_in_inflammatory_bowel_diseases_Pathogenesis_assessment_and_implications. Doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067
12. Іванова А.О., Яловенко О.І., Дуган О.М. Мікробіом кишечника людини: науково-практичні засади та досягнення. *Theory and practice science: key aspects*. 2021; 84:231-260. Доступно: https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/download/15819/14233 DOI 10.51582/interconf.7-8.11.2021.024
13. Finlay B.B. Are noncommunicable diseases communicable? Science. 2020; 80:250-1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949069/ DOI: 10.1126/science.aaz3834
14. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G. et al. Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine.* 2018; 24(4):392-400. Available from: https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/15819. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.002
15. Dekaboruah E., Suryavanshi M., Chettri D. et al. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol.* 2020; 202:2147-2167.

Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.715852/full https://doi.org/10.3389/fphys.2021.715852

16. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Francoschi F., Miggiano G.A.D, Gasbarrini A. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7:10-14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/ DOI:10.3390/microorganisms7010014
17. Manzoor S.S., Doedens A., Burns M.B. The promise and challenge of cancer microbiome research. *Genome Biol.* 2020; 21:131. Available from: https://www.mdpi.com/2076-2607/9/10/2003/pdf. DOI.org/10.3390/microorganisms9102003
18. Jones V.G, Mills M., Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(6):537-540. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247462/. Doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951
19. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158:1831-33. Available from: https://www.cebm.net/study/covid-19-evidence-for-gastrointestinal-infection-by-sars-cov-2-2/ DOI:10.1177/1535370220942126 Gou W., Fu Y., Yue L. et al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. Distribution of preliminary medical research. 2021; 12(1):3022-20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845625/DOI:10.1128/mBio.03022-20
20. Мартинов В.О., Гаврилюк В.Г., Скляр Т.В., Соколова І.Є. Порівняльний аналіз складу мікробіому кишечника пацієнтів із захворюваннями печінки різної етіології. *Scientific Journal «Science Rise: Biological Science».* 2020; 2(23):15-22. Available from: https://jmbs.com.ua/pdf/5/3/jmbs0-2020-5-3.pdf DOI: 10.15587/2519-8025.2020.192721
21. Діденко В.І., Татарчук О.М., Зигало Е.В., Коненко І. С. та ін. Взаємний вплив стану клітинної ланки імунітету, цитокінової регуляції та порушень кишкової мікробіоти на процеси фіброзування при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Гастроентерологія. Патологія печінки і жовчовивідної системи.* 2021; 55(1):26-31. Доступно: http://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2020/03/disertatsiya-gavrilyuk-o.m.pdf DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229433
22. Parkash O., Saeed S. Molecular basis for pathogenesis of steatohepatitis: contemporary understanding and new insights. *Valenzuela Baez, editor. Non-alcoholic fatty liver disease: molecular bases, prevention and treatment.* London, UK: Intech Open; 2018; p. 54. Available from: https://www.intechopen.com/books/non-alcoholic-fatty-liver-disease-molecular-bases-prevention-and-treatment/molecular-basis-for-pathogenesis-of-steatohepatitis-contemporary-understanding-and-new-insights DOI:10.5772/intechopen.71405.
23. Sanyal A.J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(6):377-386. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024089/ DOI:10.1038/s41575-019-0144-8
24. Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabiliti. *Meditsinskiy sovet.* 2020; 10:92-100. Available from: https://www.researchgate.net/publication/343332161_Intestinal_microbiota_as_a_key_factor_in_the_formation_of_immunity_and_tolerance_Probiotics_capabilities. DOI:10.21518/2079701x-2020-10-92-100.
25. Stepanov Ju.M., Didenko V.I., Konenko I.S. et al., inventors. Method for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Patent UA № 140554.-2020.
26. Бондаренко О.О., Сорочка М.І. Метаболічний тандем: неалкогольна жирова хвороба печінки та стеатоз підшлункової залози; терапевтична значущість пробіотиків (клінічний випадок). *Вісник клубу панкреатологів*. 2020; (70-75). Доступно: https://biaktina.ua/wp-content/uploads/stati-pdf/opefera-06-ua.pdf. DOI: 10.33149/vkp.2020.03.09
27. Aron-Wisnewsky J., Vigliotti C., Witjes J. et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17(5):279–297. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5721/pdf. DOI.org/10.3389/fmicb.2021.728823
28. Campo L., Eiseler S., Apfel T., Pyrsopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2019; 7(1):56-60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944821/. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00008.
29. Jasirwan C.O., Lesmana C.R., Hasan I. et al. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Bioscience of Microbiota, Food and Health.* 2019; 38(3):81-88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384519/. DOI: 10.12938/bmfh.18-032.

30. Linares D.M., Ross P., Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut. *Bioengineered.* 2016; 7:11-20. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307897258_Gut_microbiome_surgical_complications_and_probiotics/http://dx.doi.org/10.20524/aog.2016.0086
32. Liu Q., Liu S., Chen L. et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019; 18(3): 1935-1944. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1616/pdf DOI: 10.20517/2394-5079.2019.014

REFERENCES

1. Livzan MA, Kroloyevets TS, Mozgovoy SI, et al. Osobennosti narusheniya kishechnoy mikrobioty v razvitii metabolicheskikh narusheniy pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease]. Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic archive. 2021; 2:222-7 [in Russian].
2. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, Thota P, McCullough AJ, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. Dig Dis Sci. 2018; 63(2):412-21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110161/DOI:10.1007/s10620017-4828-z.
3. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. 2019; 7(1):14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
4. Johnston DG, Corr SC. Toll-Like Receptor Signalling and the Control of Intestinal Barrier Function. Methods Mol Biol. 2016; 1390:287-300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803636/. DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18
5. Ahmad R, Rah B, Bastola D, Dhawan P, Singh AB. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. Sci Rep. 2017; 7(1):5125. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698546/. DOI: 10.1038/s41598-01704989-8
6. Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2019; 50:144-58. Available from: https://www.wjgnet.com/19485182/CitedArticlesInF6?id=10.1371%2Fjournal.pone.0151829. Doi: 10.1111/apt.15314
7. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Rana S, Das A, at al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. BMJ Open Gastro. 2019; 6:000315. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335035885_High_potency_multistrain_probiotic_improves_liver_histology_in_non-alcoholic_fatty_liver_disease_NAFLD_a_randomised_double-blind_proof_of_concept_study. DOI:10.1136/bmjgast-2019-000315
8. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyj YuA, Dycheva DT, Kuznetsova EY. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni s pozicij sovremennoj mediciny [Non-alcoholic fatty liver disease in terms of modern medicine]. Moskva: Pryma Prynt; 2020. 68 p. [in Russian].
9. Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Fenotip ozhireniya i gastroezofageal'noj reflyuksnoj bolezni v kontekste komorbidnosti u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [The phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases]. Terapevticheskij arhiv – Therapeutic archive. 2019; 91(2):126-33 [in Russian]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/332117993_Phenotype_of_obesity_and_gastroesophageal_reflux_disease_in_the_context_of_comorbidity_in_patients_with_cardiovascular_diseases. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000099
10. Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevec, T.S. NAZHBP: komorbidnost' i associirovannye zabolevaniya [NAFLD: comorbidity and associated diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; 170(10):57-65 [in Russian]. Available from: https://www.nogr.org/jour/article/view/1176/1148 DOI: 10.31146/16828658-ecg-170-10-57-65
11. Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, et al. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. World J Gastroenterol. 2016; 22(3):1067-77 [in English]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/290649161_Endothelial_dysfunction_in_inflammatory_bowel_diseases_Pathogenesis_assessment_and_implications Doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067

12. Ivanova AO, Yalovenko OI, Duhan OM. Mikrobiom kyshechnyka liudyny: naukovo-praktychni zasady ta dosiahnennia [Human intestinal microbiome: scientific and practical principles and achievements]. Theory and practice science:key aspects. 2021; 84:231-260 [in Ukrainian]. Available from: https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/download/15819/14233 DOI 10.51582/interconf.7-8.11.2021.024
13. Finlay BB. Are noncommunicable diseases communicable? Science. 2020; 80:250-1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949069/ DOI: 10.1126/science.aaz3834
14. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso, JG at all. Current understanding of the human microbiome. Nature medicine. 2018; 24(4):392-400 [in English]. Available from: https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/15819 DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.002
15. Dekaboruah E, Suryavanshi M, Chettri D, at al. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role? Arch Microbiol. 2020; 202:2147–2167 [in English]. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.715852/full https://doi.org/10.3389/fphys.2021.715852
16. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Francoschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et all. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. Microorganisms. 2019; 7:10-14 [in English]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/ DOI:10.3390/microorganisms7010014
17. Manzoor SS, Doedens A., Burns MB. The promise and challenge of cancer microbiome research. Genome Biol. 2020; 21:131 [in English]. Available from: https://www.mdpi.com/2076-2607/9/10/2003/pdf. DOI.org/10.3390/microorganisms9102003
18. Jones VG, Mills M, Suarez D, at al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. Hosp Pediatr. 2020; 10(6):537-540. [in English]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247462/. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104951
19. Xiao F, Tang M, Zheng X, at al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020; 158:1831-1833 [in English]. Available from: https://www.cebm.net/study/covid-19-evidence-for-gastrointestinal-infection-by-sars-cov-2-2/ DOI:10.1177/1535370220942126
20. Gou W, Fu Y, Yue L, at al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. Distribution of preliminary medical research. 2021; 12(1):3022-20 [in English]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845625/ DOI:10.1128/mBio.03022-20
21. Martynov VO, Havryliuk VH, Skliar TV, Sokolova IYe. Porivnialnyi analiz skladu mikrobiomu kyshechnyka patsiientiv iz zakhvoriuvanniamy pechinky riznoi etiolohii [Comparative analysis of the intestinal microbiome composition of patients with liver diseases of various etiologies]. Scientific Journal «Science Rise: Biological Science». 2020:2(23):15-22 [in Ukranian]. Available from: https://jmbs.com.ua/pdf/5/3/jmbs0-2020-5-3.pdf DOI: 10.15587/2519-8025.2020.192721
22. Didenko VI, Tatarchuk OM, Zyhalo EV, Konenko IS, et al. Vzaiemnyi vplyv stanu klitynnoi lanky imunitetu, tsytokinovoi rehuliatsii ta porushen kyshkovoi mikrobioty na protsesy fibrozuvannia pry khronichnykh dyfuznykh zakhvoriuvanniakh pechinky [Mutual influence of cellular immunity, cytokine regulation and intestinal microbiota disorders on fibrosis processes in chronic diffuse liver diseases]. Hastroenterolohiia. Patolohiia pechinky i zhovchovyvidnoi systemy – Gastroenterology. Pathology of the liver and biliary system. 2021; 55(1):26-31 [in Ukranian]. Available from: http://nauka.meduniv.lviv.ua/wp-content/uploads/2020/03/disertatsiya-gavrilyuk-o.m.pdf DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229433
23. Parkash O, Saeed S. Molecular basis for pathogenesis of steatohepatitis: contemporary understanding and new insights. In: Valenzuela Baez, editor. Non-alcoholic fatty liver disease: molecular bases, prevention and treatment. Intech Open; 2018; p. 54[in English]. Available from: https://www.intechopen.com/books/non-alcoholic-fatty-liver-disease-molecular-bases-prevention-and-treatment/molecular-basis-for-pathogenesis-of-steatohepatitis-contemporary-understanding-and-new-insights DOI:10.5772/intechopen.71405.
24. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(6):377-386. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024089/ DOI:10.1038/s41575-019-0144-8
25. Kornienko EA. Mikrobiota kishechnika kak klyuchevoj faktor formirovaniya immuniteta i tolerantnosti. Vozmozhnosti probiotikov [Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities]. Medicinskij sovet – Medical advice. 2020; 10:92-100 [in Russian]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/343332161_Intestinal_

microbiota_as_a_key_factor_in_the_formation_of_immunity_and_tolerance_Probiotics_capabilities. DOI:10.21518/2079701x-2020-10-92-100.
26. Stepanov JuM, Didenko VI, Konenko IS, et al., inventors. Method for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. 2020; Patent UA № 140554 [in Ukrainian].
27. Bondarenko OO, Sorochka MI. Metabolichnyi tandem: nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta steatoz pidshlunkovoi zalozy; terapevtychna znachushchist probiotykiv (klinichnyi vypadok) [Metabolic tandem: non-alcoholic fatty liver disease and pancreatic steatosis; therapeutic significance of probiotics (clinical case)].Visnyk klubu pankreatolohiv – Bulletin of the Pancreatology Club. 2020; (70-75) [in Ukrainian]. Available from: https://biaktina.ua/wp-content/uploads/stati-pdf/opefera-06-ua.pdf. DOI: 10.33149/vkp.2020.03.09
28. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, at al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 17(5):279-297 [in English]. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5721/pdf. DOI.org/10.3389/fmicb.2021.728823
29. Campo L, Eiseler S, Apfel T, Pyrsopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: a comprehensive update. Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2019; 7(1):56-60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944821/ DOI: 10.14218/JCTH.2018.00008
30. Jasirwan CO, Lesmana CR, Hasan I, at al. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. Bioscience of Microbiota, Food and Health. 2019; 38(3):81-88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384519/. DOI: 10.12938/bmfh.18-032.
31. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut. Bioengineered. 2016); 7:11-20. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307897258_Gut_microbiome_surgical_complications_and_probiotics/ http://dx.doi.org/10.20524/aog.2016.0086
32. Liu Q, Liu S, Chen L. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. Experimental and Therapeutic Medicine. 2019; 18(3):1935-1944. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1616/pdf DOI: 10.20517/2394-5079.2019.014

Отримано 21.02.2022 р.

УДК 616.61-006.6:616.14-005.6:616.146-089.87]-089.843
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.15-22

РЕЗЕКЦІЯ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ ПРИ ІНВАЗИВНОМУ ПУХЛИННОМУ ВЕНОЗНОМУ ТРОМБОЗІ У ХВОРИХ РАКОМ НИРКИ

Русин В. І., Бойко С. О., Русин В. В., Бойко С. Ш. С., Сима О. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Видалення основної пухлини та самого пухлинного тромбу не вирішує проблему радикального хірургічного лікування злоякісних пухлин, ускладнених пухлинною інвазією нижньої порожнистої вени (НПВ), адже залишається стінка вени з клітинами пухлини. У такій ситуації виникає необхідність застосування різного характеру оперативних втручань на НПВ, які передбачають виконання її резекції з наступним відновленням ламінарного кровотоку, що досягається шляхом реконструкції НПВ та протезуванням.

Мета дослідження. Визначити обсяг резекції НПВ при інвазії пухлинного тромбу у стінку вени.

Матеріали та методи. У дослідження включено 78 хворих на рак нирки, ускладнений пухлинною венозною інвазією, які були прооперовані в Закарпатській обласній клінічній лікарні імені Андрія Новака чи Закарпатському протипухлинному центрі в період з 2005 по 2020 рр. Середній вік пацієнтів – 57,8 року (27–76 років). Чоловіків – 53 (67,9%), жінок – 25 (32,1%). У 50 (64,1%) пацієнтів діагностовано пухлину правої, у 28 (35,9%) – лівої нирки. Пухлинну інвазію стінки вени виявлено у 14 (17,9%) хворих із нульовим рівнем венозного тромбу і в 64 (82,1%) пацієнтів з I–IV рівнями поширення пухлинного тромбу по НПВ. Перший рівень поширення пухлинного тромбу був у 11 (14,1%), II рівень – у 25 (32,1%), III рівень – у 20 (25,6%), IV рівень – у 8 (10,3%) пацієнтів. Усі оперативні втручання виконано з лапаротомного доступу. Пригирлова резекція ниркової вени виконана у 14 (17,9%) хворих; резекції НПВ з ушиванням стінки – у 55 (70,5%); резекція НПВ з заміщенням дефекту заплатою – у 5 (6,4%); циркулярна резекція НПВ з протезуванням – у 4 (5,1%). У всіх пацієнтів була виконана нефректомія.

Результати досліджень. Середній час операції склав 178 (115–302) хвилин, середній об'єм крововтрати – 792 (273–2250) мл. Післяопераційні ускладнення зафіксовано у 21 (26,9%) випадку (I–II ступенів тяжкості – у 19,2%, IV–V ступенів тяжкості – 7,7%. Хірургічних ускладнень III ступеня тяжкості не було. Загальна післяопераційна летальність склала 1,3%. У всіх хворих збережено ламінарний кровоток по НПВ. У жодному з випадків не було діагностовано тромбозу протезу, рецидиву пухлинного венозного тромбу чи тромбоемболії легеневої артерії. Однорічна виживаність пацієнтів склала 93,6%, трирічна – 67,9%, п'ятирічна – 44,9%.

Висновки. Різні варіанти резекції та протезування НПВ є єдиним ефективним методом радикального хірургічного лікування раку нирки, ускладненого пухлинною інвазією НПВ.

Ключові слова: пухлинний венозний тромб, резекція нижньої порожнистої вени, протезування.

Resection of the inferior vena cava in invasive tumor venous thrombosis in patients with renal cancer

Rusyn V.I., Boiko S.O., Rusyn V.V., Boiko S.Sh.S., Syma O.V.

Abstract. *Introduction.* Removal of the main tumor and the tumor thrombus itself does not solve the problem of radical surgical treatment of malignant tumors complicated by tumor invasion of the inferior vena cava (IVC), because there is a vein wall with tumor cells. In this situation, there is a need to use different types of surgical interventions on IVV, which involve its resection, followed by restoration of laminar blood flow, which is achieved through the reconstruction of IVC and graft replacement.

Purpose of the study: determine the extent of resection of IVC in the invasion of a tumor thrombus into the vein wall.

Materials and method. The study included 78 patients with renal cell carcinoma complicated by tumor venous invasion, who were operated on at the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak or Transcarpathian Antitumor Center in the period from 2005 to 2020. The average age of patients was 57.8 years (27-76 years). Men - 53 (67.9%), women - 25 (32.1%). 50 (64.1%) patients were diagnosed with a tumor of the right kidney, and 28 (35.9%) of the left kidney. Tumor invasion of the venous wall was detected in 14 (17.9%) patients with zero venous thrombus and in 64 (82.1%) patients with I-IV levels of tumor thrombus spread by IVC.

The first level of tumor thrombus spread was in 11 (14.1%), the second level was in 25 (32.1%), the third level was in 20 (25.6%), the IV level was in 8 (10.3%) patients. All surgeries were performed with laparotomy access. Renal vein resection at the confluence of the IVC was performed in 14 (17.9%) patients; resection of IVC with suturing of the wall - in 55 (70.5%); resection of IVC with replacement of the defect by a patch - in 5 (6.4%); circular resection of IVC with graft replacement - in 4 (5.1%). All patients underwent nephrectomy.

Results. The average operation time was 178 (115-302) minutes, the average blood loss was 792 (273-2250) ml. Postoperative complications were recorded in 21 (26.9%) cases of I-II severity - in 19.2%, IV-V severity - 7.7%. There were no third-degree surgical complications. The overall postoperative mortality was 1.3%. In all patients, laminar blood flow was preserved by IVC. None of the cases were diagnosed with graft thrombosis, recurrent venous thrombus recurrence, or pulmonary embolism. One-year survival was 93.6%, three-year survival was 67.9%, and five-year survival was 44.9%.

Conclusion. Various options for resection and graft replacement of IVC are the only effective method of radical surgical treatment of renal cancer complicated by tumor invasion of IVC.

Key words: tumor venous thrombus, resection of inferior vena cava, graft replacement

Вступ

Внутрішньовенозне поширення пухлинного тромбу притаманне не всім первинним пухлинам. Цією унікальною здатністю наділені лише нирково-клітинний рак (НКР), адренокортикальний рак, гепатоцелюлярний рак, пухлина Вільмса та деякі саркоми. У загальній когорті серед хворих НКР пухлинну інвазію стінки нижньої порожнистої вени (НПВ) діагностують у 10–23% пацієнтів [1–3].

Видалення основної пухлини й самого пухлинного тромбу не вирішує проблему радикального хірургічного лікування злоякісних пухлин, ускладнених пухлинною інвазією НПВ, адже залишається стінка вени з клітинами пухлини. Тому виникає необхідність застосування різного характеру оперативних втручань безпосередньо на НПВ, які передбачають виконання її резекції з наступним відновленням ламінарного кровотоку, що досягається шляхом реконструкції НПВ та протезуванням.

На сьогодні відсутні чіткі рекомендації стосовно показів та обсягу резекції НПВ при її пухлинній інвазії. Тому представлена робота присвячена висвітленню цих питань.

Мета дослідження

Визначити обсяг резекції НПВ при інвазії пухлинного тромбу у стінку вени.

Матеріали та методи

У дослідження включено 78 хворих із НКР, ускладненим пухлинною венозною інвазією. Усім пацієнтам була виконана нефректомія та різні варіанти резекції НПВ у Закарпатській обласній клінічній лікарні імені Андрія Новака чи Закарпатському протипухлинному центрі в період з 2005 по 2021 рр. Вік пацієнтів варіював від 27 до 76 років, середній склав 57,8 року. Чоловіків було 53 (67,9%), жінок – 25 (32,1%).

Усім хворим було проведено обстеження в обсязі клінічних, лабораторних, ультразвукових, променевих та морфологічних методів.

У 50 (64,1%) пацієнтів діагностовано пухлину правої, у 28 (35,9%) – лівої нирки. Пухлинну інвазію стінки вени виявлено у 14 (17,9%) хворих із нульовим рівнем венозного тромбу і в 64 (82,1%) пацієнтів із I–IV рівнями поширення пухлинного тромбу по НПВ. Перший рівень поширення пухлинного тромбу був у 11 (14,1%), II рівень – у 25 (32,1%), III рівень – у 20 (25,6%), IV рівень – у 8 (10,3%) пацієнтів.

Усі оперативні втручання виконано з лапаротомного доступу. Розширена серединна лапаротомія застосована у 16 (20,5%), трансабдомінальний двобічний підребровий доступ у модифікації за типом «шеврон» – у 44 (56,4%), у модифікації за типом «мерседес» – у 18 (23,1%) пацієнтів. У всіх хворих з IV рівнем тромбозу НПВ трансабдомінальний доступ було доповнено трансдіафрагмовим. Методи додаткового та штучного кровообігу не застосовували. Обсяг хірургічного лікування передбачав виконання нефректомії та різних втручань на НПВ: поздовжня резекція стінки НПВ у ділянці інвазії, резекція стінки НПВ у ділянці інвазії з наступним ушиванням алозаплати, циркулярна резекція НПВ з наступним заміщенням видаленого сегменту НПВ політетрафторетиленовим (ПТФЕ) чи Goretex протезом діаметром 18–22 мм «кінець-в-кінець» (табл. 1). У всіх випадках першочергово виконували мобілізацію НПВ та ниркових вен з наступним накладанням 4 турнікетів. Після каватомії оцінювали просторову фіксацію тромбу (циркулярна чи поздовжня) і при потребі, розтин НПВ продовжували до кінцевої ділянки фіксації тромбу. Не фіксовану краніальну частину пухлинного тромбу макси-

мально звихували у каватомну рану. Довкола ділянки фіксації тромбу до стінки вени виконували поздовжню резекцію НПВ, відступивши від межі фіксації тромбу на 2–3 мм.

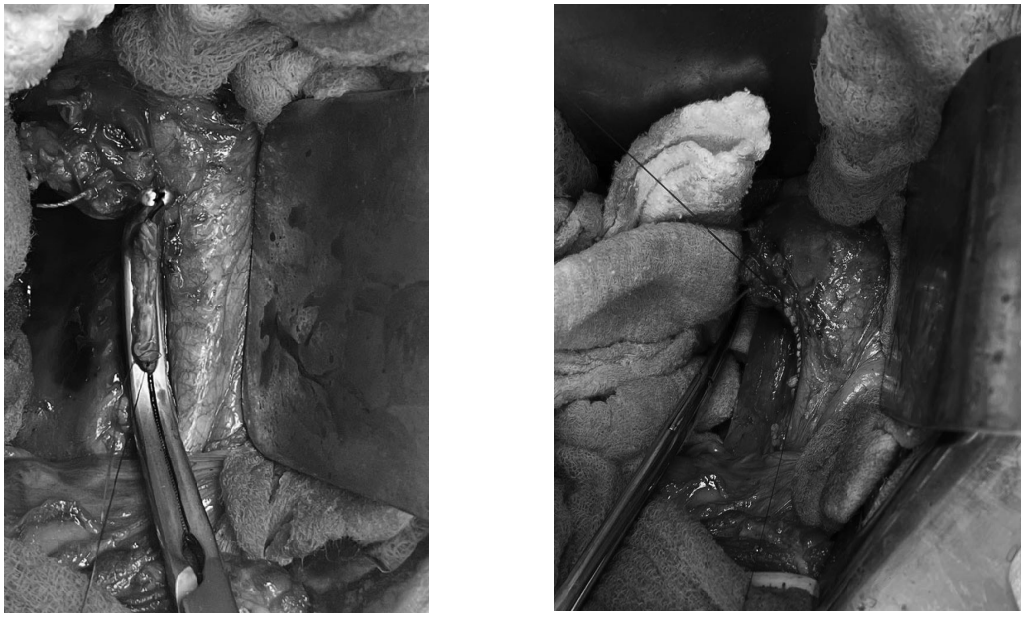
Таблиця 1

Обсяг хірургічного втручання на нижній порожнистій вені при пухлинній венозній інвазії залежно від рівня поширення пухлинного тромбу

Рівень тромбу	Кількість хворих (n=78)	Обсяг хірургічного втручання на НПВ*		
		Резекція НПВ* (n=55)	Резекція НПВ* з застосуванням алозаплати (n=5)	Протезування НПВ* (n=4)
0	14 (17,9%)	-	-	-
I	11 (14,1%)	11 (100,0%)**	-	-
II	25 (32,1%)	20 (80,0%)**	3 (12,0%)**	2 (8,0%)**
III	20 (25,6%)	18 (90,0%)**	1 (5,0%)**	1 (5,0%)**
IV	8 (10,3%)	6 (75,0%)**	1 (12,5%)**	1 (12,5%)**

Примітка: НПВ – нижня порожниста вена (у табл. 1; рис. 1-4); ** – відсотки обсягу хірургічного втручання на нижній порожнистій вені вказано у перерахунку до відповідного рівня пухлинного тромбу.*

У 14 (17,9%) хворих при локалізації інвазивного пухлинного тромбу у нирковій вені (0 рівень) була виконана пригирлова резекція ниркової вени на затискачі Сатинського з наступним ушиванням каватомного дефекту синтетичною монофіламентною ниткою, що не розсмоктується, розміром 4/0-5/0 (рис. 1). У 64 (82,1%) випадках при I–IV рівнях тромбозу НПВ виконано резекцію НПВ.



а) б)

Рис. 1. Пухлинний тромбоз правої ниркової вени, 0-рівень (вигляд операційної рани): а) пригирлове накладання затискача Сатинського та відсічення ниркової вени; б) ушитий дефект НПВ.

У 55 (70,5%) пацієнтів виконано резекцію у обсязі <25% довжини окружності НПВ у ділянці гирла ниркової вени, з якої поширювався інвазивний тромб. У всіх цих випадках катоматомний дефект ушито при збереженні залишкової довжини окружності НПВ на 2/3 від початкової, що дозволило зберегти ламінарний кровоток по НПВ (рис. 2).

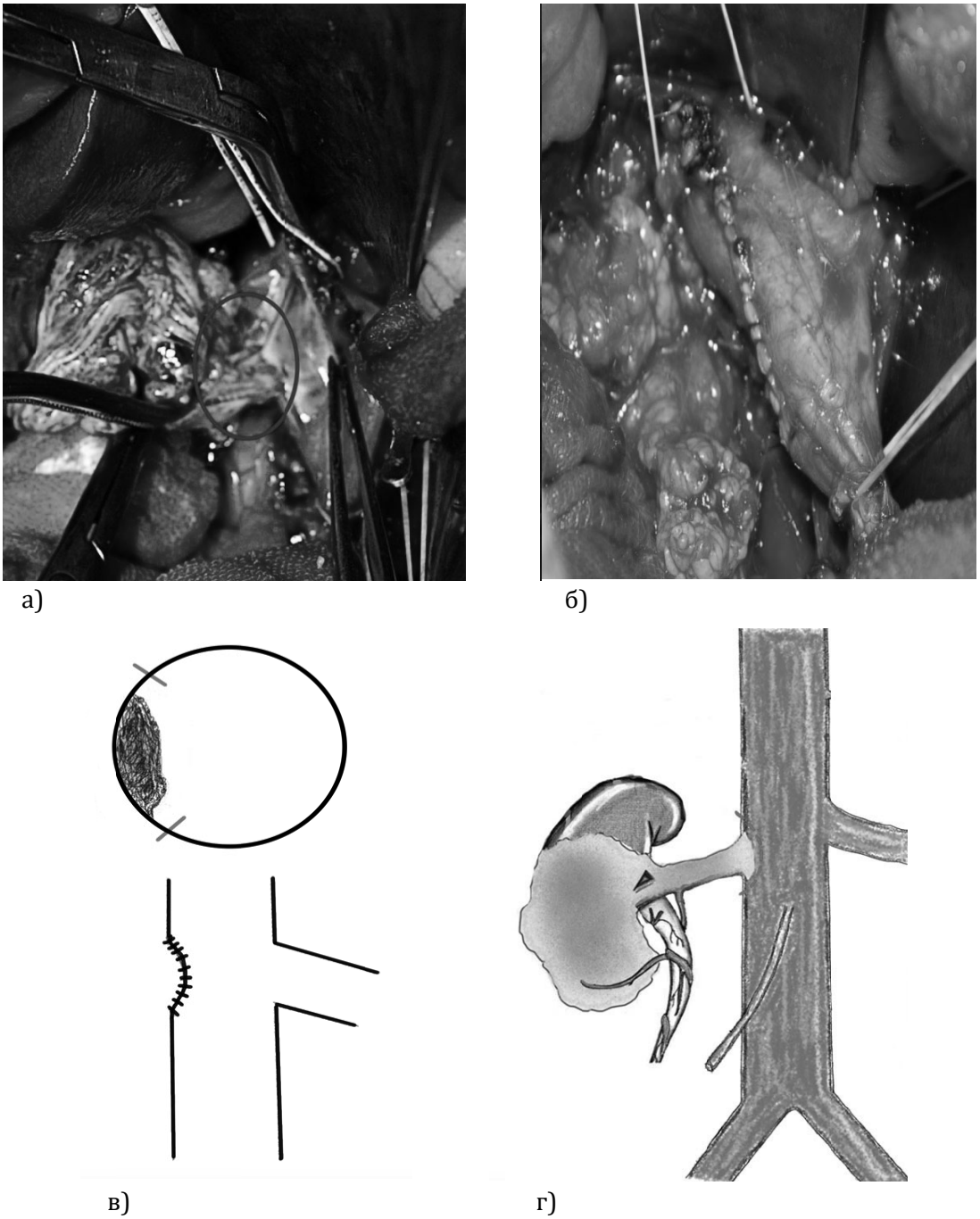
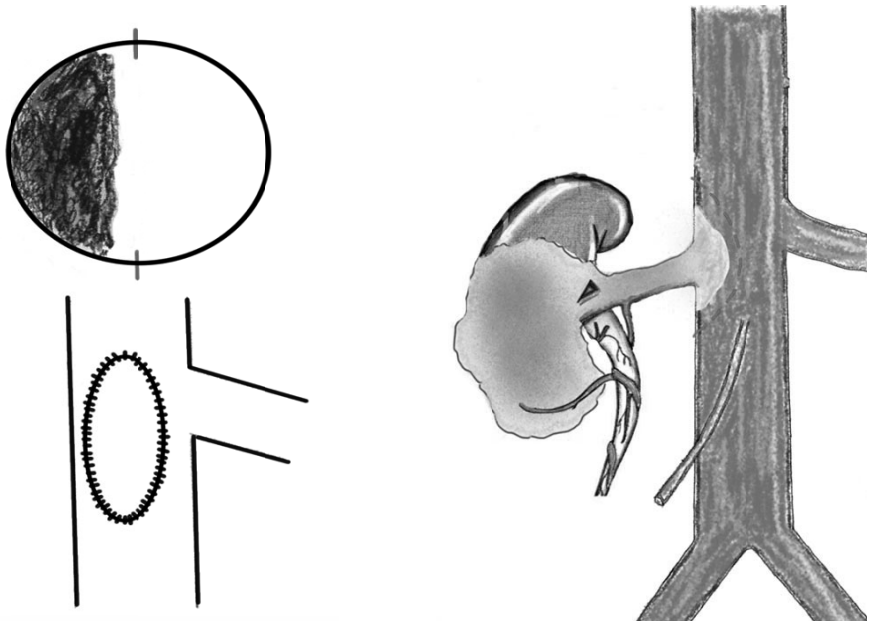


Рис. 2. Резекція та ушивання стінки НПВ (вигляд операційної рани):
а) розітнута стінка НПВ, де простежується обмежена ділянка інвазії пухлинного тромбу;
б) вигляд НПВ після резекції та ушивання (резекція менше, ніж 25% довжини окружності НПВ);
в-г) схематичне зображення інвазії стінки НПВ менше, ніж 25% довжини окружності та резекції НПВ.

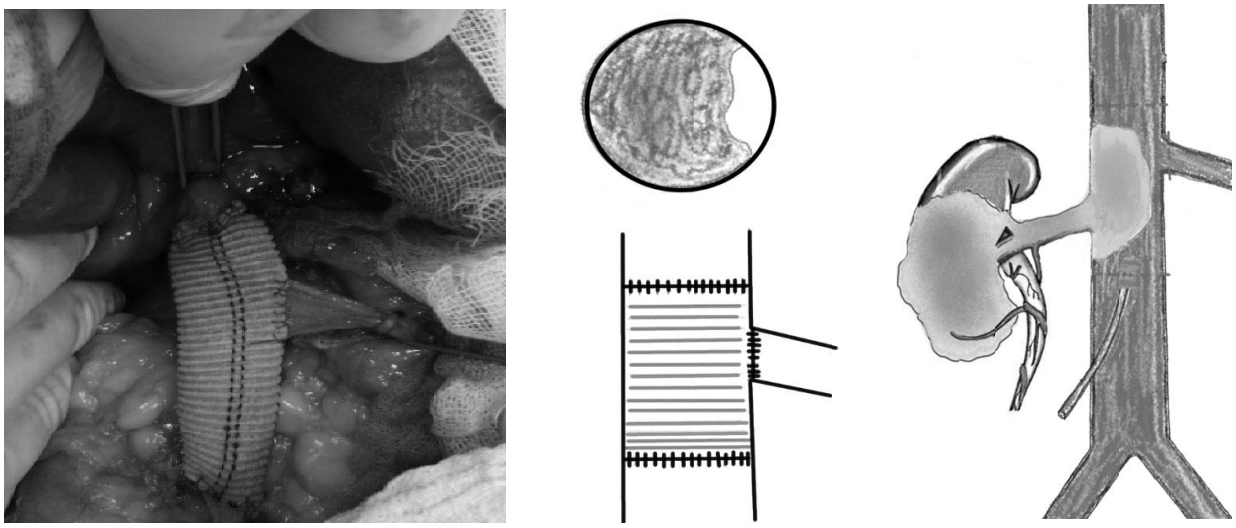
У 5 (6,4%) хворих ділянка інвазії тромбу у стінку вени була просторою і займала 50% довжини окружності НПВ, що після резекції НПВ призвело до зменшення довжини її окружності на 1/2. Тому для збереження циліндричної форми НПВ та нормального ламінарного кровотоку було застосовано ушивання ПТФЕ заплати (рис. 3).



а) б)

Рис. 3. Схематичне зображення інвазії стінки НПВ на 50% довжини окружності та резекції НПВ і ушивання алозаплати (а-б).

У 4 (5,1%) пацієнтів виявлена простора масивна інвазія стінки НПВ з ураженням понад 50% довжини її окружності, що слугувало показом до виконання циркулярної резекції та протезування НПВ. У 3 з них була виконана циркулярна резекція інфраренального відділу НПВ з косою чи поперечною резекцією НПВ у інтерренальному сегменті зі збереженням відтоку крові від контрлатеральної ниркової вени. Гирло ниркової вени з ділянкою НПВ була збережене і ушите в протез. У одного пацієнта з правобічним пухлинним тромбозом була виконана циркулярна резекція у супра-, інтер- й інфраренальному сегментах НПВ з відсіченням лівої ниркової вени. Прохідність НПВ відновлено протезом ПТФЕ, у який імплантовано ліву ниркову вену і збережено нормальний венозний відток від лівої нирки (рис. 4).



а) б) в)

Рис. 4. Протезування супра-, інтер-, інфраренального сегментів НПВ з імплантацією лівої ниркової вени у протез: а) вигляд операційної рани; б-в) схематичне зображення інвазії стінки НПВ понад 50% довжини окружності та протезування.

У 37 (47,4%) хворих операція була завершена виконанням парціальної каваплікації апаратом УКБ-25.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою відомих методів параметричної та непараметричної статистики.

Результати досліджень

Середній час операції склав 178 (115-302) хвилин, середній об'єм крововтрати – 792 (273-2250) мл. У 15 (19,2%) випадках було застосовано переливання еритроцитарної маси в обсязі 1-2 дози.

Післяопераційні ускладнення зафіксовано у 21 (26,9%) випадку (I–II ступенів тяжкості за класифікацією Clavien-Dindo – 15 (19,2%), IV–V ступенів тяжкості – 6 (7,7%)). Хірургічних ускладнень III ступеня не було зафіксовано в жодному випадку. Тяжкі післяопераційні ускладнення були пов'язані з порушенням мозкового кровообігу (2 (2,6%)); пневмонією, ускладненою дихальною недостатністю (2 (2,6%)); гострою серцевою недостатністю (1 (1,3%)). Один (1,3%) пацієнт помер на п'яту добу після операції від гострого порушення мозкового кровообігу.

Гістологічне дослідження верифікувало у всіх випадках світлоклітинний варіант НКР у видаленій нирці та пухлинних венозних тромбах. Ступінь ядерної атипії 1 виявлено у 4 (5,1%), ступінь ядерної атипії 2 – у 32 (41,0%), ступінь ядерної атипії 3 – у 24 (30,8%), ступінь ядерної атипії 4 – у 18 (23,0%) випадках. Новоутворену судину, що живить пухлинний тромб, виявлено у 82 (55,8%) спостереженнях. Пухлинний тромб проростав усі шари венозної стінки. Характерними рисами інвазії пухлинного тромбу у стінку вени був ріст пухлини між її шарами з наступним розволокненням та присутність нових сформованих судин за типом vasa-vasorum і лімфоїдногістіоцитарної інфільтрації.

У всіх хворих збережено ламінарний кровоток по НПВ. У жодному з випадків ми не зафіксували рецидиву пухлинного венозного тромбу чи епізодів тромбоемболії легеневої артерії.

У хворих, яким було виконано протезування НПВ, з найдовшим спостереженням 74 місяці, за даними мультидетекторної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням діагностовано повну прохідність НПВ у всіх сегментах з ламінарним кровотоком.

Однорічна виживаність пацієнтів склала 93,6%, трирічна – 67,9%, п'ятирічна – 44,9%.

Незважаючи на сучасні досягнення в онкології, єдиним радикальним методом лікування НКР, ускладненого венозною інвазією пухлинного тромбу залишається хірургічний. Оперативне лікування передбачає в переважній більшості випадків видалення нирки ураженої пухлиною та виконання судинного етапу, який може бути відмінним у кожній конкретній ситуації. Тромбектомія флотуючого тромбу НПВ I-II рівнів не представляє собою значних труднощів і за умов ретельної мобілізації уражених сегментів НПВ та васкулярної ізоляції тромбу легко може бути виконана хірургом, який володіє досвідом судинної хірургії. Видалення флотуючих тромбів III–IV рівнів це вже не така рутинна процедура, адже вимагає застосування методів мобілізації печінки, перетискання гепатодуоденальної зв'язки та проникнення в грудну порожнину, а іноді застосування циркуляторної підтримки. Інший, ще вищий щабель складності хірургії пухлинних венозних тромбів представляє собою оперативне лікування інвазивних венозних тромбів, які при поширенні по просвіту НПВ формують різні за протяжністю та просторістю ділянки проростання тромбу у стінку вени. Радикалізм хірургічного лікування у даній ситуації передбачає виконання різних варіантів резекції і протезування НПВ. У всіх інших випадках лікування носить не радикальний характер.

Інвазія пухлинного тромбу у стінку вени спостерігається майже у 25,0% пацієнтів із НКР, ускладненим пухлинним венозним тромбозом [2]. Це вказує на те, що у кожного четвертого хворого виникає необхідність виконання більш складного за обсягом хірургічного втручання на НПВ до якого має бути практично підготовлений хірург. Відсутність чіткого алгоритму дій при протяжній інвазії пухлинного венозного тромбу вочевидь зумовлена недостатнім практичним досвідом клінік. Це можна пояснити тим, що зазвичай вростання пухлинного тромбу у НПВ відбувається на обмеженій ділянці і лише у незначної частини пацієнтів спостерігається протяжна венозна інвазія [4]. Проте це дані опубліковані близько 15 років тому. Сьогодні, коли хірургія пухлинних венозних тромбів набула активного розквіту ці дані дещо змінилися. Так, на основі 22-річного досвіду лікування хворих на рак нирки у Національному медично-

му дослідницькому центрі ім. Н.Н. Блохина було показано, що протяжне, просторе вростання пухлинного тромбу у стінку НПВ мало місце у 1,4% серед усіх пацієнтів з раком нирки, і в 13,7% хворих у селективній групі з пухлинним венозним тромбозом [5]. Наші власні дані, які були опубліковані нещодавно, демонструють, що у 53,1% пацієнтів з НКР, ускладненим пухлинним венозним тромбозом були виявлені різні за площею та інтенсивністю контакту ділянки інвазії пухлинного тромбу у стінку ниркової чи нижньої порожнистої вен [6]. У випадку інвазії тромбу у стінку ниркової вени необхідно виконувати пригирлову резекцію ниркової вени, що є надзвичайно актуальним при лівобічному пухлинному венозному тромбозі, адже ділянка інвазії може поширюватись до межі гирла ниркової вени. Тому при лівобічному пухлинному тромбозі нульового рівня ми розпочинаємо операцію з правих відділів черевної порожнини і мобілізації НПВ та ниркових вен. Слід зауважити, що у попередній і теперішній роботі ми акцентуємо увагу і виокремлюємо групу пацієнтів з інвазією пухлинного тромбу у стінку ниркової вени. На нашу думку це має важливе прогностичне значення так як вказує на поширення процесу і можливу схильність до ранньої метастатичної хвороби, що вимагає проведення більш ретельного скринінгу хворих у післяопераційному періоді. Окрім того, має бути тісна співпраця з патоморфологом, де потрібно звертати його увагу на ретельне дослідження ниркової вени з тромбом.

Зазвичай ділянка інвазії стінки НПВ є продовженням інвазії ниркової вени, що характеризується залученням у процес ділянки гирла ниркової вени. У зв'язку з цим резекцію НПВ необхідно починати з інтерренального сегменту з ділянки гирла правої або лівої ниркової вени в залежності від боку ураження. У наступному, розтин НПВ можна продовжувати у краніальному чи каудальному напрямку і при цьому весь час необхідно контролювати вільний край вени по довжині протяжності інвазії тромбу. При досягненні кінцевої точки фіксації тромбу можна переходити до ревізії НПВ та визначення лінії резекції задньої стінки НПВ. У випадку ураження понад 50% довжини окружності, або циркулярному – варіантом вибору залишається циркулярна резекція та протезування НПВ.

Висновки

1. Пригирлова резекція ниркової вени є обов'язковою опцією радикального хірургічного лікування НКР з пухлинним венозним тромбозом нульового рівня.

2. При обсязі пухлинної інвазії тромбу менше 25% довжини окружності НПВ необхідно виконувати резекцію НПВ з ушиванням каватомного дефекту.

3. При обсязі пухлинної інвазії тромбу, що займає 50% довжини окружності НПВ після резекції НПВ необхідно застосовувати ушивання синтетичної алозаплати для відновлення циліндричної форми НПВ та нормального ламінарного кровотоку.

4. При просторій масивній інвазії стінки НПВ з ураженням понад 50% довжини її окружності необхідно виконувати циркулярну резекцію та протезування НПВ для відновлення нормального ламінарного кровотоку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C., Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *B. J. U. International.* 2004 Jul;94(1):33-41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x. PMID:15217427
2. Rabbani F., Hakimian P., Reuter V.E., Simmons R., Russo P. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J. Urol*; 2004 Mar 1;171(3):1057-61. DOI: 10.1097/01.ju.0000112885.66352.e2 PMID:14767270
3. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Бегалиев А.К., Феоктистов П.И., Кузнецов К.П. et al. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены. *Онкоурология.* 2017; 13 (1):27-36. Доступно: https://doi. org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36
4. Ciancio G., Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus. *B. J. U. Int.* 2005;96(6): 815-8. Available from: https://doi. org/10.1111/j.1464-410X.2005.05719.x. PMID:16153208
5. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Черняев А.В., Климов А.В. и др. Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым тромбозом.

Онкоурология. 2018;14(2):15-25. Доступно: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-15-25

6. Бойко С.Ш.С., Русин В.І, Бойко С.О., Русин В.В. Об'єм хірургічного втручання при раку нирки, ускладненому інвазією пухлинного тромбу в стінку вени. *Клінічна хірургія.* 2021; 88(5-6):28-35. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.5-6.28

REFERENCES

1. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C., Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU international.* 2004 Jul;94(1):33-41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x. PMID:15217427
2. Rabbani F., Hakimian P., Reuter V.E., Simmons R., Russo P. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *The Journal of urology.* 2004 Mar 1;171(3):1057-61. DOI: 10.1097/01.ju.0000112885.66352.e2 PMID:14767270
3. Davydov M.I., Matveyev V.B., Volkova M.I., Begaliyev A.K., Feoktistov P.I., Kuznetsov K.P. et al. Khirurgicheskoye lecheniye bol'nykh rakom pochki s massivnoy opukholevoy invaziyey nizhney poloy veny. [Surgical treatment of renal cell carcinoma with advanced tumor invasion of the inferior vena cava]. *Oncourology*. 2017;13(1):27-36 [in Russian]. Available from: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-360
4. Ciancio G., & Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus. *BJU international.* 2005; 96(6): 815-8. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05719.x. PMID:16153208
5. Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M., Chernyaev A.V., Klimov A.V. et al. Rezekcziya nizhnej poloj veny u bol`nykh rakom pochki s massivnym opukholevym venoznym trombozom. [Resection of the inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma with bulky tumor venous thrombosis]. *Oncourology*. 2018;14(2):15-25 [in Russian]. Available from: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-15-25
6. Boiko S.Sh.S., Rusyn V.I., Boiko S.O. & Rusyn V.V. (2021). Obiem khirurhichnoho vtruchannia pry raku nyrky, uskladnenomu invaziieiu pukhlynnoho trombu v stinku veny. [Volume of surgical intervention in renal cancer, complicated by invasion of tumoral thrombus into venous wall]. *Klinichna khirurhiia.* Clinical surgery. 2021;88(5-6):28-35. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.5-6.28

Отримано 22.02.2022 р.

УДК 616.64:616.9-002.828:582.282.23-085
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.23-30

BASIS FOR EMERGENCE OF SEBORRHEIC DERMATITIS

Vysochanska Vlasta, Koval Galina

Uzhhorod National University. Medical Faculty. Microbiology, virology, epidemiology department with the course of infectious disease.

Abstract. *Introduction.* Seborrheic dermatitis (SD) is commonly associated with presence of *Malassezia* fungi. As a part of microbiome *M. restricta*, *M. furfur*, *M. globosa* protects us from pathogenic bacteria and UV-light and can be found at any skin zone of our body, except palms and feet. Hyperproduction of sebum, inflammation, and itching as symptoms of SD also are caused by many diseases related with endocrine, neuro-, immune, and psychological disorders. It is impossible to unambiguously identify the cause of inflammation of the skin in areas of large accumulation of sebaceous glands. Therefore, current treatment of patients with seborrheic dermatitis requires a personalized and predictive approach including skin phenotype, somatic and mental comorbid disease.

Objective: to determine the factors that create the prerequisites for the development of dermatitis and overgrowth of Malassezia spp.

Materials and methods: Articles from Wiley online library, Cochrane library, Medline were analyzed**.**

Conclusions: SD should be considered as an early manifestation or visible symptom of somatic or mental illnesses. *Malassezia* colonization in sebaceous areas is an outcome, not a cause of SD.

Key words: *Malassezia spp.,* seborrheic dermatitis, sebaceous gland.

Передумови для виникнення себорейного дерматиту

Височанська В.В., Коваль Г.М.

Резюме. *Вступ*. Себорейний дерматит (СД) часто асоціюють із присутністю на шкірі гибів роду *Malassezia.* Будучи частиною мікробіому *M. restricta*, *M. furfur*, *M. globosa* захищають від впливу УФ випромінювання та патогенних бактерій і колонізують практично всі ділянки шкіри, крім долонь та стоп. Надмірна секреція шкірного сала, запалення та свербіж, які прийнято вважати основними симптомами СД, частіше за все спричинені нейро-, ендокринними, імунними та психічними розладами. Неможливо точно встановити причину запалення шкіри у ділянках з великою кількістю сальних залоз. Тому сучасне лікування пацієнтів із себорейним дерматитом повинно мати персоналізований і предиктивний підхід і враховувати фенотип шкіри, соматичні та психічні коморбідні розлади.

Метою дослідження було встановити фактори, які створюють передумови для виникнення себорейного дерматиту та надмірного росту *Malassezia spp.*

Матеріали та методи: аналіз оригінальних досліджень із бібліотек Wiley online library, Cochrane library, Medline.

Висновки. Себорейний дерматит варто розглядати як прояви маніфестації чи єдині видимі симптоми деяких соматичних та психічних захворювань. Колонізація запалених ділянок шкіри грибами *Malassezia spp.* є наслідком адаптації гриба до нових умов існування, а не причиною виникнення себорейного дерматита.

Ключові слова: *Malassezia spp., себорейний дерматит, сальна залоза.*

Introduction

It is believed that seborrheic dermatitis is often caused by fungi of the genus Malassezia. The main approach in SD therapy are drugs with antifungal activity: azoles, hydroxypyridones, allylamines, selenium and pyrithione of zinc, carbonic anhydrases[1]. But why corticosteroids[1], calcineurin inhibitors[2], cancer drugs[3], statins[4] help? In our opinion, Malassezia actively colonizes those areas of the skin where the environment is most favorable. And the basis for emergences of seborrheic dermatitis is the excessive production of sebum and required ph. Therefore, for good control of symptoms, it is necessary to treat the cause, not to eliminate the fungus.

Main reason of skin inflammation, desquamation and pruritus is based on idea of pathological activity of saprophytic fungi of the genus *Malassezia* (formerly known as *Pityrosporum*)[5] such as

Malassezia restrica[6], *M. furfur*[7], *M. globosa*[8]. It is believed that *Malassezia spp.*:

- enhance the inflammatory response by inducing the synthesis of IL-1β, IL-ra to IL-1alpha, IL-8, but inhibit the synthesis of cytokines by keratinocytes,[9]
- synthesize metabolites that, acting on aryl-hydrocarbon receptors (Ah-receptors), impede the maturation of dendritic cells,[10]
- cause apoptosis of keratinocytes,[11]
- violate skin homeostasis,[12]
- are associated with Paget's disease[13] and carcinogenesis.[14]
- is capable of biofilm formation[15] and symbiosis with *Staphylococcus aureus*[16] and *Bacillus spp.*[17]

Malassezia have genes encoding secreted hydrolases (e.g., lipases, phospholipases, aspartyl proteases, and acid sphingomyelinases), but do not possess genes for fatty acid synthase [18]. Therefore, they are limited by their inability to synthesize lipids and are forced to survive in an environment with many sebaceous glands. *Malassezia need both saturated (palmitic acid (PA)* and unsaturated acids (oleic acid (OA) to eat and live. PA and OA have fungicidal[19] *and fungistatic effect*[20] on *M. furfur*, and on *M. sympodialis at the same time. We might assume that skin fatty metabolism and Malassezia* colonization is a self-regulated system. Plus, not eaten oleic acid causes declension of epidermal differentiation, barrier defects and disorders of skin metabolism[21] and protein metabolites of Malassezia protect from UV light.[22] So is there a real need to get rid of fungus?

Oily and dry skin has always been associated with SD. This may indicate increased activity of the sebaceous glands and impaired function of the epidermal barrier. Instead, the decrease in lipid synthesis of sebocytes protects the epidermis from morphological changes caused by *Malassezia* and reduces dandruff. However, the role of sebum in the pathogenesis of SD remains controversial, since hyperactivity does not always cause dermatitis, and patients with SD may not have oily skin[23]. Some authors even suggest using "dermatitis of the sebaceous areas" than "seborrheic dermatitis" as a more precise term[24].

The aim of the study

The aim of our study was to determine the factors that create the prerequisites for the development of dermatitis and overgrowth of Malassezia spp.

Materials and methods

Articles from Wiley online library, Cochrane library, Medline were analyzed**.**

Results

1. Features of the sebaceous glands.

The holocrine type of sebaceous gland secretion (SG) is characterized by the fact that the glandular cell fills with fat and dies. The secret has been excreted on the surface of the epithelium near the hair follicles. Most SGs are focused on the face (especially the T-zone), the back, and the chest. Sebum acts as a delivery system for antimicrobial lipids, antioxidants, pheromone generation. It also serves as a substrate for bacterial and yeast growth[25].

2. There are numerous studies describing various forms of regulation of the sebaceous glands[26-29] and their effect on *Malassezia spp.* Let us look at some of them.

2.1 Endocrine regulation.

The hypothalamic-pituitary-adrenal system or axis (HPA) involves several neuro- and steroid hormones. Corticotropin-releasing factor or corticoliberin stimulates the release of adrenocorticotropic hormone (ACTH). HPA has shared receptors with the melanocortin system that regulate pigmentation and homeostasis. In addition to systemic regulation, the skin itself synthesizes some components of the HPA axis[30]. Therefore, it can be assumed that the sebaceous glands are regulated not only by systemic but also by autocrine impact of the skin.

Corticotropin acts directly on sebocytes. The introduction of ACTH to rats leads to enlargement of the sebaceous glands and intensification of their secretion. Interestingly, this effect is evident even in rats with removed adrenals. Therefore, ACTH can stimulate the sebaceous glands regardless of central regulation. In addition, ACTH is independent of the presence testicles and has no synergistic effect with testosterone. Alpha melanocyte stimulating hormone (α-MSG) also independently stimulates sebum secretion but exhibits a synergistic effect when is used with testosterone[31].

Prolactin is a pituitary neurohormone that regulates lactation and is dependent on the menstrual cycle. High levels of prolactin during pregnancy are reduced by childbirth but may be stimulated by breastfeeding. Interestingly, such hormone vacillations correlate with sebaceous gland secretion. It is believed that mom's aroma controls the behavior and reflexes of the baby[32].

Increased secretion is explained by the presence of prolactin receptors on sebocytes[33].

Abnormally high levels of prolactin can be observed in Parkinson's disease (PD) as well as excessive sebum production. Parkinson is a disease of dopaminergic neurons with dopamine deficiency. Seborrhea and hyperprolactinemia can be treated by restoring normal levels of dopamine through the administration of L-DOPA or using dopaminergic agonists[34].

Phenylketonuria (PKU) is another hypodopaminergic condition characterized by hyperprolactinemia and seborrhea and might be treated with L-DOPA[35].

Glucocorticoids enhance hair growth, stimulate sebocyte maturation and cause skin atrophy by acting on fibroblasts. Growth factors that exacerbate sebaceous gland diseases have a synergistic effect[36].

Growth hormone (GR) is produced mainly by somatotropic cells of the anterior pituitary gland. Acromegaly, as a manifestation of excessive GR in adulthood, is accompanied by increased sebum secretion. Conversely, GH deficiency is associated with abnormally low sebum secretion, which can be normalized after the use of substitution therapy. This conclusion was confirmed in a study demonstrating the presence of GR receptors on sebocytes[37].

Insulin-like growth factor has long been associated with weight loss diets. Low carbohydrate diets are known to have a positive effect in the treatment of acne. Hormone levels have been found to be positively correlated with sebum production[38].

Thyrotropic hormone (TTH), **triiodothyronine** (T3) and **thyroxine** (T4) are important hormones that regulate growth and development. It has been observed that hypothyroidism and thyroidectomy are associated with abnormally low sebum secretion. L-thyroxine replacement therapy partially normalizes the function of the glands, and thyrotoxicosis (hyperthyroidism) increases it excessively[39]. It tends to think that thyroid hormones act independently of androgens. TTH and T4 enhance the activity sebaceous glands even in castrated animals, and additional stimulation with testosterone does not produce a synergistic effect. TTH stimulation of animals with thyroid resection does not affect the sebaceous glands, which confirms the need in thyroid hormones. SG hyperstimulation is possible due to the presence of specific T3 receptors on their surface[40].

Androgens such as dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione (A-dione) and testosterone stimulate sebum secretion in humans and increase gland size. The action of the active forms of androgens is mediated by their binding to nuclear androgen receptors. The absence of functional androgen receptors, for example, in general androgen insensitivity syndrome, impedes the action of androgens on skin appendages[41].

Therefore, skin synthesis and degradation of active androgens are noteworthy. It is known that precursors of active forms in tissues, such as DHEA DHEA and A-dione, are mainly synthesized by the glands, and testosterone and 5α-dihydrotestosterone (5α-DHT) in women are synthesized on the periphery. Androgens alone cannot affect sebocyte differentiation. They are activated by peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs) ligands. Combining local hyperproduction of active androgens or an increase in blood 5α-DHT levels at normal levels of DHEA, A-dione, and testosterone may be the cause of sebum hyperproduction[42].

Estrogen β-receptors are present in keratocytes, melanocytes, fibroblasts and sebocytes, α-receptors have been found only in sebocytes in vitro. Estrogens reduce the activity of the sebaceous glands and are direct testosterone anagonists[43].

2.2. Neuropeptide regulation.

Nerve fibers due to release neuropeptides and neurotransmitters control epidermal proliferation, apoptosis, wound healing, inflammation, and melanogenesis. Eccrine glands and hair follicles are surrounded by a thick net of nerve endings. The presence of direct innervation of the sebaceous glands is noticeable in patients with partial paralysis of the face. The plegic side has increased sebum secretion and is more prone to acne[44]. The opposite effect is achieved by using topical antimuscarinic agents and botulinum toxin-A (Botox), which is used to reduce acne and sebum in humans[45]. Unfortunately, no study can accurately demonstrate the size and localization of nerve fibers that directly innervate the sebaceous glands. The possibility of indirect effects on the sebaceous glands by innervation of their ancestors near the hair follicles (HF) is considered. HF have a vast neural network that consists of a cluster of perifollicular and longitudinal nerve endings. The number of nerve fibers near the HF is demonstrated by the dependence of the allocation of fat on the hair growth cycle[46].

Acetylcholine directly affects the expression of cholinergic receptors in SG by stimulating muscarinic m2AChR and nicotinic receptors nAChRα7, nAChRα10 and nAChRβ4[47]. The increased sebum production on the face is observed after the application of acetylcholine and is directly proportional to the dose. Stimulation by non-neural sources of acetylcholine in the skin also should not be denied[48].

Adrenaline, as the major neurotransmitter of the sympathetic nervous system, does not affect the level of sebum secretion, which has been demonstrated by β-receptors blockade with Propranolol. And the sebaceous glands have neither β1- nor β2-adrenergic receptors[49].

Substance P (CP) is a neuropeptide of the tachykinin genius that modulates nociception, inflammation, and vasodilatation. CP-sensitive connective tissue fibers were found around the sebaceous glands, but only in patients with acne. Mice treated with CP developed expanded sebaceous glands and increased fat production. In humans it has also caused an increase of the level of interleukins and tumor necrosis factor. The inflammatory reaction disappeared with the introduction of dexamethasone. However, proven involvement of CP in the pathogenesis of inflammation is only available in patients with acne[50].

Neutrophins are proteins that regulate axonal growth and trophic supply of neurons. The sebaceous glands have receptors for neurotrophin -3 and nerve growth factor (NGF). Stress and inflammatory skin diseases induce NGF synthesis as opposed to healthy skin patients. Nevertheless, the role of neurotrophins in the regulation of skin fat production remains unknown but suggests the existence of a paracrine or autocrine mechanism of neurotrophin regulation of sebocytes[51]. An alternative version is an indirect action of neurotrophins by stimulating the growth of nerve fibers around the sebaceous cells of the progenitors of SG. In the experiment on skin, denervation led only to a slight decrease of hair growth, which may be an evidence of autocrine regulation rather than a direct enhancement of innervation[52].

Endocannabioids are unsaturated fatty acids. They are synthesized by the epithelium and modulate nociceptive and temperature sensitivity of skin nerves. Sebocytes have cannabinoid receptors and TRP channels (transient receptor potential channels). Activated endocannabinoid receptors modulate thermoregulation and enhance pain and itching sensations. Endogenous stimulation of these receptors leads to increased lipogenesis[53]. The effect of increasing endocannabinoid levels and phytocanabinoid (cannabigerol, cannabigerovarin) has been proposed as a treatment for inflammatory conditions accompanied by dry skin. In contrast to phytocannabinoids, cannabidiol, cannabichromen and cannabidivarin combine lipostatic, antiproliferative and anti-inflammatory effects and have the potential to treat acne acne[54].

Calcitonin gene-bound peptide (CGRP) is a calcitonin receptor that is also present on sebocytes[55].

2.3. Trait of the host.

Immunity, according to the literature, is a key weapon in the fight against *Malassezia* infections. Immunocompromised patients have seborrheic dermatitis much more often than healthy ones[56]. Skin affected by dermatitis is accompanied by increased immunoreactivity and high levels of IL-1α, I L-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, β-defensin, TNFα and IFNγ. Also, due to the increased degranulation of mast cells, there is a hyperproduction of histamine that accumulates in the epidermal layer. The DNA microarray test of patients with dandruff confirmed the activity of inflammatory genes and showed decreased activity of genes controlling lipid metabolism[57]. Also, mice with activated 2C T-cell receptor had severe CD4 + and CD8 + T cell lymphopenia, and subsequently spontaneously developed a seborrheic skin phenotype. Similar abnormalities have been observed in HIV-positive patients, where it is known that the prevalence of SD is extremely high[56].

The microbiome of healthy skin differs from patients with seborrheic dermatitis. SD patients are mostly colonized by *Acinetobacter spp., Staphylococcus spp.* and *Streptococcus sp*[58]. Among patients with dandruff, the most common are *Basidiomycota (Filobasidium spp.)* while among the healthy individuals *Ascomycota (Acremonium spp.)*[59]. Innate lymphoid cells (ILCs) affect commensal bacteria by modulating sebaceous gland activity in mice. Pools of ILC are found in all parts of the skin to inhibit sebocyte proliferation. In their absence, the sebaceous glands enlarge and more actively produce PA and OA. PA acid has specific anti-Gram-positive agents' activity. It is possible that with an excessive amount of substrate commensal Malassezia overgrows and triggers an inflammatory response but depresses a bacterial grows.

Skin barrier defects are associated with exacerbations of SD. Dry skin in winter and maceration most often violate skin protection. *Malassezia* modulates skin function directly through mediators or indirectly activate the immune response. It has been described that eradication of some *Malassezia spp.* makes ceramides, sphingolipids, histamine, and inflammatory markers in the skin return to norma[60].

Conclusions

The survival of *Malassezia* depends on the rate of adaptation to sweat, sebum, acidity, immune response, humidity, and environmental insolation, as well as the activity of other skin commensals - viruses, bacteria, microscopic fungi. *Malassezia* may trigger immune response but also protects our skin from UV-light, action of sebum and sweat and pathogenic bacteria. It is impossible to unambiguously identify the cause of inflammation of the skin in areas of large accumulation of sebaceous glands. Therefore, current treatment of patients with seborrheic dermatitis requires a personalized and predictive approach. Seborrheic dermatitis can be a marker of somatic diseases (see Table 1). *Malassezia* colonization in sebaceous areas is a consequence, not a cause of SD.

Table 1

Pathological conditions and disease having impact on seborrheic dermatitis

Diseases/ conditions	Sebum production	References	Article
Addison's disease	Sebum ↓	Goolamali SK (1974)	Sebum excretion and melanocyte-stimulating hormone in hypoadrenalism.
		Z Haut Geschlechtskr (1962)	Small-nodular sebaceous gland hypertrophy after cortisone treatment of Addison's disease.
Acromegaly	Sebum ↑	Resende M (2012)	Prevalence of dermatologic disorders in 15 patients with acromegaly.
		Borlu M (2012)	Acromegaly is associated with decreased skin transepidermal water loss and temperature, and increased skin pH and sebum secretion partially reversible after treatment.
Atopic dermatitis	Sebum normal or ↓ Malassezia spp. +	Agrawal K (2018)	Effects of atopic dermatitis and gender on sebum lipid mediator and fatty acid profiles.
		Ramos-E-Silva M (2018)	Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis.
Bardet-Biedl syndrome	Sebum ↑	Haws RM (2019)	Cutaneous findings in Bardet-Biedl syndrome.
Hypothyroidism	Sebum ↓	Zouboulis CC (1998)	The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne.
Hashimoto autoimmune thyroiditis	Sebum ↓	Goucha S (2002)	Association of seborrheic pemphigus and Hashimoto autoimmune thyroiditis. Apropos of a further case
Hyperhidrosis	Sebum ↑	Mozaffari AA (2009)	Localized seborrhoeic dermatitis with hyperhidrosis due to mite infestation in an Iranian cross-breed ram.
Depression	Sebum ?	Maietta G (1990)	Patients with mood depression have a high prevalence of seborrhoeic dermatitis.
Tardive dyskinesia	Sebum ↑	Reuven Sandyk (1990)	Role of androgens in tardive dyskinesia.
Schizophrenia	Sebum ↑	Vassileva S (1990)	Familial occurrence of multiple seborrheic keratoses and schizophrenia.
		George A (2018)	A perspective study of cutaneous manifestations in primary psychiatric disorders in a tertiary care hospital.

Continuation of Table

Psoriasis	Sebum ↓ Malassezia spp. norma	Takahashi H (2014)	Defective barrier function accompanied by structural changes of psoriatic stratum corneum.
		Takemoto A (2015)	Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis.
Paget's disease	Sebum ↓ Malassezia spp. +	Shamsadini S (2006)	Surrounding ipsilateral eruptive seborrheic keratosis as a warning sign of intraductal breast carcinoma and Paget's disease.
		Sato Y (2019)	Malassezia-derived aryl hydrocarbon receptor ligands enhance the CCL20/Th17/soluble CD163 pathogenic axis in extra-mammary Paget's disease.
Parkinson's Disease	Sebum ↑ Malassezia spp. +	Trivedi DK (2019)	Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum.
		Arsic Arsenijevic VS (2014)	A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of Malassezia yeasts, their different species and enzymes production.
Phenylketonuria	Sebum ↑	Burton JL (1975)	An abnormality in sebaceous function in phenylketonuria.
Pregnancy	Sebum ↑	Burton JL (1970)	Effect of pregnancy on sebum excretion.
Dyslipidemia, obesity	No impact	Betul Imamoglu (2016)	Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis.

REFERENCES

1. Cohen SR, Gordon SC, Lam AH, Rosmarin D. Recalcitrant Seborrheic Dermatitis Successfully Treated With Apremilast. J Cutan Med Surg. 2020 Jan/Feb;24(1):90-91.
2. Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. J Cutan Med Surg. 2019 Sep/Oct;23(4_suppl):27S-34S.
3. Retrosi C, Vezzoni R, Conforti C, Corneli P, Magaton-Rizzi G, Zalaudek I, Di Meo N. Targetoid erythema surrounding multiple seborrheic keratoses induced by chemotherapy with gemcitabine. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2019 Dec;28(4):185-186.
4. Sobhan M, Gholampoor G, Firozian F, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin 5% lotion and betamethasone 0.1% lotion in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019 Apr 29;12:267-275.
5. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. J Clin Investig Dermatol. 2015 Dec;3(2):10.13188/2373-1044.1000019.
6. Del Prete S, Vullo D, Ghobril C, Hitce J, Clavaud C, Marat X, et al. Cloning, Purification, and Characterization of a β-Carbonic Anhydrase from *Malassezia restricta*, an Opportunistic Pathogen Involved in Dandruff and Seborrheic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2019 May 17;20(10):2447.
7. Vest BE, Krauland K. Malassezia Furfur. 2021 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID:31971731.
8. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. Int J Dermatol. 2016 May;55(5):494-504.
9. Kistowska M, Fenini G, Jankovic D, et al. Malassezia yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signaling. Exp Dermatol. 2014 Dec; 23(12):884-9.
10. Buommino E, Baroni A, Papulino C, et al. Malassezia pachydermatis up-regulates AhR related CYP1A1 gene and epidermal barrier markers in human keratinocytes. Med Mycol. 2018; 56(8):987-993.
11. Krämer HJ, Podobinska M, Bartsch A, et al. Malassezin, a novel agonist of the aryl hydrocarbon receptor from the yeast Malassezia furfur, induces apoptosis in primary human melanocytes. Chembiochem. 2005;6(5):860-5.
12. Mexia N, Koutrakis S, He G, et al. A Biomimetic, One-Step Transformation of Simple Indolic Compounds to Malassezia-Related Alkaloids with High AhR Potency and Efficacy. Chem Res Toxicol. 2019;32(11):2238-2249.
13. Sato Y, Fujimura T, Tanita K, et al. Malassezia-derived aryl hydrocarbon receptor ligands enhance the CCL20/Th17/soluble CD163 pathogenic axis in extra-mammary Paget's disease. Exp Dermatol. 2019;28(8):933-9.

14. Gaitanis G, Velegraki A, Magiatis P, et al. Could Malassezia yeasts be implicated in skin carcinogenesis through the production of aryl-hydrocarbon receptor ligands? Med Hypotheses. 2011;77(1):47-51.
15. Ianiri G, Heitman J, Scheynius A. The Skin Commensal Yeast Malassezia globosa Thwarts Bacterial Biofilms to Benefit the Host. J Invest Dermatol. 2018;138(5):1026-9.
16. Tamer F, Yuksel ME, Sarifakioglu E, et al. Staphylococcus aureus is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis. Dermatol Pract Concept. 2018;8(2):80-4.
17. Sally G. Grimshaw, Adrian M. Smith, David S. Arnold, et al. The diversity and abundance of fungi and bacteria on the healthy and dandruff affected human scalp. PLoS One. 2019;14(12): e0225796.
18. Xu J, Saunders CW, Hu P, et al. Dandruff-associated Malassezia genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(47):18730-5.
19. Triana S, de Cock H, Ohm RA. Danies G, Wösten HAB, Restrepo S, González Barrios AF, Celis A. Lipid metabolic versatility in Malassezia spp. yeasts studied through metabolic modeling. Front. Microbiol. 2017;8:1-18.
20. Kaneko T, Makimura K, Onozaki M, Ueda K, Yamada Y, Nishiyama Y, Yamaguchi H. Vital growth factors of Malassezia species on modified CHROMagar Candida. Med. Mycol. 2005; 43:699-704.
21. Wu G, Zhao 2, Li C, et al. Genus-Wide Comparative Genomics of Malassezia Delineates Its Phylogeny, Physiology, and Niche Adaptation on Human Skin. PLoS Genet. 2015;11(11): e1005614.
22. Mayser P, Stapelkamp H, Krämer H, et al. Pityrialactone- a new fluorochrome from the tryptophan metabolism of M. alassezia furfur. Antonie Van Leeuwenhoek. 2003;84:185-191.
23. Loing E, Lamarque E, Borel M. New targets in the battle against dandruff. J Cosmet Sci. 2017 Jan/Feb;68(1):107-113.
24. Shi VY, Leo M, Hassoun L, et al. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):856-63.
25. De Luca C, Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli. Mediators Inflamm. 2010;2010:321494.
26. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva Met, et al. Seborrheic dermatitis-Looking beyond Malassezia. Exp Dermatol. 2019;28(9):991-1001.
27. Clayton RW, Langan EA, Ansell DM, et al. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. Biol Rev Camb Philos Soc. 2020.
28. Kamil Leis, Ewelina Mazur, et al. Endocrine systems of the skin. Postepy Dermatol Alergol. 2019;36(5):519-523.
29. Shi VY, Leo M, Hassoun L, et al. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):856-63.
30. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, Zbytek B, Slominski RM, Steketee JD. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2012;212:v, vii, 1-115.
31. Thody AJ, Cooper MF, Bowden PE, Meddis D, Shuster S. Effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone and testosterone on cutaneous and modified sebaceous glands in the rat. J Endocrinol. 1976 Dec;71(3):279-88.
32. Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ. Sebum excretion rates in mothers and neonates. Br J Dermatol. 2000 Jan;142(1):110-1.
33. Langan EA, Hinde E, Paus R. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? Exp Dermatol. 2018 Jul;27(7):729-736.
34. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Effect of L-dopa on the seborrhoea of Parkinsonism. Br J Dermatol. 1973 May;88(5):475-9.
35. Juhász E, Kiss E, Simonova E, Patócs A, Reismann P. Serum prolactin as a biomarker for the study of intracerebral dopamine effect in adult patients with phenylketonuria: a cross-sectional monocentric study. Eur J Med Res. 2016 May 11;21(1):22.
36. Slominski A, Wortman J, Luger T, et al. Corticotropin releasing hormone and propiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. Physiol Rev. 2000;80:979-1020.
37. Borlu M, Karaca Z, Yildiz H, Tanriverdi F, Demirel B, Elbuken G, et al. Acromegaly is associated with decreased skin transepidermal water loss and temperature, and increased skin pH and sebum secretion partially reversible after treatment. Growth Horm IGF Res. 2012 Apr;22(2):82-6.
38. Ji J, Zhang RH, Li HM, Guo Q, Zhang LL, Zhu J, Chen L. Correlations of SOX9 expression with serum IGF1 and inflammatory cytokines IL-1α and IL-6 in skin lesions of patients with acne. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 May;22(9):2549-55.

39. Ahsan MK, Urano Y, Kato S, Oura H, Arase S. Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. J Med Invest. 1998 Feb;44(3-4):179-84.
40. Bodó E, Kromminga A, Bíró T, Borbíró I, Gáspár E, Zmijewski MA, et al. Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. J Invest Dermatol. 2009 May;129(5):1126-39.
41. İslamoğlu ZGK. Second-to-fourth digit ratio and seborrheic dermatitis in males: a cross-sectional study. An Bras Dermatol. 2019 Jul 29;94(3):327-30.
42. Imperato-Mcginley, J. Zhu Yuan-Shan. Androgen and male physiology the syndrome of 5α-reductase-2 deficiency. Molecular and Cellular Endocrinology. 2002;198:50-59.
43. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. Exp Dermatol. 2003 Apr;12(2):181-90.
44. Sudy E, Urbina F. Unilateral acne after facial palsy. An Bras Dermatol. 2018 Jun;93(3):441-442.
45. Min P, Xi W, Grassetti L, Trisliana Perdanasari A, Torresetti M, Feng S, et al. Sebum Production Alteration after Botulinum Toxin Type A Injections for the Treatment of Forehead Rhytides: A Prospective Randomized Double-Blind Dose-Comparative Clinical Investigation. Aesthet Surg J. 2015 Jul;35(5):600-10.
46. Füllgrabe A, Joost S, Are A, Jacob T, Sivan U, Haegebarth A, et al. Dynamics of Lgr6^{+} Progenitor Cells in the Hair Follicle, Sebaceous Gland, and Interfollicular Epidermis. Stem Cell Reports. 2015 Nov 10;5(5):843-855.
47. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. Horm Metab Res. 2007 Feb;39(2):125-35.
48. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. Horm Metab Res. 2007 Feb;39(2):125-35.
49. Steinkraus V, Mak JC, Pichlmeier U, Mensing H, Ring J, Barnes PJ. Autoradiographic mapping of beta-adrenoceptors in human skin. Arch Dermatol Res. 1996 Aug;288(9):549-53.
50. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ, Kim DW. Influence of substance-P on cultured sebocytes. Arch Dermatol Res. 2008 Jul;300(6):311-6.
51. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. Exp Dermatol. 2002 Jun;11(3):241-7.
52. Adly MA, Assaf HA, Hussein MR. Expression pattern of p75 neurotrophin receptor protein in human scalp skin and hair follicles: Hair cycle-dependent expression. J Am Acad Dermatol. 2009 Jan;60(1):99-109.
53. Dobrosi N, Tóth BI, Nagy G, Dózsa A, Géczy T, Nagy L, et al. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. FASEB J. 2008 Oct;22(10):3685-95.
54. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllõsi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. J Clin Invest. 2014 Sep;124(9):3713-24.
55. Böhm M, Schiller M, Ständer S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T, et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. J Invest Dermatol. 2002 Mar;118(3):533-9.
56. Moreno-Coutiño G, Sánchez-Cárdenas CD, Bello-Hernández Y, et al. Isolation of Malassezia spp. in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. An Bras Dermatol. 2019;94(5):527-531.
57. Trznadel-Grodzka E, Błaszkowski M, Rotsztejn H. Investigations of seborrheic dermatitis. Part I. The role of selected cytokines in the pathogenesis of seborrheic dermatitis. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2012;66:843-847.
58. Tanaka A, Cho O, Saito C, et al. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. Microbiol Immunol. 2016; 60(8):521-6.
59. Park HK, Ha MH, Park SG, et al. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps. PLoS One. 2012;7(2):e32847.
60. Grice EA, Dawson TL Jr. Host-microbe interactions: Malassezia and human skin. Curr Opin Microbiol. 2017;40:81-87.

Отримано 25.02.2022 р.

УДК 616.248 – 053.2 + 615.835
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.31-35

ВПЛИВ СПЕЛЕОТЕРАПІЇ НА СТАН РЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Білак В. М., Симулик В. Д.

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з курсом дитячих інфекцій, м. Ужгород

Резюме. *Вступ*. Діагностика та корекція реактивності бронхів може сприяти зменшенню частоти загострень бронхіальної астми (БА) та покращенню контролю над хворобою. Формування реактивності бронхів під впливом під впливом спелеотерапії має як науковий, так і практичний інтерес. *Мета дослідження* – визначити вплив спелеотерапії на реактивність у дітей з різною тяжкістю перебігу бронхіальної астми. *Матеріали та методи.* Обстежено 40 дітей 6–15 років, з них 20 – з легким перебігом хвороби, 20 – середньої тяжкості, діти знаходились в міжрецидивному періоді. Визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД) з проведенням фармако-функціонального тесту (ФФТ) із сальбутамолом проводили в динаміці спостереження до і після лікування та порівнювали з показниками 40 здорових дітей. Спелеотерапію проводили на базі дитячого відділення Української алергологічної лікарні сел. Солотвино. *Результати досліджень*. Установлено зниження підвищеного тонусу бронхів і відновлення бронхіальної прохідності на всіх рівнях бронхів у всіх хворих з легким перебігом хвороби й часткове зниження гіперреактивності бронхів із покращенням бронхіальної прохідності у дітей з середньотяжким перебігом бронхіальної астми під впливом спелеотерапії. *Висновки*. У міжрецидивному періоді бронхіальної астми у 35% дітей зберігається підвищений тонус бронхів, що супроводжується зниженням бронхіальної прохідності, яка є більш вираженою у дітей з середньотяжким персистуючим перебігом захворювання на рівні дрібних бронхів.

Спелеотерапія приводить до нормалізації порушеного тонусу бронхів при легкому перебігу БА у всіх випадках та його покращення у 90% дітей з середньотяжким перебігом захворювання.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, тонус бронхів, спелеотерапія.

Тне influence of speleotherapy on bronchi tonus of childrens suffering from bronchial asthma

Bilak V.M., Symulyk V.D.

Abstract. *Introduction*. Diagnosis and correction of bronchial reactivity can help reduce the incidence of exacerbations of bronchial asthma and improve disease control. The formation of bronchial reactivity under the influence of speleotherapy is of both scientific and practical interest. *Aim* of the study was to determine the effect of speleotherapy on reactivity in children with varying severity of bronchial asthma. *Materials and methods.* 40 children aged 6–15 years were examined, 20 of them - with a mild course of the disease, 20 – moderate, children were in the intercurrent period. Determination of the function of external respiration with the pharmaco-functional test with salbutamol was performed in the dynamics of observation before and after treatment and compared with 40 healthy children. Speleotherapy was conducted on the basis of the children's department of the Ukrainian Allergological Hospital in the village Solotvino. *Results*. Reduction of increased bronchial tone and restoration of bronchial patency at all levels of bronchi in all patients with mild disease and partial reduction of bronchial hyperreactivity with improved bronchial patency in children with moderate bronchial asthma under the influence of speleotherapy. *Conclusions.* In the interrecurrent period of bronchial asthma, 35% of children retain increased bronchial tone, accompanied by a decrease in bronchial patency, which is more pronounced in children with moderate persistent disease at the level of small bronchi.

Speleotherapy leads to the normalization of impaired bronchial tone in mild asthma in all cases and its improvement in 90% of children with moderate disease.

Key words: children, bronchial asthma, bronchi tonus, speleotherapy.

Вступ

Підвищена реактивність бронхів можна вважати провідною ознакою бронхіальної астми (БА) та важливим механізмом розвитку захворювання, що корелює з важкістю хвороби. Гіперреактивність бронхів проявляється бронхообструкцією – посиленою секрецією слизу, набряком слизової оболонки бронхів, спазмом гладких м’язів бронхів бронхіального дерева [1, 2, 3, 4]. Обструкція дрібних бронхів може вважатися ранньою ознакою гіперреактивності бронхів і покращення FVC, $FEV_{1.0}$ на 10–12 %, а FEF_{75} на 15% після інгаляції бронхолітика бета -2 агоніста сальбутамола підтверджує це [1, 2, 4, 5] . Відповідна діагностика та корекція реактивності бронхів може сприяти змен-

шенню частоти загострень бронхіальної астми та покращенню контролю над хворобою. В досліджуваній літературі є праці присвячені вивченню позитивного впливу спелеотерапії на перебіг захворювання у дорослих та дітей [6, 7, 8], що ж торкається формування реактивності бронхів під впливом спелеотерапії у дітей, то ці роботи одиничні [9, 10], що і дало можливість сформулювати відповідну мету роботи.

Мета дослідження

Визначити вплив спелеотерапії на реактивність бронхів у дітей з різною тяжкістю перебігу бронхіальної астми.

Матеріали та методи

Обстежено 40 дітей 6-15 років, хворих бронхіальною астмою, з них 20 – з легким перебігом хвороби, 20 – середньої тяжкості, діти знаходилось в міжрецидивному періоді захворювання. Тривалість хвороби складала 4,9±1,9 року. Хлопчиків було 29, дівчаток 11. Всі діти були із групи частково контрольованої БА.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили дітям у ранкові години на комп'ютерному спірографі «Pneumoscreen II» фірми «Jaeger» (Німеччина). Всі діти дотримувалися вимог: за 2 години до проведення тесту виключалося фізичне навантаження, контакт з різкими запахами (парфуми, побутова хімія тощо). Напередодні дослідження відмінялися препарати базисної терапії (останній прийом щонайменше за 12 годин до дослідження) і препарати з бронходилятуючою дією – бета-2-агоністи короткої дії для інгаляційного введення – за 6-8 годин до дослідження, бета-2-агоністи тривалої дії для інгаляційного введення – щонайменше за 12 годин. Обстеження проводилося натщесерце або після легкого сніданку та 15–20 хвилинного відпочинку перед спірографією. Дослідження проводилося в положенні хворого сидячи, висота ротової трубки й висота сидіння регулювалися так, щоб обстежуваному не доводилося нахиляти голову чи тулуб. Перед кожним дослідженням дитину детально інструктували, а також демонстрували процедуру виконання дихальних маневрів. Отримані абсолютні значення показників оцінювали у відсотковому співвідношенні до належних значень. Для кожного пацієнта величина індивідуальної норми розраховувалася з урахуванням віку, статі, зросту, умов проведення дослідження: температури, вологості, атмосферного тиску. Для визначення ступеня порушення бронхіальної прохідності користувались даними Ширяевої І.С. зі співавт. (1997 р.) Оцінювали наступні показники ФЗД: форсована життєва ємкість легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 секунду ($FEV_{1.0}$), пікова швидкість видиху (PEF), максимальні об'ємні швидкості на рівні 25, 50 і 70 % (FEF_{25}, FEF_{50}, FEF_{75}) FVC. Далі виконували бронходилятаційну пробу. Для виконання тесту використовували бета 2-агоніст короткої дії (сальбутамол) у дозі 200 мкг у дітей до 12 років та 400 мкг у дітей старше 12 років. Для виявлення порушень реактивності бронхів застосовували фрмакофункціональний тест (ФФТ) з сальбутамолом. Бронхоспазм, що характеризує підвищений тонус бронхів, визначався як приріст показників кривої потік – об'єм через 20 хвилин після інгаляції. Тест вважався позитивним, якщо сума приросту швидкісних показників на рівні центральних (FEF_{25}), середніх (FEF_{50}) і дрібних бронхів (FEF_{75}) перевищувала рівень відтворюваності результату, який складає для цих показників 37%. Визначення ФЗД з проведенням ФФТ проводили в динаміці спостереження до і після лікування та порівнювали з показниками 40 здорових дітей. Спелеотерапію проводили на базі дитячого відділення Української алергологічної лікарні сел. Солотвино.

Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм «Exel» з вираховуванням середніх величин показників (М), стандартної похибки (м). Вірогідність розбіжностей середніх величин (р) визначали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати досліджень

До лікування прихований бронхоспазм, що характеризує підвищений тонус бронхів, спостерігався у 14(35%) дітей. Знижена бронхіальна прохідність після інгаляції сальбутамола залишалась на рівні центральних бронхів у 25% дітей, на рівні середніх та дрібних бронхів у 40% та 43% хворих порівняно з показником контрольної групи практично здорових дітей. Отримані дані свідчать про підвищений тонус переважно дрібних бронхів де він зустрічається в 1,7 разу частіше ($p<0,05$) ніж на рівні центральних бронхів.

Вивчення порушеного тонусу бронхів у дітей залежно від тяжкості перебігу БА виявило, що у хворих з легким перебігом захворювання, що поступили на лікування в спелеолікарню він спостерігався у 5(25%) хворих. У дітей із середньою тяжкістю захво-

рювання порушення тонусу бронхів простежувалося у кожного другого хворого і траплялося в 2,1 разу частіше порівняно з легким перебігом захворювання. Повітрепровідність на всіх рівнях бронхів була знижена порівняно з дітьми, що мали легкий перебіг хвороби. Найбільш виразно був знижений швидкісний показник на рівні дрібних бронхів (FEF_{75}) у 13(65%) дітей до 55,9±2,74 (p<0,05) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники бронхіальної прохідності при проведенні проби з сальбутамолом при різній тяжкості перебігу БА у дітей

Показники ФЗД	Здорові діти N = 40	Легкий перебіг БА N = 20	Середньотяжкий перебіг БА N = 20	P
FVC	108,8±1,33	104,6±1,48	96,5±1,31	P1>0,05 P2<0,01 P3<0,05
$FEV_{1.0}$	107,1±1,22	102,2±1,59	82,2±1,73	P1>0,05 P2<0,001 P3<0,05
FEF_{25}	96,2±1,26	92,8±1,42	72,6±1,56	P1>0,05 P2<0,001 P3<0,05
FEF_{50}	93,8±2,10	87,8±1,60	60,1±1,69	P1<0,05 P2<0,001 P3<0,01
FEF_{75}	92,1±2,15	81,8±1,76	55,9±2,74	P1<0,05 P2<0,001 P3<0,001

P1 – Здорові - хворі з легким перебігом БА.
P2 – Здорові – хворі з середньотяжким перебігом БА.
P3 – Хворі з легким перебігом БА – хворі з середньотяжким перебігом БА.

Після проведеного лікування в умовах спелеотерапії у дітей з легким перебігом захворювання підвищений тонус бронхів знижувався в 2,8 разу і залишався у одного хворого. Спелеотерапія сприяла достовірному зростанню показників на рівні центральних бронхів на 8,5–8,3% (p<0,01), що супроводжувалось нормалізацією у всіх хворих з легким перебігом прохідності великих бронхів. На рівні середніх та дрібних бронхів бронхіальна прохідність нормалізувалась у 90%, що супроводжувалось достовірною динамікою покращення показника FEF_{50} в 1,3 разу (p<0,05) і тенденцією до покращення показника FEF_{75}.

У дітей з середньотяжким перебігом БА після проведення курсу спелеотерапії підвищений тонус бронхів знижувався в 3,4 разу (p<0,01) і виявлявся у 2(10%) хворих. Серед хворих з середньотяжким перебігом БА нормалізація прохідності великих бронхів спостерігалась у 72% дітей, на рівні середніх бронхів у 69%, дрібних бронхів – 55% випадків. Показники бронхіальної прохідності на рівні центральних і середніх бронхів зростали відповідно на 10 і 11% і знаходились на нижній межі норми. Показник FEF_{75}, що характеризує бронхіальну прохідність на рівні дрібних бронхів, зростав лише на 3% і не досягав референтного показника групи здорових дітей.

Таблиця 2

Показники бронхіальної прохідності при проведенні проби з сальбутамолом з різною важкістю перебігу БА в динаміці лікування

Показники ФЗД	Здорові діти	Легкий перебіг	Середньо тяжкий перебіг	P
FVC	108,8±1,33	114,5±1,79	106,9±1,85	P1<0,05 P2>0,05 P3<0,05
$FEV_{1.0}$	107,1±1,22	109,8±1,58	104,1±1,65	P1>0,05 P2>0,05 P3> 0,01

Продовження табл. 2

FEF_{25}	96,2±1,26	97,4±1,79	94,9±1,85	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
FEF_{50}	93,8±2,10	98,8±1,66	82,3±2,12	P1>0,05 P2<0,05 P3<0,01
FEF_{75}	92,1±2,15	94,5±2,15	86,8±3,29	P1>0,05 P2>0,05 P3<0,05

P1 – Здорові – хворі з легким перебігом БА.

P2 – Здорові – хворі з середньотяжким перебігом БА .

P3 – хворі з легким перебігом БА – хворі з середньотяжким перебігом БА.

Після проведеного лікування в умовах спелеотерапії у дітей з легким перебігом захворювання підвищений тонус бронхів зникав у всіх хворих. Лікування сприяло достовірному зростанню показників бронхіальної прохідності на всіх рівнях бронхів на 10–13% (p<0,05).

У дітей з середньотяжким перебігом БА після проведення курсу лікування підвищений тонус бронхів знижувався в 4 рази у 90% хворих. Серед хворих з середньотяжким перебігом БА нормалізація прохідності великих бронхів спостерігалась у всіх випадках, на рівні середніх та дрібних бронхів – 90% випадків. Показники бронхіальної прохідності на рівні центральних бронхів зросли на 17% (p<0,05) та на 22% на рівні середніх бронхів (p<0,001). Показник FEF_{75}, що характеризує бронхіальну прохідність на рівні дрібних бронхів, зростав найбільш виразно на 29,9% (p<0,001) і не відрізнявся від показника контрольної групи здорових дітей.

Висновки

У міжрецидивному періоді бронхіальної астми у 35% дітей зберігається підвищений тонус бронхів, що супроводжується зниженням бронхіальної прохідності, яка є більш вираженою у дітей з середньотяжким персистуючим перебігом захворювання на рівні дрібних бронхів.

Спелеотерапія приводить до нормалізації порушеного тонусу бронхів при легкому перебігу БА у всіх випадках та його покращення у 90% дітей з середньотяжким перебігом захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М. Влияние изменений в основных регулирующих системах организма на показатели функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой. Здоровье ребенка. 2006; 1:33-7.
2. Мостовой Ю.М., Распутіна Л.В. Синдром гіперреактивності бронхів. Вінниця. 2003. 186 с.
3. Савельєв Б.П., Реутова В.С., Ширяева И.С. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. Медицинский научный *и* учебно-методический *журнал.* 2001; 5:121-146.
4. Гавалов С.М. Гиперреактивость бронхов как один из ведущих патофизиологических механизмов в возникновении «рецидивов» бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших пневмонию и ОРВИ. Детский *доктор*. 1999; 4:20-6.
5. Grootendorst D.S., Rabe K.F. Mechanizm of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proceeding of the ATS*. 2004;1(2):77-87.
6. Білак В.М., Симулик В.Д. Рівень оксиду азоту у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхіальною астмою, лікованих поєднаним методом спелео-валкіон-терапії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Спелеотерапія та її штучні аналоги в Україні: становлення та перспективи*, присвяченої 50-річчю спелеотерапії в Україні.* 2018. Трав. 24-25; Солотвино, Україна. Ужгород, 2018.
7. Симулик В.Д., Золіна О.В., Білак В.М. Цитоморфологічна характеристика мокротиння дітей, хворих на бронхіальну астму, лікованих методом спелеотерапії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Спелеотерапія та її штучні аналоги в Україні: становлення та перспективи*, присвячено*ї *50-річчю спелеотерапії в* Україн*.;* 2018 Трав 24-25; Солотвино, Україна. Ужгород, 2018.

8. Чонка Я.В. Розвиток спелеотерапії і спелеосередовищ. Тези Міжнародного симпозіуму алергологів «*30-років Українській алергологічній лікарні.* 2008, Солотвино, Україна. Солотвино, 2008, С. 6-8.
9. Хоменко В.Є. Вплив високодисперсного аерозолю хлориду натрію та аероіонізації на вільнорадикальні процеси та гіперчутливість бронхів у дітей з рецидивуючими бронхітами [дисертація]. Київ, 1995. 16 с.
10. Сидельников В.М., Прохорова М.П., Рибакова Е.В., Хоменко Е.В. Лечение детей, больных бронхиальной астмой, обструктивными и рецидивирующими бронхитами в камере высокодисперсного аэрозоля натрия хлорида: метод. рекомендации; УГМУ. Киев, 1992.
11. Ширяева И.С., Савельєв Б.П., Лукина О.Ф., Реутова В.С. Функциональная диагностика дыхательной недостаточности у детей. Российский вестник перинатологии *и* педиатрии. 1997;4:24-31.

REFERENCES

1. Kaladze N.N., Soboleva E.M. Influence of changes in the main regulatory systems of the body on the indicators of external respiratory function in children with bronchial asthma. *Child health.* 2006;1:33-7 [in Russian].
2. Mostovoy Y.M., Rasputina L.V. Bronchial hyperreactivity syndrome. Vinnytsia; 2003. 186 p. [in Ukrainian].
3. Saveliev B.P., Reutova V.S., Shyriaeva I.S. Hyperreactivity of the bronchi according to the inhalation test with histamine in children and adolescents. *Med. scientific and uch.-met. magazine.* 2001;5:121-146 [in Russian].
4. Gavalov S.M. Bronchial hyperreactivity as one of the leading pathophysiological mechanisms in the occurrence of "recurrences" of bronchopulmonary diseases in children with pneumonia and SARS. *Pediatrician*. 1999;4:20-6 [in Russian].
5. Grootendorst D.S., Rabe K.F. Mechanism of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proceeding of the ATS*. 2004;1(2):77-87.
6. Bilak V.M., Simulik V.D. The level of nitric oxide in the condensate of exhaled air in children with bronchial asthma treated with a combined method of speleo-valcion-therapy. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation: *"Speleotherapy and its artificial counterparts in Ukraine: formation and prospects",* dedicated to the 50th anniversary of speleotherapy in Ukraine; 2018 May 24-25; Solotvyno, Ukraina. Uzhgorod, 2018 [in Ukrainian].
7. Simulik V.D., Zolina O.V., Bilak V.M. Cytomorphological characteristics of sputum of children with asthma treated by speleotherapy. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation: *"Speleotherapy and its artificial counterparts in Ukraine: formation and prospects"*, dedicated to the 50th anniversary of speleotherapy in Ukraine; 2018 May 24-25; Solotvyno, Ukraina. Uzhgorod, 2018 [in Ukrainian].
8. Chonka Ya.V. Development of speleotherapy and speleological environments. *Abstracts of the International Symposium of Allergists "30 years of the Ukrainian Allergy Hospital".* 2008, Solotvino, Ukraine. Solotvino, 2008, p. 6-8 [in Ukrainian].
9. Khomenko V.E. Influence of highly dispersed aerosol of sodium chloride and aeronization on free radical processes and bronchial hypersensitivity in children with recurrent bronchitis [dissertation]. Kiev, 1995. 16 p. [in Ukrainian].
10. Sidelnikov V.M., Prokhorova M.P., Ribakova E.V., Khomenko E.V. Treatment of children with bronchial asthma, obstructive and recurrent bronchitis in a chamber of highly dispersed sodium chloride aerosol: method. recommended, USMU. Kiev, 1992 [in Russian].
11. Shiryaeva IS, Saveliev BP, Lukina OF, Reutova VS. Functional diagnosis of respiratory failure in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 1997;4:24-31 [in Russian].

Отримано 02.03.2022 р.

УДК 614.2(477.87):616.7-002.77-031.7
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.36-42

ХВОРОБИ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ Й ОКРЕМІ АСПЕКТИ РЕСУРСНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РЕВМАТОЛОГІЧНОЇ СКЛАДОВОЇ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Брич В. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет здоров'я та фізичного виховання, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Здоров'я опорно-рухового апарату має вирішальне значення для функціонування людини, оскільки дозволяє підтримувати економічну, соціальну та функціональну незалежність протягом життя.

Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати динаміку показників захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи, ресурсного забезпечення вторинної та третинної медичної допомоги особам з вказаними захворюваннями в системі охорони здоров'я Закарпатської області.

Матеріали та методи. Використано статистичний метод та метод структурно-логічного аналізу, матеріалами дослідження стала оприлюднена інформація галузевої статистичної звітності по Україні та Закарпатській області за 2009 – 2020 рр.

Результати досліджень. У Закарпатській області встановлено зниження рівня захворюваності на хвороби кістково-м'язової системи протягом 2009 – 2018 років на 27,7%. Визначено щорічне протягом 2009 – 2017 років зниження рівня поширеності вказаного класу хвороб з наступним зростанням у 2018 році на 1,2%. Ревматологічна служба характеризувалась скороченням штатного забезпечення посад лікарів-ревматологів на 8,8% та ліжкового забезпечення на 25% за рахунок закладів охорони здоров'я вторинної медичної допомоги.

Висновки. У результаті дослідження встановлено, що в Закарпатській області рівні захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи протягом 2009 – 2018 років мали тенденцію до зниження. Ресурсне забезпечення ревматологічної служби регіону також протягом 10 років зменшилося через повне скорочення ревматологічних ліжок у закладах вторинної медичної допомоги та скорочення штатних посад лікарів-ревматологів.

Ключові слова: ресурси, опорно-руховий апарат, захворюваність, поширеність, хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Diseases of the musculoskeletal system and some aspects of resource provision of rheumatological component of the healthcare system in Transcarpathian region

Brych V.V.

Abstract. *The aim of the study.* To investigate and analyze the dynamics of morbidity and prevalence of diseases of the musculoskeletal system, resource provision of secondary and tertiary care for people with these diseases in the healthcare system of Transcarpathian region.

Materials and methods. The statistical method and the method of structural-logical analysis were used. The research materials became the published information of sectoral statistical reporting in Ukraine and Transcarpathian region during 2009 – 2020.

Results. The study in Transcarpathian region found a decrease in the incidence of diseases of the musculoskeletal system during 2009 – 2018 by 27.7%. The annual decrease in the prevalence of this class of diseases during 2009 – 2017 with a subsequent increase in 2018 by 1.2% was also determined. The Rheumatology Service was characterized by a reduction in the staffing of rheumatologists by 8.8% and the provision of beds by 25% at the expense of secondary health care facilities.

Conclusions. The study found that in the Transcarpathian region, the incidence and prevalence of diseases of the musculoskeletal system during 2009 – 2018 tended to decrease. The resource provision of the rheumatology

service in the region has also decreased over the past 10 years due to the complete reduction of rheumatology beds in secondary care facilities and the reduction of staff positions in rheumatologists.

Key words: resources, musculoskeletal system, morbidity, prevalence, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue

Вступ

Здоров'я опорно-рухового апарату має вирішальне значення для функціонування людини, оскільки дозволяє підтримувати економічну, соціальну та функціональну незалежність протягом життя [1]. Порушення опорно-рухового апарату є основною причиною інвалідності та захворюваності в усьому світі. Вони призводять до величезних витрат для систем охорони здоров'я та соціальної допомоги [2]. Саме тому захворювання кістково-м'язової системи та сполучної тканини мають значний вплив на суспільство, а їх тягар у вигляді інвалідності часто перевищує інші неінфекційні захворювання. Попри докази дуже значного тягаря м'язово-скелетних захворювань, наявна інформація щодо оцінки справжньої їх поширеності та навантаження, ймовірно, є недостатньою [3]. У багатьох країнах стан здоров'я опорно-рухового апарату вважається менш пріоритетним у порівнянні з іншими станами, більш тісно пов'язаними зі смертністю та невідкладністю [4].

Системи охорони здоров'я в розвинених країнах поступово реагують на це шляхом визнання здоров'я опорно-рухового апарату в рамках політики охорони здоров'я, фінансування та впровадження мультидисциплінарних моделей обслуговування, орієнтованих на пацієнта [4].

В Україні проблема хвороб кістково-м'язової системи також дуже актуальна. Протягом п'яти років (2016 – 2020 рр.) у структурі причин первинної інвалідності серед дорослого населення України третє місце після хвороб системи кровообігу та новоутворень займали хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини з часткою 11,4–14,2% [5, 6]. Це збільшує навантаження на лікувальну, профілактичну, реабілітаційну сфери системи охорони здоров'я.

Тому виникає необхідність більш ретельного вивчення захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини, аналізу наявності та використання ресурсного забезпечення медичної допомоги при ураженнях опорно-рухового апарату на рівні країни та окремих регіонів.

Мета дослідження

Дослідити та проаналізувати динаміку показників захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи, кадрового та ліжкового компонентів ресурсного забезпечення вторинної та третинної медичної допомоги особам з вказаними захворюваннями в системі охорони здоров'я Закарпатської області.

Матеріали та методи

Під час виконання дослідження використано статистичний метод та метод структурно-логічного аналізу. Матеріалами дослідження стала оприлюднена інформація галузевої статистичної звітності по Україні та Закарпатській області за 2009 – 2020 рр.: показники зареєстрованих хвороб, у тому числі з уперше в житті встановленим діагнозом; показники ліжкового фонду та штатного забезпечення закладів охорони здоров'я.

Результати досліджень

При проведенні дослідження встановлено, що для України та Закарпатської області у 2009 – 2018 рр. характерне поступове зниження рівнів захворюваності на хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (M00-M99) (рис. 1). За 9 років захворюваність за вказаними нозологіями в Україні зменшилася на 14,5% (з 3367,0 до 2878,0 на 100 тис. населення), а в Закарпатській області – на 21,5% (з 2965,9 до 2328,0 на 100 тис. населення). Загалом у Закарпатській області за період 2009 – 2018 років зареєстровано зниження захворюваності на хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини на 27,7% до 2143,3 на 100 тис. населення у 2018 році. Тільки у 2016 році спостерігалося незначне зростання захворюваності за класом M00-M99 на 3,3%. Слід відзначити, що в Закарпатській області реєструвалися нижчі рівні захворюваності вказаного класу хвороб щороку в межах 12–24%. Найменша різниця у показниках, визначена у 2009 році, склала 12%, а найбільша, у 2013 році, – 23,3%

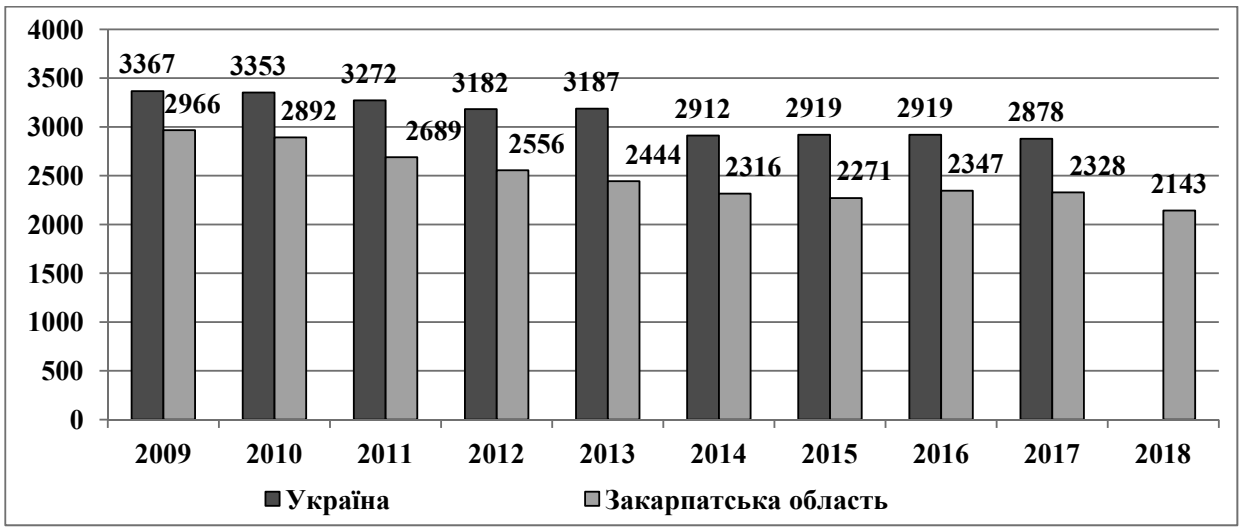


Рис. 1. Динаміка показників захворюваності на хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини у 2009 – 2018 роках в Україні та Закарпатській області (на 100 тис. населення).

Також нами проаналізовано рівень поширеності хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини у Закарпатській області за період 2009 – 2018 років, який мав тенденцію до зменшення. Визначено, що з 2009 року (7085,7 на 100 тис. населення) до 2017 року (5815,6 на 100 тис. населення) вказаний рівень знизився на 17,9%, але у 2018 році знову незначно зріс на 1,2% до показника 5887,3 на 100 тис. населення.

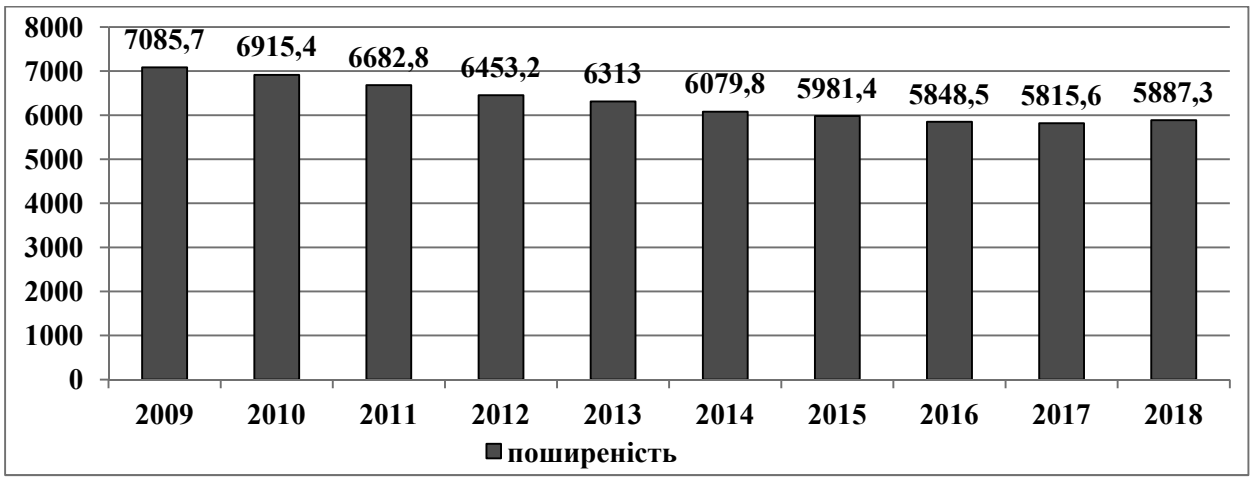


Рис. 2. Динаміка показників поширеності хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини у 2009 – 2018 роках у Закарпатській області (на 100 тис. населення).

Попри тенденцію до зменшення рівнів захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи і сполучної тканини, вони й надалі посідають важливе місце у формуванні громадського здоров'я та зниженні працездатності населення Закарпатської області. Адже саме хвороби кістково-м'язової системи посідали третє місце в структурі причин інвалідизації населення регіону після хвороб серцево-судинної системи та новоутворень у 2014 – 2018 роках.

З метою розуміння обсягу та можливостей надання вторинної та третинної медичної допомоги пацієнтам із хворобами кістково-м'язової та сполучної тканини нами проаналізована доступна інформація щодо ресурсного забезпечення (кадрового та ліжкового) ревматологічної сфери системи охорони здоров'я Закарпатської області.

Найперше вивчена інформація щодо наявності ревматологічних ліжок у закладах охорони здоров'я Закарпатської області за період 2011 – 2020 роки (табл. 1).

Таблиця 1

Забезпеченість ревматологічними ліжками в Закарпатській області у 2011 – 2020 роках (абс., на 10 тис. населення)

Адміністративна територія	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		З 2011 до 2020	
	Абс	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість	Абс.	Забезпеченість	Абс.	Забезпеченість	Абс	Забезпеченість
Закарпатська область	56	0,45	56	0,45	53	0,42	46	0,37	41	0,33	41	0,33	41	033	41	0,33	41	0,33	36	0,29	-20	-0,16
Берегівський район	10	1,32	10	1,32	7	0,92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-10	-0,92
Виноградівський район	5	0,42	5	0,42	5	0,42	5	0,42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-5	-0,42
Іршавський район	5	0,5	5	0,5	5	0,5	5	0,5	5	0,5	5	0,5	5	0,5	5	0,5	5	0,5	-	-	-5	-0,5
ЗОЗ обласного підпорядкування	36	-	36	-	36	-	36	-	36	-	36	-	36	-	36	-	36	-	36	-	-36	-

При узагальненні та аналізі наведених даних (табл. 1) встановлено, що за досліджуваний період загальна кількість ревматологічних ліжок у Закарпатській області скоротилася на 35,7% (20 ліжок). Слід відзначити, що переважна частина ліжок передбачена при наданні третинної медичної допомоги у закладах охорони здоров'я обласного підпорядкування з тенденцією до збільшення їх частки протягом 10 років: у 2011 – 2012 роках – 64,3%, 2013 році – 67,9% , 2014 році – 78,3%, у 2015 – 2018 роках – 87,8% (рис. 3).

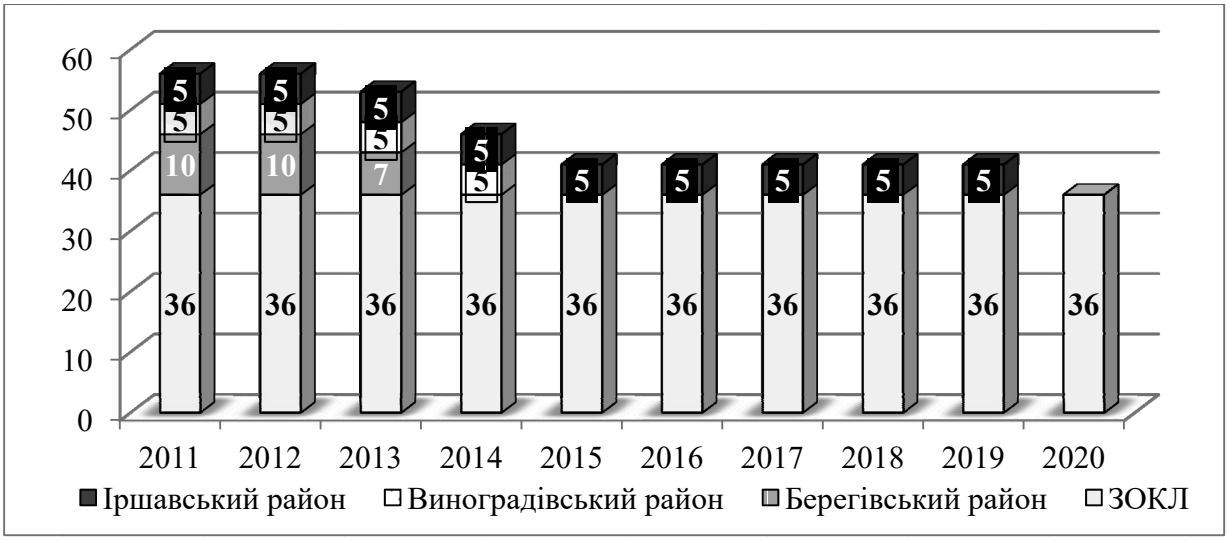


Рис. 3. Динаміка кількості ревматологічних ліжок у системі охорони здоров'я Закарпатської області.

У 2011 році близько третини ревматологічних ліжок (35,7%) були також у закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги трьох адміністративно-територіальних одиниць області – Берегівського, Виноградівського та Іршавського районів. Але при тому, що 2011 – 2012 роках у Берегівському районі було найбільше вказаних ліжок, у 2013 році вже відбулося їх скорочення на 30%, а у 2014 році – їх повна ліквідація. Згодом, у 2015 році,

ліжка в Виноградівському районі скоротили і перепрофілювали для лікування інших нозологій. Це все скоротило загальну чисельність ревматологічних ліжок у Закарпатській області за 5 років (2011 – 2015 роки) на 26,8%. Слід відзначити, що на кінець 2020 року вказані ліжка залишились тільки у закладі третинної медичної допомоги – КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака». При аналізі слід врахувати, що стаціонарна допомога особам із хворобами кістково-м'язової системи в закладах охорони здоров'я може надаватися на терапевтичних ліжках.

З метою розуміння кадрового забезпечення надання медичної допомоги населенню з хворобами кістково-м'язової системи та сполучної тканини проаналізована інформація щодо забезпеченості лікарями-ревматологами (табл. 2).

Таблиця 2

Забезпеченість лікарями-ревматологами системи охорони здоров'я Закарпатської області, 2011 – 2020 рр.

Рік	Число посад у цілому в закладі		У т.ч. в поліклініці (амбулаторії) диспансері, консультації		Число фізичних осіб основних працівників у цілому в закладі на зайнятих посадах
	штатних	зайнятих	штатних	зайнятих	
2011	14,25	14,25	11,75	11,75	16
2012	13,00	12,75	10,50	10,50	17
2013	13,50	13,25	11,25	11,00	17
2014	13,25	12,50	11,25	10,50	16
2015	12,25	12,00	10,25	10,00	15
2016	11,75	10,75	9,75	8,75	14
2017	11,75	11,50	9,75	9,50	15
2018	11,75	11,50	9,75	9,50	15
2019	12,25	12,00	9,75	9,50	15
2020	13,00	11,50	9,50	8,00	14
З 2011 до 2020	-1,25	-	-2,25	-	-2

При аналізі наведених даних встановлено, що загальна кількість штатних посад лікарів-ревматологів складала у 2011 році 14,25, але вже в 2012 році розпочалось поступове скорочення, яке у 2016 році досягло 11,75. У 2019 – 2020 роках відбулось збільшення вказаних посад на 1,25. Тобто загалом за досліджуваний період (2011 – 2020 рр.) загальна кількість штатних посад лікарів спеціальності «ревматологія» зменшилася на 8,8%. Слід відзначити, що переважне скорочення відбулося через посади в амбулаторно-поліклінічних структурних підрозділах закладів охорони здоров'я, де число штатних посад лікарів-ревматологів зменшилося на 19,1% (2,25) з наступним їх перерозподілом для забезпечення стаціонарної допомоги. Це може призвести до збільшення навантаження щодо надання медичної допомоги особам з хворобами кістково-м'язової системи й сполучної тканини на лікарів загальної практики, а згодом і до збільшення рівнів захворюваності й поширеності хвороб класу M00-M99 з наступним зростанням втрати працездатності населенням. З метою попередження інвалідизації слід налагодити систему надання медичної допомоги особам із хворобами кістково-м'язової системи за рахунок забезпечення надання первинної медичної допомоги й послуг медичної реабілітації на різних рівнях.

Висновки

У результаті дослідження встановлено, що в Закарпатській області, як і в Україні, рівень захворюваності на хвороби кістково-м'язової системи протягом 2009 – 2018 років мав тенденцію до зниження, яке за 10 років

склало 27,7%. Натомість рівень поширеності вказаного класу хвороб в Закарпатській області знижувався щорічно за 9 років, але у 2018 році знову незначно зріс на 1,2%. Ресурсне забезпечення ревматологічної служби також протягом 10 років мало тенденцію до зменшення. Так, до 2020 року відбулося повне скорочення ревматологічних ліжок у закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги та скорочення штатних посад лікарів-ревматологів в системі охорони здоров'я Закарпатської області. З метою попередження інвалідизації організація надання медичної допомоги особам з хворобами кістково-м'язової системи потребує удосконалення через її забезпечення на рівні первинної медичної допомоги та використання послуг медичної реабілітації на різних рівнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Briggs A.M., Woolf A.D., Dreinhöfer K., Homb N., Hoy D.G., Kopansky-Giles D. et al. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018. 96(5):366-8. Available from: https://doi.org/10.2471/BLT.17.204891
2. Lewis R., Gómez Álvarez C.B., Rayman M., Lanham-New S., Woolf A., Mobasheri A. Strategies for optimising musculoskeletal health in the 21st century. *BMC musculoskeletal disorders.* 2019. 20(1):164. Available from: https://doi.org/10.1186/s12891-019-2510-7
3. Blyth F.M., Briggs A.M., Schneider C.H., Hoy D.G., March L.M. The Global Burden of Musculoskeletal Pain-Where to From Here? *American journal of public health.* 2019. 109(1):35-40. Available from: https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304747
4. Briggs A.M., Jordan J.E., Kopansky-Giles D., Sharma S., March L., Schneider C.H. et al. The need for adaptable global guidance in health systems strengthening for musculoskeletal health: a qualitative study of international key informants. *Global health research and policy.* 2021. 6(1):24. Available from: https://doi.org/10.1186/s41256-021-00201-7
5. Briggs A.M., Cross M.J., Hoy D.G., Sànchez-Riera L., Blyth F.M., Woolf A.D. et al. Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. *Gerontologist.* 2016. 56(2): S243-S255. Available from: https://doi.org/10.1093/geront/gnw002
6. Іпатов А.В., Мороз О.М., Гондуленко Н.О., Ханюкова І.Я., Маметієв А.О., Саніна Н.А. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2018 рік: аналітико-інформаційний довідник. Дніпро: Акцент ПП; 2019. 180 с. Available from: https://repo.dma.dp.ua/5615/
7. Іпатов А.В., Мороз О.М., Ханюкова І.Я., Гондуленко Н.О., Саніна Н.А., Ульянова А.М. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2020 рік: аналітико-інформаційний довідник. Дніпро: Акцент ПП; 2021. 188 с. Available from: http://repo.dma.dp.ua/7183/

REFERENCES

1. Briggs A.M., Woolf A.D., Dreinhöfer K., Homb N., Hoy D.G., Kopansky-Giles D. et al. *Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization*. 2018. 96(5):366-8. Available from: https://doi.org/10.2471/BLT.17.204891
2. Lewis R., Gómez Álvarez C.B., Rayman M., Lanham-New S., Woolf A., Mobasheri A. (2019). Strategies for optimising musculoskeletal health in the 21st century. *BMC musculoskeletal disorders.* 2019. 20(1):164. Available from: https://doi.org/10.1186/s12891-019-2510-7
3. Blyth F.M., Briggs A.M., Schneider C.H., Hoy D.G., March L.M. (2019). The Global Burden of Musculoskeletal Pain-Where to From Here? *American journal of public health.* 2019. 109(1):35-40. Available from: https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304747
4. Briggs A.M., Jordan J.E., Kopansky-Giles D., Sharma S., March L., Schneider C.H. et al. The need for adaptable global guidance in health systems strengthening for musculoskeletal health: a qualitative study of international key informants. *Global health research and policy*. 2021. 6(1):24. Available from: https://doi.org/10.1186/s41256-021-00201-7
5. Briggs A.M., Cross M.J., Hoy D.G., Sànchez-Riera L., Blyth F.M., Woolf A.D. & March L. (2016). Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. The *Gerontologist*. 2016;56(2):S243-S255. Available from: https://doi.org/10.1093/geront/gnw002

6. Ipatov A.V., Moroz O.M., Hondulenko N.O., Khaniukova I.Ya., Mametiev A.O., Sanina N.A. et al. Osnovni pokaznyky invalidnosti ta diialnosti medyko-sotsialnykh ekspertnykh komisii Ukrainy za 2018 rik: analityko-informatsiinyi dovidnyk [Basic indicators of disability and activity of medical and social expert commissions of Ukraine for 2018: analytical-informational guide]. Dnipro: Aktsent PP; 2019. 180 s. Available from: https://repo.dma.dp.ua/5615/ [in Ukrainian]
7. Ipatov A.V., Moroz O.M., Khaniukova I.Ya., Hondulenko N.O., Sanina N.A., Ulianova A.M. Osnovni pokaznyky invalidnosti ta diialnosti medyko-sotsialnykh ekspertnykh komisii Ukrainy za 2020 rik: analityko-informatsiinyi dovidnyk [Basic indicators of disability and activity of medical and social expert commissions of Ukraine for 2020: analytical-informational guide]. Dnipro: Aktsent PP; 2021. 188. Available from: http://repo.dma.dp.ua/7183/ [in Ukrainian]

Отримано 04.03.2022 р.

УДК 618.36-008-06:616.391:577.161.2]-07
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.43-52

ЗАПАЛЬНА ВІДПОВІДЬ У НЕМОВЛЯТ ІЗ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ДІАГНОСТОВАНОЮ TORCH-ІНФЕКЦІЄЮ

Горленко О. М., Чухран Ю. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з курсом дитячих інфекцій м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Однією з найбільших проблем, з якою стикаються лікарі, є рішення, коли діагностувати внутрішньоутробну інфекцію та яку корекцію лікування призначити. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) та неонатальний сепсис є найбільш актуальними та дискусійними питаннями сучасної неонатології, враховуючи, що інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2].

Мета дослідження. Дослідити стан та можливості маркерів запальної відповіді організму у немовлят з виявленою ВМУ, народжених від матерів з діагнозом TORCH-інфекція.

Матеріали та методи. До досліджуваної групи входили: діти з діагнозом ВМП (n=40), народжені від матерів (вік 31,31±2,08 року) з діагнозом TORCH-інфекція та контрольна група (n=25 немовлят). Пологи у всіх новонароджених були фізіологічними. Середня вага новонароджених становила 1877,69±981,78 г (мін – 600 г; макс – 4000 г). Термін вагітності: 32,25±5,15 тижня. Спостереження та лікування новонароджених тривали до 7 днів (з урахуванням перебування у відділенні невідкладної допомоги Ужгородського пологового будинку Закарпатської області). Вивчали профіль цитокінів, γ-IFN, TNF-α, Pg E2, сироватковий рівень неоптерину та прокальцитоніну.

Результати досліджень. Значення параметрів цитокінового профілю (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) варіювали в межах референтних значень, але зі суттєвими відмінностями від показників контрольної групи, яка становила 1,2 ; 4; 10; 6 разів відповідно. Рівні медіаторів запалення (γ-IFN Прокальцитонін Неоптерин TNF-α Pg E2) суттєво відрізнялися від даних контрольної групи немовлят і перевищували верхню межу референтних значень на 1,3; 3; 25; 4 рази відповідно. За даними кореляційного аналізу, є позитивні кореляції середнього рівня: ІЛ 1 та прокальцитонін (r=0,33); ІЛ 6 та ІЛ10 (r=0,44); ІЛ 10 і простагландин Е2 (r=0,44); неоптерину та простагландину Е2 (r=0,39), що свідчить про синергізм у здійсненні біологічно активних процесів. Негативні кореляції середнього ступеня спостерігалися між такими параметрами: ІЛ 1 та гестаційним віком немовлят (r=-0,36); ІЛ 6 та ІЛ 8 (r=-0,34); γ-IFN і TNF-α (r=-0,43), що свідчить про різноманітність взаємодій між учасниками запальної відповіді організму.

Висновки. Різні інфекційні агенти можуть виступати «первинним впливом» сепсису як складного патологічного процесу, що залучає організм, і кожна з інфекцій має свої особливості патологічного процесу, тому сучасні зміни інфекційних обставин висувають нові вимоги до дослідження. Доведено, що внутрішньоутробна інфекція негативно впливає на гомеостатичні показники немовлят, зокрема, на показники запальної реакції дитячого організму. Симптоматичні запальні біомаркери можна використовувати для виявлення патологічного стану немовляти, на додаток до рутинних лабораторних досліджень, для ранньої корекції VUI. Така затримка з виявленням уражених немовлят може призвести до тривалої та непотрібної терапії, появи резистентних штамів мікроорганізмів, збільшення витрат на лікування і, зокрема, більш високого ризику таких ускладнень, як дитячий церебральний параліч або внутрішньошлуночковий крововилив.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, запальна реакція, цитокіновий профіль, новонароджені.

Inflammatory response status in infants with Intrauterine Infection from mothers with identified TORCH infection

Horlenko O.M., Chuhran Yu.Yu.

Abstract. *Introduction.* One of the biggest problems that doctors face is deciding when to diagnose an intrauterine infection and what correction to treatment prescribe. Intrauterine infections (IUI) and neonatal sepsis are the most relevant and controversial issues of modern neonatology, given that infectious pathology determines a high level of morbidity and mortality in newborns [1, 2].

The aim. To investigate the status and possibilities of markers of the inflammatory response of organism in infants with identified IUI born to mothers diagnosed with TORCH infection.

Materials and methods. The study group included: infants diagnosed with IUI (n=40), born to mothers (age 31.31±2.08 years) with the diagnosis of TORCH infection and a control group (n=25 infants). Childbirth in all newborns was physiological. The average weight of newborns was 1877.69±981.78 g (min - 600 g; max - 4000 g). Gestational age: 32.25±5.15 weeks. Observation and treatment of newborns lasted up to 7 days (included stay in the emergency department of the Uzhhorod maternity hospital in the Zakarpattia region). Cytokine profile, γ-IFN, TNF-α, Pg E2, serum neopterin and procalcitonin levels were studied.

Results. The values of the parameters of the cytokine profile (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) varied within the reference values, but with significant differences with the values of the control group, which was 1,2; 4; 10; 6 times, respectively. The levels of inflammatory mediators (γ-IFN Procalcitonin Neopterin TNF-α Pg E2) differed significantly from the data of the control group of infants and exceeded the upper limit of the reference values by 1,3; 3; 25; 4 times, respectively. According to the correlation analysis, there are positive correlations of medium level: IL 1 and procalcitonin (r=0.33); IL 6 and IL10 (r=0.44); IL 10 and prostaglandin E2 (r=0.44); neopterin and prostaglandin E2 (r=0.39), which indicates synergism in the performance of biologically active processes. Negative correlations of moderate degree were observed between the following parameters: IL 1 and gestational age of infants (r=-0.36); IL 6 and IL 8 (r=-0.34); γ-IFN and TNF-α (r=-0.43), which indicates the diversity of interactions between participants in the inflammatory response of the organism.

Conclusions. Various infectious agents can act as «primary affect» of sepsis as a complex pathological process involving the organism, and each of the infections has its own characteristics of the pathological process, therefore curent changes in infectious circumstances make new demands on research. It has been proven that intrauterine infection has a negative effect on the homeostatic parameters of infants, in particular, on the indicators of the inflammatory response of the child's organism. Symptomatic inflammatory biomarkers can be used to identify the pathological condition of the infant, in addition to routine laboratory tests, for early correction of VUI. This delay in identifying affected infants can lead to long and unnecessary therapy, the emergence of resistant strains of microorganisms, increased treatment costs and, in particular, a higher risk of complications such as cerebral palsy or intraventricular hemorrhage.

Key words: intrauterine infection, inflammatory response, cytokine profile, newborns.

Вступ

Однією з найбільших проблем, з якою стикаються лікарі, є вирішення, коли слід поставити діагноз внутрішньоутробної інфекції та яку корекцію призначити. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) і неонатальний сепсис є найбільш актуальними і дискусійними проблемами сучасної неонатології, зважаючи, що інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2]. В останні роки проблема ВУІ набула особливої актуальності, оскільки досягнення сучасної реаніматології дозволяють забезпечити виживання новонароджених, що перенесли важку ВУІ [3, 4]. Результати досліджень, проведених в акушерсько-гінекологічних і неонатальних клініках, продемонстрували, що різноманітні умовно-патогенні мікроорганізми не лише викликають гострі і хронічні запальні процеси органів малого тазу вагітної, але й є причиною важких ВУІ плода і новонародженого, а також можуть формувати патологію, безпосередньо не пов'язану з розвитком запального процесу [5, 6]. ВУІ – це встановлений факт внутрішньоутробного проникнення до плода мікроорганізмів, при якому спостерігаються характерні для інфекційної патології патофізіологічні зміни, що виявляються пренатально або незабаром після народження, а під внутрішньоутробним інфікуванням плода і новонародженого розуміють патологічний стан, що формується під впливом інфекційної патології матері та пов'язаного з нею інфікування навколоплідних вод, плаценти, пуповини, плода на тлі зміни імунологічної реактивності новонародженого без ознак інфекційної хвороби [7, 6]. Частота ВУІ остаточно не встановлена, проте, за даними літератури, поширеність ВУІ може досягати 10-15 % усіх вагітностей, а внутрішньоутробне інфікування коливається в межах від 6 до 55 %, досягаючи 80 % серед недоношених дітей. У структурі ВУІ вірусні і/або вірус-асоційовані інфекції є найбільш небезпечними і важко прогнозованими. Вірусні інфекції під час вагітності призводять до цілого ряду наслідків для матері та плода, починаючи від безсимптомного перебігу захворювання та закінчуючи критичними станами, що спричинюють важку материнську захворюваність, мертвонародження, передчасні пологи, обмеження внутрішньоутробного розвитку та вроджені аномалії плода, що стає очевидним при народженні або пізніше [5, 8]. Найбільш високий ризик інфікування плода спостерігається у разі первинної інфекції вагітної [9]. Таким чином, ВУІ, особливо вірусні, залишаються

майже некерованою причиною репродуктивних втрат, дитячої захворюваності та інвалідності. Патологічний вплив мікроорганізмів на плід під час вагітності призводить до різноманітних порушень, в тому числі переривання вагітності, формування органних вад, розвитку важкого інфекційного запалення або латентно процесу з елементами персистенції в постнатальному періоді. ВУІ інфікування нерідко супроводжується розвитком станів, загрозливих для життя новонароджених, що визначає медико-соціальну значущість проблеми і потребує подальших поглиблених досліджень.

Мета дослідження

Дослідити стан та можливості маркерів запальної відповіді дитячого організму у немовлят з ідентифікрваною ВУІ народжених від матерів з діагностованою TORCH-інфекцією.

Матеріали та методи

Обстежувана група включала: досліджуваних новонароджених із діагнозом ВУІ (п=40), народжених від матерів (вік 31,31±2,08 року) з діагностованою TORCH-інфекцією та контрольна група (п=25 немовлят). Пологи у всіх новонароджених були фізіологічними. Середня вага новонароджених 1877,69±981,78 г (min – 600 г; max – 4000 г). Гестаційний вік: 32,25±5,15 тижня. Спостереження та лікування новонароджених складали до 7 днів. (перебування у відділенні невідкладної допомоги Ужгородського пологового будинку Закапратської області). Було проведено дослідження цитокінового профілю Il-1, Il-6 Il-8 Il-10, γ-IFN, TNF-α, Pg E2, рівні неоптерину та прокальцитоніну сироватки крові.

Результати досліджень

При обстеженні були виявлені патологічні зміни рівнів імунологічних показників та факторів запальної відповіді дитячого організму, та їх взаємовпливи і взаємозв'язки (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри запальної відповіді дитячого організму

Параметри	M±m	min	max	Референтні величини	Контрольна група
IL-1, пг/мл	0,83±0,73*	0,00	3.39	норма: 0-11пг/мл 1,6 пг/мл	0,65±0,06
IL-6, пг/мл	10,79±5,24*	1,23	19,30	норма: 0-10 пг/мл 2,0 пг/мл	0,77±0,04
IL-8, пг/мл	4,56±3,72*	1,00	25,20	норма: 0-10 пг/мл -2,0 пг/мл	0,48±0,056
IL-10, пг/мл	7,78±6,65*	0,50	28,30	норма: 0-20 пг/мл 5,0 пг/мл	1,2±0,25
γ-IFN, пг/мл	20,14±25,56*	0,10	102,80	до 15,0 пг/мл	5,8±0,3
Прокальцитонін, нг/мл	1,67±1,09*	0,15	4,23	до 0,5 нг/мл	7,6±1,5
Неоптерин, ммоль/л	32,32±18,50*	0,50	77,40	до 10нмоль/л	0,12±0,022
TNF-α, пг/мл	157,21±21,05*	102,30	196,30	норма: до 6 пг/мл 0,5 пг/мл	8,4±0,32
Pg E2, пг/мл	1671,38±1555,16*	956,80	11190,20	200-400 пг/мл	390,21±31,19

*Достовірність значень: P<0,001**

За даними таблиці 1 спостерігається достовірне підвищення рівня IL-1(0,83±0,73 пг/мл) порівняно з даними контрольної групи (0,65±0,06 пг/мл), але в межах референтних величин. Значне підвищення рівнів IL-6 у 14 разів (10,79±5,24 пг/мл) порівняно з контрольною групою немовлят (0,77±0,04 пг/мл) та у межах верхньої границі референції. Рівень IL-8 у досліджуваного контингента (4,56±3,72 пг/мл) також достовірно різниться від даних контрольної групи(0,48±0,056 пг/мл), майже у 10 разів, але варіювання відбувається у межах референції. Також простежується достовірна відмінність значень IL-10 (7,78±6,65 пг/мл) від значень контрольної групи (1,2±0,25 пг/мл), співвідношення яких складає близько 6 разів.

Тобто значення цитокінового профілю варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2;14, 10;6 разів відповідно

Рівень γ-IFN (20,14±25,56 пг/мл) також достовірно різнився (у 4 рази) від даних контрольної групи (5,8±0,3 пг/мл) та перевищував референтні значення у 1,3 рази. Значення прокальцитоніну(1,67±1,09 нг/мл) достовірно відрізнялося від даних контрольної групи (7,6±1,5 нг/мл) та перевищувало верхню межу референції у 3 рази. Рівень Неоптерину (32,32±18,50 nmol/l) суттєво відрізнявся (у 267 разів) від даних контрольної групи (0,12±0,022 nmol/l) та у 3 рази перевищував верхню межу референції. Значення TNF-α (157,21±21,05 пг/мл) у досліджуваної групи достовірно відрізнявся від даних контрольної групи (8,4±0,32 пг/мл) та у 25 разів перевищував верхню межу референції. Дослідження Pg E2 презентувало також достовірну різницю у рівнях (1671,38±1555,16 пг/мл у порівнянні 390,21± 31,19 пг/мл), що складало значиму різницю даних та перевищувало верхню межу референціїї у 4 рази.

Отже, значення γ-IFN, Прокальцитоніну, Неоптерину, TNF-α, Pg E2 достовірно відрізнялися від даних контрольної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 1,3,3; 25; 4 рази відповідно

Було проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків між досліджуваними праметрами, та було виявлено достовірні кореляційні коефіцієнти різного ступеня (табл. 2).

Таблиця 2

Статистично значимі кореляційні зв'язки між досліджуваними лабораторними параметрами

Параметри	Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	Статистична достовірнсть, p
IL-1 Прокальцитонін	0,33	0,04
IL-1 Гестаційний вік	-0,36	0,02
IL-6 IL-8	-0,34	0,03
IL-6 IL-10	0,44	0,005
γ-IFN TNF-α	-0,43	0,006
Pg E IL-10	0,44	0,006
Pg E Neopterin	0,39	0,02

За даними таблиці 2 спостерігається кореляційний зв'язок серенього рівня IL-6-IL-10 (r=0,44) та IL-6 -IL-8 (r=-0,34), що відповідає фізіологічним заономірностям взаємовпливів між інтерлейкінами. IL-1, 6 –які складають групу прозапальних інтерлейкінів, а IL-10 відноситься до складу протизапальних. ИЛ-10 викликає супресію продукції практично всіх прозапальних цитокінів, та перешкоджає адгезії лейкоциті в до ендотелія та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (ИЛ6, ИЛ8, ФНОα) [8]. За даними провідних вчених доведено, що ІЛ-10 інгібує ефект інтерферона- γ та синтез неоптерина моноцитами/макрофагами.

Повноцінна імунна відповідь забезпечена лише за активної взаємодії між цитокінами. Біологічний ефект одного цитокіна, зазвичай, реалізується разом із дією інших. Наводимо основні корелограми взаємозв'язків між учасниками запальної відповіді.

Розглянемо корелограму залежності між рівнем γ-IFN та ФНП-α у крові обстежених новонароджених (рис. 1).

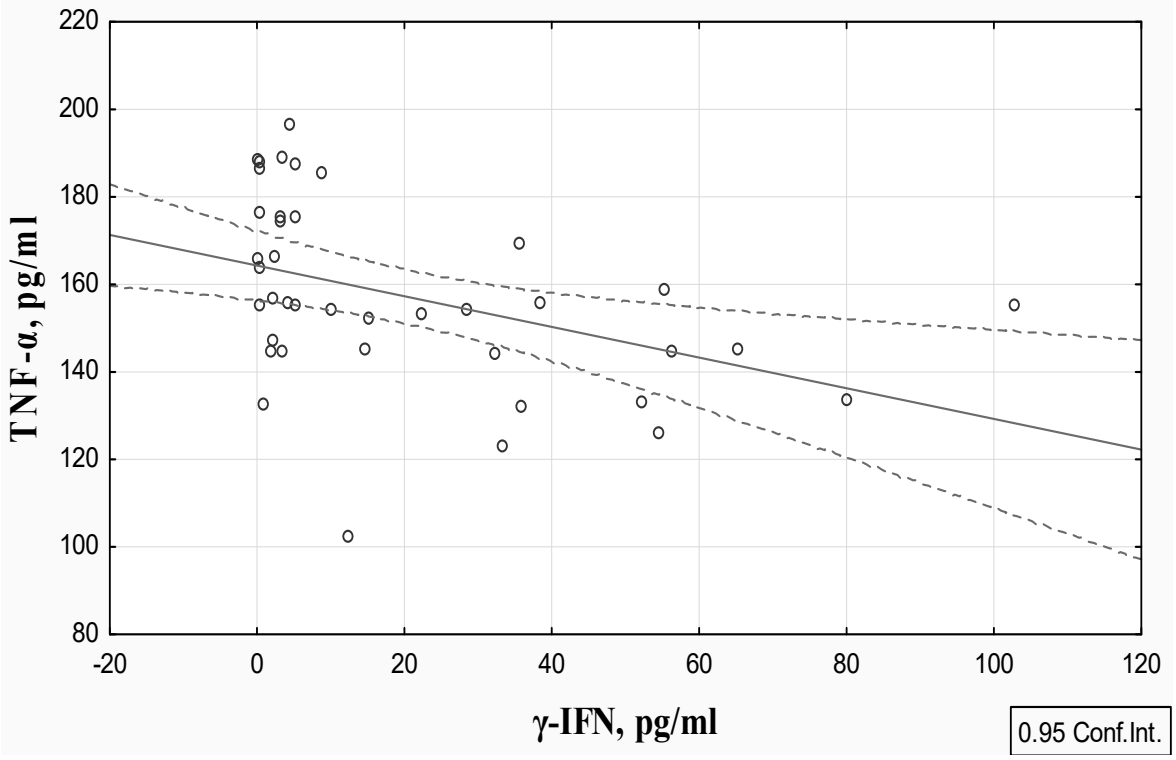


Рис. 1. Кореляційна залежність між рівнем γ-IFN та TNF-α у крові обстежених новонароджених.

Відомо, що цитокіни володіють широким спектром біологічних властивостей – взаємодіють між собою, утворюють універсальну мережу, яка запускає і регулює каскад запальних, імунних, метаболічних процесів – як локальних, так і системних, направлених на нейтралізацію і елімінацію патогенних агентів . До медіаторів запалення, які беруть участь у розвитку запальної відповіді, крім цитокінів, включені інтерферони. Головними прозапальними медіаторами є TNF-α та IL-1. Роль TNF-α у розвитку сепсису пов'язана з: підвищенням прокоагуляційних властивостей ендотелію, активацією адгезії нейтрофілів, індукції виділення інших прозапальних цитокінів, стимуляції катаболізму, лихоманки, синтезу гострофазних білків.

Важливість IFNγ в іммунній системі частково зумовлена його здатністю безпосередньо інгібувати реплікацію вірусів, а також здатністю імуностимулюючого та імуномоделюючого характеру. За нашими даними різнонаправлена кореляційна залежність між рівнями γ-IFN та TNF -α у крові обстежених новонароджених складає r=-0,43 ,яка зумовлена характерологічними даними розглянутих показників.

Інтерлейкіни – це цитокіни, відповідальні за передачу інформації між лейкоцитами. При їх застосуванні одна група лейкоцитів може впливати на іншу. Інтерлейкін 6 (Il 6) є різноспрямованим. Він продукується моноцитами та макрофагами. Il 6 безпосередньо і дієво стимулює запальні процеси. Однак висока концентрація цієї речовини може обмежити розвиток запалення. Це пов'язано з тим, що інтерлейкін 6 блокує синтез запальних цитокінів через механізм інгібування зворотного зв'язку. IL-6 є прозапальним цитокіном із двома напрямами дії. З одного боку, він інгібує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, з іншого – індукує продукцію гострофазових білків, сприяє активації Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами, посилює В-клітинну проліферацію та індукує утворення імуноглобулінів, стимулює гемопоез та утворення тромбоцитів. Синтезується активованими макрофагами і Т-клітинами [10, 11].

Підвищення рівня протизапального цитокіну IL10 можна пояснити збільшенням секреції цього цитокіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів. Il10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію і інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (Il6, Il8, TNF-α). Позитивно направлений коефіцієнт кореляції між нтерлейкінами 6 та 10 (r=0,44) продемонстрував відповідність перебігу класичним правилам.

Наводимо корелограму взаємозв'язків прокальцитоніну та інтерлейкіну 1 (рис. 2).

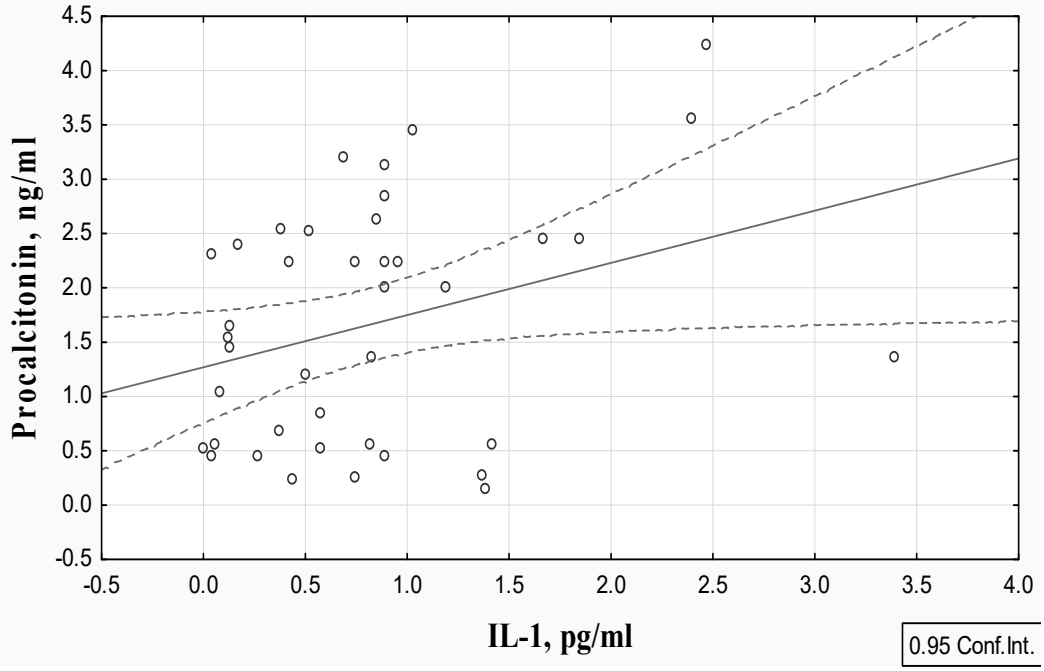


Рис. 2. Кореляційна залежність між рівнями прокальцитоніну та IL-1 у крові обстежених новонароджених.

Інтерлейкін 1 (Il 1) – це назва, яка визначає цілу групу цитокінів, які мають вирішальне значення в процесі запалення, є основним тригерним механізмом для ініціації продукції інших прозапальних цитокінів. І як наслідок розвивається біохімічний та функціональний каскад запальних патобіохімічних процесів. Він виробляється у відповідь на різноманітні антигени.

Тест на прокальцитонін має також високий діагностичний потенціал, який простежується у наших дослідження та дозволяє максимально діагностувати захворювання, визначати важкість, перебіг та подальший прогноз. Спостерігається синергізм взаємодій та позитивний кореляційний зв'язок з прозапальним цитокіном інтерлейкін-1 (r=0,33).

Важливою віхою у дослідженнях відіграє гестаційний вік немовлят, який має вагомі впливи на розвиток захворювання та характричтику запального процесу. Наводимо корелограму взаємозв'язків (рис. 3).

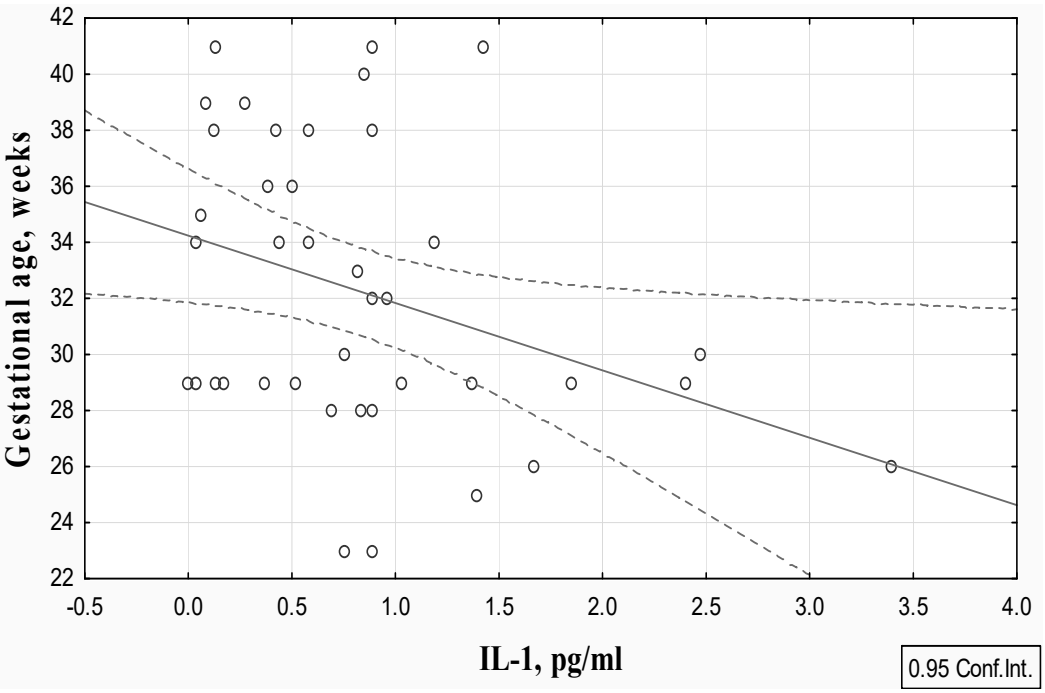


Рис. 3. Кореляційна залежність між рівнем IL-6 у крові та гестаційним віком обстежених новонароджених.

При аналізі корелограми (рис. 3) потрібно звертати увагу на особливості неспецифічної резистентності у плода та новонародженого Внутрішньо утробний здатність фагоцитуючих клітин порівняно незначна.Після народження дитини фагоцитана здатність лейкоцитів збільшується. У той же час і нейтрофіли, і моноцити в перші 6 місяців життя дитини не справляються із завершальною фазою фагоцитозу – знищенням ліганду, що особливо проявляється по відношенню до патогенних мікроорганізмів. У цьому віці фагоцити дитини не здатні боротися з пневмококами, що пояснює досить часто виникнення пневмоній і відносно високу летальність у немовлят. У новонародженої дитини, поряд з недосконалістю фагоцитозу, відзначається низька здатність синтезувати інтерферони [1, 8]. У зв'язку з цим у новонародженого є схильність до генералізації бактеріального запалення та виникнення сепсису. Дані закономірності спостерігаються і в наших дослідженнях Взаємозв'язки IL-1 та гестаційний вік маєть зворотній кореляційний зв'язок середнього рівня (r=-0,36). Даний факт можна розцінювати наступним чином, що чим менший гестаційний вік тим більше буде продукція Іл -1 у зв'язку із фізіологічними віковими особливостями.

Дія IL-6 реалізується після взаємодії з двома компонентами специфічного гетеродимерного рецептора (gp130 і IL-6R). IL-6 є прозапальним цитокіном із двома напрямами дії. З одного боку, він інгібує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, з іншого – індукує продукцію гострофазових білків (які активують синтез кортикостероїдів), сприяє активації Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами, посилює В-клітинну проліферацію та індукує утворення імуноглобулінів, стимулює гемопоез та утворення тромбоцитів Іл-8 один із основних прозапальних хемокінів, утворений макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами. Інтерлейкін 8 (Il 8) - це цитокін, який стимулює міграцію імунних клітин по всьому тілу. Це означає, що він стимулює рух і поширення Т-лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів. Ця дія має оборонний характер. [8]. За нашими даними спостерігається кореляційний взаємозв'язок середнього рівня (r=0,44), що презентує однонапраленість взаємодії біологічно активних субстратів.

Презентуємо корелограму залежності між рівнями неоптерину та простагландину Е2 у крові обстежених новонароджених (рис. 4).

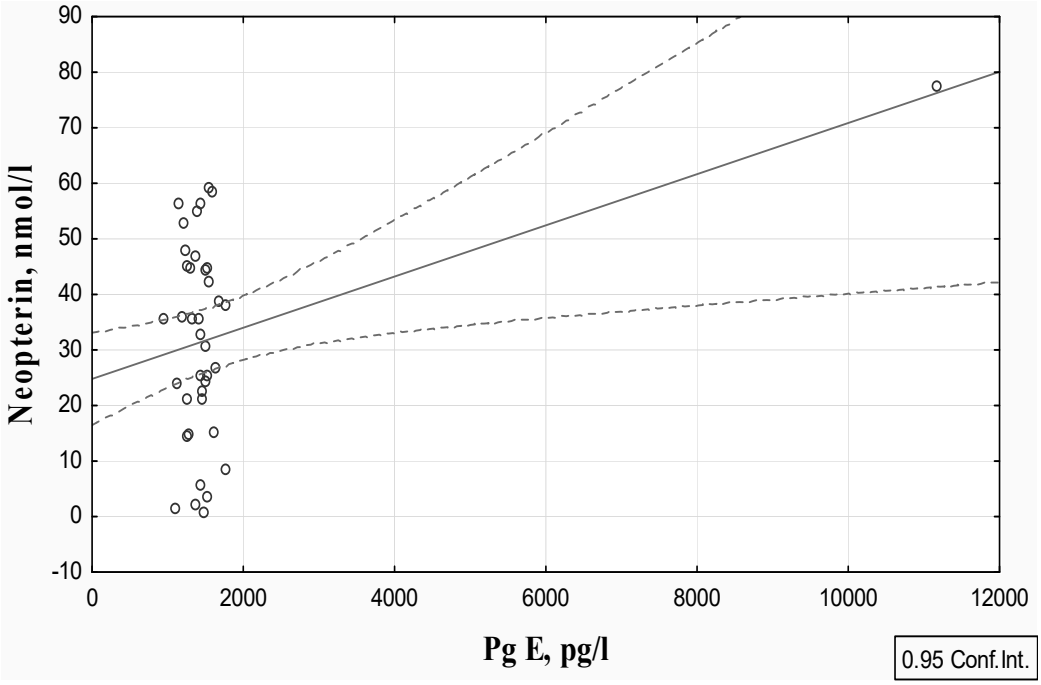


Рис. 4. Кореляційна залежність між рівнями неоптерину та простагландину Е2 у крові обстежених новонароджених.

У запальному процесі важлива роль належить медіаторам запалення — цитокінам. Але концентрація окремих цитокінів відображає лише обмежений погляд на взаємодію між ними та імунокомпетентними клітинами. Тому найоптимальнішим є вимірювання рівня неоптерину. Неоптерин – речовина, яка синтезується моноцитами та макрофа-

гами під впливом інтерферону γ та у меншій мірі – активованими клітинами судинного ендотелію Неоптерин відіграє певну роль у реалізації механізму цитотоксичної дії активованих макрофагів. Його концентрація відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів.

Простагландини мають надзвичайно широкий спектр фізіологічних ефектів, відносяться до найактивніших біогенних речовин, які виконують в організмі три основні функції: підтримуючу, молекулярну, медіаторну. Доведена участь простагландинів у запальному процесі. Вони здатні змінювати активність ферментів, впливати на синтез гормонів та коригувати їхню дію на різні органи та тканини. Дисбаланс у тому синтезі призводить до розвитку багатьох захворювань. Так, у тканинах дихальних шляхів утворюються простагландини F2 і E2, зокрема E синтезується в легеневій тканині у бронхах і здатний викликати скорочення м'яза бронхів. Простагландини можна віднести до внутрішньоклітинних низькомолекулярних регуляторів, але є активними і в позаклітинному просторі Кореляційний аналіз отриманих результатів показав позитивні залежності середнього рівня концентрації НП від PgE2 (r=0,39, p=0,02)).

Розглянемо корелограму залежності між рівнями IL-10 та простагландином E2 у крові обстежених новонароджених (рис. 5).

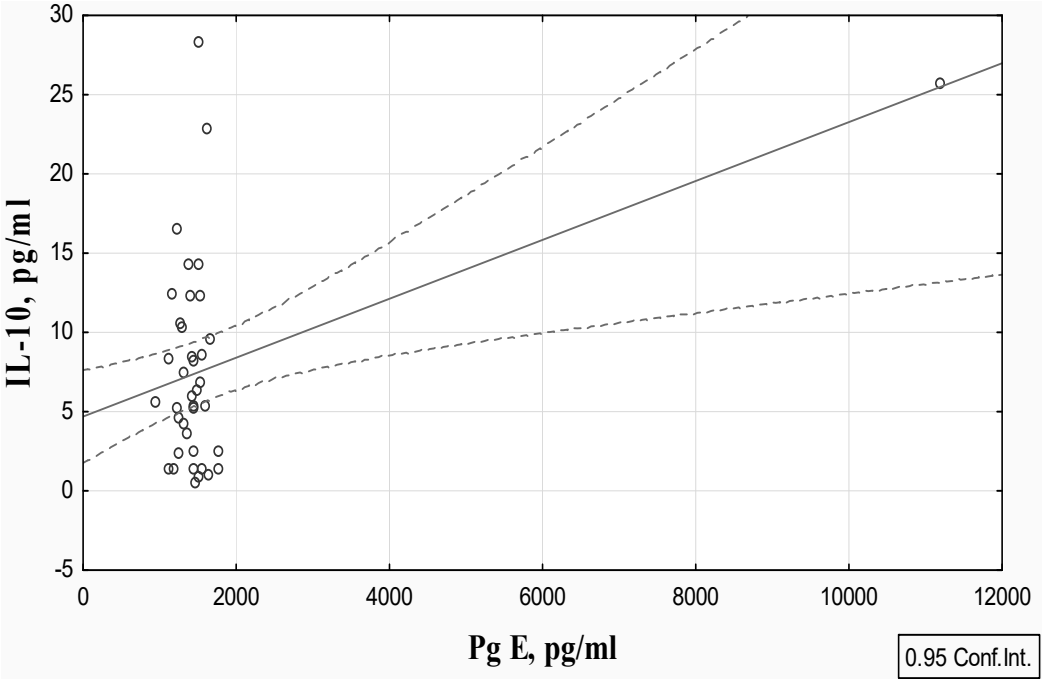


Рис. 5. Кореляційна залежність між рівнями IL-10 та простагландином E2 у крові обстежених новонароджених.

За нашими даними спостерігаються достовірні кореляціні взаємозв'язки також між рівнями IL-10 та простагландином E2. При запальномупроцесу PgE2 бере участь в усіх процесах, що призводять до класичних ознак запалення: почервоніння, набряк, біль, також має імуномоделюючі властивості та вплив на ріст, структуру кісток, що дуже важливо для немовлят. Il10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів та цитокінів інгібує ефект інтерферону на синтез неоптерину моноцитами/макрофагами. Підвищення рівня протизапального цитокіну Il10 можна пояснити збільшенням секреції цього цитокіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові про запальних цитокінів [8, 12].

За результатами кореляційного аналізу презентовано позитивний середнього ступеню взаємозв'язок Pg E2 до IL-10 (r=0.44, p=0,006).

Висновки

1. Значення параметрів цитокінового профілю (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2; 14, 10; 6 разів відповідно.

2. Рівні запальних медіаторів (γ-IFN, прокальцитоніну, неоптерину, TNF-α, Pg E2) достовірно відрізнялися від даних контроль-

ної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 1,3,3; 25; 4 рази відповідно.

3. За даними кореляційного аналізу відмічаються позитивні кореляційні зв'язки середнього ступеня : Il 1 та прокальцитонін (r=0.33); Il 6 та Il10 (r=0.44); Il 10 та простагландин E2 (r=0.44); неоптерин та простагландтн E2 (r=0.39), що свідчить про синергізм у здійсненні біологічно активних процесів.

4. Спостерігалися негативні кореляційні зв'язки середнього ступеня між наступними параметрами: Il 1 та гестаційний вік немовлят (r=-0.36); Il 6 та Il 8 (r=-0.34); γ-IFN та TNF-α (r=-0.43), що свідчить про різнонаправленість взаємодій участників запальної відповіді дитячого організму

ЛІТЕРАТУРА

1. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. J Crit Care. 2012 Dec;27(6):616-22. DOI: 10.1016 / j.jcrc.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. Int J Mol Sci. 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018 Mar;6(3):223-230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8. 58.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. J Virol. 2020 Dec 22;95(2):01381-01391. DOI: 10.1128 / JVI.01381-19.
5. Bermejo-Martín JF, Rodriguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. J Intern Med. 2014 Oct;276(4):404-412. DOI: 10.1111 / joim.12265.
6. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніцович ІР, Коляндрецька СВ, Волошинович НС. Внутрішньоутробне інфікування плоду – реалії діагностики та лікування. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(2-40):27-32. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5.
7. Salmanov AG, Ishchak OM, Dobarin SA, Susidko OM, Mosendz OV. Perinatal infections in Ukraine: Results of a Multycenter study. Wiadomości Lekarskie. 2021 Sep; LXXIV(9-1):2025-2032. DOI: 10.36740/WLek202109101.
8. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ. Імунологія: підручник. Вінниця: Меркьюрі Поділля; 2013. 565 с.
9. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.4.
10. Raskin SA, editor. Neuroplasticity and Rehabilitation. New York, NY: The Guilford Press; 2011. 351 p. DOI: 10.1080/09084282.2012.686797.
11. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. Annual Review of Immunology. 2005 Apr 23;(23):1-21. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
12. Пипа ЛВ, Мургіна ММ. Сучасні уявлення про патогенез і діагностику гнійно-септичних станів у дітей (частина 1). Інфекційні хвороби. 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998.

REFERENCES

1. Tamayo E., Fernández A., Almansa R. Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. J Crit Care. 2012 Dec;27(6):616-22. DOI: 10.1016 / j.jcrc.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. Int J Mol Sci. 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018 Mar;6(3):223-230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8. 58.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. J Virol. 2020 Dec 22;95(2):01381-01391. DOI: 10.1128 / JVI.01381-19.

5. Bermejo-Martín JF, Rodriguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. J Intern Med. 2014 Oct; 276(4):404-412. DOI: 10.1111 / joim.12265.
6. Semenyak AV, Andriyets' OA, Nitsovych IR, Koliandretska SV, Voloshynovych NS. Vnutrishn'outrobne infikuvannya plodu – realiyi diagnostyky ta likuvannya [Intrauterine Fetal Infection – Realitties of diagnosis and treatment]. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. 2021;11(2-40):27-32. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5 (in Ukrainian).
7. Salmanov AG, Ishchak OM, Dobarin SA, Susidko OM, Mosendz OV. Perinatal infections in Ukraine: Results of a Multycenter study. Wiadomości Lekarskie. 2021 Sep; LXXIV(9-1):2025-2032. DOI: 10.36740/WLek202109101.
8. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV. Imunolohiya: pidruchnyk [Immunology (textbook)]. Vinnytsya: Merk'yuri Podillya; 2013. 565 p. (in Ukrainian).
9. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.4.
10. Raskin SA, editor. Neuroplasticity and Rehabilitation. New York, NY: The Guilford Press; 2011. 351 p. DOI: 10.1080/09084282.2012.686797.
11. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. Annual Review of Immunology. 2005 Apr 23;(23):1-21. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
12. Pypa LV, Murhina MM. Suchasni uyavlennya pro patohenez ta diahnostyku hniyno-septychnykh staniv u ditey (chastyna 1) [Modern ideas about the pathogenesis and diagnosis of purulent-septic conditions in children (Part 1)]. Infectious diseases. 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998 (in Ukrainian).

Отримано 09.03.2022 р.

УДК 618.3:618.33-22.7]-036-082(477)
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.53-64.

ПОГЛЯД АКУШЕР-ГІНЕКОЛОГА НА ПРОБЛЕМИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Корчинська О. О., Балога О. А., Поляк-Товт В. М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Інфекційна патологія залишається однією з найважливіших і найактуальніших проблем перинатології через високу смертність та захворюваність новонароджених.

Клінічними симптомами вроджених інфекцій незалежно від етіології найчастіше є затримка внутрішньоутробного розвитку, жовтяниця, гепатоспленомегалія, екзантема та розлади з боку крові. Усі ці симптоми, а також допоміжні лабораторні та інструментальні методи дослідження об'єднується у термін під назвою «TORCH-синдром».

Мета дослідження. Проаналізувати основні види внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ), шляхи їх передачі та особливості клінічної картини, а також вплив збудників на перебіг вагітності.

Матеріали та методи. Огляд даних вітчизняної та зарубіжної літератури, опублікованих за останні 5 років.

Результати досліджень. Нові перспективи у вивченні поширеності, патогенезу, етіології ФІ відкриває використання високочутливого молекулярно-біологічного методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), заснованого на виявленні специфічної нуклеотидної послідовності, властивої ДНК або РНК агента. Метод дозволяє на якісно новому рівні оцінити роль ФІ у розвитку перинатальних втрат, вроджених аномалій.

Слід зазначити, що комплексне обстеження жінки на виявлення інфікування збудниками перинатальних інфекцій, особливо групи TORCH, необхідно провести до вагітності. Лікування інфекцій є одним з основних завдань підготовки до вагітності. Однак більшість цих інфекцій не лікуються ефективно або взагалі не лікуються. Усі жінки репродуктивного віку, які планують вагітність, повинні пройти обстеження на антитіла до вірусу краснухи. Серонегативним жінкам рекомендується вакцинація з подальшою контрацепцією протягом трьох місяців. Також доцільно зробити щеплення від гепатиту В перед вагітністю. Це єдиний і найкращий на сьогоднішній день метод профілактики внутрішньоутробного інфікування під час вагітності.

Висновки. Підсумовуючи, слід зазначити роль інфекцій у патогенезі патологічних станів, що формуються в перинатальному періоді. Про це свідчать численні роботи щодо цієї проблеми. Виявлено найбільш значущі перинатальні фактори ризику інфікування плода. На жаль, сьогодні проблема запобігання ВУІ ще далека від вирішення. Однак знання патогенезу, якісні методи діагностики, ефективна профілактика та лікувальні заходи дозволяють значно знизити частоту ВУІ та важкість їх наслідків для дитини.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, вагітність, пологи.

Obstetrician-gynecologist's view on the problems of intrauterine infection

Korchynska O.O., Baloha O.A., Polyak-Tovt V.M.

Abstract. *Introduction.* Infectious pathology remains one of the most important and urgent problems of perinatology due to the high mortality and morbidity of newborns.

Clinical symptoms of congenital infections, regardless of etiology, are most often intrauterine growth retardation, jaundice, hepatosplenomegaly, exanthema, and blood disorders. All these symptoms, as well as auxiliary laboratory and instrumental research methods, are combined in a term called "TORCH" - a syndrome.

The objective. Analyze the main types of intrauterine infections (UTIs), ways of their transmission, and features of the clinical picture, as well as the impact of pathogens on pregnancy.

Materials and methods. Review of data on domestic and foreign literature published over the past 5 years.

Research results. New perspectives in the study of the prevalence, pathogenesis, etiology of FI open the use of the highly sensitive molecular biological method of polymerase chain reaction (PCR), based on the detection of a specific nucleotide sequence inherent in the DNA or RNA agent. The method allows assessing the role of FI in the development of perinatal losses, congenital anomalies at a qualitatively new level.

It should be noted that a comprehensive examination of women for perinatal infections, especially the TORCH group, should be performed before pregnancy. Treatment of these infections is one of the main tasks of preparation for pregnancy. However, most of these infections are not treated effectively or are not treated at all. All women of childbearing potential who are planning to become pregnant should be tested for antibodies to the rubella virus. Seronegative women are recommended vaccination followed by contraception for three months. It is also advisable to get vaccinated against hepatitis B before pregnancy. This is the only and best method to date to prevent intrauterine infection during pregnancy.

Conclusions. Summing up, it should be noted the role of infections in the pathogenesis of pathological conditions that form in the perinatal period. This is evidenced by numerous works on this issue. The most significant perinatal risk factors for fetal infection have been identified. Unfortunately, today the problem of preventing CBS is still far from being solved. However, knowledge of the pathogenesis, quality diagnostic methods, effective prevention, and treatment measures can significantly reduce the frequency of VUI and the severity of their consequences for the child.

Key words: intrauterine infection, pregnancy, childbirth

Вступ

Інфекційна патологія залишається однією з найважливіших та найактуальніших проблем перинатології через високу смертність і захворюваність новонароджених.

«Інфікування» – це потрапляння мікроорганізму в макроорганізм. Це потрапляння не означає розмноження мікроорганізму з подальшим розвитком патологічного процесу, тоді як «інфекційний процес» або «інфекція» – це динамічний процес, що виявляється в макроорганізмі в результаті проникнення в нього мікроорганізму. Тому ці поняття не є тотожними. Лікарі, котрі займаються повсякденною практикою, повинні пам'ятати відмінності цих термінів та їх значення.

Іншим питанням, яке потребує уваги, є відмінність між внутрішньоутробною та вродженою інфекцією. Внутрішньоутробна інфекція – це інфекційне захворювання, яке виникає антенатально. А вроджена інфекція проявляється після народження дитини [1].

Клінічними симптомами вроджених інфекцій незалежно від етіології найчастіше є затримка внутрішньоутробного розвитку, жовтяниця, гепатоспленомегалія, екзантема та розлади з боку крові. Усі ці симптоми, а також допоміжні лабораторні та інструментальні методи дослідження об'єднується у термін під назвою «TORCH-комплекс».

Яка історія цього синдрому? У 1971 році Андре Наміас із великої кількості захворювань об'єднав у групу вірусні, бактеріальні та інші інфекції, які при широкому розмаїтті структурних і біологічних властивостей збудника викликають подібні клінічні прояви у дітей [2]. Абревіатура цього терміна складається з перших літер захворювань, які найчастіше викликають внутрішньоутробне зараження:

T (токсоплазмоз) – токсоплазмоз;

O (Other disease) – інші захворювання;

R (rubella) – краснуха;

C (Cytomegalovirus) – цитомегаловірусна інфекція;

H (вірус простого герпесу) – це вірус простого герпесу.

Мета дослідження

Проаналізувати основні види внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ), шляхи їх передачі та особливості клінічної картини, а також вплив збудників на перебіг вагітності.

Матеріали та методи

Огляд даних вітчизняної та зарубіжної літератури, опублікованої за останні 5 років.

Результати досліджень

За статистикою МОЗ, дитяча смертність від генералізованих внутрішньоутробних інфекцій становить 18–20%, приблизно 70 з 350 випадків на рік. Опублікована статистика свідчить, що від 27 до 36% живонароджених, у тому числі понад 2/3 недоношених дітей, інфікуються внутрішньоутробно [34, 38, 39]. Таким чином, доведено, що в структурі дитячої смертності інфекційна патологія становить до 65–70%, тобто є однією з провідних причин смертності дітей першого місяця життя. Високий рівень смертності новонароджених визначає важливість своєчасної діагностики та адекватного лікування перинатальних інфекцій. Серед дітей, які вижили, інвалідність трапляється майже в 50% випадків. Частка смертності від вроджених вад становить 30–35%, 1850 немовлят помирають у віці до року, а загалом в Україні зареєстровано понад 35 тис. дітей із вродженими вадами розвитку [6, 12]. Тяжкість інфекційного процесу у матері й плода не завжди корелює один з одним. Легкий, безсимптомний або стертий у матері, викликаний різними інфекційними

агентами, може супроводжуватися важким ураженням органів і систем плода або його загибеллю. У той же час, гостра і важка інфекція у матері не обов'язково смертельна для плода. Труднощі анте- та постнатальної діагностики внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) пов'язані з широким поширенням персистуючих інфекцій та умовно-патогенних агентів у людській популяції, неоднозначністю можливої реалізації інфекційного процесу та неспецифічними проявами [7, 33]. Процес вивчення фетальної інфекції (ФІ) пов'язаний з розробкою та широким впровадженням у практику охорони здоров'я принципово нових діагностичних технологій – високочутливих і специфічних методів імуноферментного аналізу та генодіагностики. У зв'язку з цим, особливої актуальності набуває оцінка ефективності сучасної специфічної діагностики ФІ [8, 35–37]. Інвазивні методи пренатальної діагностики (кордоцентез, амніоцентез, забір ворсин хоріона) для виявлення маркерів використовуються рідко через велику кількість протипоказань та можливість ускладнень вагітності. Частіше застосовують непрямі методи: виявлення збудника, його нуклеїнових кислот, антигенів у клінічному матеріалі у вагітних, специфічних антитіл у сироватці крові. Особливий інтерес для покращення пренатальної діагностики ФІ становить визначення наявності герпесвірусної (ВПГ) та цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції. Після первинного зараження віруси родини Herpesviridae у вигляді нуклеотиду можуть довічно перебувати в клітинах нервових гангліїв, секреторних залоз, лімфоретикулярних клітинах нирок, лімфобластах, В-лімфоцитах. При первинному зараженні та реактивації латентної інфекції вірус активно розмножується і виділяється, з'являються специфічні імуноглобуліни класу М, а низькоавідні антитіла є маркерами продуктивної інфекції. Активація інфекції у вагітних може протікати як клінічно, так і безсимптомно, а вірус проникає в плаценту і викликає деструктивні процеси [9]. Визначення ролі безсимптомних, персистуючих, хронічних і рецидивуючих інфекцій матері у формуванні перинатальних втрат і вроджених вад розвитку залишається невирішеним і дискусійним питанням. Віруси мають унікальні властивості, які сприяють розвитку внутрішньоутробної інфекції, пошкодженню ембріональних і фетальних клітин. Ключовим патогенетичним механізмом вірусної інфекції є включення чужорідного генетичного матеріалу в клітину. Важливою складовою патогенетичної дії вірусу на клітини ембріона або плода є порушення мітозу інфікованих клітин, їх цитоліз, хромосомні аберації, тобто пряма цитопатична, тератогенна, мутагенна дія. Непрямий вплив вірусів пов'язаний з розвитком плацентиту, ендометриту, патології плодових оболонок [3–5].

Нові перспективи у вивченні поширеності, патогенезу, етіології ФІ відкриває використання високочутливого молекулярно-біологічного методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), заснованого на виявленні специфічної нуклеотидної послідовності, властивої ДНК або РНК агента. Метод дозволяє на якісно новому рівні оцінити роль ФІ у розвитку перинатальних втрат, вроджених аномалій.

Морфофункціональний стан плаценти при різних патологічних станах, включаючи інфекцію, може впливати на прогноз розвитку плода в різних напрямках. По-перше, це зниження енергетичних, дихальних та інших біохімічних процесів, порушення гормонального статусу плаценти, що відбивається на рівнях гормонів матері та плода, зміна толерантних імунологічних відносин у системі «мати – плід». По-друге, це ураження, яке сприяє проникненню інфекційного агента в плід і розвитку патологічних змін в його органах. Вони тісно переплітаються, створюючи каскад патологічних реакцій, які зумовлюютьснування плода в екстремальних умовах, а в деяких випадках - і його смерті [9–11].

Шляхи внутрішньоутробного зараження

- Висхідний шлях зараження – з родових шляхів. Інтенсивне розмноження мікроорганізмів у піхві та цервікальному каналі, в тому числі умовно-патогенних, призводить до їх проникнення в порожнину матки. Далі вони колонізують базальний шар децидуальної оболонки. Звідси збудник може потрапити в кровоносні судини плода і в подальшому викликати хоріоваскуліт, або, що частіше, – в амніотичну порожнину з розвитком бактеріального амніоніту. Клінічні та експериментальні мікробіологічні дослідження показали, що амніотична рідина є основною патогенетичною ланкою в механізмі інфікування плода.

Амніотична рідина має антимікробну активність, однак, щодо штамів умовно-патогенних мікроорганізмів вона не виражена, що проявляється уповільненим зростан-

ням флори. Бактеріостатичний ефект короткочасний, і навколоплідні води стають середовищем для накопичення умовно-патогенних мікроорганізмів. Плід знаходиться в інфікованому середовищі, і зараження може відбутися при ковтанні, під час внутрішньоутробних дихальних рухів або аспірації інфікованих навколоплідних вод під час пологів. Висхідний шлях зараження частіше викликають умовно-патогенні бактерії (кишкова паличка, ентерококи та ін.), а також мікоплазми, хламідії, грибки роду Candida і лише окремі віруси, зокрема – простого герпесу [9].

- Гематогенний (трансплацентарний) – від вогнищ інфекції, розташованих в організмі матері екстрагенітально або в міометрії (всі вроджені вірусні інфекції, а також сифіліс, токсоплазмоз).

Наявність збудника в крові матері може супроводжуватися певними симптомами або ознаками, але може перебігати безсимптомно або проявлятися у вигляді неспецифічних ознак (висипання, лімфаденопатія та ін.). Збудник, порушуючи плацентарний бар'єр, потрапляє в кров плода. Часто спостерігається генералізоване ураження плода – внутрішньоутробний сепсис.

Гематогенний шлях зараження більш характерний для вірусів, мікоплазм, хламідій, трепонем, лістерій, токсоплазм, мікобактерій туберкульозу. Цей шлях зараження має характерну патоморфологічну картину запальних змін у посліді та органах плода.

- Трансдецидуальний (трансмуральний) – джерело інфекції знаходиться під ендометрієм. Цей шлях зараження плода частіше пов'язаний з гнійно-запальними захворюваннями статевих органів матері в минулому. Інфікування плода може спровокувати ендометрит і наявність в матці протизаплідних засобів.

- Низхідний – через маткові труби. Низхідний шлях зараження починається з хронічних вогнищ запалення в яєчниках і маткових трубах внаслідок гонореї, мікоплазми та хламідійної інфекції. Низхідний шлях ураження часто спостерігається у хворих з гострою патологією органів черевної порожнини. Класичним прикладом є гострий апендицит.

- Ятрогенний шлях зараження. У даний час існує й інший шлях зараження, який може виникнути при взятті ворсин хоріона на дослідження, особливо, якщо його проводять трансцервікально під час амніоцентезу, фетоскопії, дослідження крові плода, внутрішньоматкового переливання крові.

- Контактний шлях реалізується під час пологів частіше, коли плід проходить через інфіковані родові шляхи.

- Змішані. У цьому випадку можливі два або більше шляхів зараження.

Клінічні синдроми внутрішньоутробної інфекції

На жаль, багато ВУІ у неонатальному періоді не мають специфічної клінічної картини. Показаннями до обстеження при ВУІ є неспецифічні симптоми інфекційного процесу. У новонароджених клінічними проявами інфекційного процесу можуть бути:

• загальні симптоми - втрата апетиту, велика початкова втрата ваги (10% і більше) та її повільне відновлення, повторне зниження ваги, плоска крива ваги, гіпотрофія, млявість,іктеричність склер, блідість шкіри з сіруватим відтінком, жовтяниця, геморагічний синдром, набряк ;

• порушення дихання – тахіпное або задишка, апное, ціаноз, участь допоміжних м'язів в акті дихання;

• шлунково-кишкові симптоми – відрижка, блювота, збільшення живота, діарея, напруження передньої черевної стінки, гепатоспленомегалія;

• серцево-судинні розлади – тахікардія, приглушеність серцевих тонів, розширення серця, бліда та мармурова шкіра, холодні кінцівки, зниження тургору підшкірної клітковини, набряки, пастозність, гіпотензія;

• ознаки ураження ЦНС – зниження м'язового тонусу і рефлексів, а також рухової активності та смоктального рефлексу, судоми, підвищена збудливість;

• гематологічні відхилення – анемія, тромбоцитопенія, зміна кількості лейкоцитів, гіпокоагуляція тощо.

Ознаки захворювання внаслідок внутрішньоутробного інфікування плода з'являються протягом перших 3 днів життя. Слід мати на увазі, що інтранатальне інфікування може мати більш тривалий інкубаційний період захворювання. Великі труднощі в диференційній діагностиці виникають через схожість симптомів інфекційного токсикозу з синдромами дезадаптації, спричиненої перинатальною гіпоксією, особливо у недоношених дітей [13, 14].

Слід зазначити, що комплексне обстеження жінки на виявлення інфікування збудни-

ками перинатальних інфекцій, особливо групи TORCH, необхідно провести до вагітності. Лікування цих інфекцій є одним з основних завдань підготовки до вагітності. Однак, більшість цих інфекцій не лікуються ефективно або взагалі не лікуються. Усі жінки репродуктивного віку, які планують вагітність, повинні пройти обстеження на антитіла до вірусу краснухи. Серонегативним жінкам рекомендується вакцинація з подальшою контрацепцією протягом трьох місяців. Також доцільно зробити щеплення від гепатиту В перед вагітністю. Це єдиний і найкращий на сьогоднішній день метод профілактики внутрішньоутробного інфікування під час вагітності [15–17].

Токсоплазмоз. Токсоплазмоз – протозооноз, що характеризується різноманітністю варіантів і поліморфізмом клінічних проявів, на сьогоднішній день розглядається, перш за все, як опортуністична інфекція, що є актуальною медико-соціальною проблемою.

Токсоплазмоз поширений майже у всьому світі. Ураження населення в різних країнах залежить від санітарно-гігієнічних умов, особливостей харчування населення, впливу факторів навколишнього середовища, частоти імунодефіцитних станів.

Збудником токсоплазмозу є облігатний внутрішньоклітинний паразит Toxoplasma gondii. Назва роду Toxoplasma визначається за формою паразита у вигляді півмісяця або часточки апельсина на стадії швидкого розмноження в клітинах проміжного хазяїна. Токсоплазма – представник типу Спорофіти, класу кокцидій. Вперше був описаний у 1909 році С. Ніколленом і Л. Мансо, які виявили його в Тунісі у гризунів (Ctenodactylus gundi).

Статевий цикл розвитку токсоплазми відбувається в епітелії кишечника представників родини котячих, в тому числі, і домашніх кішок. Виділяючись з фекаліями тварин, паразити у вигляді ооцист тривалий час зберігають свою життєздатність у зовнішньому середовищі (1,5–2 роки). Безстатевий цикл розвитку токсоплазми реалізується в організмі людини або різних ссавців. До основних шляхів передачі належать: 1) харчові; 2) контактні; 3) трансплацентарний; 4) парентеральний.

Переважна більшість людей стійкі до токсоплазмозу, так як організм людини з повним імунітетом легко справляється з токсоплазмозом. Так, у дорослих антитіла до токсоплазми виявляються в 40–90% випадків. Токсоплазма викликає інтенсивну клітинно-опосередковану імунну відповідь.

Зараження токсоплазмозом людини трапляється на всіх континентах і в усіх кліматичних зонах. Поширеність токсоплазмозу вище в районах із жарким і вологим кліматом, а також серед сільського населення.

Розрізняють природні та синантропні вогнища набутого токсоплазмозу. У природних вогнищах циркуляція збудника відбувається переважно в ланцюжку здобич – хижак, в якому кінцевим господарем є представник сімейства котячих, а проміжним – численні ссавці, тварини, птахи. У природних осередках люди заражаються рідко. У синантропних вогнищах збудник токсоплазмозу циркулює за участю кішок як кінцевих господарів, в яких паразит розмножується статевим шляхом. Серед проміжних господарів найбільше уражаються свині, вівці, кролики, кури, миші, а також дикі птахи – горобці. Домашні ссавці та синантропні птахи заражаються токсоплазмою набагато частіше, ніж дикі. Людина для токсоплазми є проміжним хазяїном; у клітинах токсоплазма розмножується безстатевим шляхом.

Основним джерелом зараження токсоплазмозом людини є домашні тварини. З домашніх м’ясоїдних тварин провідну роль відіграє кішка, яка поширює в навколишньому середовищі ооцисти токсоплазми. Важливу епідеміологічну роль у зараженні людини токсоплазмозом відіграють сільськогосподарські тварини, м’ясо яких може містити цисти токсоплазм.

Жінки зазвичай заражаються трохи частіше, ніж чоловіки, через звичку багатьох з них куштувати сирий фарш.

У організмі з хорошою імунорезистентністю токсоплазмоз рідко дає типові маніфестні форми: у 95-99% це захворювання перебігає безсимптомно і залишається недіагностованим через відсутність патогномонічних ознак [8, 34]. Клінічні прояви багатогранні і залежать від початкового стану імунної системи організму. За класифікацією Сіім (Siim, 1971) з урахуванням переважної органної патології виділяють 5 клінічних форм: лімфонодулярну, генералізовану (екзантемну), міокардіальну, енцефалітичну, очну. Інші класифікації також розрізняють кишкову (черевну) і легеневу форми гострого токсоплазмозу.

Існують альтернативні класифікації токсоплазмозу:

- за способом зараження:

1) набутий токсоплазмоз;

2) токсоплазмоз вроджений;

- за клінічними проявами:

1) первинна латентна форма;

2) гострий токсоплазмоз;

3) первинно-хронічна форма (виражена і стерта);

4) вторинно-хронічна форма (виражена і стерта);

5) вторинно-латентна форма (з залишковими явищами або без них).

Інкубаційний період триває від 3 до 21 дня, але може тривати до кількох місяців [35–38]. Тривалість інкубаційного періоду залежить від вірулентності токсоплазми, інфекційного навантаження та стану преморбідного фону (наявність вродженого чи набутого імунодефіциту та його тяжкості).

Гострий токсоплазмоз, що розвинувся в результаті первинної інфекції, починається гостро, перебіг із вираженою інтоксикацією, лихоманкою та ураженням ЦНС, наприклад, менінгітом. Суб'єктивно хворого буде турбувати озноб з лихоманкою, артралгією, міалгією, кардіалгією, порушенням зору, шкірний свербіж, порушення сну, головний біль. Об'єктивно можна виявити мікрополіаденіт, гепатоспленомегалію, гіпергідроз, екхімози, петехії, хоріоретиніт, іридоцикліт.

При наявності вагітності токсоплазмоз викликає її переривання на ранніх термінах, мертвонародженість, народження дітей з аномаліями розвитку, ураження ЦНС та інших органів.

Приблизно 5–7% жінок вперше заражаються під час вагітності. Існує консенсус щодо загрозливого впливу гострого токсоплазмозу на вагітність [18, 19–24].

Червоничка. Червоничка – це висококонтагіозна антропонозна вірусна інфекція, практично нешкідлива для дорослих, але вкрай небезпечна для жінок дітородного віку, через високу ймовірність внутрішньоутробного інфікування плода під час вагітності. Збудником цієї інфекції є вірус червонички, який належить до тогавиридів роду Rubivirus. Інкубаційний період захворювання може тривати від 16 до 21 дня, основними симптомами є збільшення і болючість лімфатичних вузлів і плямистий або макулопапульозний висип, який починається на обличчі хворого, потім переходить на тіло і кінцівки.

У дітей захворювання зазвичай перебігаєлегко, з такими симптомами як висипання, лихоманка (<39 °C), блювота та легкий кон'юнктивіт. Висип, що з'являється в 50-80% випадків, зазвичай спочатку з'являється на обличчі і шиї, потім опускається нижче тіла і триває 1–3 дні. Найбільш характерною клінічною ознакою є збільшення лімфатичних вузлів за вухами та на шиї. У інфікованих дорослих, частіше у жінок, може розвинутися артрит з болем у суглобах, який зазвичай триває 3–10 днів.

Після зараження вірус поширюється в організмі людини протягом 5-7 днів. Зазвичай симптоми з'являються через 2–3 тижні після зараження. Найбільш заразною людина стає зазвичай на 1–5 день висипу.

Якщо жінка інфікована вірусом червонички на ранніх термінах вагітності, ймовірність того, що вона передасть вірус плоду, становить 90%. Це може спричинити загибель плода або синдром вродженої краснухи (СВК). Діти можуть виділяти вірус протягом року або більше після народження. Діти можуть страждати від порушень слуху, вад очей, вад серця та інших форм інвалідності протягом усього життя, включаючи аутизм, діабет та дисфункцію щитовидної залози. Багато з цих розладів вимагають дороговартісностної терапії, хірургічного втручання та іншої ї медичної допомоги.

Найвищий ризик інфікування вірусом червонички існує в країнах, де жінки дітородного віку не мають імунітету до захворювання (який виникає або в результаті вакцинації, або після попередньої краснухи). До запровадження вакцини на 1000 живонароджених народжувалося до 4 дітей із СВК [18, 25–27].

Цитомегаловірусна інфекція. Захворювання, викликані цитомегаловірусом (ЦМВ), є антропонозними вірусною інфекцією і відрізняються різноманітністю клінічних проявів: від прихованих до генералізованих форм з ураженням нервової системи та внутрішніх органів. Суть проблеми ЦМВІ полягає в тому, що вона належить до, так званих, опортуністичних інфекцій, клінічний прояв яких можливий лише за умов первинного або вторинного імунодефіциту. У середньому, у 90–95% дорослого населення виявляють антитіла до ЦМВ [1].

Кількість серопозитивних пацієнтів у різних країнах коливається в середньому від 44 до 85%. Поширеність цитомегаловірусної інфекції, можливість тривалої персистен-

ції збудника в організмі людини з ураженням різних органів і систем, складність лабораторної діагностики, відсутність надійних лікувально-профілактичних засобів переконливо підкреслюють актуальність цієї інфекції.

Збудником цитомегаловірусної інфекції є цитомегаловірус (Cytomegalovirus hominis) – умовно-патогенний мікроорганізм, що належить до сімейства бета-герпесвірусів п'ятого типу. Геном ЦМВ є найбільшим з усіх геномів родини герпесвірусів. Джерелом інфекції є хвора людина з тією чи іншою формою захворювання або хронічний вірусоносій, що найбільш небезпечно в активній фазі первинної інфекції або в період загострення інфекції.

Шляхи передачі ЦМВІ: вертикальний, статевий, парентеральний, аспіраційний, оральний. Факторами передачі є кров, цервікальний та вагінальний секрет, сперма, грудне молоко. Зараження також може відбуватися через донорські органи та тканини, пересаджені реципієнтам. ЦМВ тривалий час зберігається в лейкоцитах, що призводить до ризику розвитку цієї інфекції у реципієнтів крові та її компонентів.

Первинне інфікування імунокомпетентних дорослих зазвичай протікає безсимптомно і лише в 5% випадків у вигляді мононуклеозоподібного синдрому, що характеризується лихоманкою, астенією, в крові – лімфомоноцитозом, атиповими мононуклеарними клітинами.

При відсутності патології імунної системи гостра ЦМВІ стає латентним із пожиттєвим перебуванням вірусу в організмі людини. Виявлення специфічних IgM у людей із нормальним імунітетом свідчить про те, що у них активна інфекція, і забезпечує більш ранній діагноз ЦМВІ.

Сероконверсія є надійною ознакою первинної ЦМВІ. Високий титр CMV IgM вказує на первинну інфекцію, оскільки рецидив CMVI рідко дає високі титри IgM. Однак не всі люди можуть виробляти антитіла IgM.

У осіб з ослабленим імунітетом IgM до ЦМВ не утворюється навіть у разі клінічно тяжкої інфекції. Визначення анти-ЦМВ IgG в динаміці методом ІФА при чотириразовому підвищенні титрів антитіл з упевненістю свідчить про гострий інфекційний процес [18, 28, 29].

Вірус простого герпесу (ВПГ). За даними ВООЗ, зараз це пандемія: від 60% до 90% дорослих і дітей у світі інфіковані вірусами герпесу. У 2016 році приблизно 3,7 мільярда людей у віці до 50 років, або 67% населення, мали ВПГ-1 та ВПГ-2 (оральну або генітальну). За оцінками, поширеність інфекції була найвищою в Африці (88%) і найнижчою в Америці (45%).

Що стосується генітальної інфекції ВПГ-1, то за оцінками у 2016 році в усьому світі від 122 мільйонів до 192 мільйонів людей у віці від 15 до 49 років були інфіковані генітальним ВПГ-1, але поширеність суттєво відрізнялася в залежності від регіону. За оцінками, більшість генітальних інфекцій HSV-1 трапляється в Америці, Європі та Західній частині Тихого океану, де HSV-1 продовжує заражатися навіть у дорослому віці [39].

Генітальний герпес (ГГ) є одним з найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом, і відрізняється від інших захворювань цієї групи довічним носійством збудника в організмі людини, що визначає високий відсоток рецидивів. захворювання.

Про поширеність ГГ в популяції судять за частотою виявлення антитіл до даного серотипу вірусу. Частота виявлення ГГ зростає з віком і корелює з кількістю статевих партнерів.

Сероепідеміологічні дослідження показали значну різницю між поширеністю серопозитивності та фактичною захворюваністю на ГГ, яка в Західній Європі перевищує 80 випадків на 100 тис. населення, а в США наближається до 200 випадків на 100 тис. жителів. За даними американських дослідників, близько 30 мільйонів дорослих у Сполучених Штатах страждають на рецидивуючий генітальний герпес (РГГ), і щороку реєструється близько 500 тисяч нових випадків. Підраховано, що в розвинених країнах може страждати 10-20% дорослого населення.

Герпетична інфекція, поряд з цитомегаловірусом, є одним з основних факторів розвитку інфекції у плода і новонародженого, викликає збільшення кількості викиднів, передчасних пологів, народження дітей з патологією ЦНС і внутрішніх органів. Особливо часто це спостерігається при наявності активних проявів герпесу на шкірі і слизових у матері.

Зазвичай, при ГГ збудником інфекції є ВПГ-2, але в 6-10% випадків причиною захворювання може бути ВПГ-1, що зумовлено побутовим та орально-генітальним шляхом зараження. Вхідними воротами є шкіра й слизові оболонки зовнішніх статевих органів і піхви.

При первинному інфікуванні вірус досягає спинномозкових і мозкових гангліїв і іно-

ді досягає їх за рахунок вірусемії. Тут він залишається «сплячим» і часто невразливий для антивірусних атак. При реактивації вірус ГГ тривалий час мігрує по периферичних нервах, викликаючи подразнення нервових закінчень і дуже характерні і неприємні відчуття свербіння і печіння. Ці явища зазвичай передують, появі, везикулярного висипу.

Навіть при високому рівні циркулюючих віруснейтралізуючих антитіл можливі рецидиви герпетичної інфекції, оскільки вірус герпесу поширюється всередині нервової тканини, переходячи від однієї клітини до іншої, уникаючи контакту з антитілами. Таким чином, діючі антитіла, що нейтралізують вірус, не запобігають рецидиву, хоча вони запобігають поширенню інфекції. За даними І. С. Маркова (2001), ВПГ має «дивний пантропізм». Відомий своїм високим тропізмом до тканин ектодермального походження, у зв'язку з чим найчастіше трапляються ураження шкіри, слизових оболонок, центральної та периферичної нервової системи. Ураження життєво важливих внутрішніх органів, насамперед печінки, зумовлені тропізмом вірусу також до тканин ендодермального походження.

Такий, майже універсальний, тропізм призводить до значного поліморфізму клінічних проявів, у зв'язку з чим, пацієнти часто потрапляють в поле зору лікарів різних спеціальностей.

Незважаючи на те, що механізм рецидиву герпетичної інфекції до кінця не з'ясований, клінічно значущими є багато факторів та їх комбінації, що викликають загострення прихованої вірусної інфекції: передменструальний і менструальний періоди, перевтома, стрес, надмірне ультрафіолетове навантаження, сонце, протяги, надмірне охолодження, імунодефіцитні стани , статевий контакт, інтеркурентні інфекції тощо.

Інкубаційний період первинного ГГ коливається від 2 до 12 днів (за деякими даними від 1 до 26 днів), в середньому 6-7 днів. Типова картина прояву ГГ - поява на слизових оболонках статевих органів і прилеглих ділянок шкіри одиничних або множинних везикулярних елементів, що виникають на еритематозному тлі. Через 1-2 дні ці везикули розкриваються, утворюючи вологі хворобливі ерозії, рідше виразки, гояться під кіркою або без неї. У жінок часто спостерігається так званий гострий набряковий вульвовагініт (Боралеві Ф., Geniaux M., 1996). Зазвичай, первинний напад ГГ перебігає досить важко: виражена загальна інтоксикація: підвищення температури тіла, слабкість, головний і м'язовий біль, дизуричні явища. Часто при первинній інфекції спостерігається множинна локалізація ураження, а також збільшення і болючість пахових лімфатичних вузлів.

Період предикторів (продромальна фаза) спостерігається, зазвичай, при рецидивуючому ГГ, трапляється у половини хворих і триває близько 24 год (зі значною варіабельністю клінічного перебігу). Якщо вчасно діагностувати продромальний період, це може дозволити раннє лікування, яке передусім буде ефективним.

Розташування вогнищ на статевих органах визначається вхідними воротами інфекції. У чоловіків прояви ГГ зазвичай локалізуються на крайній плоті, головці і тілі статевого члена, а також в перианальному відділі. Жіночі статеві органи уражаються в області статевих губ, клітора, промежини, піхви, заднього проходу. Також можливе ураження шийки матки у вигляді дифузного запалення з ерозією, утворенням значною мірою ізольованих виразок, іноді навіть з явищами некрозу.

Гострий період первинної ГГ може досягати 3–5 тижнів, але іноді інфекція перебігає латентно, відразу переходячи в латентну фазу. На тлі еритеми міхурі лопають з утворенням ерозій, покриті кірками, заживають, зазвичай, без рубців. Приблизно у чверті пацієнтів спостерігається невралгія.

Сильний біль і руйнування тканин можуть викликати затримку сечі (зазвичай при первинному нападі). Більш рідкісними ускладненнями в гострій стадії є герпетична екзема, проктит, двостороння інтерстиціальна пневмонія, гепатит, поліморфна еритема, асептичний менінгіт, мієліт тощо [18, 30–32]

Висновки

Підсумовуючи, слід зазначити роль інфекцій у патогенезі патологічних станів, що формуються в перинатальному періоді. Про це свідчать численні роботи щодо цієї проблеми. Виявлено найбільш значущі перинатальні фактори ризику інфікування плода. На жаль, сьогодні проблема запобігання ВУІ ще далека від вирішення. Однак знання патогенезу, якісні методи діагностики, ефективна профілактика та лікувальні заходи дозволяють значно знизити частоту ВУІ та важкість їх наслідків для дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pradhan S. Epidemiological and serological profiles of TORCH infection in pregnancy. *Journal of Pathology of Nepal.* 2015; 5(9):705-708. Available from: https://doi.org/10.3126/jpn.v5i9.1369
2. Batra P, Batra M, Singh S. Epidemiology of TORCH Infections and Understanding the Serology in Their Diagnosis. J. *Fetal Med.* 2020; 7:25-29. Available from: https://doi.org/10.1007/s40556-019-00232-8
3. Shcherbyna MO, Vyhivs'ka LA, Kapustnyk NV. Vnutrishn'outrobni infektsiyi – prychyna patolohichnykh staniv perynatal'noho periodu. *Perynatolohiya i pediatriya.* 2016; 2(66):65-69.
4. Borovkova YEI. Vzayemodiya infektsiynykh ahentiv z orhanizmom vahitnoyi yak faktor ryzyku vnutrishn'outrobnoho infikuvannya ploda. *Zdorov'ya zhinky.* 2013; 2: 95-98.
5. Isabel Ambou Frutos, Liana Lastra Pérez, Deysi Vilches Lescaille, Lisis Osorio Illas, Meysi Ramos López, Nasibis Rodríguez AhuarI Revista Cubana de Oftalmología Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de TORCH Isabel Ambou Frutos, Liana Lastra Pérez, Deysi Vilches Lescaille, Lisis Osorio Illas, Meysi Ramos López, Nasibis Rodríguez AhuarI. Revista Cubana de Oftalmología. 2018 ene.-mar; 31(1):132-144.
6. Dar'ina MH, Tekhova IH, Movchan KN, et al. Nevyrisheni problemy statystychnoho obliku danykh pro vnutrishn'outrobni infektsiyi. *Medychnyy al'manakh.* 2015; 5:71-74.
7. Vorobyova II, Skrypchenko NYA, Chernenko TS, et al. Profilaktyka infektsiy matky ta zberezhennya pikhvy u zhinok z reproduktyvnymy vtratamy v anamnezi. *Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatal'na medytsyna*. 2014; 2:137-140.
8. Renhe LV, Zorina VN, Bazhenova LH, Zorina RM, Chyrikova TS, Zorina N. Rehulyatorno-transportni bilky u porodil' iz zbudnykamy abo antytilamy do zbudnykiv TORCH-infektsiy*. Akusherstvo ta hinekolohiya*. 2015; 5:35-41.
9. Shcherbina NA, Vyhovs'ka LA. Stan systemy «Maty – platsenta – plid» pid chas vahitnosti, uskladnenoyi infektsiyeyu ploda. *Akusherstvo ta hinekolohiya.* 2021; 4:5-10.
10. Manjunathachar HV, Kavita N. Singh, Vivek Chouksey, Ravindra Kumar, Ravendra K. Sharma, Pradip V. Barde. Prevalence of Torch Infections and Its Associated Poor Outcome in High-Risk Pregnant Women of Central India: Time to Think for Prevention Strategies. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2020 Jul-Dec; 38(3-4):379-384.
11. K. Rebekah Prasoona, B. Srinadh, T. Sunitha, M. Sujatha, M. L. N. Deepika, B. Vijaya Lakshmi, Aruna Ramaiah, and A. Jyothy. Seroprevalence and Influence of Torch Infections in High Risk Pregnant Women: A Large Study from South India. *J Obstet Gynaecol India.* 2015 Oct; 65(5):301-9.
12. Connie Leeper, Andrew Lutzkanin. Infections During Pregnancy. Primary Care: *Clinics in Office Practice*. 2018 Sep; 45(3):567-586.
13. Calado AM, Dos Anjos Pires M. An Overview of Teratology. *Methods Mol Biol.* 2018; 1797:3-32. [PubMed]
14. Ayoade F, Kumar S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). 2020 Aug 11. Varicella Zoster. [PubMed]
15. Betsy Ostrander, James F. Bale. Handbook of Clinical Neurology Chapter 6. *Congenital and perinatal infections*. 2019; 162:133-153.
16. Isabel Ambou Frutos, Liana Lastra Pérez, Deysi Vilches Lescaille, Lisis Osorio Illas, Meysi Ramos López, Nasibis Rodríguez. AhuarI Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de TORCH*. Revista Cubana de Oftalmología*. 2018 ene-mar; 31(1):132-144.
17. Ptotocolo: Infecciones Torch y parvovirus B19 en la gestación Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona, 2020.
18. John T. Queenan, MD, Catherine Y. Spong, MD, Charles J. Lockwood, MD, MHCM Senior Vice Cytomegalovirus, Genital Herpes, Rubella, and Toxoplasmosis, Protocols of High-risk pregnancies. An evidence- based approach. 2021, p. 285-293.
19. David W. Kimberlin, MD, FAAP,Red book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis) 767-775.
20. Aldiyarova AKh, Kurvankhodzhaev SA, Akzharkyn Rakhmetbek, et al. Toxoplasmosis in children (literature review*). Young scientist*. 2015; 10(90):384-391. Available from: https://moluch.ru/archive/90/18681 / (paragraph about toxoplasmosis).
21. Puzyryeva LV, Balabokhina MV, Safonov AD. Toksoplazmoz: suchasni ponyattya, diahnostyka ta profilaktyka. *Dalekoskhidnyy zhurnal infektsiynoyi patolohiyi.* 2016; 30.
22. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017; 139(2):e1-e51.

23. Rajnish Kumar Yadav, Siddhartha Maity, Sudipta Saha. A review on TORCH: groups of congenital infection during pregnancy. *Journal of Scientific and Innovative Research.* 2014; 3(2):258-264.
24. Karen E Johnson, MD Overview of TORCH infections [UpToDate].
25. Kolesnik YuO, Bukharov EP, Petrovskaya YuA, Sokolova TN, Leonov VV. Renukaa virus: studying and way to elimination scientific medical bulletin of yugra. 2021; 1(27):16-24.
26. Orenstein WA, Cairns L, Hinman A, Nkowane B, Olivé JM, Reingold AL. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review report: Background and summary. *Vacciny: journal. Elsevier*. 2018; 36(1):A35-A42.
27. David W. Kimberlin, MD, FAAP, Red book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Rubella 648-666.
28. David W. Kimberlin, MD, FAAP,Red Book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Cytomegalovirus infection 294-301.
29. Hughes BL, Gyamfi Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; (214):B5–B11.
30. David W. Kimberlin, MD, FAAP, Red Book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Herpes simplex, 407-417.
31. Management of Genital Herpes in Pregnancy, RCOG. 2014 Oct:8-10.
32. Lipatov IS, Tezikov YUV, Ovchynnykova MA. Efektyvnist' profilaktyky hestatsiynoyi ta perynatal'noyi patolohiyi pry chasto retsydyvuyuchomu herpesi z vykorystannyam tsytokinopodibnoho peptydu na prehravidnomu etapi. *Akusherstvo i hinekolohiya*. 2020; 1:94-102.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists Treatment of Genital Herpes in Pregnant Women April 2020.
34. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn*. 2020; 40:1693.
35. Ait Hamou S, Laboudi M. An analytical study on the awareness and practice relating toxoplasmosis among pregnant women in Casablanca, Morocco. *BMC Public Health.* 2021; 21:507. Available from https://doi.org/10.1186/s12889-021-10474-9
36. Manjunathachar HV, Kavita N. Singh, Vivek Chouksey, Ravindra Kumar, Ravendra K. Sharma, Pradip V. Barde. Prevalence of Torch Infections and Its Associated Poor Outcome in High-Risk Pregnant Women of Central India: Time to Think for Prevention Strategies. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2020; 38(3-4):379-384. Available from: https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_136.
37. Smriti Baghe, Saunitra A. Inamdar TORCH Infection and Its Influence on High-risk Pregnancy. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology.* 2020 Nov-Dec; 12(6):377-382.
38. Liu Y, Wu Y, Wang F, Wang S, Zhao W, Chen L, et al. The Association Between Previous TORCH Infections and Pregnancy and Neonatal Outcomes in IVF/ICSI-ET: A Retrospective Cohort Study. Front. *Endocrinol*. 2020; 11:466. DOI: 10.3389/fendo.2020.00466
39. WHO Fact Sheets Herpes simplex virus. 1 May 2020. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus

REFERENCES

1. Pradhan S. Epidemiological and serological profiles of TORCH infection in pregnancy. *Journal of Pathology of Nepal*. 2015; 5(9):705-708. Available from: https://doi.org/10.3126/jpn.v5i9.1369
2. Batra P, Batra M, Singh S. Epidemiology of TORCH Infections and Understanding the Serology in Their Diagnosis. J. *Fetal Med*. 2020; 7:25-29. Available from: https://doi.org/10.1007/s40556-019-00232-8
3. Shcherbina MO, Vygovskaya LA, Kapustnik NV. Intrauterine infections – the cause of pathological conditions of the perinatal period. *Perinatologiya i pediatriya.* 2016; 2(66):65-69.
4. Borovkova EI. Interaction of infectious agents with the body of a pregnant woman as a risk factor for intrauterine infection of the fetus. *Women's Health.* 2013; 2:95-98.
5. Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de TORCH Isabel Ambou Frutos, Liana Lastra Pérez, Deysi Vilches Lescaille, Lisis Osorio Illas, Meysi Ramos López, Nasibis Rodríguez AhuarI. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2018 ene.-mar; 31(1):132-144.
6. Dar'ina MG, Tekhova IG, Movchan KN, et al. Unsolved problems of statistical accounting of data on intrauterine infections. *Medical Almanac*. 2015; 5:71-74.
7. Vorobyova II, Skripchenko NYa, Chernenko TS, et al. Prophylaxis of uterine infection and preservation of vaginosity in women with reproductive losses in anamnesis. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2014; 2:137-140.

8. Renhe LV, Zorina VN, Bazhenova LH, Zorina RM, Chyrikova TS, Zorina N. Regulatory-transport proteins in women in labor with pathogens or antibodies to pathogens of TORCH infections. BUT. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; 5:35-41.
9. Shcherbina NA, Vygovskaya LA. The state of the system «Mother - placenta – fetus» during pregnancy, complicated by infection of the fetus Obstetrics and Gynecology. 2021; 4:5-10.
10. Manjunathachar HV, Kavita N. Singh, Vivek Chouksey, Ravindra Kumar, Ravendra K. Sharma, Pradip V. Barde. Prevalence of Torch Infections and Its Associated Poor Outcome in High-Risk Pregnant Women of Central India: Time to Think for Prevention Strategies. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2020 Jul-Dec; 38(3-4):379-384.
11. K. Rebekah Prasoona, B. Srinadh, T. Sunitha, M. Sujatha, M. L. N. Deepika, B. Vijaya Lakshmi, Aruna Ramaiah, and A. Jyothy. Seroprevalence and Influence of Torch Infections in High Risk Pregnant Women: A Large Study from South *India J Obstet Gynaecol India*. 2015 Oct; 65(5):301-9.
12. Connie Leeper, Andrew Lutzkanin. Infections During Pregnancy. Primary Care: *Clinics in Office Practice.* 2018 Sep; 45(3):567-586.
13. Calado AM, Dos Anjos Pires M. An Overview of Teratology. *Methods Mol Biol.* 2018; 1797:3-32. [PubMed]
14. Ayoade F, Kumar S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; *Treasure Island* (FL): 2020 Aug 11. Varicella Zoster. [PubMed]
15. Betsy Ostrander James F.Bale Handbook of Clinical NeurologyChapter 6 - Congenital and perinatal infections. 2019; 162:133-153.
16. Isabel Ambou Frutos, Liana Lastra Pérez, Deysi Vilches Lescaille, Lisis Osorio Illas, Meysi Ramos López, Nasibis Rodríguez. AhuarI Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de TORCH. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2018 ene.-mar; 31(1):132-144.
17. Ptorocolo: Infecciones Torch y por parvovirus B19 en la gestación Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona, 2020.
18. John T. Queenan, MD, Catherine Y. Spong, MD, Charles J. Lockwood, MD, MHCM Senior Vice Cytomegalovirus, Genital Herpes, Rubella, and Toxoplasmosis, Protocols of High-risk pregnancies. An evidence- based approach. 2021, p. 285-293.
19. David W. Kimberlin, MD, FAAP,Red book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis) 767-775.
20. Aldiyarova AKh, Kurvankhodzhaev SA, Akzharkyn Rakhmetbek, et al. Toxoplasmosis in children (literature review) *Young scientist*. 2015; 10(90):384-391. Available from: https://moluch.ru/archive/90/18681 / (paragraph about toxoplasmosis).
21. Puzyreva LV, Balabokhina MV, Safonov AD. Toxoplasmosis: modern concepts, diagnosis and prevention Dalekoskhidny Journal of Infectious Pathology. 2016; 30.
22. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017; 139(2):e1–e51.
23. Rajnish Kumar Yadav, Siddhartha Maity, Sudipta Saha. A review on TORCH: groups of congenital infection during pregnancy *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2014; 3(2):258-264.
24. Karen E Johnson, MD Overview of TORCH infections [UpToDate].
25. Kolesnik YuO, Bukharov EP, Petrovskaya YuA, Sokolova TN, Leonov VV. Renukaa virus: studying and way to elimination scientific medical bulletin of yugra. 2021; 1(27):16-24.
26. Orenstein WA, Cairns L., Hinman A, Nkowane B, Olivé JM, Reingold AL. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review report: Background and summary. *Vacciny: journal. Elsevier*. 2018; 36(1):A35-A42.
27. David W. Kimberlin, MD, FAAP, Red book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Rubella 648-666.
28. David W. Kimberlin, MD, FAAP,Red Book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Cytomegalovirus infection 294-301.
29. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214:B5–B11.
30. David W. Kimberlin, MD, FAAP, Red Book 2021, 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Herpes simplex, 407-417.
31. Management of Genital Herpes in Pregnancy, RCOG. 2014 Oct:8-10.
32. Lipatov IS, Tezikov YuV, Ovchinnikova MA. The effectiveness of prevention of gestational and perinatal pathology in frequently recurrent herpes using a cytokine-like peptide at the pregravide stage. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 1:94-102(in Russian).

33. American College of Obstetricians and Gynecologists Treatment of Genital Herpes in Pregnant Women April 2020.
34. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn*. 2020; 40:1693.
35. Ait Hamou S, Laboudi M. An analytical study on the awareness and practice relating toxoplasmosis among pregnant women in Casablanca, Morocco. *BMC Public Health.* 2021; 21:507. Available from: https://doi.org/10.1186/s12889-021-10474-9
36. Manjunathachar HV, Kavita N. Singh, Vivek Chouksey, Ravindra Kumar, Ravendra K. Sharma, Pradip V. Barde. Prevalence of Torch Infections and Its Associated Poor Outcome in High-Risk Pregnant Women of Central India: Time to Think for Prevention Strategies. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2020; 38(3-4):379-384. Available from: https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_136.
37. Smriti Baghe, Saunitra A Inamdar TORCH Infection and Its Influence on High-risk Pregnancy. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology.* 2020 Nov-Dec; 12(6):377-382.
38. Liu Y, Wu Y, Wang F, Wang S, Zhao W, Chen L, et al. The Association Between Previous TORCH Infections and Pregnancy and Neonatal Outcomes in IVF/ICSI-ET: A Retrospective Cohort Study. Front. *Endocrinol*. 2020; 11:466. DOI: 10.3389/fendo.2020.00466
39. WHO Fact Sheets Herpes simplex virus. 1 May 2020. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus

Отримано 10.03.2022 р.

УДК 616.36-004:616.15+519.237.7
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.65-71

ВИКОРИСТАННЯ ФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ

Сіткар А. Д.[1], Ростока Л. М.[1], Бурмістрова Я. Ю.[1], Максименко К. Ю.[1], Краснова А. А.[2]

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, [1]кафедра біохімії та фармакології, [2]кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Цироз печінки (ЦП) є важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої зумовлена високою розповсюдженістю даної патології, виникненням тяжких ускладнень і летальністю. Під час ведення пацієнтів із ЦП проводять безліч лабораторних досліджень. Незважаючи на частоту їх проведення, оцінка перебігу даного захворювання завжди потребує комплексного підходу, чіткої інтерпретації отриманих даних та оцінки їх співвідношення з клінічною симптоматикою.

Мета дослідження. Оцінити структуру взаємозв'язків лабораторних показників крові у пацієнтів із ЦП за допомогою факторного аналізу та порівняти отримані інтегральні змінні з клініко-лабораторними синдромами, які супроводжують дану патологію.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів гастроентерологічного відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака із діагнозом цироз печінки (n=50, частка чоловіків – 46%, жінок – 54%, середній вік – 51,2±9,5 року). Статистичний аналіз було виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistics 23 з використанням факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей. Для його проведення в первинну кореляційну матрицю було включено такі лабораторні показники: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), гемоглобін (Hb), еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, активований час рекальцифікації (АЧР), протромбіновий час плазми (ПЧП), протромбіновий індекс (ПІ), фібриноген, гематокрит (Ht), білірубін загальний, білірубін прямий, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), тригліцериди, холестерин, сечовина, креатинін, сечова кислота, білок загальний, альбумін.

Результати досліджень. Портальна гіпертензія була наявна у 100%, пацієнтів, асцит мали 56%, варикозне розширення вен стравоходу (ВРВС) – 68%, кровотечу з ВРВС – 18%. На підставі кореляційної матриці методом «каменистого осипу» виділено 6 факторів, які обумовлюють 77,7% загальної дисперсії досліджуваних показників. Отримані фактори (компоненти, факторні комплекси) є новими незалежними величинами, що об'єднують в собі показники, які тісно корелюють та відповідають типовим клініко-лабораторним синдромам, що є складовими ЦП. Із 23 вихідних лабораторних показників виділено 6 факторів (компонент, комплексів показників), які компактно відображають інформацію про рівень їх складових. Результати факторного аналізу показали, що структура взаємозв'язків досліджуваних лабораторних показників є патогенетично обґрунтованою.

Висновки. Встановлено можливість використання факторного аналізу для оцінки структури взаємозв'язків між лабораторними показниками та клінічними синдромами у хворих на цироз печінки. Отримані результати свідчать про доцільність його застосування не тільки у пацієнтів із цирозом печінки, але й у коморбідних пацієнтів.

Ключові слова: цироз печінки, лабораторні показники, факторний аналіз.

Usage of factor analysis for characteristics of laboratory blood indicators in patients with liver cirrhosis

Sitkar A.D., Rostoka L.M., Burmistrova Ya.Yu., Maksymenko K.Yu., Krasnova A.A.

Abstract. Liver cirrhosis is an important medical and social problem, the relevance of which is due to the high prevalence of this pathology, the occurrence of severe complications and mortality. Many laboratory tests are performed in patients with cirrhosis. Regardless of the frequency of their implementation, the assessment the disease course of always requires a comprehensive approach, accurate interpretation of the data and assessment of their relationship with clinical symptoms.

Aim of study. To analyze the structure of the relationship of laboratory blood parameters in patients with liver cirrhosis using factor analysis and compare the obtained integral variables with clinical and laboratory syndromes that accompany this pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of patients diagnosed with liver cirrhosis of the gastroenterology department of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital (n = 50, part of male – 46%, part of female – 54%, medium age – 51,2±9,5 years). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 23 using factor analysis by principal components, followed by varimax-rotation of factor axes. For its implementation, the primary correlation matrix included the following laboratory parameters: erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, platelets, activated recalcification time, prothrombin time of plasma, prothrombin index, fibrinogen, hematocrit, total bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (APh), gamma-glutamyltransferase (GGT), triglycerides, cholesterol, urea, creatinine, uric acid, total protein, albumin.

Results. Portal hypertension was present in 100% of patients, ascites had 56%, varicose veins of the esophagus – 68%, varicose veins of the esophagus – 18%. Based on the correlation matrix by the scree plot method, 6 factors were identified, which determine 77,7% of the total variance of the studied indicators. The obtained factors (components, factor complexes) are new independent values that combine indicators that are closely correlated and correspond to typical clinical and laboratory syndromes that are components of liver cirrhosis. Out of 23 initial laboratory indicators, 6 factors (components, indicator complexes) were identified, which compactly reflect information about the level of their components. The results of factor analysis showed that the structure of the relationships of the studied laboratory parameters is pathogenetically justified.

Conclusions. The possibility of using factor analysis to assess the structure of the relationship between laboratory indicators and clinical syndromes in patients with liver cirrhosis has been established. The obtained results testify to the expediency of its use not only in patients with liver cirrhosis, but also in comorbid patients.

Key words: liver cirrhosis, laboratory indicators, factor analysis.

Вступ

Цироз печінки (ЦП) є важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої зумовлена високою розповсюдженістю даної патології, виникненням тяжких ускладнень та летальністю. Поширеність ЦП становить від 4,5% до 9,5% у світі, а в Україні близько 1% [1, 2]. ЦП займає 11 місце у структурі смертності загалом та є 5-ою найбільш поширеною причиною смерті серед людей у віці 45–65 років, причому чоловіки хворіють у 2 рази частіше, ніж жінки. За даними ВООЗ, щорічно від ЦП та його ускладнень помирає понад 1 млн осіб [2, 3]. Під час ведення пацієнтів із ЦП проводять безліч лабораторних досліджень. Незважаючи на частоту їх проведення, оцінка перебігу даного захворювання завжди потребує комплексного підходу, чіткої інтерпретації отриманих даних та оцінки їх співвідношення з клінічною симптоматикою. Множинні кореляції між досліджуваними лабораторними показниками та їх взаємна зміна в динаміці можуть бути обумовлені наявністю та впливом прихованих (латентних) факторів. Для аналізу структури взаємозв'язків показників та визначення цих факторів використовують багатовимірні статистичні методи, у тому числі факторний аналіз [4, 5]. Даний метод також дозволяє зменшити кількість досліджуваних показників для подальшого статистичного аналізу, виокремивши нові інтегральні змінні за допомогою яких більш доцільно оцінювати перебіг захворювання.

Мета дослідження

Оцінити структуру взаємозв'язків лабораторних показників крові у пацієнтів із ЦП за допомогою факторного аналізу та порівняти отримані інтегральні змінні з клініко-лабораторними синдромами, які супроводжують дану патологію.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів гастроентерологічного відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака із діагнозом цироз печінки (n=50, частка чоловіків – 46%, жінок – 54%, середній вік – 51,2±9,5 року). Оцінювали результати клінічного та біохімічного аналізів крові, фіброгастродуоденоскопії (ФГДС), ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та нирок. Враховуючи варіабельність лабораторних показників досліджуваної вибірки, середні значення зображали як M±SD, так і у вигляді Me (25%; 75%). Статистичний аналіз було виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistics 23 з використанням факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей [6]. Для його проведення в первинну кореляційну матрицю було

включено такі лабораторні показники: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), гемоглобін (Hb), еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, активований час рекальцифікації (АЧР), протромбіновий час плазми (ПЧП), протромбіновий індекс (ПІ), фібриноген, гематокрит (Ht), білірубін загальний, білірубін прямий, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), тригліцериди, холестерин, сечовина, креатинін, сечова кислота, білок загальний, альбумін.

Результати досліджень

Середні значення лабораторних показників крові досліджуваної вибірки наведені в таблиці 1. Портальна гіпертензія була наявна у 100%, пацієнтів, асцит мали 56%, варикозне розширення вен стравоходу (ВРВС) – 68%, кровотечу з ВРВС – 18%.

Таблиця 1

Середні значення лабораторних показників крові пацієнтів

№	Показник	M	SD	Min	Max	25%	Me (50%)	75%
1	ШОЕ, мм/год	20,30	17,65	3,00	65,00	5,00	14,00	32,25
2	Гемоглобін, г/л	115,30	22,62	64,00	171,00	102,00	113,50	130,00
3	Еритроцити, 10^{12}/л	3,58	0,81	1,64	5,36	3,09	3,40	3,95
4	Лейкоцити, 10^{9}/л	7,14	6,49	0,86	39,93	3,73	5,48	7,78
5	Тромбоцити, 10^{9}/л	156,96	102,93	16,00	444,00	86,25	119,50	214,75
6	АЧР, с	84,76	16,66	58,00	170,00	75,00	80,00	90,00
7	ПЧП, с	29,34	3,31	24,00	40,00	27,00	29,00	31,00
8	ПІ, %	67,94	7,63	50,00	83,00	64,00	68,00	74,00
9	Фібриноген, г/л	3,41	1,45	1,50	8,00	2,20	3,40	4,30
10	Гематокрит	0,40	0,08	0,20	0,58	0,36	0,40	0,45
11	Білірубін загальний, мкмоль/л	67,53	77,48	9,10	466,95	28,96	47,50	70,82
12	Білірубін прямий, мкмоль/л	32,11	43,70	3,79	236,34	8,95	16,20	32,32
13	АЛТ, Од/л	57,54	36,18	17,61	203,67	34,33	46,05	72,75
14	АСТ, Од/л	87,95	54,35	25,17	279,56	47,33	80,95	105,98
15	Лужна фосфатаза, Од/л	189,30	127,93	47,73	842,90	124,65	158,70	202,88
16	Гамма-глутамілтрансфераза, Од/л	171,37	207,66	13,25	935,90	34,89	91,60	238,78
17	Тригліцериди, ммоль/л	1,09	0,67	0,32	4,00	0,70	0,89	1,27
18	Холестерин, ммоль/л	4,24	1,38	2,28	7,90	3,17	3,98	5,29
19	Сечовина, ммоль/л	5,88	2,53	2,40	15,60	4,48	5,40	6,73
20	Креатинін, мкмоль/л	74,77	20,43	44,50	137,68	58,93	70,63	82,76
21	Сечова кислота, мкмоль/л	317,61	140,53	116,98	823,18	211,40	284,95	389,31
22	Білок загальний, г/л	68,29	8,92	51,30	84,80	60,63	68,75	75,20
23	Альбумін, г/л	32,42	6,09	19,10	46,70	27,60	33,05	36,10

Результати розрахунків критерію Кайзера-Мейера-Олкіна (величина становила 0,637) та критерію сферичності Бартлетта ($\chi 2$=916,254, df=253, p<0,001) вказують на задовільну адекватність досліджуваної вибірки щодо проведення факторного аналізу.

На підставі кореляційної матриці методом «каменистого осипу» (рис. 1) виділено 6

факторів, які обумовлюють 77,7% загальної дисперсії досліджуваних показників. Отримані фактори (компоненти, факторні комплекси) є новими незалежними величинами, що об'єднують в собі показники, які тісно корелюють. Показники, які ввійшли до різних факторів, слабо корелюють між собою [5].

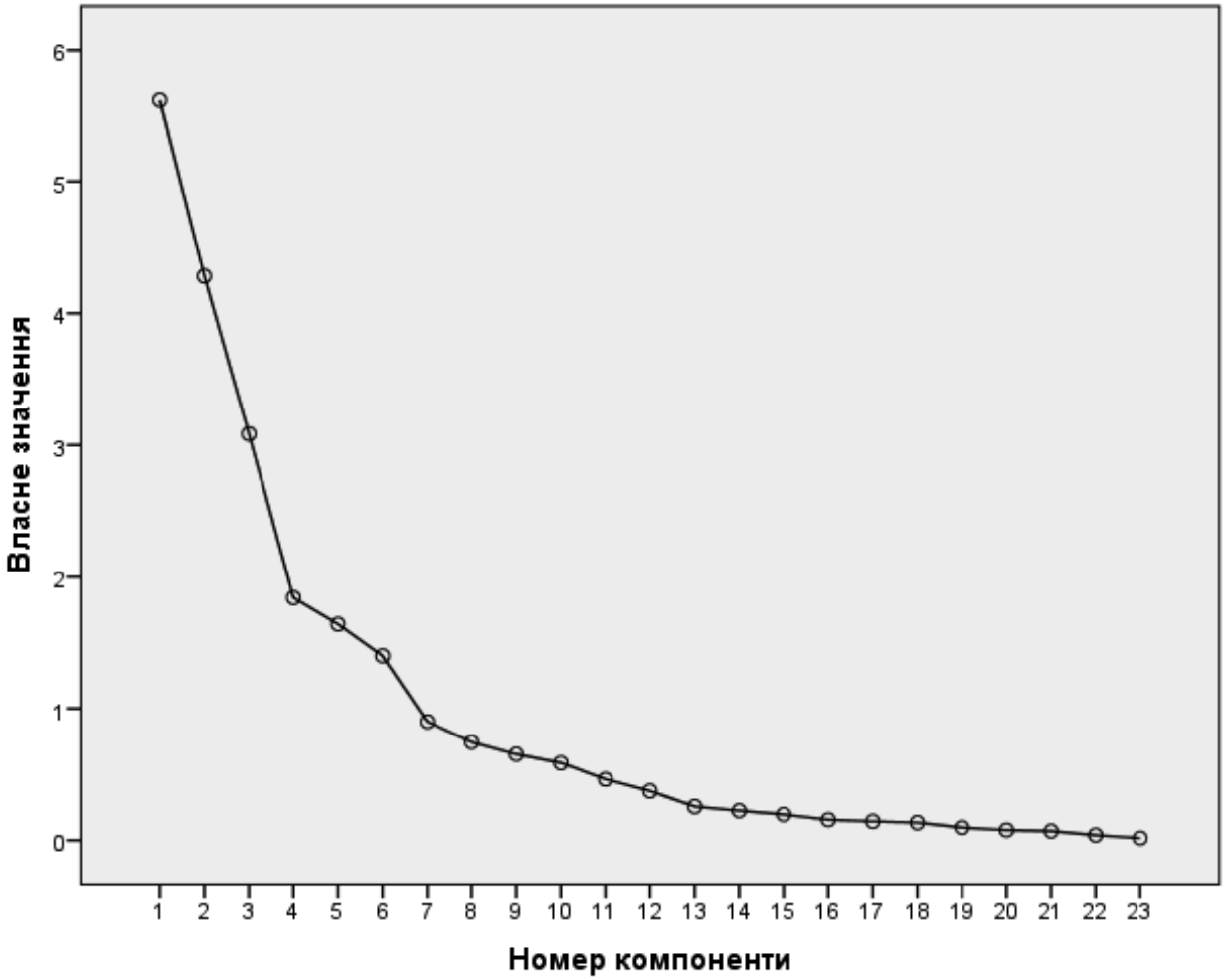


Рис. 1. Діаграма власних значень.

Під час аналізу факторних навантажень (табл. 2) встановлено, що фактор 1 мав високий кореляційний зв'язок із такими показниками: лейкоцити, загальний та прямий білірубін, АЛТ, АСТ. Частка дисперсії від загальної у фактора 1 становила 24,4%. З огляду на показники, які навантажувати фактор 1, його було вирішено назвати «компонента некротично-запального синдрому». Фактор 2 був пов'язаний з рівнем ШОЕ, гемоглобіном, еритроцитами та гематокритом, отримавши назву «компонента анемії» (частка дисперсії від загальної становила 18,6%). До фактору 3 ввійшли показники коагулограми (АЧР, ПЧП, ПІ), частка дисперсії становила 13,4%. З огляду на те, що показник тромбоцитів корелював із 3 та 4 факторами майже однаково, то він був віднесений саме до фактору 3, що є логічнішим. Фактор 3 було названо «компонента коагулопатії». З фактором 4, частка дисперсії якого складала 8,0%, мали зв'язок показники фібриногену, загального білку, холестерину та альбуміну, який також був пов'язаний із фактором 2, що ймовірно обумовлено кореляцією з гематокритом, оскільки саме альбумін підтримує онкотичний тиск плазми та утримує рідку частину крові в судинному руслі [7]. Холестерин мав зв'язок з фактором 4, так як при цирозі виникає порушення синтезу ліпопротеїдів та лецитинхолестеринацилтрансферази [8]. Фактор 4 було вирішено назвати «компонента порушень білоксинтетичної функції». До фактору 5 (частка дисперсії 7,1%) ввійшли такі показники: ЛФ, ГГТ, тригліцериди. Також помірна кореляція була і щодо холестерину, що може бути обумовлено порушенням його екскреції [7, 8]. Фактор 5 було названо «компонента холестазу». Фактор 6 (частка дисперсії

6,1%) показав високі факторні навантаження із показниками сечовини, креатиніну і сечової кислоти, отримавши назву «компонента порушень азотистого обміну».

Таблиця 2

Матриця повернутих компонент

№	Показник	Фактор (компонента)					
		1	2	3	4	5	6
1	ШОЕ	0,005	**-0,707**	0,102	0,494	-0,035	0,315
2	Гемоглобін	0,082	**0,870**	-0,091	0,286	0,129	-0,022
3	Еритроцити	-0,081	**0,886**	0,044	0,170	0,055	-0,139
4	Лейкоцити	**0,793**	-0,065	0,216	0,329	-0,012	0,135
5	Тромбоцити	0,371	-0,110	**0,413**	**0,438**	0,301	0,091
6	АЧР	-0,096	-0,040	**-0,787**	-0,213	0,123	-0,079
7	ПЧП	-0,022	0,053	**-0,896**	-0,082	-0,242	-0,086
8	ПІ	0,082	0,060	**0,873**	0,078	0,297	0,028
9	Фібриноген	0,378	-0,159	0,207	**0,625**	0,172	0,278
10	Гематокрит	-0,011	**0,909**	0,053	-0,071	-0,016	-0,083
11	Білірубін загальний	**0,896**	-0,091	-0,005	-0,190	-0,067	-0,017
12	Білірубін прямий	**0,869**	-0,129	0,079	-0,202	-0,044	0,062
13	АЛТ	**0,735**	0,212	-0,008	0,168	0,378	-0,080
14	АСТ	**0,744**	0,053	0,007	0,123	0,392	-0,072
15	Лужна фосфатаза	0,040	0,084	0,183	-0,100	**0,846**	-0,139
16	Гамма-глутаміл-трансфераза	0,071	-0,008	0,089	0,189	**0,844**	0,003
17	Тригліцериди	0,378	0,105	0,241	0,232	**0,577**	0,205
18	Холестерин	0,043	0,254	-0,024	**0,653**	**0,471**	0,045
19	Сечовина	0,275	-0,061	0,114	-0,122	-0,116	**0,847**
20	Креатинін	-0,095	-0,129	0,144	0,281	-0,051	**0,808**
21	Сечова кислота	-0,092	-0,179	-0,039	-0,043	0,094	**0,843**
22	Білок загальний	-0,118	0,243	0,289	**0,759**	-0,046	-0,108
23	Альбумін	-0,272	**0,543**	0,213	**0,505**	0,084	-0,101

Із 23 вихідних лабораторних показників виділено 6 факторів (компонент, комплексів показників), які компактно відображають інформацію про рівень їх складових. Отримані фактори (компоненти) відповідають типовим клініко-лабораторним синдромам, що є складовими ЦП (рис. 2). Компонента некротично-запального синдрому (фактор 1) є проявом руйнування гепатоцитів із подальшим виходом ферментів (АЛТ, АСТ) та білірубіну в кров'яне русло [8, 9]. Кореляція даних показників із рівнем лейкоцитів свідчить про активацію клітин ретикуло-ендотеліальної системи – так зване імунне запалення [8]. Ця компонента відповідає цитолітичному і мезенхімально-запальному синдрому та частково синдрому холестазу. Компонента анемії, до якої ввійшли показники ШОЕ, гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту, може бути проявом кровотечі з ВРВС, гіперспленізму [10] та зниження участі печінки в процесі еритропоезу [7, 8]. Компонента коагулопатії виражає порушення синтезу факторів згортання крові [11], так як кореляційний зв'язок був знайдений щодо показників АЧР, ПЧП, ПІ та рівня тромбоцитів. Компонента порушень білоксинтетичної функції, з якою були пов'язані рівні загального білку, альбуміну, фібриногену і холестерину, ха-

рактеризує синдром печінково-клітинної недостатності [8, 9, 11]. Компонента холестазу є проявом відповідного синдрому, який характеризується порушенням екскреторних процесів, вторинними реактивними змінами епітелію жовчовивідних шляхів та зростанням рівня відповідних ферментів – ЛФ та ГГТ [8, 12]. Компонента порушень азотисного обміну відображає залучення до патологічного процесу нирок (гепаторенальний синдром) [10].

Рис. 2. Патогенетичні зв'язки між компонентами та клініко-лабораторними синдромами.

Результати факторного аналізу показали, що структура взаємозв'язків досліджуваних лабораторних показників є патогенетично обґрунтованою. Це вказує на доцільність використання факторного аналізу для пошуку нових (прихованих, латентних) компонент, які впливають на лабораторні показники. Перспективним є використання отриманих інтегральних змінних (компонент) для подальшого аналізу – характеристики самої вибірки або ж порівняння пацієнтів залежно від певної ознаки, так як зміна фактору (компоненти) відповідає зміні всіх показників, які до нього входять. Також актуальним є застосування факторного аналізу щодо оцінки показників у коморбідних хворих.

Висновки

Встановлено можливість використання факторного аналізу для оцінки структури взаємозв'язків між лабораторними показниками та клінічними синдромами у хворих на цироз печінки. Отримані результати свідчать про доцільність його застосування не тільки у пацієнтів із ЦП, але й у коморбідних пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sarin S.K., Maiwall R. Global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies. World Gastroenterology Organisation web site. Accessed 15 Aug 2020.
2. Бенца Т.М. Цироз печінки: сучасний погляд на проблему. *Львівський клінічний вісник.* 2020;3(31):53-61.

3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171.
4. Бахрушин В.Є. Методи аналізу даних: навчальний посібник для студентів. Запоріжжя: КПУ; 2011. 268 с.
5. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н., составители. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. Москва: РКНПК; 2012. 42 с.
6. Наследов А.Д. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2013. 416 с.
7. Janson L.W., Tischler M. Medical Biochemistry: The Big Picture. The McGraw-Hill Companies; 2012. 431 p.
8. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 96 с.
9. Долгов В.В. (ред.) Клиническая лабораторная діагностика; в 2 т. (т. 1). Москва: Лабдиаг. 2017. 464 с.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406-460.
11. Kwo Paul Y., Cohen Stanley M., Lim Joseph K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J of Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517. Epub 2016 Dec 20.
12. Newsome Ph.N., Cramb R., Davison S.M., Dillon J.F., Foulerton M., Godfrey E.M. et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67:6-19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924. Epub 2017 Nov 9.

REFERENCES

1. Sarin S.K., Maiwall R. Global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies. World Gastroenterology Organisation web site. Accessed 15 Aug 2020.
2. Bentsa T.M. Tsyroz pechinky: suchasnyi pohliad na problemu. Lvivskyi klinichnyi visnyk. 2020;3(31):53-61 [in Ukrainian].
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of Liver Diseases in the World. J Hepatol. 2019;70(1):151-171.
4. Bakhrushyn V.Ye. Metody analizu danykh: navchalnyi posibnyk dlia studentiv. Zaporizhzhia : KPU; 2011. 268 s. [in Ukrainian].
5. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhirov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereschenko S.N. sost. Metodyi statisticheskoy obrabotki meditsinskih dannyih: metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatorov i aspirantov meditsinskih uchebnyih zavedeniy, nauchnyih rabotnikov. Moskva: RKNPK; 2012. 42 s. [in Russian].
6. Nasledov A.D. IBM SPSS Statistics 20 i AMOS: professionalnyiy statisticheskiy analiz dannyih. SPb.: Piter; 2013. 416 s. [in Russian].
7. Janson L.W., Tischler M. Medical Biochemistry: The Big Picture. The McGraw-Hill Companies; 2012. 431 p.
8. Kamyishnikov V.S. Kliniko-laboratornaya diagnostika zabolevaniy pecheni. 3th ed. Moskva: MEDpress-inform; 2019. 96 s. [in Russian].
9. Dolgov V.V. editor. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika; vol. 1-2(1). Москва: ООО «Labdiag», 2017. 464 s. [in Russian]
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406-460.
11. Kwo Paul Y., Cohen Stanley M., Lim Joseph K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J of Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517. Epub 2016 Dec 20.
12. Newsome PhN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67:6-19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924. Epub 2017 Nov 9.

Отримано 11.03.2022 р.

УДК 616.151.5+616.36-003.826+616.61+616.98:578.834.11
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.72-78.

ЗМІНИ КОАГУЛЯЦІЙНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ІНФІКУВАННІ COVID-19

Сірчак Є. С., Сабовчик К. В., Рего О. Ю., Архій Е. Й.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Найбільш значущими модифікованими факторами ризику для поганого прогнозу від інфікування COVID-19 є ожиріння та метаболічні захворювання, в тому числі і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), оскільки при них відбувається активація запальних шляхів ураження всіх органів і систем. *Мета дослідження.* Дослідити особливості коагуляційного гомеостазу у хворих на НАЖХП та ураження нирок при інфікуванні COVID-19. *Матеріали та методи.* На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 64 хворих на НАЖХП, інфікованих COVID-19. Хворих I групи поділено на дві підгрупи залежно від наявності чи відсутності ураження нирок, а саме: 1 підгрупу склали 34 хворих із НАЖХП та ураженням нирок; у 2 підгрупу увійшло 30 хворих на НАЖХП без ураження нирок. У дослідження також включено 30 хворих на НАЖХП, не інфікованих COVID-19. *Результати досліджень.* Встановлено зміни в системі гемостазу у хворих на НАЖХП без інфікування COVID-19 (II група хворих), а також у хворих на НАЖХП, на момент інфікування COVID-19, що проявляється ознаками гіпокоагуляційнго синдрому. У хворих I групи на НАЖХП при зараженні вірусом COVID-19 встановлено суттєві зміни коагуляційного гомеостазу, а саме: сповільненням протромбінового часу, тромбінового часу, активованого часткового тромбопластичного часу із максимальними змінами у хворих на НАЖХП та ураження нирок. На схильність до тромбоутворення вказує різке збільшення рівня D-димер (до 301,9±5,9 нг/мл у хворих 1 підгрупи та до 276,2±8 нг/мл у пацієнтів 2 підгрупи – $p<0,01$).

Висновки. У хворих на НАЖХП встановлено зміни коагуляційного гомеостазу, характерні для гіпокоагуліяційного синдрому. Інфікування COVID-19 у хворих на НАЖХП призводить до гіперкоагуляції, особливо у хворих із ураженням нирок.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ураження нирок, COVID-19, коагуляційний гомеостаз.

Blood coagulation disorders in patients with non-alcoholic fatty disease and kidney disease infected COVID-19

Sirchak Ye.S., Sabovchyk K.V., Reho O.Yu., Arhij E.Yo.

Abstract. *Introduction.* The most significant modified risk factors for a poor prognosis from COVID-19 infection are obesity and metabolic diseases, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), because they activate inflammatory pathways of all organs and systems. *The aim of the study.* Investigate the features of coagulation homeostasis in patients with NAFLD and kidney damage in COVID-19 infection. *Materials and methods.* At the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, 64 patients with NAFLD infected with COVID-19 were examined. Group I patients were divided into two subgroups depending on the presence or absence of kidney damage, namely: 1 subgroup consisted of 34 patients with NAFLD and kidney damage; Subgroup 2 included 30 patients with NAFLD without kidney damage. The study also included 30 patients with NAFLD who were not infected with COVID-19. *Results of the study.* We established changes in the hemostasis system in patients with NAFLD without COVID-19 infection (group II patients), as well as in patients with NAFLD at the time of COVID-19 infection, which manifested by signs of hypocoagulable syndrome. Significant changes in coagulation homeostasis, namely slowing of prothrombin time, thrombin time, activated partial thromboplastic time with maximum changes in patients with NAFLD and kidney damage, were found in patients with group I of NAFLD when infected with COVID-19 virus. The tendency to thrombosis is indicated by a sharp increase in the level of D-dimer (up to 301.9±5.9 ng / ml in patients of subgroup 1 and up to 276.2±8 ng / ml in patients of subgroup 2 - $p <0.01$).

Conclusions. Changes in coagulation homeostasis characteristic of hypocoagulation syndrome have been established in patients with NAFLD. COVID-19 infection in patients with NAFLD leads to hypercoagulation, especially in patients with renal impairment.

Key words: non-alcoholic fatty disease, kidney damage, COVID-19, coagulation homeostasis.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю (менше 40 г/добу для чоловіків та 20 г/добу для жінок чистого етанолу) [1]. Неалкогольна жирова хвороба печінки займає провідну позицію серед хронічних захворювань печінки, складаючи 71,6% від загальної їх кількості [2]. Незважаючи на маску «нешкідливого» захворювання, до 40,0 % хворих із простим стеатозом протягом 8–13 років формується неалкогольний стеатогепатит, у половини з них розвивається прогресуючий фіброз і у 1/6 – цироз печінки [3].

Особливої актуальності набуває дослідження можливих механізмів прогресування ураження печінки, а також формування ускладнень з боку різних органів і систем в період пандемії COVID-19. Відомо, що найбільш значущими модифікованими факторами ризику для поганого прогнозу від інфікування COVID-19 є ожиріння та метаболічні захворювання, в тому числі і НАЖХП, так як при них відбувається активація запальних шляхів ураження всіх органів і систем. Це припускає, що НАЖХП може відігравати ключову роль як фактор ризику у тяжкості та прогнозі коронавірусної хвороби у пацієнтів з коморбідним фоном [4].

Дослідження змін коагуляційної системи при інфікуванні COVID-19 безумовно є актуальним питанням сьогодення, оскільки відомо, що на фоні інфекції відбувається збільшена частка тромботичних ускладнень у даних пацієнтів, ніж у загальній популяції. Особливо актуальним є визначення особливостей коагуляційного гомеостазу у хворих з хронічними дифузними ураженнями печінки, в тому числі і НАЖХП, коли на фоні основного захворювання вже фоново можуть мати місце зміни з боку інших органів і систем, в тому числі і зміни сечовидільної системи.

Мета дослідження

Дослідити особливості коагуляційного гомеостазу у хворих на НАЖХП та ураження нирок при інфікуванні COVID-19.

Матеріали та методи

Комплексне обстеження хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ». В наукове дослідження включено 64 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (стеатогепатит) у поєднанні із збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) (надмірна вага чи ожиріння різної ступені вираженості) та порушенням вуглеводного обміну, що проходили лікування у КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД) за жовтень 2020 р. по 2022 рр. і мали підтверджений діагноз COVID-19 пневмонії (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2), а також ураження легень у вигляді «матового скла» на комп'ютерній томограмі з максимальним відсотком ураження легеневої тканини до 65,0 %) і не вимагали підключення хворих до апарату штучної вентиляції легень. Вони склали І групу – групу спостереження. Прийнято рішення щодо стаціонарного лікування даних пацієнтів у зв'язку із високим ризиком можливих ускладнень та більш важкого перебігу вірусної інфекції на фоні коморбідної патології. Хворим проведено діагностика (визначення рівня прокальцитоніну (Про-КТ), інтерлейкіну-6 (Іl-6), С-реактивного протеїну (СРП), феритину, D-димеру у крові) та лікування (призначення противірусної терапії, глюкокортикоїдів, антикоагулянтів, вітаміну D3, препарату цинку, а також антибіотикотерапії (за необхідності)) згідно стандартів надання медичної допомоги хворим на COVID-19 інфекцію. Слід зазначити, що у обстежених пацієнтів на НАЖХП до поступлення в стаціонар з приводу інфікування COVID-19 не діагностовано ураження нирок.

Критерії виключення із дослідження: дуже важкий стан пацієнтів, інфікованих COVID-19, наявність вроджених вад сечовидільної системи, гострий і хронічний гломеруло- й пієлонефрит, цукровий діабет 1 типу, наявність алкогольного, аутоімунного, вірусного (віруси гепатитів B, C, D) уражень печінки.

У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав 49,6±7,1 року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ) [5].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові на початку стаціонарного етапу лікування (1-й день), а також на етапі стаціонарного лікування (СЛ) в динаміці проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну (ЗБ) та його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ)), нирок (рівень креатиніну, сечовини), показників ліпідного та вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), розраховано індекс інсулінорезистентності (IR-HOMA)), рівня загального білка та альбуміну. В загальному аналізі крові звертали увагу на кількість лейкоцитів (WBC), тромбоцитів (TP), рівень гемоглобіну (Hb). Проведено визначення також рівня цистатину С (Цис С) за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест системи фірми «BioVendor» (Чеська Республіка). В аналізі сечі оцінювали рівень добової протеїнурії та кількість формених елементів (WBC та еритроцитів (RBC). Для дослідження коагуляційного гомеостазу у обстежених пацієнтів у сироватці крові визначали рівень фібриногену, антитромбіну III, фактору фон Віллебранда (WwF), показник протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часткового тромбопластичного часу (АЧТЧ).

Діагноз НАЖХП виставлено згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [1]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту, а також результатів еластометрії печінки.

Для дослідження функціонального стану нирок у обстежених пацієнтів розраховано швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) із використанням показника креатиніну за допомогою формули MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) та формули Cockroft–Gault (CG) [6], а також формули, в якій застосовували рівень цистатину С ($ШКФ_{ЦисС}$ = 94,652 х Цис $С^{-1,2478}$) [7].

Хворих І групи на НАЖХП, інфікованих COVID-19 (група спостереження), поділено на дві підгрупи залежно від наявності чи відсутності ураження нирок, а саме:

- 1 підгрупу склали 34 хворих із НАЖХП та ураженням нирок (серед них чоловіків було 20 (58,8 %), жінок – 14 (41,2 %); середній вік становив 51,6±4,5 року);
- 2 підгрупа – 30 хворих на НАЖХП без ураження нирок (серед них чоловіків було 17 (56,7 %), жінок – 13 (43,3 %); середній вік становив 52,6±5,1 року).

Для більш чіткого вирішення поставленої мети та порівняння показників коагуляційного гомеосазу в дослідження включено 30 хворих на НАЖХП, не інфікованих COVID-19, що проходили стаціонарне лікування в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. Андрія Новака» ЗОД за 2020 – 2022 рр. Вони ввійшли у ІІ групу – групу спостереження. Серед них чоловіків було 16 (53,3 %), жінок – 14 (46,7 %); середній вік становив 50,8±4,7 року.

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) та «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

Лабораторно-інструментальне обстеження хворих на НАЖХП, інфікованих COVID-19, проводилося в динаміці, з визначенням вище наведених методів обстеження (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Зміна показників гомеостазу в обстежених 1 підгрупи на етапі стаціонарного лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі I групи, 1 підгрупи (n=34)			
		1-й день СЛ	4-й день СЛ	8-й день СЛ	12-й день СЛ
Креатинін, мкмоль/л	81,3±2,5	114,7±2,7	137,8±2,1*	144,6±1,7*	168,3±1,7**
Сечовина, ммоль/л	5,3±0,8	6,8±0,9	8,9±0,9**	7,8±0,5*	9,2±0,8**
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,6±0,5	6,7±0,2*	7,9±0,3*	9,6±0,5**	11,7±0,4***
HbA1c, %	4,8±0,5	5,1±0,8	6,9±0,9*	7,1±0,5*	7,7±0,4**
Альбумін, г/л	4,1±0,7	3,1±0,5*	2,7±0,4**	3,3±0,4	3,7±0,4
WBC, 10^9/л	4,25±0,36	7,87±0,44*	9,16±0,23**	7,14±0,34*	6,27±0,56*
Hb, %	136,5±1,4	163,8±4,1*	187,5±3,3**	154,5±2,2*	141,4±2,5
Тромбоцити, 10^9/л	236,7±2,6	289,7±4,2*	498,7±1,5***	354,9±3,9**	278,9±3,1
Добова протеїнурія, мг/добу	53,3±4,1	255,3±6,1**	422,0±6,6***	526,8±5,4***	488,4±6,6***
Еритроцитрія, п/з	0,73±0,08	6,25±0,07***	8,15±0,77***	10,4±0,45***	9,16±0,67***
СРП, мг/л	6,78±0,4	45,6±1,1***	58,9±1,0***	36,7±0,8***	23,4±0,6**
Феритин, нг/мл	136,5±2,4	825,6±4,8***	1026,5±4,4***	645,4±5,3**	533,7±4,1**
Прокальцитонін, нг/мл	0,05±0,003	4,12±0,02***	5,26±0,18***	3,12±0,07***	2,56±0,05***
IL-6, пг/мл	4,3±0,2	9,8±0,4**	10,7±0,5**	12,5±0,5**	14,2±0,4***

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 підгрупи різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.*

Звертають увагу високі показники феритину, прокальцитоніну у обстежених хворих I групи, незалежно від наявності чи відсутності ураження нирок. Аналіз рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові вказує на його прогресивне збільшення у хворих на НАЖХП від 1-го до 12-го дня стаціонарного лікування у зв'язку з інфікування COVID-19. Максимальне збільшення рівня СРП у сироватці крові у хворих на НАЖХП діагностовано на 4-й день інфікування COVID-19 із його поступовим зменшенням на фоні проведеного лікування до 12 СЛ. Слід зазначити порушення показників вуглеводного обміну (рівень глюкози, HbA1c) та фоні інфікування COVID-19.

Максимальне збільшення рівня лейкоцитів у крові встановлено у обох підгрупах хворих I групи на 4-й день СЛ. Найбільш виражені зміни рівня гемоглобіну у сироватці крові встановлено також на 4-й день СЛ переважно у пацієнтів на НАЖХП та ураження нирок (1 підгрупа). Максимальне збільшення рівня тромбоцитів також діагностовано на 4-й день лікування.

Таблиця 2

Зміна показників гомеостазу в обстежених 2 підгрупи на етапі стаціонарного лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі I групи, 2 підгрупи (n=30)			
		1-й день СЛ	4-й день СЛ	8-й день СЛ	12-й день СЛ
Креатинін, мкмоль/л	81,3±2,5	91,8±2,0	98,8±2,2	103,3±1,3	108,7±1,4
Сечовина, ммоль/л	5,3±0,8	5,8±0,4	6,1±0,5	6,6±0,5	7,0±0,5*
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,6±0,5	5,5±0,3	6,4±0,2*	7,4±0,5*	8,7±0,6**
HbA1c, %	4,8±0,5	5,0±0,5	5,8±0,6	6,3±0,4	7,1±0,5*
Альбумін, г/л	4,1±0,7	3,8±0,5	3,7±0,5	3,9±0,9	3,9±0,7
WBC, 10^9/л	4,25±0,36	8,17±0,41**	9,27±0,41**	7,23±0,35*	6,15±0,41*
Hb, %	136,5±1,4	144,8±2,7	176,8±3,1*	160,9±2,1	140,8±2,0
Тромбоцити, 10^9/л	236,7±2,6	277,9±4,5	487,9±5,9**	366,9±3,6*	285,9±3,5
Добова протеїнурія, мг/добу	53,3±4,1	63,8±2,8	64,8±2,8	52,9±4,0	39,6±6,0*
Еритроцитрія, п/з	0,73±0,08	0,68±0,05	1,15±0,23*	0,86±0,15	0,81±0,25
СРП, мг/л	6,78±0,4	40,7±1,2***	55,9±1,1***	39,5±0,4***	24,4±0,5**
Феритин, нг/мл	136,5±2,4	717,9±3,8**	896,8±4,2***	523,6±5,1**	442,8±3,9**
Прокальцитонін, нг/мл	0,05±0,003	3,17±0,03***	3,98±0,21***	2,89±0,06***	2,06±0,16***
IL-6, пг/мл	4,3±0,2	7,1±0,5*	8,9±0,7**	10,7±0,5**	12,7 ±0,5**

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 2 підгруп різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; між показниками у хворих 1 та 2 підгрупи на відповідні дні обстеження різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.*

Ураження нирок, що встановлено у пацієнтів 1 підгрупи проявлялось збільшенням рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також прогресивним збільшенням добової протеїнурії (до 526,8±5,4 мг/добу) на 8-й день лікування COVID-19 інфекції. Максимально виражені ознаки еритроцитурії встановлено на 8-й день інфікування COVID-19.

Таблиця 3

Показники коагуляційного гомеостазу в сироватці крові в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі II групи (n=30)	Хворі I групи			
			1 підгрупа (n=34)		2 підгрупа (n=30)	
			4-й день СЛ	8-й день СЛ	4-й день СЛ	8-й день СЛ
ПЧ, сек.	10,2±0,6	14,8±1,1*	15,3±1,7*	6,5±0,6*++	14,6±0,5*	8,9±0,8+^
ТЧ, сек.	16,7±0,2	23,1±0,8**	24,7±0,5**	11,6±0,6*,++	22,8±0,5**	14,1±0,8+
АЧТЧ, сек.	28,7±0,5	32,9±0,5*	31,8±0,8	24,8±1,4*,+	32,8±1,1*	27,4±0,7+
ФГ, г/л	3,4±0,5	2,8±0,5	2,7±0,6	4,9±0,8*,++	3,0±0,8	3,9±0,2+^
WwF, %	86,3±4,1	80,8±2,2	88,9±1,8	176,6±2,2**,++,^	86,8±2,0	134,8±2,9*,+

Продовження табл. 3

АТ III, %	91,5±3,3	131,6±3,5*	136,9±8,5**	72,8±4,7*,++	138,7±4,6**	86,9±4,4+
D-димер, нг/мл	117,6±4,3	88,9±4,1	82,4±4,3*	301,9±5,9**,++,^	80,7±4,1*	276,2±8**,++

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; між показниками у хворих I групи по підгрупах та II групи на 8-й день дослідження різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; між показниками у хворих 1 та 2 підгрупи на 8-й дні СЛ різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05.*

Аналіз отриманих даних вказує на зрушення в системі гемостазу у хворих на НАЖХП без інфікування COVID-19 (II група хворих), а також у хворих на НАЖХП, на момент інфікування COVID-19. Порушення білковосинтезуючої функції нирок проявляється зменшенням рівня фібриногену у сироватці крові (до 2,8±0,5 г/л) та до 2,7±0,6 г/л та 3,0±0,8 г/д у хворих I групи по підгрупах відповідно. Це супроводжувалось прискоренням протромбінового часу, тромбінового часу та активованого часткового тромбопластичного часу у пацієнтів на НАЖХП, а також збільшенням рівня антитромбіну III. При цьому, рівень D-димер був зниженим як у хворих II групи, так і у пацієнтів I групи на момент інфікування COVID-19 (табл. 3).

У хворих I групи на НАЖХП при зараженні вірусом COVID-19 встановлено суттєві зміни коагуляційного гомеостазу. На фоні збільшення рівня гемоглобіну та тромбоцитів у сироватці крові виявлено різке збільшення показника фібриногену (із максимально вираженим його підвищенням на 8-й день стаціонарного лікування, особливо у хворих на НАЖХП та ураження нирок – до 4,9±0,8 г/л (p<0,01). Відповідно це супроводжувалось сповільненням протромбінового часу, тромбінового часу, активованого часткового тромбопластичного часу також із максимальними змінами щодо показника на момент поступлення в стаціонар у хворих на НАЖХП та ураження нирок. На схильність до тромбоутворення вказує також різке збільшення рівня D-димер (до 301,9±5,9 нг/мл у хворих 1 підгрупи та до 276,2±8 нг/мл у пацієнтів 2 підгрупи – p<0,01).

Ймовірно, активація імунологічних механізмів, що переважно спостерігається на 4-8 дні інфікування COVID-19 є «пусковим» фактором й активації гіперкоагуляційного синдрому у хворих на НАЖХП незалежно від того, що у даної категорії пацієнтів попередньо встановлено гіпокоагуляційний фон. Отримані дані вказують на необхідність динамічного спостереження за станом згортальної системи крові у хворих на НАЖХП при інфікуванні COVID-19, особливо у хворих з ураженням нирок, для профілактики тромботичних ускладнень.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП встановлено зміни коагуляційного гомеостазу, характерні для гіпокоагуляційного синдрому.

2. Інфікування COVID-19 у хворих на НАЖХП призводить до гіперкоагуляції, особливо у хворих із ураженням нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Journal of Hepatology.* 2016; 64:1388-1402. DOI.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: клинические рекомендации. Москва: МЕД-пресс-информ; 2015. 32 с.
3. Драгомирецкая Н.В., Заболотная И.Б., Ижа А.Н. Новые возможности немедикаментозного лечения больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроентерологія*. 2014; 2(52):42-5.
4. Ziaee A., Azarkar G., Ziaee M. Role of fatty liver in coronavirus disease 2019 patients' disease severity and hospitalization length: a case-control study. *Eur J Med Res.* 2021; 26:115.

5. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
6. Колесник М., Дудар І., Степанова Н. та ін. Класифікація хвороб сечової системи. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2018; 1(57):3-23.
7. Karstila K., Harmoinen A.P., Lehtimaki T.J. et al. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearancem. *Nephron Clin. Pract*. 2008; 4(108):284-290.

REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64:1388-1402. DOI.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Ivaskin V.T. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: clinical recommendations. Moskva: MED-press-inform; 2015, 32 p. (in Russian)
3. Dragomiretska N.V., Zabolotna I.B., Izha G.M. New potential of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 2(52):42-5 (in Russian).
4. Ziaee A., Azarkar G., Ziaee M. Role of fatty liver in coronavirus disease 2019 patients' disease severity and hospitalization length: a case-control study. *Eur J Med Res.* 2021; 26:115. Available from: https://doi.org/10.1186/s40001-021-00590-y
5. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
6. Kolesnik M., Dudar I., Stepanova N. et al. Classification of diseades of the urinary system. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2018; 1(57):3-23 (in Ukranian)
7. Karstila K., Harmoinen A.P., Lehtimaki T.J. et al. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearancem. *Nephron Clin. Pract.* 2008; 4(108):284-290.

Отримано 14.03.2022 р.

УДК 611.41.42:612.616-097+474.315
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.79-86

ЗМІНИ ЩІЛЬНОСТІ КЛІТИННИХ ЕЛЕМЕНТІВ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ БІЛОЇ ПУЛЬПИ СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ-САМЦІВ ПОСТРЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ВПРОДОВЖ ПЕРШОГО ТИЖНЯ ПІСЛЯ АНТИГЕННОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ОРГАНІЗМУ

Кочмарь М. Ю., Гецко О. І., Палапа В. Й., Голош Ю. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Селезінка є вторинним лімфоїдним органом, який відіграє важливу роль в антигензалежній диференціації і проліферації різноманітних популяцій Т- та В-лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів. Вони забезпечують синтез антитіл та імуноглобулінів. *Мета дослідження*: встановити щільність малих, середніх та великих лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів у білій пульпі селезінки безпородних білих щурів-самців пострепродуктивного віку впродовж першого тижня після введення антигену. *Матеріали та методи.* Дослідження проведено на 25 білих щурах-самцях пострепродуктивного віку. Експериментальні тварини поділені на 3 групи. *Результати досліджень.* Досліджені зміни щільності малих, середніх і великих лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів у центрах розмноження лімфоїдних вузликів селезінки безпорідних білих щурів-самців пострепродуктивного віку впродовж семи днів після антигенної стимуляції організму «Імуноглобулін людини нормальний». *Висновки.* Введення антигена викликає максимальні фазові зміни щільності клітин на 7 добу після антигенної стимуляції організму. У цей період спостерігається збільшення щільності усіх клітинних елементів, особливо – великих лімфоцитів.

Ключові слова: селезінка, центр розмноження, лімфоцити, щурі-самці.

The dynamics of changes in the density of the cellular elements of structural components of the white pulps centres of lymphoid nodules in the spleen of male rats in their postreproductive age during the first week after antigenic stimulation of the body

Kochmar M. Yu., Hetsko O. I., Palapa V. Y., Holosh Yu. V.

Abstract. *Introduction.* The spleen is a secondary lymphoid organ that plays an important role in antigen-dependent differentiation and proliferation of various populations of T- and B-lymphocytes, plasma cells, and macrophages. They provide the synthesis of antibodies and immunoglobulins. *The aim of the study* was to establish the density of small, medium and large lymphocytes, plasma cells and macrophages in the white pulp of the spleen of white male rats of postproductive age during the first week after antigenic stimulation of the body. *Materials and methods.* The study was performed on 25 white male rats of postreproductive age. The experimental animals were divided into 3 groups. *Research results.* The density changes of small, medium and large lymphocytes, plasmocytes and macrophages have been investigated in the centers of lymphoid nodules in the spleen of albino male rats in the postreproductive age during for seven days after antigenic stimula-tion of the body by means of «Normal human Immu-noglobulin». *Conclusions.* The introduction of antigen causes the maximum phase changes in cell density on day 7 after antigenic stimulation of the body. During this period, there is an increase in the density of all cellular elements, especially large lymphocytes.

Key words: spleen, reproduction center, lympho-cytes, male rats.

Вступ

Зниження захисних сил організму пов'язані з погіршенням умов зовнішнього середовища, низькою якістю харчових продуктів та питної води, а також посиленням впливу стресових чинників на організм. Такі фактори призводять як до пригнічення функціональної активності імунної системи організму людини, так і до порушення морфофункціонального стану як первинних, так і вторинних її органів. Вторинним лімфоїдним органом, що розташований по ходу кровоносної системи,

є селезінка, яка відіграє важливу роль в антигензалежній диференціації і проліферації різноманітних популяцій Т- та В-лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів. Діяльність цих клітинних елементів призводить до синтезу антитіл та імуноглобулінів [4].

Вивченню будови білої пульпи селезінки, її структурної організації, а також особливостям її клітинного складу в нормі та при дії різноманітних чинників зовнішнього середовища присвячено чимало наукових робіт [1,2,3,5,8]. Висока імунна активність селезінки і всього організму в цілому пов'язана з наявністю світлих центрів у лімфоїдних вузликах білої пульпи. Проте, зміни щільності клітинних елементів структурних компонентів у лімфоїдних вузликах селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку упродовж першого тижня після антигенної стимуляції організму вивчено недостатньо.

Мета дослідження

Вивчити щільність малих, середніх та великих лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів у білій пульпі селезінки безпородних білих щурів-самців пострепродуктивного віку впродовж першого тижня після введення антигену «Імуноглобулін людини нормальний».

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 25 експериментальних безпородних білих 18-місячних щурах-самцях пострепродуктивного віку, розподілених на 3 групи: 9 щурів – інтактні тварини, 8 тварин – контрольна група, 8 тварин – експериментальна група. Експериментальній групі тварин вводили «Імуноглобулін людини нормальний» із розрахунку 0,02 мг антигену на 100 г маси тварин в 0,2 мл ізотонічного розчину хлориду натрія в асептичних умовах підшкірно в тил стопи правої задньої кінцівки щурів. Враховуючи дані літератури, це оптимальна доза антигена, здатна викликати імунну відповідь, вибрана шляхом підбору доз [3, 7, 9]. Контрольній групі тварин замість антигена вводили ізотонічний розчин хлориду натрія в еквівалентних до імуноглобуліна об'ємах. Забір селезінки проводили через 1, 3 та 7діб після введення антигена після декапітації щурів під ефірним наркозом. Такий термін забору матеріалу обраний нами згідно рекомендацій наукової літератури [6, 9]. Найпомітніші морфологічні зміни у лімфоїдних органах відзначаються саме в цей період після введення антигена. Матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації і заливали у парафін. Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином і азур-ІІ-еозином.

Для електронно-мікроскопічного дослідження матеріал фіксували в 1,6% розчині глютарового альдегіду в 0,1 М фосфатному буфері Серенсена. Після зневоднення тканину заключали в суміш епоксидних смол. Особливості зразків селезінки досліджували на півтонких зрізах, забарвлених метиленовим-синім.

Утримання і догляд за тваринами та всі маніпуляції проводили у відповідності з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

На гістологічних препаратах на площі 625 мкм^2 морфометричним методом за допомогою сітки №3/16 Стефанова С. Б. [7] підрахували кількість малих, середніх та великих лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів у різних зонах лімфоїдних вузликів та пери артеріальних лімфоїдних піхвах селезінки. Досліджували гістологічні препарати під світловим мікроскопом МБИ-3 при збільшенні 1050 разів (об'єктив х70 – водяна імерсія, окуляри – х10, бінокулярна насадка АУ – х1,5). Цифрові величини експериментальних даних представлені вибірковими середніми з довірчим інтервалом (M±L) для вірогідності p=95% за Стьюдентом.

Результати досліджень

На гістологічних зрізах селезінки безпородних білих щурів-самців пострепродуктивного віку біла пульпа представлена лімфоїдними вузликами і періартеріальними лімфоїдними піхвами (рис. 1). Вони утворені скупченнями малих, середніх і великих лімфоцитів, плазмоцитів та макрофагів.

У структурних компонентах білої пульпи селезінки інтактних білих щурів-самців пострепродуктивного віку переважають малі лімфоцити (табл. 1). Найбільше цих клітин є у крайовій, мантійній і періартеріальній зонах лімфоїдних вузликів та у періартеріальній лімфоїдній піхві, їх щільність тут майже однакова і досягає 15,80±1,32 на площі 625

мкм^2, у світлому центрі лімфоїдних вузликів щільність малих лімфоцитів найменша – 6,80±0,20. Зростання щільності малих лімфоцитів у цих зонах відзначено вже через одну добу після введення антигена (табл. 1; рис. 1) і продовжується до сьомої доби, коли показники щільності у цих зонах є максимальними: у періартеріальній зоні лімфоїдних вузликів – 23,30±2,00, що відповідно на 47,35 % більше за контрольні показники, а у періартеріальній лімфоїдній піхві – 19,51±1,60, що на 21,44 % більше від показників контрольних тварин. Пізніше кількість малих лімфоцитів поступово зменшується.

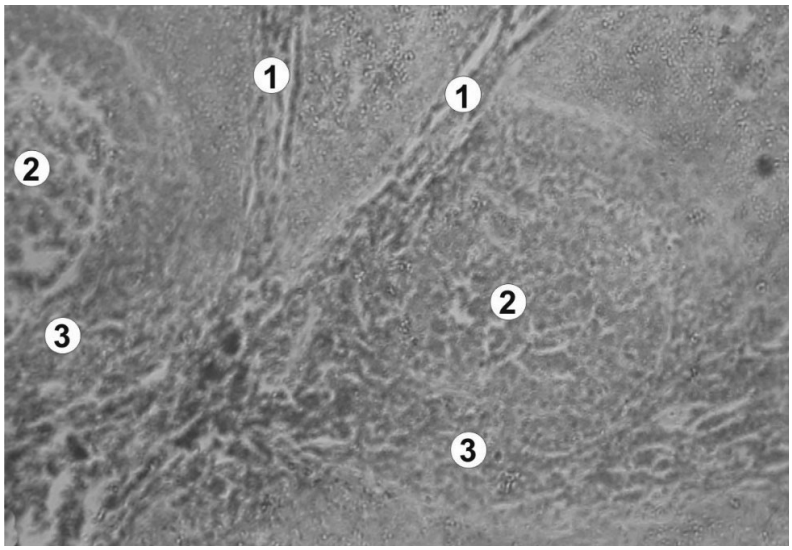


Рис. 1. Біла пульпа селезінки білого щура-самця пострепродуктивного віку в нормі.
1 – періартеріальна лімфоїдна піхва; 2 – світлий центр лімфоїдного вузлика; 3 – мантійна зона.
Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: об.х20, ок.х10.

У крайовій зоні лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки інтактних білих щурів-самців даної вікової групи щільність малих лімфоцитів становить 15,70±0,60, а у мантійній зоні – 13,90±0,38. З першої по сьому добу після дії антигена спостерігається зростання щільності цих клітин до максимальних показників: 18,31±0,61 у крайовій зоні і 16,0±0,08 у мантійній зоні, що відповідно на 17,44 % і 15,14 % більше у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи тварин (табл. 1 і рис. 2).

Фазові зміни щільності малих лімфоцитів у світлих центрах подібна до змін у всіх інших структурних компонентах білої пульпи селезінки. На сьому добу щільність малих лімфоцитів у центрах розмноження є найвищою – 9,06±0,44, що на 10 % більша, ніж у інтактних тварин (рис. 2).

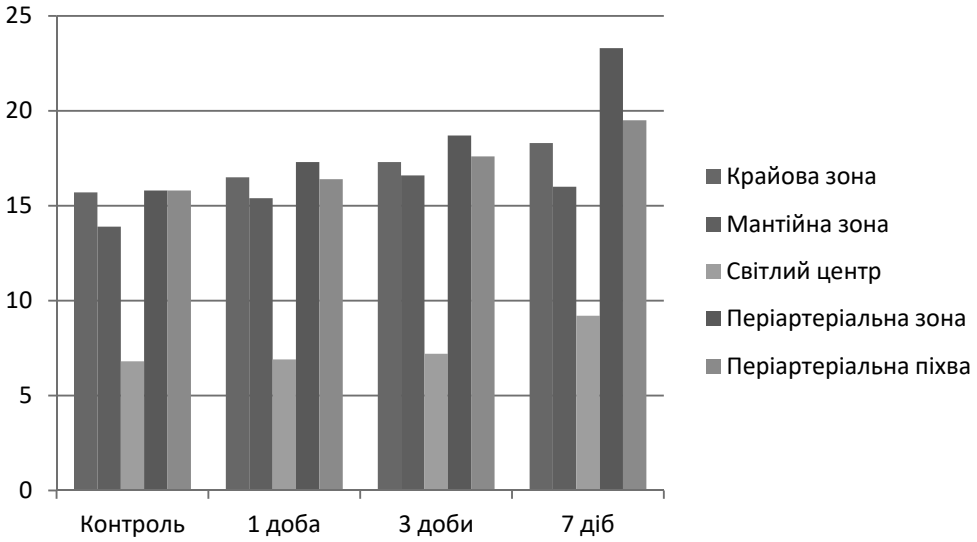


Рис. 2. Динаміка змін щільності малих лімфоцитів у структурних компонентах білої пульпи селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку упродовж одного тижня після антигенної стимуляції організму «Імуноглобуліном людини нормальним».

У періартеріальній зоні й періартеріальній піхві середніх лімфоцитів мало. Їхня щільність помітно зростає на сьому добу після антигенної стимуляції організму і в періартеріальній зоні становить 0,16±0,41, що у 5 разів більше контрольних величин, а у періартеріальній лімфоїдній піхві – 0,13±0,08, що у 4 рази перевищує контрольні показники.

Кількість середніх лімфоцитів найбільша у світлому центрі (табл. 1; рис. 3). Їхня щільність зростає з третьої доби після дії антигена і становить 1,73±0,20, на сьому добу цей показник становить 2,79±0,22, що на 64,11 % більше, ніж у інтактних тварин.

Таблиця 1

Зміни щільності клітинних елементів структурних компонентів білої пульпи селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку на площі 625 мкм² після стимуляції організму «Імуноглобуліном людини нормальним»

Тип клітин		Структурні компоненти білої пульпи селезінки	Термін спостереження, щільність клітин (M±L)			
			Контроль	1 доба	3 доби	7 діб
Малі лімфоцити	Лімфоїдний вузлик	Крайова зона	15,70±0,60	16,50±0,28	17,33±0,24	18,31±0,61
		Мантійна зона	13,90±0,38	15,40±0,9	16,60±0,50	16,0±0,08
		Світлий центр	6,80±0,20	6,91±0,70	7,20±0,65	9,22±0,35
		Періартеріальна зона	15,80±1,21	17,3±1,15	18,72±1,70	23,30±2,00
		Періартеріальна піхва	15,80±1,32	16,47±0,75	17,62±1,12	19,51±1,60
Середні лімфоцити	Лімфоїдний вузлик	Крайова зона	1,50±0,38	1,0±0,24	1,73±0,21	1,79±0,30
		Мантійна зона	1,62±0,29	1,30±0,20	1,51±0,29	2,30±0,50
		Світлий центр	2,0±0,30	1,51±0,30	1,90±0,30	2,92±0,28
		Періартеріальна зона	0,04±0,2		0,60±0,14	0,15±0,40
		Періартеріальна піхва	0,03±0,03	0,03±0,02ˇ		0,15±0,09
Великі лімфоцити	Лімфоїдний вузлик	Крайова зона			0,07±0,05	0,09±0,06
		Мантійна зона	0,11±0,05	0,07±0,06ˇ	0,06±0,12	0,20±0,05
		Світлий центр	1,23±0,25	1,10±0,10	1,31±0,30	2,01±0,30
		Періартеріальна зона				
		Періартеріальна піхва			0,02±0,03ˇ	
Плазмоцити	Лімфоїдний вузлик	Крайова зона			0,06±0,05	0,15±0,05
		Мантійна зона				0,07±0,04
		Світлий центр			0,05±0,02	
		Періартеріальна зона			0,15±0,11	0,30±0,17
		Періартеріальна піхва			0,07±0,03	0,08±0,02
Макрофаги	Лімфоїдний вузлик	Крайова зона	0,02±0,02		0,05±0,05	0,08±0,01
		Мантійна зона	0,02±0,01	0,02±0,02		0,03±0,02
		Світлий центр				
		Періартеріальна зона				0,12±0,10
		Періартеріальна піхва	0,03±0,02		0,04±0,03	0,08±0,01

Щільність середніх лімфоцитів досить висока і у крайовій та мантійній зонах лімфоїдних вузликів. Зростання цих показників відзначено через три доби після дії антигена, а на сьому добу досягає тут максимальних величин (рис. 3) і перевищує контрольні показники у крайовій зоні на 20 %, а у мантійній – на 32,94 %.

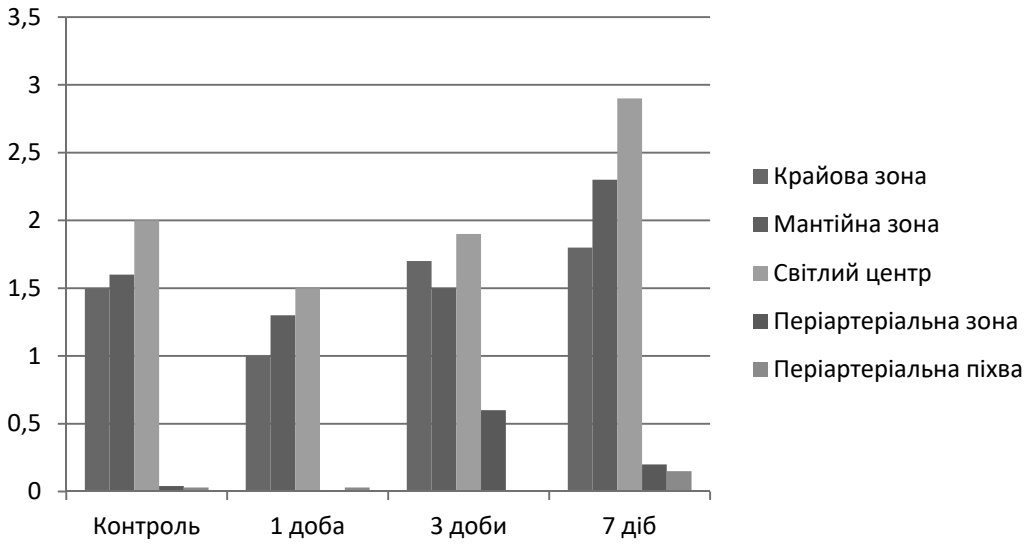


Рис. 3. Динаміка змін щільності середніх лімфоцитів у структурних компонентах білої пульпи селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку упродовж одного тижня після антигенної стимуляції організму «Імуноглобуліном людини нормальним».

Зростає кількість «активних» макрофагів неправильної форми. Цитолема макрофагів утворює численні відростки з мікроворсинками, які різноманітно галузяться. Ці відростки проходять між клітинами лімфоїдного ряду і контактують з ними. У цитоплазмі макрофагів багато лізосом, фагосом, піноцитозних пухирців. Невелике ядро овальної форми, дещо зміщене до одного з країв клітини. Хроматин конденсований менше, ніж у плазмоцитах (рис. 4). У інтактних тварин щільність великих лімфоцитів найбільша у світлому центрі лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки. У мантійній зоні цих клітин значно менше, їх щільність дорівнює 0,09±0,06.

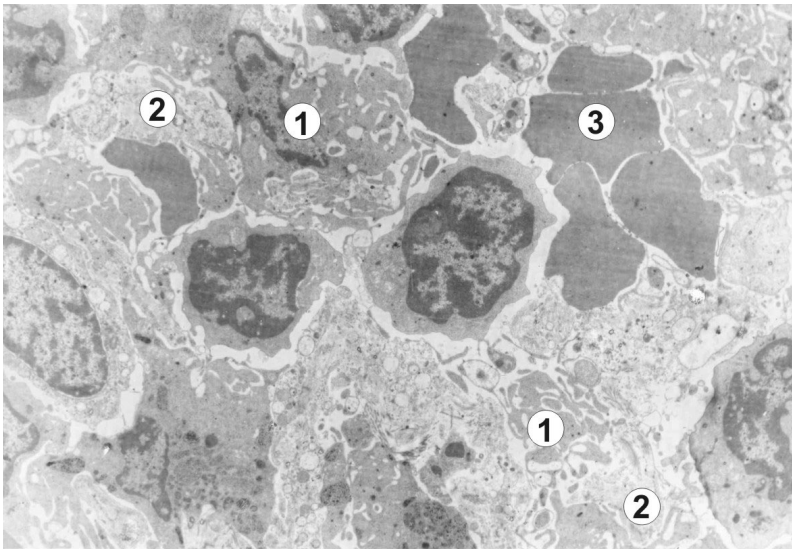


Рис. 4. Електронна мікрофотограма мантійної зони лімфоїдного вузлика білої пульпи селезінки білого щура-самця пострепродуктивного віку на сьому добу після введення антигена. Збільшення кількості плазмоцитів (1) та активізація макрофагів (2), еритроцити в синусоїдах гемокапіляра (3). Збільшення х5500.

Через одну добу після дії антигену щільність великих лімфоцитів у світлому центрі дещо зменшується (табл. 1; рис. 5), потім кількість цих клітин стрімко зростає. Максимальне збільшення в 1,7 разу щільності великих лімфоцитів у світлому центрі лімфоїдних вузликів виявлено на сьому добу після введення антигена – 1,81±0,30. Незначні коливання щільності великих лімфоцитів спостерігаються у мантійній зоні з третьої по сьому добу. У крайовій та періартеріальній зонах лімфоїдних вузликів та періартеріальних лімфоїдних піхвах великих лімфоцитів не виявлено.

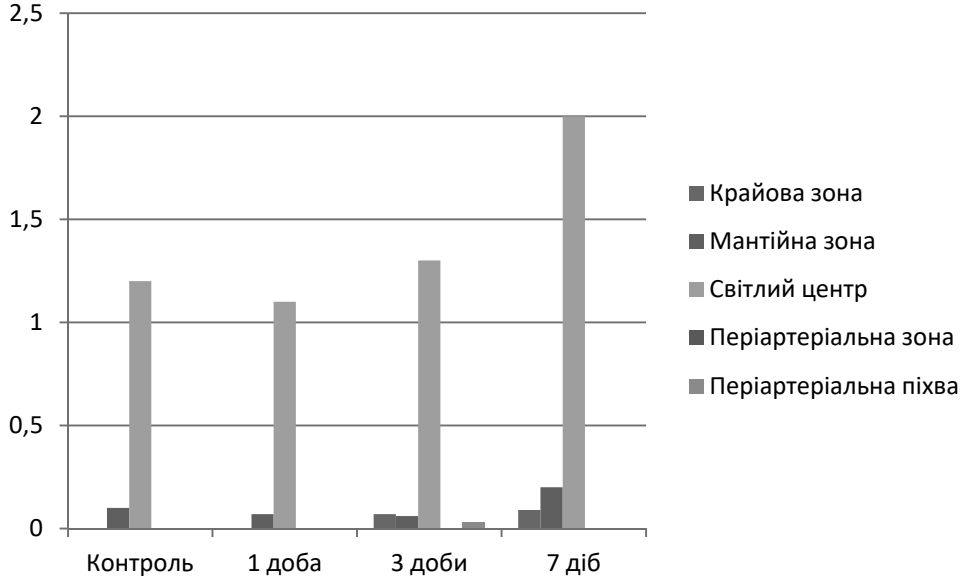


Рис. 5. Динаміка змін щільності великих лімфоцитів у структурних компонентах білої пульпи селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку упродовж одного тижня після антигенної стимуляції організму «Імуноглобуліном людини нормальним».

Плазматичні клітини у лімфоїдних структурах селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку виявляються тільки через три доби після введення антигена. Так, щільність плазмоцитів у цей період у крайовій і періартеріальній зонах лімфоїдних вузликів, а також періартеріальних лімфоїдних піхвах не перевищує 0,05±0,06 (табл. 1; рис. 6). На сьому добу щільність плазмоцитів найвища у періартеріальній і крайовій зонах лімфоїдних вузликів цей показник відповідно становить 0,20±0,14 і 0,13±0,28.

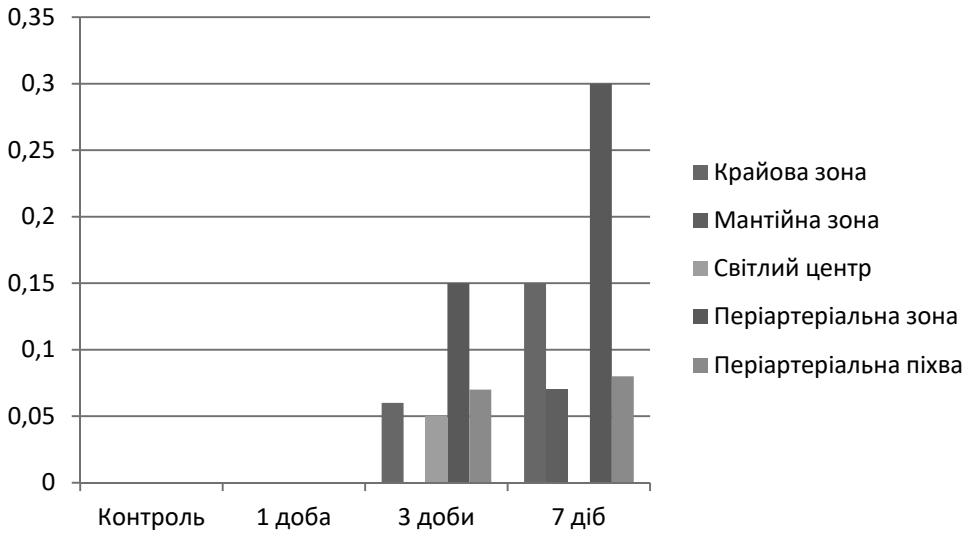


Рис. 6. Динаміка змін щільності плазмоцитів у структурних компонентах білої пульпи селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку упродовж одного тижня після антигенної стимуляції організму «Імуноглобуліном людини нормальним».

Зміни щільності макрофагів подібні до плазмоцитів (див. табл. 1; рис. 7), але цих клітин дуже мало і їхні показники недостовірні.

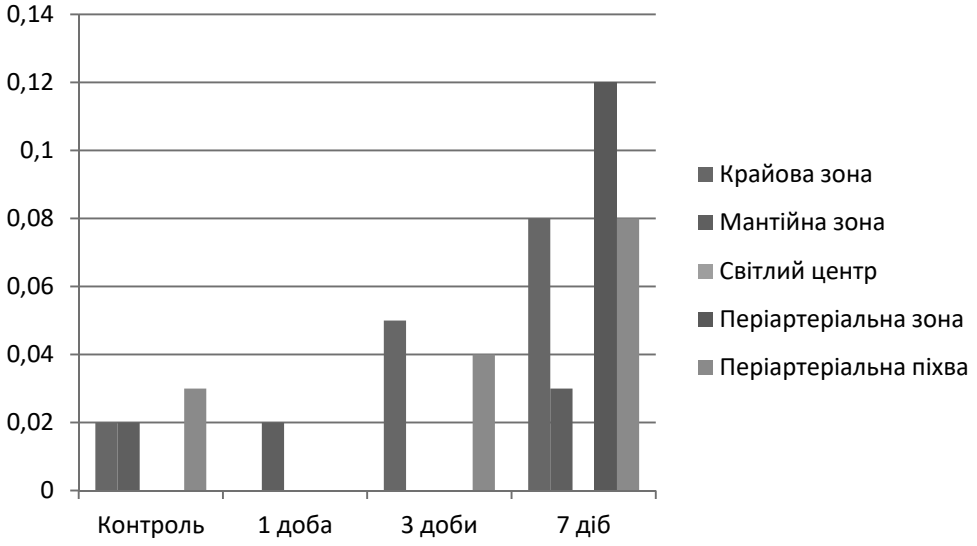


Рис. 7. Динаміка змін щільності макрофагів у структурних компонентах білої пульпи селезінки білих щурів-самців пострепродуктивного віку упродовж одного тижня після антигенної стимуляції організму «Імуноглобуліном людини нормальним».

Лише на сьому добу після дії антигена макрофагів найбільше у крайовій зоні лімфоїдних вузликів і періартеріальній лімфоїдній піхві, їх щільність становить 0,07±0,03.

Висновки

1. Світлі центри лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки безпородних білих щурів-самців пострепродуктивного віку мають чітку і добре виражену структуру і складаються переважно з малих, середніх та великих лімфоцитів, макрофагів, плазмоцитів.

2. У структурних компонентах білої пульпи селезінки щурів пострепродуктивного віку мантійна і крайова зони лімфоїдних вузликів є найбільшими.

3. Введення антигена викликає максимальні фазові зміни щільності клітин на 7 добу після антигенної стимуляції організму. У цей період спостерігається збільшення щільності малих і середніх лімфоцитів відповідно на 11,9%, та 1,8% відповідно. Щільність великих лімфоцитів зростає майже у 2 рази. Також у цей період спостерігається збільшення щільності плазмоцитів і макрофагів на площі 625 мкм^2 у 1,6 і 2 рази відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобрышева И.В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуностимуляции. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* 2013; 1(3):315-321.
2. Булко І.В. Особливості клітинного циклу клітин селезінки у віддалений період після опікової травми шкіри у щурів. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2017; 16(3):76-80.
3. Волошин В.М. Вивчення інгаляційного впливу епіхлоргідрину на органометричні показники селезінки статевозрілих щурів. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012; 15(1):54-6.
4. Гербут А.О. Характеристика щільності клітинних елементів структурних компонентів білої пульпи селезінки у статевонезрілих білих щурів-самців після антигенної стимуляції в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2007; 6(1):56-8.
5. Головацький А.С., Гербут А.О., Гецко О.І., Добрянська Е.С., Палапа В.Й., Кочмарь М.Ю. та ін. Динаміка змін щільності клітинних елементів світлих центрів лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки щурів-самців репродуктивного віку впродовж місяця після антигенної стимуляції організму. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015; 14(2):64-7.
6. Сапин М.Р. Лимфатическая система как важнейшая часть иммунной системы. *Морфология*. 2000; 117(3):106-8.
7. Стефанов С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средство ускоренного измерения элементов морфогенеза. *Цитология*. 1974; 25(6):785-7.

8. Zhao G., Yu Y.M, Kaneki M., Bonab A.A., Tompkins R.G., Fischman A.J. Simvastatin reduces burn injury-induced splenic apoptosis via downregulation of the TNF-α/NF-κB pathway. *Ann Surg.* 2015; 261(5):1006-12.
9. Abe E. Differentiation-inducing factor purified from conditioned medium of mitogen-treated spleen cell cultures stimulates bone resorbtion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 83(5):958-962.

REFERENCES

1. Bobrysheva I.V. Morfologicheskaya reaktivnost' selezenki krys razlichnyh vozrastnyh periodov pri immunostimulyacii. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen.* 2013; 1(3):315-321 [in Russian].
2. Bulko I.V. Osoblyvosti klitynnoho tsyklu klityn selezinky u viddalenyi period pislia opikovoi travmy shkiry u shchuriv. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia.* 2017; 16(3):76-80 [in Ukrainian].
3. Voloshyn V.M. Vyvchennia inhaliatsiinoho vplyvu epikhlorhidrynu na orhanometrychni pokaznyky selezinky statevozrilykh shchuriv. *Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk*. 2012; 15(1):54-6 [in Ukrainian].
4. Herbut A.O. Kharakterystyka shchilnosti klitynnykh elementiv strukturnykh komponentiv biloi pulpy selezinky u statevonezrilykh bilykh shchuriv-samtsiv pislia antyhennoi stymuliatsii v eksperymenti. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia.* 2007; 6(1):56-8 [in Ukrainian].
5. Holovatskyi A.S., Herbut A.O., Hetsko O.I., Dobrianska E.S., Palapa V.I., Kochmar M.Iu. ta in. Dynamika zmin shchilnosti klitynnykh elementiv svitlykh tsentriv limfoidnykh vuzlykiv biloi pulpy selezinky shchuriv-samtsiv reproduktyvnoho viku vprodovzh misiatsia pislia antyhennoi stymuliatsii orhanizmu. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia.* 2015; 14(2):64-7 [in Ukrainian].
6. Sapyn M.R. Limfaticheskaya sistema kak vazhnejshaya chast' immunnoj sistemy. *Morfologiya*. 2000; 117(3):106-8 [in Russian].
7. Stefanov SB. Morfometricheskaya setka sluchajnogo shaga kak sredstvo uskorennogo izmereniya elementov morfogeneza. *Citologiya*. 1974; 25(6):785-7 [in Russian].
8. Zhao G., Yu Y.M., Kaneki M., Bonab A.A., Tompkins R.G., Fischman A.J. Simvastatin reduces burn injury-induced splenic apoptosis via downregulation of the TNF-α/NF-κB pathway. *Ann Surg.* 2015; 261(5):1006-12.
9. Abe E. Differentiation-inducing factor purified from conditioned medium of mitogen-treated spleen cell cultures stimulates bone resorbtion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;83(5):958-962.

Отримано 15.03.2022 р.

УДК 616.831.22-053.4:612.652
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.87-100

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ПСИХОМОТОРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Няньковський С. Л., Пишник А. І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. *Вступ*. Фізичний розвиток визначає адаптаційні можливості організму людини до факторів зовнішнього середовища, а також функціональну готовність організму до фізичних навантажень.

Мета дослідження. Оцінити показники фізичного розвитку дітей дошкільного віку з неврологічною патологією, встановити наявність відмінностей між ними, пов'язаних зі статтю; верифікувати відмінності показників фізичного розвитку у дітей із різними неврологічними нозологіями, виявити зв'язок між цими показниками та наявними у дітей психомоторними порушеннями.

Матеріали та методи. Проведено визначення соматометричних показників, гармонійності фізичного розвитку, антропометричних індексів та індексу Кетле 50 дітей дошкільного віку, t-критерію Стьюдента, коефіцієнта рангової кореляції.

Результати досліджень. Між масою тіла хлопчиків із розладами аутистичного спектру та з мінімальною мозковою дисфункцією, окружностями грудей хлопчиків з розладами аутистичного спектру і з затримкою психомовного розвитку, окружностями голови і грудей хлопчиків та дівчаток з розладами аутистичного спектру виявлено достовірну різницю. У більшості дітей виявлено низькі значення індексів Чулицької та Ерісмана, середні значення соматометричних показників та індексу Кетле та гармонійний фізичний розвиток. Достовірна кореляція різної сили виявлялася між соматометричними показниками дітей обстеженої групи та їх неврологічними розладами ($p<0,01$), а також між ними та більшістю показників дітей із затримкою психомовного розвитку ($p<0,01$); кореляції показників дітей інших підгруп бракувало достовірності. Між психомоторними порушеннями і окружністю грудей дівчаток із затримкою психомовного розвитку та показниками хлопчиків із мінімальною мозковою дисфункцією кореляції не виявлено.

Висновки. У більшості обстежених дітей виявлено достовірну різницю між деякими соматометричними показниками, переважання їх середніх значень серед дітей, низькі значення антропометричних індексів, гармонійний фізичний розвиток. Кореляційному зв'язку психомоторних порушень та більшості соматометричних показників бракує достовірності.

Ключові слова: діти дошкільного віку, фізичний розвиток, розлади аутистичного спектру, затримка психомовного розвитку.

Peculiarities of physical development of preschool children with psychomotor development disorders

Niankovskyy S. L., Pyshnyk A. I.

Abstract. Physical development determines the human body's adaptive capacity to environmental factors, as well as the body's functional readiness for physical activity.

The purpose of the study: To assess the indicators of physical development in preschool children with neurological pathology. Also our goal was to establish the differences between them related to gender. The benefits of this study also include the verification of the differences in physical development indicators of children with different neurological disorders and identification of the correlation between these indicators and the existing psychomotor disorders in pre-schoolers. *Materials and methods of research:* The determination of somatometric indicators, physical development's harmony,anthropometric indices, Kettle index of 50 preschool children, Student's t-test and rank correlation coefficient was conducted.

*Research results:*The study tested a significant difference between the body weight of boys with autism spectrum disorders and minimal brain dysfunction, the chest circumference of boys with autism spectrum disorders and mental retardation, the head and chest circumferences of boys and girls with autism spectrum disorders. In most children low values of Chulytska and Erisman indices, average values of somatometric indicators and Kettle index and harmonious physical development were found.The study tested reliable correlation of different strength between somatometric indicators of children of the examined group and their neurological

disorders (p <0.01), as well as between them and most indicators of children with mental retardation (p <0.01); correlations of somatometric indicators of children of other subgroups lacked reliability.

Conclusions. Most of the examined children showed a significant difference between some somatometric indicators, the predominance of their average values among children, low values of anthropometric indices, harmonious physical development. Moreover, the correlation between psychomotor disorders and most somatometric parameters lacks reliability.

Key words: preschool children; physical development; ASD; mental retardation.

Вступ

Під поняттям «фізичний розвиток» розуміють тривалий процес зміни форм і функцій організму людини за період її життя. Фізичному розвитку притаманний певний набір ознак, які детермінують зовнішні показники фізичного стану людського організму в той чи інший період його онтогенезу. Фізичний розвиток визначає адаптаційні можливості організму людини до факторів зовнішнього середовища, а також функціональну готовність організму до фізичних навантажень [1].

Значний вплив на показники фізичного розвитку мають спадковість та індивідуальні особливості організму. Темпи фізичного розвитку визначаються не лише спадковими, а й соціально-економічними, екологічними, гігієнічними чинниками, статевими відмінностями, особливостями харчування, фізичним та психологічним навантаженням та пристосуванням організму до них [2, 3, 4]. Помітну роль відіграють умови праці батьків, перебіг вагітності, наявність ускладнень під час пологів, стан здоров'я дитини у перші роки життя, житлові умови [5, 6]. У той же час, діти із гармонійним фізичним розвитком мають найменший ризик виникнення відхилень у стані здоров'я [2, 6, 7, 8].

Достатня фізична активність у дитячому віці, вважають дослідники, є складовою частиною відповідного вікові когнітивного функціонування разом із коефіцієнтом інтелекту (IQ) та високим рівнем розвитку у дітей виконавчих функцій [9].

Лідируючі позиції серед порушень фізичного розвитку дитячого віку, за даними досліджень, займають ожиріння, недостатня вага, затримка зросту [6]. На сьогодні спостерігається стійка тенденція до зниження рівня фізичного розвитку дітей дошкільного віку, що пов'язано із їхніми обмеженими можливостями реалізації своїх потреб у руховій активності через зростання тривалості навчальних занять, а також захоплення комп'ютерними іграми та електронними гаджетами [1, 2, 5].

За останні роки у країнах Європи, Північної та Південної Америки серед основних причин зростання таких показників, як роки життя, прожитих з інвалідністю (years of life lived with disability - YLDs) та роки життя з врахуванням інвалідності (disability adjusted life-years - DALYs) особливо виділяються порушення психомоторного розвитку [10]. Вони спричинюють сповільнення формування моторних функцій у дітей, рухової загальмованості, непродуктивності рухів, проблем із дрібною моторикою, маніпуляцією предметами, жестикуляцією та мімікою. Це призводить до зниження рухової активності дитини, що, разом із порушеннями з боку центральної нервової системи (ЦНС), негативно впливає на фізичний розвиток дітей. Знижена рухова активність стає причиною надмірної ваги, а це, своєю чергою, ще більше обмежує рухову активність дітей [11, 12]. Надмірна маса тіла й ожиріння в дітей з порушеннями психомоторного розвитку достовірно частіше асоційовані із депресією, харчовими розладами, тривожними розладами та розладами особистості [13]. При порушеннях психомоторного розвитку у дітей спостерігається поступове вичерпання їх функціональних та резервних можливостей, що сприяє виникненню патологічних змін в організмі [14].

На фізичний розвиток дітей із порушеннями психомоторного розвитку (зокрема з розладами аутистичного спектру (РАС)) мають несприятливий вплив дефіцити нутритивного забезпечення, притаманні цим дітям внаслідок особливостей їхньої харчової поведінки [15, 16]. Для дітей із РАС характерні свідома чи мимовільна відмова від різних продуктів харчування, харчові ритуали,специфічні дієти, знижений апетит [17, 18]. Разом із тим, за результатами дослідження, забезпечення більшості дітей з РАС макронутрієнтами та енергією, було загалом непорушеним, хоча і погіршувалося з віком [19]. Схожі дані було отримано внаслідок серії досліджень, проведених у США, Туреччині, Іспанії та Китаї [19, 20]. У останні роки зростає кількість свідчень сприятливого впливу фізичної активності на дітей із РАС [21, 22, 23, 24, 25, 26].

Іншою нозологією, на яку припадає значна частка порушень психомоторного розвитку в

дитячому віці, є синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ). Поширеність СДУГ у дітей складає 3-8% (в середньому близько 5%), трапляючись частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток [27, 28, 29]. Симптоматика СДУГ у третині, а, за іншими даними, у 80% випадків, утримується і в дорослому віці, виступаючи фактором ризику коморбідної психічної патології, низької успішності у навчанні, труднощів з концентрацією уваги та працевлаштуванням, проблем у міжособистісних стосунках, важкості засвоєння нової інформації, схильності до правопорушень та антисоціальної поведінки [29, 30, 31]. Яскраво виражена неуважна та імпульсивна поведінка, притаманна пацієнтам із СДУГ, лежить в основі порушень харчової поведінки (до прикладу, вживання їжі за відсутності почуття голоду), що призводить до збільшення індексу маси тіла [32].

Затримка психомовного розвитку (ЗПМР) належить до найрозповсюдженіших патологій дошкільного віку і може спричинюватися як перинатальними ураженнями головного мозку, так і інтранатальними травматичними ураженнями [33]. Цій нозології притаманні порушення мовлення, нестійкість уваги, труднощі з її концентрацією, порушення зорової, слухової та слухомовної пам'яті, порушення логічного мислення [34]. Діти із ЗПМР, за результатами досліджень, також мають ознаки порушень фізичного розвитку, а саме – його ретардацію [35].

Поняття «мінімальна мозкова дисфункція» охоплює низку клінічних ознак, що проявляються у дитячому віці, та позначає ураження центральної нервової системи внаслідок органічних порушень її функцій з латентною неврологічною симптоматикою та психопатологічними порушеннями [36]. ММД супроводжується як ознаками підвищеної збудливості, розгальмованістю, недостатнім самоконтролем, так і відставанням у фізичному розвитку [37].

Мета дослідження

Оцінити показники фізичного розвитку дітей дошкільного віку з неврологічною патологією, встановити наявність відмінностей між ними, пов'язаних зі статтю; верифікувати відмінності показників фізичного розвитку у дітей із різними неврологічними нозологіями, виявити зв'язок між цими показниками та наявними у дітей психомоторними порушеннями.

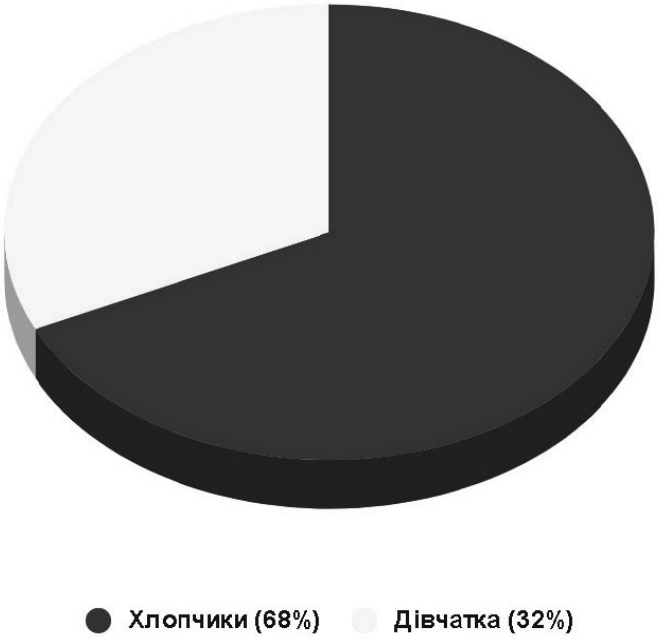
Матеріали та методи

Проведено визначення соматометричних показників (маси, зросту, окружностей голови та грудної клітки), гармонійності фізичного розвитку, антропометричних індексів та індексу Кетле 50 дітей дошкільного віку (3-7 років) – пацієнтів неврологічного відділення Відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая» Першого територіального медичного об'єднання м. Львова і вихованців навчально-розвивального Монтессорі-Центру «Сонячний промінчик» з неврологічною патологією, їх аналіз та оцінку за допомогою емпіричних формул, антропометричних індексів, таблиць сигмальних відхилень (z-score) (ВООЗ, 2006 р.). Статистична обробка включала розрахунки із використанням параметричного і кореляційного аналізу. Середні величини подані у вигляді (M±m), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього; n – обсяг аналізованої групи, коефіцієнта варіації для показників фізичного розвитку, визначення суттєвості різниці між ними за допомогою критерію вірогідності (t-критерію Стьюдента). Кореляційний аналіз включав у себе визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена з визначенням сили і напрямку кореляційного зв'язку для виявлення зв'язку між показниками фізичного розвитку дітей та наявними у них порушеннями психомоторного розвитку. Достовірність коефіцієнта рангової кореляції оцінювалася за допомогою розрахунку середньої похибки рангового коефіцієнта кореляції та визначенням критерію достовірності (t-критерій Стьюдента). Для проведення обрахунків проведено рангування отриманих показників фізичного розвитку, антропометричних індексів та індексу Кетле. Обстежені діти були ранговані за наявними у них порушеннями психомоторного розвитку. В подальшому визначалися відхилення значень рядів та сума їх відхилень, піднесених до квадрату. Отримані значення застосовувалися для визначення рангового коефіцієнта кореляції, його середньої похибки та критерію вірогідності (t-критерію Стьюдента) з врахуванням числа ступенів свободи варіаційних рядів для кожного показника. Для статистичної обробки використана комп'ютерна програма «Біостат». Відмінності між групами пацієнтів вважалися вірогідними при $p<0,05$. Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол досліджен-

ня було затверджено Комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати досліджень

Обстежувана група складалася із 50 дітей дошкільного віку (3-7 років) із порушеннями психомоторного розвитку (з них 34 хлопчики (68%) та 16 дівчаток (32%)) (рис. 1).



Примітка: n=50 (з них хлопчиків – 34; дівчаток – 16).

Рис. 1. Розподіл за статтю дітей обстежуваної групи (%).

Середній вік дітей обстежуваної групи складав 4,1±0,17 року, середній показник маси тіла – 18,1±0,62 кг (табл. 1), середній показник зросту – 105,7±1,59 см (табл. 1), середній показник окружності голови – 50,46±0,26 см (табл. 1), середній показник окружності грудної клітки – 55,52±0,51 см (табл. 1), середній показник індексу Кетле (індексу маси тіла – ІМТ) – 16,02±0,26 кг/м^2 (табл. 1).

Таблиця 1

Показники фізичного розвитку дітей обстежуваної групи

Середній показник маси тіла, кг	Середній показник зросту, см	Середній показник окружності голови, см	Середній показник окружності грудної клітки, см	Середній показник індексу Кетле, кг/м^2
18,1±0,62	105,7±1,59	50,46±0,26	55,52±0,51	16,02±0,26

Найвища варіабельність була притаманна середньому показнику маси тіла (коефіцієнт варіації складає 24,09%), варіабельність середніх показників зросту та ІМТ є середньою (коефіцієнти варіації – 10,6% та 11,61% відповідно), середні показники окружності голови та грудної клітки характеризуються низькою варіабельністю (коефіцієнти варіації – 3,71% та 6,54% відповідно).

Затримка психомовного розвитку (ЗПМР) спостерігалася у 28 дітей обстежуваної групи (56%) (рис. 2) (з них 21 хлопчик (75%) та 7 дівчаток (25%)); розлади аутистичного спектру (РАС) – у 10 дітей (20%) (рис. 2) (із них 6 хлопчиків (60%) та 4 дівчаток (40%); синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) – у 8 дітей (16%) (рис. 2) (з них 4 хлопчиків (50%) та 4 дівчаток (50%)); мінімальна мозкова дисфункція (ММД) – у 4 дітей (8%) (рис. 2) (з них у 3 хлопчиків (75%) та в однієї дівчинки (25%).

Рис. 2. Нозологічна структура неврологічної патології у дітей обстеженої групи (%).

Середній вік хлопчиків досліджуваної групи становив 3,88±0,18 р., середній показник маси тіла – 18,21±0,73 кг (табл. 2), зросту – 104,9±1,62 см (табл. 2), окружності голови – 50,82±0,31 см (табл. 2), окружності грудної клітки – 60,18±1,02 см (табл. 2), ІМТ – 16,31±0,3 кг/м^2 (табл. 2). Найвища варіабельність серед показників у хлопчиків була притаманна середньому показнику маси тіла (коефіцієнт варіації – 23,5 %), середній показник ІМТ хлопчиків характеризувався середньою варіабельністю (коефіцієнт варіації – 10,73%), а середні показники зросту, окружності голови та грудної клітки-низькою (коефіцієнти варіації становили відповідно 9,03%, 3,58% та 9,87%).

Таблиця 2

Показники фізичного розвитку хлопчиків обстежуваної групи

Середній показник маси тіла, кг	Середній показник зросту, см	Середній показник окружності голови, см	Середній показник окружності грудної клітки, см	Середній показник індексу Кетле, кг/м^2
18,21±0,73	104,9±1,62	50,82±0,31	60,18±1,02	16,31±0,3

Середній вік дівчаток досліджуваної групи дорівнював 4,56±0,39 р., середній показник маси тіла – 17,88±1,22 кг (табл. 3), зросту – 109,06±3,68 см (табл. 3), окружності голови – 49,69±0,46 (табл. 3), окружності грудної клітки – 55,94±1,11 см (табл. 3), ІМТ – 15,38±0,51 кг/м^2 (табл. 3). У дівчаток спостерігається, як і в хлопчиків, високий коефіцієнт варіації за масою тіла (26,4%), в той же час, на відміну від хлопчиків, коефіцієнт варіації за зростом та ІМТ є середніми (відповідно 13,06% та 12,94%), а коефіцієнти варіації показників окружностей голови та грудної клітки є низькими (відповідно 3,58% та 7,65%).

Таблиця 3

Показники фізичного розвитку дівчаток обстежуваної групи

Середній показник маси тіла, кг	Середній показник зросту, см	Середній показник окружності голови, см	Середній показник окружності грудної клітки, см	Середній показник індексу Кетле, кг/м^2
17,88±1,22	109,06±3,68	49,69±0,46	55,94±1,11	15,38±0,51

Середній вік хлопчиків у підгрупі ЗПМР склав 3,76±0,22 р., середній показник їхньої маси – 17,38±0,85 кг, показник зросту в цій групі – 103,3±2,26 см, показник окружності голови – 50,48±0,41 см, окружність грудної клітки – 54,86±0,71 см, середній показник ІМТ хлопчиків підгрупи ЗПМР – 16,19±0,41 кг/м^2.

Середній вік дівчаток з підгрупи ЗПМР – 4,57±0,61 р., середній показник маси – 16,57±1,6 кг, середній показник зросту – 104,9±5,8 см, середня окружність голови – 49,86±0,68 см, середня окружність грудної клітки – 55,14±1,7 см, середній показник ІМТ – 15,4±1,02 кг/м^2.

Середній вік хлопчиків у підгрупі РАС – 4±0,58 р., середній показник маси тіла – 20,33±3,01 кг, середній показник зросту – 107,67±4,73 см, середня окружність голови – 51,83±0,77 см, середній показник окружності грудної клітки – 57,33±0,67 см, середній показник ІМТ – 17,09±0,98 кг/м^2.

Середній вік дівчаток у підгрупі РАС – 3,75±0,55 р., середня маса – 15,75±1,19 кг, середній зріст – 103,8±6,86 см, середня окружність голови – 49±0,82 см, середня окружність грудної клітки – 54,25±1,09 см, середній показник ІМТ – 14,72±0,94 кг/м^2.

Середній вік хлопчиків в підгрупі СДУГ – 3,5±0,58 р., середня маса – 17,8±1,36 р., середній зріст – 105,5±4,39 см, середня окружність голови – 50,5±0,33 см, середня окружність грудної клітки – 55±1,42 см, середній показник ІМТ – 15,95±0,65 кг/м^2.

Середній вік дівчаток у підгрупі СДУГ – 5,3±1,2 р., середня маса – 20,5±3,55 кг, середній зріст – 112,8±11,6 см, середня окружність голови – 50±1,6 см, середня окружність грудної клітки – 58,8±3,54 см, середній показник ІМТ – 15,9±0,85 кг/м^2.

Середній вік хлопчиків у підгрупі ММД – 4,33±0,82 р., середня маса – 20,33±2,95 кг, середній зріст – 109,3±5,32 см, середня окружність голови – 51,67±2,16 см, середня окружність грудної клітки – 55,67±2,69 см, середній показник ІМТ – 16,1±1,18 кг/м^2. До підгрупи ММД входила лише одна дівчинка.

При аналізі отриманих соматометричних показників дітей всіх підгруп виявлено відсутність достовірної різниці між показниками маси тіла хлопчиків підгруп РАС і ММД. У той же час різниця між показниками окружності грудної клітки хлопчиків з підгруп ЗПМР і РАС виявилася достовірною – середнє значення цього показника у підгрупі ЗПМР було достовірно нижчим, ніж у підгрупі РАС ($p<0,05$). Достовірною була і різниця між окружністю голови та грудної клітки дівчаток та хлопчиків з РАС – середні значення обох показників у хлопчиків були достовірно вищими, ніж у дівчаток ($p<0,05$). Різниця між рештою показників фізичного розвитку дітей обох статей в усіх підгрупах була недостовірною ($p>0,05$).

Пацієнтам усіх підгруп було проведено визначення антропометричних індексів: індексу Чулицької (характеризує ступінь вгодованості дитини та розвиток її підшкірно-жирової клітковини) та індексу Ерісмана (характеризує розвиток грудної клітки дитини, а також, частково, її вгодованість).

У всіх хлопчиків з підгрупи ЗПМР (21 дитина) виявлено нижчі за вікові норми значення індексу Чулицької; 14 хлопчиків (66,67%) мали нижчі за вікові норми значення індексу Ерісмана; в одного хлопчика (4,76%) індекс Ерісмана був вищий за вікову норму, а ще у 6 дітей (28,57%) – відповідав віковій нормі. Для всіх дівчаток цієї ж підгрупи (7 дітей) були притаманні нижчі за вікову норму значення індексу Чулицької; п'ятеро дівчаток (71,43%) мали низькі значення індексу Ерісмана і лише у двох (28,57%) його значення відповідали віковій нормі.

Серед обстежених хлопчиків підгрупи РАС у 83,3% дітей (5 дітей) спостерігалися низькі значення індексу Чулицької та в однієї дитини (16,7%) воно відповідало віковій нормі. Розподіл значень індексу Ерісмана серед хлопчиків підгрупи РАС був аналогічним значенням індексу Чулицької. Індекс Чулицької був низьким у всіх дівчаток даної підгрупи (4 дітей). Значення індексу Ерісмана у дівчаток підгрупи РАС розподілилися таким чином: у 3 дівчаток (75%) – низький, в однієї (25%) – значення відповідало віковій нормі.

У всіх хлопчиків (4 дітей) та дівчаток (4 дітей) підгрупи СДУГ виявлено нижчі за вікову норму значення індексу Чулицької. Низькі значення індексу Ерісмана спостерігалися у всіх хлопчиків та у половини дівчаток даної підгрупи (4 дитини і 2 дітей відповідно). Ще у 2 дівчаток (50%) значення індексу Ерісмана відповідали віковій нормі.

Отримано низькі значення обох антропометричних індексів у всіх хлопчиків підгрупи ММД (3 дітей). Значення обох антропометричних індексів у єдиної дівчинки, яка входила до підгрупи ММД також були нижчими за вікову норму.

У підгрупі ЗПМР 38,1% хлопчиків (8 дітей) мали середні показники маси тіла, 4,76% (1 дитина) – низькі, 23,81% (5 дітей) – вище середнього, 28,57% (6 дітей) – нижче середнього, ще в однієї дитини (4,76%) показник маси тіла був високим. Розподіл рівнів показника маси тіла у дівчаток групи ЗПМР був наступним: 42,86% (3 дітей) – середній; 14,28% (1 дитина) – низький; 42,86% (3 дітей) – нижче середнього. За показником зросту у хлопчиків підгрупи ЗПМР частка дітей із середніми показниками та показниками вище середнього була однаковою і становила 47,62% (10 дітей) у кожній категорії, в однієї дитини (4,76%) показник зросту був на рівні нижчому за середній. У більшості дівчаток показник зросту знаходився на середньому рівні – 71,4% (5 дітей), показник зросту на рівні вище та нижче середнього спостерігався в однакової частки дітей – по 14,3% (1 дитина). У абсолютної більшості хлопчиків підгрупи ЗПМР показник окружності голови перебуває на середньому рівні – 90,48% (19 дітей). Показник окружності голови 9,52 % (2 дітей) знаходиться на рівні вище середнього. Окружність голови всіх дівчаток підгрупи ЗПМР перебуває у діапазоні середніх значень. Окружність грудної клітки більшості хлопчиків підгрупи ЗПМР знаходиться на середньому рівні (80,95% – 17 дітей), окружність грудної клітки 14,29% (3 дітей) – на рівні вище середнього, а 4,76% (1 дитини) – нижче середнього. 85,71% дівчаток підгрупи ЗПМР (6 дітей) мають середній рівень показників окружності грудної клітки, 14,29% (1 дитина) – рівень вищий за середній.

Половина хлопчиків підгрупи РАС мають вищі за середній показники маси тіла (50% – 3 дітей), в однакової кількості дітей виявилися високі та нижче за середні показники маси тіла (16,67% – по 1 дитині), ще в одного хлопчика показник маси виявився середній (16,67%). В половини дівчаток підгрупи РАС спостерігалися середні значення маси тіла, в іншої половини – нижчі за середні. Для більшості хлопчиків підгрупи РАС були притаманні вищі за середні показники зросту (66,7 % – 4 дітей), в той же час третина дітей мала середні значення зросту (33,3% – 2 дітей). Дівчатка підгрупи РАС виявилися розділеними навпіл середніми і вищими за середні значеннями зросту. Середні значення окружності голови виявлено у двох третин хлопчиків з РАС (66,7%), в третини – вищі за середні (33,3%). Середні показники окружності голови були притаманні всім дівчаткам із даної підгрупи. Дві третини хлопчиків підгрупи РАС мали середні показники окружності грудної клітки (4 дитини – 66,7%), ще у третини дітей (2 хлопчиків – 33,3%) – показники окружності грудей знаходяться в діапазоні значень вище за середні. Показники окружності грудей дівчаток цієї підгрупи знаходяться на рівні середніх значень.

Маса більшості хлопчиків підгрупи СДУГ (3 дітей – 75%) має середні значення. Показники маси вищі за середні були притаманні чверті пацієнтів цієї підгрупи (25% – в однієї дитини). Половина дівчаток підгрупи СДУГ мають середні показники маси тіла. Чверть з них мали показники маси тіла нижче за середні, а ще одна чверть – вищі за середні. Розподіл показників зросту хлопчиків підгрупи СДУГ протилежний розподілу показників маси тіла хлопчиків цієї підгрупи (25% (1 дитина) – середні значення показників, 75% (3 дітей) – рівень вище за середній). Показники зросту дівчаток підгрупи СДУГ розподілилися протилежно до показників хлопчиків: 75% дітей (3 дитини) мали середні значення зросту, 25% (1 дитина) – показник вищий за середній. Значення окружності голови всіх хлопчиків та дівчаток мали середні значення, як і значення окружності грудної клітки хлопчиків цієї підгрупи. Показники окружності грудної клітки дівчаток розділилися навпіл між середніми значеннями та значеннями вище за середні.

Переважна більшість хлопчиків підгрупи ММД мали середні значення маси тіла (66,7%), ще у третини ці значення були на високому рівні (33,33% – 1 дитина). Зріст третини хлопчиків (33,33% – 1 дитина) знаходиться в діапазоні середніх значень, в той час як у двох третин – в діапазоні значень вищих за середні (66,67% – 2 дітей). Для окружностей голови та грудної клітки хлопчиків цієї підгрупи характерний однаковий розподіл: показники двох третин дітей (66,67% – 2 дітей) знаходяться в межах середніх значень, ще третини дітей (33,33% – 1 дитина) – у межах значень вищих за середні. Єдина дівчинка підгрупи ММД мала такий розподіл показників фізичного розвитку: показник зросту – вищий за середній; маси – високий; окружність голови – середній; окружність грудної клітки – середній.

За даними таблиці сигмальних відхилень (z-score) ВООЗ (WHO, 2006) щодо співвідно-

шення віку дітей різних підгруп та їх ІМТ отримано такі дані:

- у групі ЗПМР серед хлопчиків: низький рівень спостерігався – у 1 дитини (4,8%), середній рівень – у 13 дітей (61,9%), рівень вищий за середній – у 7 дітей (33,3%);
- у групі ЗПМР серед дівчаток: низький рівень спостерігався в 1 дитини (14,3%), рівень нижчий за середній – в 1 дитини (14,3%), середній рівень – у 3 дітей (42,9%), рівень вищий за середній – у 2 дітей (28,5%);
- у групі РАС серед хлопчиків: рівень нижчий за середній спостерігався у 16,6% дітей, середній рівень – у 16,7% дітей, рівень вищий за середній – у половини дітей (50%), високий – у 16,7%;
- у групі РАС серед дівчаток: рівень нижчий за середній виявлявся у 25% дітей, середній – у 50%, рівень вищий за середній – в 25% дітей;
- у групі СДУГ серед хлопчиків: середній рівень – у 75% дітей, рівень вищий за середній – у 25% дітей;
- у групі СДУГ серед дівчаток: рівень нижчий за середній – у 50% дітей, середній рівень – у 50% дітей;
- у групі ММД серед хлопчиків: середній рівень – у 66,67%, рівень вищий за середній – у 33,33%.

У єдиної дівчинки в групі ММД значення ІМТ, за даними сигмальної таблиці ВООЗ, знаходилося в діапазоні вищому за середній.

Абсолютна більшість хлопчиків групи ЗПМР мають гармонійний фізичний розвиток (80,95%), дисгармонійний мали лише 19,05%. Серед дівчаток цієї групи гармонійний фізичний розвиток спостерігався у більш ніж половини дітей (57,14%), дисгармонійність спостерігалася у 28,57% дівчаток, в однієї дівчинки (14,29%) фізичний розвиток був різко дисгармонійним.

У групі РАС у 83,33% хлопчиків спостерігалася гармонійність фізичного розвитку, у 16,67% – дисгармонійність. У всіх дівчаток групи РАС фізичний розвиток був гармонійним.

Високий процент хлопчиків (75%) у групі СДУГ мали гармонійний фізичний розвиток, дисгармонійність фізичного розвитку виявлено у чверті дітей (25%). Серед дівчаток кількість дітей з гармонійним і дисгармонійним фізичним розвитком розділилася навпіл.

У всіх хлопчиків підгрупи ММД фізичний розвиток був гармонійним. У єдиної дівчинки цієї підгрупи фізичний розвиток був дисгармонійним.

При визначенні наявності кореляційного зв'язку між масою тіла хлопчиків обстеженої групи дітей та неврологічними порушеннями у них було встановлено наявність сильного прямого достовірного кореляційного зв'язку ($p<0,01$). Пряма достовірна кореляція середньої сили встановлена ($p<0,01$) між масою дівчаток обстеженої групи і неврологічною патологією. Між зростом хлопчиків і неврологічною патологією виявлено прямий достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ($p<0,01$). Зріст дівчаток обстеженої групи має слабкої сили зворотну кореляцію з наявними у них порушеннями психомоторного розвитку, однак кореляційний зв'язок недостовірний ($p>0,05$). Між окружностями голови дівчаток і хлопчиків досліджуваної групи та неврологічними порушеннями спостерігається сильний прямий достовірний кореляційний зв'язок ($p<0,01$). Прямий сильний достовірний кореляційний зв'язок виявлено між неврологічною патологією та окружністю грудної клітки у хлопчиків досліджуваної групи ($p<0,01$). Між цим же показником та неврологічними порушеннями у дівчаток кореляція пряма середньої сили, проте недостовірна ($p>0,05$). Недостовірна слабкої сили зворотна кореляція виявлялася між показниками ІМТ дітей досліджуваної групи обох статей ($p>0,05$).

Пряма середньої сили достовірна кореляція спостерігається між показниками маси тіла хлопчиків підгрупи ЗПМР та наявним у них неврологічним розладом ($p<0,01$). Зріст хлопчиків цієї підгрупи має недостовірну слабку пряму кореляцію ($p>0,05$) з неврологічною патологією. Окружності голови та грудної клітки хлопчиків підгрупи ЗПМР мають відповідно прямий сильний та середньої сили достовірні кореляційні зв'язки ($p<0,01$ та $p>0,05$) з психомоторним порушенням. Кореляція між показниками ІМТ хлопчиків підгрупи ЗПМР і неврологічним розладом була зворотною середньої сили, проте недостовірною ($p>0,05$).

Маса тіла дівчаток підгрупи ЗПМР знаходиться в прямій кореляційній залежності середньої сили з присутнім у них неврологічним порушенням, однак є недостовірною ($p>0,05$). Недостовірною, прямою і слабкою за силою виявилася також залежність між зростом, окружністю голови дівчаток та не-

врологічними проблемами (p>0,05). Кореляційний зв'язок між окружністю грудної клітки дівчаток цієї підгрупи та неврологічною нозологією був відсутнім. Середньої сили пряма недостовірна кореляція із неврологічним розладом була характерна для ІМТ дівчаток даної групи (p>0,05).

Кореляція між показниками маси тіла хлопчиків із РАС та наявною в них патологією є прямою, середньої сили, недостовірною (p>0,05); значень їх зросту – прямою слабкою та недостовірною (p>0,05); показників окружності голови – сильною прямою недостовірною (p>0,05); величин окружності їх грудної клітки – середньої сили прямою недостовірною (p>0,05); значень ІМТ – слабкою прямою недостовірною (p>0,05). Кореляція показників маси тіла дівчаток із РАС та наявною в них патологією є сильною прямою і недостовірною (p>0,05); значень їх зросту та ІМТ – прямою середньої сили недостовірною (p>0,05); показників окружності голови та грудної клітки – прямою сильною недостовірною (p>0,05).

Між показниками маси тіла та зросту хлопчиків із СДУГ та наявними в них неврологічними розладами є пряма середньої сили недостовірна кореляція (p>0,05); між значеннями окружності голови хлопчиків, їх ІМТ і неврологічними нозологіями кореляційної залежності не виявлено; між величинами окружності грудної клітки і психомоторними порушеннями – слабку пряму недостовірну кореляцію (p>0,05). Середня пряма недостовірна кореляційна залежність спостерігається між всіма показниками фізичного розвитку та ІМТ дівчаток із СДУГ і наявними в них психомоторними порушеннями (p>0,05).

Кореляційної залежності між показниками фізичного розвитку, ІМТ хлопчиків підгрупи ММД та наявною в них неврологічною патологією не виявлено (p>0,05). До підгрупи ММД входила лише одна дівчинка.

Висновки

1. Серед показників фізичного розвитку дітей обстеженої групи найвища варіабельність була притаманна середньому показнику маси тіла, середні показники зросту та ІМТ дітей характеризувалися середньою варіабельністю, а середні показники окружностей голови та грудної клітки дітей – низькою.

2. Між показниками окружності грудної клітки хлопчиків із ЗПМР і РАС (середнє значення цього показника у підгрупі ЗПМР було достовірно нижчим, ніж у підгрупі РАС), а також окружністю голови та грудної клітки дівчаток та хлопчиків із РАС спостерігалася достовірна різниця (середні значення обох показників у хлопчиків були достовірно вищими, ніж у дівчаток). Різниця між рештою показників фізичного розвитку дітей обох статей в усіх підгрупах була недостовірною, а між показниками маси тіла хлопчиків із РАС та ММД – відсутньою.

3. У дітей обох статей із ЗПМР, СДУГ, дівчаток та більшості хлопчиків із РАС, а також хлопчиків із ММД спостерігалися нижчі за вікову норму значення індексу Чулицької. Крім цього, у більшості дітей обох статей із ЗПМР, РАС, всіх хлопчиків та половини дівчаток зі СДУГ спостерігалися нижчі за вікову норму значення індексу Ерісмана. Єдиній дівчинці з ММД були притаманні нижчі за вікову норму значення обох індексів.

4. У дітей обох статей із всіх підгруп переважали середні значення показників фізичного розвитку, за винятком показників маси тіла та зросту половини дівчаток із РАС (значення вищі та нижчі за середні відповідно); показників зросту хлопчиків з підгрупи СДУГ (переважають показники зросту мають значення вищі за середні); показників окружності грудної клітки половини дівчаток зі СДУГ (значення вищі за середні); зросту хлопчиків з ММД (переважають вищі за середні значення).

5. Середні значення індексу Кетле домінували у дітей обох статей підгрупи ЗПМР, дівчаток із РАС, більшості хлопчиків та половини дівчаток зі СДУГ, хлопчиків групи ММД. Серед хлопчиків із РАС домінували вищі за середні показники індексу Кетле. В групі СДУГ інша половина дівчаток мала нижчі за середні значення ІМТ серед хлопчиків дві третини складали діти із середніми значеннями індексу Кетле. Єдина дівчинка з ММД мала вище за середнє значення індексу Кетле.

6. Фізичний розвиток був гармонійним у більшості дівчаток та хлопчиків із ЗПМР, більшості хлопчиків та усіх дівчаток із РАС, двох третин хлопчиків та половини дівчаток зі СДУГ (будучи дисгармонійним у іншої половини), а також усіх хлопчиків з ММД. Фізичний розвиток єдиної дівчинки з ММД був дисгармонійним.

7. Між показниками фізичного розвитку дітей обох статей обстеженої групи та наявними у них неврологічними нозологіями спо-

стерігався достовірний кореляційний зв'язок різної сили. Виняток становили кореляційні зв'язки між неврологічними розладами і показниками зросту дівчаток, а також значеннями індексу Кетле дітей обох статей, які були зворотними слабкими та недостовірними.

У хлопчиків із ЗПМР між неврологічною патологією та показниками маси тіла, окружностями голови і грудної клітки виявлялися різної сили достовірні кореляційні зв'язки; решта показників фізичного розвитку не мали достовірної кореляції з неврологічними порушеннями. Водночас кореляція майже всіх показників фізичного розвитку дівчаток із ЗПМР з неврологічними нозологіями була недостовірною.

Недостовірною також була кореляція із неврологічними розладами та всіма показниками фізичного розвитку дітей обох статей із РАС та СДУГ. Між показниками окружності грудної клітки дівчаток із ЗПМР, а також всіма показниками фізичного розвитку хлопчиків з ММД та порушеннями психомоторного розвитку кореляційного зв'язку не виявлено.

8. Вважаємо за доцільне проведення подальших досліджень із залученням більшого числа учасників для підвищення достовірності отриманих даних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гончар ЛО, Борисова ЮЮ. Аналіз показників фізичного розвитку дітей старшого дошкільного віку. *Слобожанський науково-спортивний вісник.* 2019 Квіт;2(70):50-4.
2. Федоренко ВІ, Кіцула ЛМ. Територіальні особливості фізичного розвитку школярів. *Довкілля та здоров'я.* 2015 Верес;2(73):14-9.
3. Пыхтина ЛА, Филькина ОМ, Назаров СБ, Шанина ТГ, Воробьева ЕА, Кочерова ОЮ, и др. Социальные и биологические факторы риска отклонений физического развития у детей раннего возраста, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы. *Здоровье ребенка.* 2014;(1):60-3.
4. Петренко ГВ. Закономірності розвитку дітей старшого дошкільного віку. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві.* 2015;4:98-101.
5. Федоренко ВІ, Кіцула ЛМ. Фізичний розвиток дітей дошкільного віку м. Львова та сільської місцевості Львівської області. *Гігієна населених місць.* 2015;66:203-10.
6. Фролова ТВ, Стенкова НФ, Бородіна ОС, Сіняєва ІР. Фізичний розвиток дітей: методи оцінки, семіотика основних порушень. *Здоровье ребенка.* 2018;13(3):288-93.
7. Пасічник ВМ. Показники фізичного розвитку дітей дошкільного віку м. Львова та Львівської області. *Спортивний вісник Придніпров'я*. 2017;3:131-7.
8. Неділько ВП, Руденко СА. Здоров'я та розвиток дітей старшого дошкільного і молодшого шкільного віку. *Освіта та розвиток обдарованої особистості.* 2013;3(10):60-3.
9. Bidzan-Bluma I, Lipowska M. Physical activity and cognitive functioning of children: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2018 Apr 19;15(4):800.
10. Baranne ML, Falissard B. Global burden of mental disorders among children aged 5–14 years. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2018 Apr 12;12:19.
11. Сімко АВ. Фізична реабілітація, як основна форма корекції психомоторного розвитку дітей з психофізичними порушеннями. В: Брицький ПП, Бріцин ВМ, Гапан СВ, Кокун ОМ, Мазур НА, Самойленко ВГ, Терещук ГВ, рецензенти. *Наукові праці Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка:* збірник за підсумками звітної наукової конференції викладачів, докторантів і аспірантів: у 3-х томах; 2017 Берез 14-15; Кам'янець-Подільський. Кам'янець-Подільський: Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка; 2017;1(16):133-4.
12. Lip SZL, Chillingworth A, Wright CM. Prevalence of under and over weight in children with neurodisability, using body composition measures. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Oct;72(10):1451-4.
13. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017 Jul-Sep;63(3):182-190.
14. Пасічник ВМ, Пітин МП, Тодорова ВГ, Пасічна ТВ. Особливості психофізичного стану дітей дошкільного віку з особливими потребами. С*портивний вісник Придніпров'я.* 2019;4: 177-186.
15. Гречанина ЮВ, Белецкая СВ. Литературный обзор по аутизму. *Клінічна генетика і перинатальна діагностика.* 2013;1:119-145.
16. Підлісецька Л, перекладач, укладач, редактор. Синопсис діагностичних критеріїв DSM-V та протоколів NICE для діагностики та лікування основних психічних розладів у дітей та

підлітків (Серія "Психологія. Психіатрія. Психотерапія"). Львів: Видавництво Українського Католицького Університету; 2014. 112 с.
17. Пакулова-Троцька ЮВ, Няньковський СЛ. Проблеми соматичної патології у дітей з розладами аутистичного спектру. *Здоровье ребенка.* 2016;1(69):63-7.
18. Слищук ГИ, Пыхтеева ЕГ, Большой ДВ, Борисова ОВ, Бахчеван ЕЛ, Шафран ЛМ. К вопросу о диагностике расстройств аутистического спектра у детей в Одесской области. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017 Февр;2(48):10-17.
19. Siddiqi S, Urooj A, D'Souza MJ. Dietary Patterns and Anthropometric Measures of Indian Children with Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord. 2019 Apr;49(4):1586-98.
20. Curtin C, Jojic M, Bandini LG. Obesity in children with autism spectrum disorders. *Harv Rev Psychiatry.* 2014 Mar-Apr;22(2):93-103.
21. Jones RA, Downing K, Rinehart NJ, Barnett LM, May T, McGillivray JA, et al. Physical activity, sedentary behavior and their correlates in children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review. PLoS One. 2017 Feb 28;12(2):e0172482.
22. Dempsey J, Dempsey AG, Voigt RG, Monteiro S. Associations between family member BMI and obesity status of children with autism spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2017 Nov-Dec; 38(9):690-6.
23. Tse ACY. Brief Report: Impact of a Physical Exercise Intervention on Emotion Regulation and Behavioral Functioning in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020 Nov;50(11): 4191-8.
24. Huseyin O. The impact of sport activities on basic motor skills of children with autism. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2019 June 29; 23(3):138-144.
25. Thomas S, Hinkley T, Barnett LM, May T, Rinehart N. Young children with ASD participate in the same level of physical activity as children without ASD: implications for early intervention to maintain good health. J Autism Dev Disord. 2019 Aug;49(8):3278-89.
26. Кузнецова ЛІ, Бричук МС, Погасій ЛІ, Жижкун КО. Особливості впливу ігрової діяльності на дітей дошкільного віку із спектром аутичних порушень в процесі адаптивного фізичного виховання. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова.* Серія 15: Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт): зб. наук. праць. 2020 січ;1(121):53-9.
27. Masi L, Gignac M. ADHD and comorbid disorders in childhood psychiatric problems, medical problems, learning disorders and developmental coordination disorder. *Clinical Psychiatry.* 2015 Nov 30;1(1:5):1-9.
28. Jacobson LA, Crocetti D, Dirlikov B, Slifer K, Bridge Denckla M, Mostofsky SH, et al. Anomalous brain development is evident in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018 Jul;24(6):531-9.
29. Tabatadze T, Kherkheulidze M, Kandelaki E, Kavlashvili N, Ivanashvili T. Attention deficit hyperactivity disorder and hair heavy metal and essential trace element concentrations. Is there a link? *Georgian Med News*. 2018 Nov;11(284):88-92.
30. Tandon M, Pergjika A. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2017 Jul;26(3):523-38.
31. Чупрій ІК, Фіцич МВ. Фізична реабілітація при гіперактивності у дітей різного віку. *Art of medicine.* 2019;1(9):168-172.
32. Quesada D, Ahmed NU, Fennie KP, Gollub EL, Ibrahimou B. A review: associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, physical activity, medication use, eating behaviors and obesity in children and adolescents. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018 Jun;32(3): 495-504.
33. Каук ОІ. Нейропептиди в комплексній реабілітації дітей із затримкою психо-мовного розвитку. В: Котвіцька АА, головний редактор. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф.; 2020 Бер 12-13; Харків. Харків: НФаУ;2020; 2, с. 293-295.
34. Померанцева ТІ, Скоробагатова ОВ. Характеристика клініко-нейропсихологічного поліморфізму дітей з затримкою психомовного розвитку. В: Волошин ВП, головний редактор. *Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи у дітей*: матеріали наук.-практ. конф. Український вісник психоневрології ;2020 Вер 19-20; Харків. Харків;2020;27(3), с. 102.
35. Москвяк НВ, Мудра ІГ. Порівняльна характеристика формування фізичного розвитку молодших школярів у навчальних закладах різного типу. *Лікарська справа.* 2017 Лип; 3-4:117-121.

36. Лобанов ІЮ. Мінімальна мозкова дисфункція як передумова формування розладів, пов'язаних з вживанням психоактивних речовин у осіб молодого віку. *Вісник проблем біології та медицини.* 2018 Лют;1(1(142):45-50.
37. Танцура ЛМ, Пилипець ОЮ, Третьяков ДВ, Трембовецька ОВ. Механізми формування, підходи до ранньої діагностики та корекції мінімальної мозкової дисфункції у дітей. *Медичний форум*. 2016;7(07):177-181.

REFERENCES

1. Gonchar LO, Borysova JuJu. Analiz pokaznykiv fizychnogo rozvytku ditej starshogo doshkil'nogo viku [Older preschool children's indicators of physical development analysis]. Slobozhans'kyj naukovo-sportyvnyj visnyk-Slobozhansky scientific and sport bulletin. 2019 Apr; 2(70):50-4 [in Ukrainian].
2. Fedorenko VI, Kicula LM. Terytorial'ni osoblyvosti fizychnogo rozvytku shkoljariv [Territorial features of physical development of schoolchildren]. Dovkillja ta zdorov'ja – Environment and health. 2015 Sep; 2(73):14-19 [in Ukrainian].
3. Pyhtina LA, Fil'kina OM, Nazarov SB, Shanyna TG, Vorob'eva EA, Kocherova OJu, et al. Socyal'nye y byologycheskye faktory ryska otklonenyj fyzycheskogo razvytyja u detej rannego vozrasta, perenesshyh perynatal'nye porazhenyja central'noj nervnoj systemy [Social and biological risk factors for deviations in physical development in young children, who have undergone perinatal lesions of the central nervous system]. Zdorov'e rebenka – Child's health. 2014;1:60-3 [in Russian].
4. Petrenko GV. Zakonomirnosti rozvytku ditej starshogo doshkil'nogo viku [Patterns of older preschool children's development]. Fizychne vyhovannja, sport i kul'tura zdorov'ja u suchasnomu suspil'stvi – Physical education, sport and health culture in modern society. 2015;4:98-101 [in Ukrainian].
5. Fedorenko VI, Kicula LM. Fizychnyj rozvytok ditej doshkil'nogo viku m.L'vova ta sil's'koi' miscevosti L'vivs'koi' oblasti [Physical development of preschool children in Lviv and Lviv region's rural area]. Gigijena naselenyh misc' – The hygiene of populated areas. 2015;66:203-10 [in Ukrainian].
6. Frolova TV, Stenkova NF, Borodina OS, Sinjajeva IR. Fizychnyj rozvytok ditej: metody ocinky, semiotyka osnovnyh porushen' [Physical development of children: assessment methods, semiotics of major disorders]. Zdorov'e rebenka – Child's health. 2018;13(3):288-93 [in Ukrainian].
7. Pasichnyk VM. Pokaznyky fizychnogo rozvytku ditej doshkil'nogo viku m. L'vova ta L'vivs'koi' oblasti [Indicators of preschool children's physical development in Lviv and Lviv region]. Sportyvnyj visnyk Prydniprov'ja – Sport bulletin of Prydniprovia. 2017;3:131-7 [in Ukrainian].
8. Nedil'ko VP, Rudenko SA. Zdorov'ja ta rozvytok ditej starshogo doshkil'nogo i molodshogo shkil'nogo viku [Health and development of children of senior preschool and primary school age]. Osvita ta rozvytok obdarovanoi' osobystosti – Education and development of a gifted personality. 2013;3(10):60-3 [in Ukrainian].
9. Bidzan-Bluma I, Lipowska M. Physical activity and cognitive functioning of children: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2018 Apr 19;15(4):800.
10. Baranne ML, Falissard B. Global burden of mental disorders among children aged 5–14 years. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2018 Apr 12;(12):19.
11. Simko AV. Fizychna reabilitacija, jak osnovna forma korekcii' psyhomotornogo rozvytku ditej z psyhofizychnymy porushennjamy [Physical rehabilitation as the main form of correction of psychomotor development of children with psychophysical disorders]. V: Bryc'kyj PP, Bricyn VM, Gapan SV, Kokun OM, Mazur NA, Samojlenko VG, Tereshhuk GV, recenzenty. Naukovi praci Kam'janec'-Podil's'kogo nacional'nogo universytetu imeni Ivana Ogijenka : zbirnyk za pidsumkamy zvitnoi' naukovoi' konferencii' vykladachiv, doktorantiv i aspirantiv: u 3-h tomah; 2017 Mar 14-15; Kam'janec'-Podil's'kyj. Kam'janec'-Podil's'kyj: Kam'janec'-Podil's'kyj nacional'nyj universytet imeni Ivana Ogijenka – In: Bryc'kyj PP, Bricyn VM, Gapan SV, Kokun OM, Mazur NA, Samojlenko VG, Tereshchuk GV, reviewers. Scientific works of Ivan Ogienko Kamyanets-Podilsky National University: a bulletin based on the proceedings of scientific conference of teachers, doctoral students and graduate students in 3 volumes; 2017 Mar 14-15; Kamianets-Podilskyi. Kamianets-Podilskyi, UA: Ivan Ogienko National University of Kamyanets-Podilsky; 2017;1(16):133-4 [in Ukrainian].
12. Lip SZL, Chillingworth A, Wright CM. Prevalence of under and over weight in children with neurodisability, using body composition measures. Eur J Clin Nutr. 2018 Oct;72(10):1451-4.
13. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. J Postgrad Med. 2017 Jul-Sep;63(3):182-190.

14. Pasichnyk VM, Pityn MP, Todorova VG, Pasichna TV. Osoblyvosti psyhofizychnogo stanu ditej doshkil'nogo viku z osoblyvymy potrebamy [Features of psychophysical condition of disabled preschool children]. Sportyvnyj visnyk Prydniprov'ja – Sport bulletin of Prydniprovia. 2019; 4:177-186 [in Ukrainian].
15. Grechanina JuB, Beleckaja SV. Literaturnyj obzor po autizmu [Literary overview on autism]. Klinichna genetyka i perynatal'na diagnostyka – Clinical genetics and perinatal diagnostics. 2013;1:119-145 [in Russian].
16. Pidlisec'ka L, translator, compiler, scientific editor. Synopsys diagnostychnyh kryterii'v DSM-V ta protokoliv NICE dlja diagnostyky ta likuvannja osnovnyh psyhichnyh rozladiv u ditej ta pidlitkiv (Serija "Psyhologija. Psyhiatrija. Psyhoterapija") [Synopsis of DSM-V diagnostic criteria and NICE protocols for the diagnostics and treatment of major mental disorders in children and adolescents (Series «Psychology. Psychiatry. Psychotherapy»)]. Lviv: Vydavnyctvo Ukrai'ns'kogo katolyc'kogo universytetu. Lviv: Ukrainian Catholic University Publishing House; 2014. 112 p. [in Ukrainian].
17. Pakulova-Troc'ka JuV, Njan'kovs'kyj SL. Problemy somatychnoi' patologii' u ditej z rozladamy autystychnogo spektru [Problems of somatic pathology in children with autism spectrum disorders]. Zdorov'e rebenka – Child's health. 2016;1(69):63-7 [in Ukrainian].
18. Slyshchuk GY, Pyhteeva EG, Bol'shoj DV, Borysova OV, Bahchevan EL, Shafran LM. K voprosu o diagnostike rasstrojstv autisticheskogo spektra u detej v Odesskoj oblasti [To the question of diagnostics of autism spectrum disorders in children in the Odessa region]. Aktual'nye problemy transportnoj mediciny – Actual problems of transport medicine. 2017 Feb;2(48):10-17 [in Russian].
19. Siddiqi S, Urooj A, D'Souza MJ. Dietary Patterns and Anthropometric Measures of Indian Children with Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord. 2019 Apr;49(4):1586-1598.
20. Curtin C, Jojic M, Bandini LG. Obesity in children with autism spectrum disorders. Harv Rev Psychiatry. 2014 Mar-Apr;22(2):93-103.
21. Jones RA, Downing K, Rinehart NJ, Barnett LM, May T, McGillivray JA et al. Physical activity, sedentary behavior and their correlates in children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review. PLoS One. 2017 Feb 28;12(2):e0172482.
22. Dempsey J, Dempsey AG, Voigt RG, Monteiro S. Associations between family member BMI and obesity status of children with autism spectrum disorder. J Dev Behav Pediatr. 2017 Nov-Dec; 38(9):690-6.
23. Tse ACY. Brief Report: Impact of a Physical Exercise Intervention on Emotion Regulation and Behavioral Functioning in Children with Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord. 2020 Nov;50(11):4191-8.
24. Huseyin O. The impact of sport activities on basic motor skills of children with autism. Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports. 2019 June 29; 23(3):138-144.
25. Thomas S, Hinkley T, Barnett LM, May T, Rinehart N. Young children with ASD participate in the same level of physical activity as children without ASD: implications for early intervention to maintain good health. J Autism Dev Disord. 2019 Aug;49(8):3278-3289.
26. Kuznecova LI, Bruchyk MS, Pogasij LI, Zhyzhkun KO. Osoblyvosti vplyvu igrovoi' dijal'nosti na ditej doshkil'nogo viku iz spektrom autychnyh porushen' v procesi adaptyvnogo fizychnogo vyhovannja [Features of the impact of game activities on preschool children with a range of autistic disorders in the process of adaptive physical education]. Naukovyj chasopys Nacional'nogo pedagogichnogo universytetu imeni M. P. Dragomanova. Serija 15: Naukovo-pedagogichni problemy fizychnoi' kul'tury (fizychna kul'tura i sport) : zbirnyk naukovyh prac'- Scientific journal of Mykhailo Dragomanov National Pedagogical University. Series 15: Scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sports): a collection of scientific papers. 2020 Jan; 1(121):53-9 [in Ukrainian].
27. Masi L, Gignac M. ADHD and comorbid disorders in childhood psychiatric problems, medical problems, learning disorders and developmental coordination disorder. Clinical Psychiatry. 2015 Nov 30;1(1:5):1-9.
28. Jacobson LA, Crocetti D, Dirlikov B, Slifer K, Bridge Denckla M, Mostofsky SH, et al. Anomalous brain development is evident in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Int Neuropsychol Soc. 2018 Jul;24(6):531-9.
29. Tabatadze T, Kherkheulidze M, Kandelaki E, Kavlashvili N, Ivanashvili T. Attention deficit hyperactivity disorder and hair heavy metal and essential trace element concentrations. Is there a link? Georgian Med News. 2018 Nov;11(284):88-92.

30. Tandon M, Pergjika A. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool-age children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2017 Jul;26(3):523-38.
31. Chuprij IK, Ficych MV. Fizychna reabilitacija pry giperaktyvnosti u ditej riznogo viku [Physical rehabilitation for hyperactivity in children of different ages]. Art of medicine. 2019; 1(9):168-172 [in Ukrainian].
32. Quesada D, Ahmed NU, Fennie KP, Gollub EL, Ibrahimou B. A review: associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, physical activity, medication use, eating behaviors and obesity in children and adolescents. Arch Psychiatr Nurs. 2018 Jun;32(3):495-504.
33. Kauk OI. Nejropeptydy v kompleksnij reabilitacii' ditej iz zatrymkoju psyho-movnogo rozvytku [Neuropeptides in comprehensive rehabilitation of children with mental retardation]. V: Kotvic'ka AA, golovnyj redaktor. Liky – ljudyni. Suchasni problemy farmakoterapii' i pryznachennja likars'kyh zasobiv: materialy IV mizhnar. naukovo-praktychna konferencija; 2020 Mar 12-13; Harkiv. Harkiv: NFaU- In: Kotvitska AA, editor-in-chief. Proceedings of the IV International. scientific-practical conference "Medicine – to man. Modern problems of pharmacotherapy and prescription of drugs"; Mar 2020 12-13; Kharkiv. Kharkiv, UA: NFaU;2020; 2, p. 293-295 [in Ukrainian].
34. Pomeranceva TI, Skorobagatova OV. Harakterystyka kliniko-nejropsyhologichnogo polimorfizmu ditej z zatrymkoju psyhomovnogo rozvytku [Characteristics of clinical and neuropsychological polymorphism in children with mental retardation]. V: Voloshyn VP, golovnyj redaktor. Suchasni pidhody do diagnostyky ta likuvannja zahvorjuvan' nervovoi' systemy u ditej: materialy naukovo-praktychnoi' konferencii'. Ukrai'ns'kyj visnyk psyhonevrologii';2020 Ver.19-20; Harkiv. – In: Voloshyn VP, editor-in-chief. Proceedings of the scientific-practical conference "Modern approaches to diagnostics and treatment of the nervous system diseases in children"; Ukrainian Bulletin of Psychoneurology; 2020 Sept 19-20; Kharkiv. Kharkiv, UA; 2020;27(3), p.102 [in Ukrainian].
35. Moskvjak NV, Mudra IG. Porivnjal'na harakterystyka formuvannja fizychnogo rozvytku molodshyh shkoljariv u navchal'nyh zakladah riznogo typu [Comparative characteristics of the formation of physical development of junior schoolchildren in educational institutions of different types]. Likar'ska sprava – Medical affair. 2017 Jul;3-4:117-121 [in Ukrainian].
36. Lobanov IJu. Minimal'na mozkova dysfunkcija jak peredumova formuvannja rozladiv, pov'jazanyh z vzhyvannjam psyhoaktyvnyh rechovyn u osib molodogo viku [Minimal brain dysfunction as a prerequisite for the formation of disorders related to the use of psychoactive substances in young people]. Visnyk problem biologii' ta medycyny – Bulletin of issues of biology and medicine. 2018 Febr;1(142):45-50 [in Ukrainian].
37. Tancura LM, Pylypec' OJu, Tret'jakov DV, Trembovec'ka OV. Mehanizmy formuvannja, pidhody do rann'oi' diagnostyky ta korekcii' minimal'noi' mozkovoi' dysfunkcii' u ditej [Mechanisms of formation, approaches to early diagnostics and correction of minimal brain dysfunction in children]. Medychnyj forum – Medical forum. 2016;7(07):177-181 [in Ukrainian].

Отримано 10.03.2022 р.

УДК 616.15.-053.2(07)
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.101-104

ІДІОПАТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА ПУРПУРА (клінічний випадок)

Горленко О. М., Сочка Н. В., Симочко Н. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Тромбоцитопенічна пурпура – найпоширеніше захворювання із групи геморагічних діатезів. Частота виявлення нових випадків тромбоцитопенічної пурпури становить від 10 до 125 на 1 млн населення в рік. Захворювання, як правило, маніфестує в дитячому віці. Геморагічний синдром становить небезпеку для життя хворих, тому важливими є своєчасна діагностика та лікування.

Мета дослідження. Описати клінічний випадок ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

Матеріали та методи. Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних методів дослідження дівчини Д., 18 років.

Результати досліджень. Наведено клінічний випадок ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури у дівчини 18 років. Звернена увага на підбір оптимального лікування для покращення якості життя пацієнтки та розгляд спленектомії у випадку неефективності консервативного лікування.

Висновки. Рекомендується проведення комплексного обстеження пацієнта у випадку появи характерної симптоматики або виявлення порушення рівня тромбоцитів для можливості своєчасної постановки діагнозу та призначення лікування.

Ключові слова: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, тромбоцитопенія.

Idiopathic thrombocytopenic purpose (clinical case)

Horlenko O.M., Sochka N.V., Symochko N.V.

Abstract. *Introduction*. Thrombocytopenic purpura is the most common disease in the group of hemorrhagic diathesis. The incidence of new cases of thrombocytopenic purpura is from 10 to 125 per 1 million population per year. The disease usually manifests itself in childhood. Hemorrhagic syndrome is life-threatening, so timely diagnosis and treatment are important.

The aim of the study. Describe a clinical case of idiopathic thrombocytopenic purpura.

Materials and methods. Review of the literature and analysis of clinical-anamnestic and laboratory-instrumental methods of research of the girl D., 18 years old.

Research results. A clinical case of idiopathic thrombocytopenic purpura in an 18-year-old girl is presented. Attention is paid to the selection of optimal treatment to improve the patient's quality of life and consideration of splenectomy in case of ineffectiveness of conservative treatment.

Conclusions. It is recommended to conduct a comprehensive examination of the patient in case of characteristic symptoms or detection of platelet abnormalities for the possibility of timely diagnosis and treatment.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia.

Вступ

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) – первинна тромбоцитопенія з аутоімунним механізмом утворення антитромбоцитарних антитіл. Тромбоцитопенія (ТП) – гематологічний розлад, який зустрічається на всіх рівнях надання медичної допомоги – від асимптомних пацієнтів сімейного лікаря до важких хворих відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Широкий спектр етіологічних чинників і різноманітність клінічних проявів часто створюють труднощі для встановлення вірного діагнозу [1, 8]. Нормальна кількість тромбоцитів становить 150–450×10^9/л. Виявлення ТП під час госпіталізації є надзвичайно поширеним феноменом [9]. Основною причиною тривалої захворюваності та смертності пацієнтів з імунною тромбоцитопенією (ІТП) є крововиливи. Спонтанна або випадкова травма, викликана внутрішньочерепним крововиливом, є найбільш частою причиною смерті у зв'язку з ІТП? Більшість випадків внутрішньочерепного крововиливу виникає у пацієнтів, кількість тромбоцитів яких менше 10 тис. Така ситуація трапляється у 0,5-1% випадків у дітей, і половина з них є летальними [5].

Тромбоцитопенія не має географічних особливостей. Чоловіки хворіють у 5–6 разів рідше ніж жінки. Частіше ТП виявляється в осіб віком від 20 до 40 років – 54% хворих, від 40 до 60 років – 30% і зовсім рідко молодше 20 і старіше за 70 років (5% і 11% відповідно) [7]. Пусковими факторами ТП можуть бути інфекції (частіше вірусні) – 59%, вагітність – 19%, стрес – 15%, хірургічні маніпуляції – у 4%, фізичне навантаження – у 2%, вакцини – у 1% хворих [10, 4].

Тромбоцитопенія часто супроводжує перебіг багатьох соматичних хвороб дитячого віку, які відрізняються як патогенетично, так і клінічно, що вимагає проведення розширеного діагностичного пошуку. Установлення справжньої етіології тромбоцитопенії має важливе значення, оскільки тактика введення хворих може суттєво відрізнятися. Міжнародна робоча група Консенсусної конференції у 2008 р., з врахуванням того, що тромбоцитопенія в основному розвивається за імунним механізмом, запропонувала класифікувати імунну тромбоцитопенію (ІТП) як первинну і вторинну. Було також запропоновано ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, або хворобу Верльгофа, позначати як первинну імунну тромбоцитопенію (ІТП), а термін «тромбоцитопенія» застосовувати при кількості тромбоцитів менше $100{,}0\times10^9$/л. Первинна ІТП є аутоімунним захворюванням, яке характеризується ізольованою тромбоцитопенією (кількістю тромбоцитів у периферичній крові менше $100{,}0\times10^9$/л, при відсутності інших причин або порушень, які можуть бути пов'язані з тромбоцитопенією). Вторинна ІТП є симптомом інших аутоімунних захворювань: системного червоного вовчака (СЧВ), антифосфоліпідного синдрому (АФС), ревматоїдного артриту і т.д. За даними літератури, співвідношення первинної і вторинної тромбоцитопенії складає 80% до 20%. Патогенетичні механізми вторинних тромбоцитопеній більш тяжкі, ніж у первинній ІТП. Ця тяжкість обумовлена гетерогенністю тісно пов'язаних імунних порушень. Вони характеризуються утворенням декількох клонів антитромбоцитарних антитіл, оскільки аутоагресія і порушення імунної регуляції спочатку виникають внаслідок основного захворювання пацієнта. У результаті пацієнти з вторинною тромбоцитопенією можуть мати перехресні патогенетичні механізми [7].

Імунна тромбоцитопенія характеризується ізольованою ТП при нормальній або підвищеній кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку і наявністю на поверхні тромбоцитів і в сироватці крові хворих антитромбоцитарних аутоантитіл, які викликають підвищену деструкцію тромбоцитів.

Найбільш достовірно вважається, що в основі ІТП лежить зрив імунологічної толерантності до власного антигену тромбоцитів. Під імунологічною толерантністю мають на увазі відсутність імунної відповіді організму на певну групу антигенів. Вважається, що толерантність до власних антигенів створюється в ембріональний період, що призводить до здатності організму відрізнити «своє» від «чужого» [2].

Вторинна імунна ТП пов'язана із такими захворюваннями, як автоімунні (системний червоний вовчак, саркоїдоз, антифосфоліпідний синдром), лімфопроліферативні захворювання, дифузний токсичний зоб та інфекції (ВІЛ, вірус Епштейна-Барра, вітряної віспи, гепатиту С, Helicobacter pylori). У 40% пацієнтів із вторинною імунною ТП позитивний тест на антинуклеарні або антифосфоліпідні антитіла за відсутності первинного автоімунного синдрому. При тромбоцитопенії більш як 50×10^9/л, за винятком наявності гострої кровотечі, лікування не призначається. Кортикостероїди є препаратом першого вибору, зазвичай, протягом першого тижня лікування кількість тромбоцитів починає збільшуватися [6].

Основними клінічними симптомами тромбоцитопенії є кровотечі зі слизових оболонок, петехіальні висипання на шкірі та невеликі синці, що виникають переважно без конкретних причин – мікроциркуляторний тип кровоточивості. Шкірний геморагічний синдром спостерігається у 100 % хворих і характеризується поліхромністю (одночасно на шкірі виявляються геморагії різного забарвлення - від червонясто-синюватих до жовтих і зелених); поліморфністю (висипка різної величини і петехії, від поодиноких до множинних); несиметричністю (немає улюбленої локалізації геморагій); спонтанністю виникнення (переважно по ночах і неадекватність травмі); безболісністю. Для дефектів тромбоцитарної ланки гемостазу не властиві крововиливи в суглоби та м'язи. Виникаючи в різний час, петехії та екхімози, проходячи стадії природного розвитку та змінюючи своє забарвлення з багряно-синього на синє, синьо-зелене, зелено-жовте і т.д., призводять до формування у хворого так званої «шкіри леопарда». Множинні поверхневі петехії та екхімози не зникають при натис-

канні і частіше утворюються в місцях з підвищеним капілярним тиском. Поверхневі порізи і подряпини супроводжуються тривалою кровоточивістю. Поряд зі шкірними проявами для тромбоцитарного дефекту характерні геморагії на слизових оболонках. Дуже часті носові кровотечі з ділянки Кіссельбаха, ясенні кровотечі, що провокуються використанням зубної щітки. На слизових оболонках щік часто виникають петехії та геморагічні міхурі. При патології тромбоцитарної ланки гемостазу описані крововиливи у черевну порожнину, плевру, порожнини ока, сітківку, крововиливи в мозок. Легеневі, кишкові і ниркові кровотечі також не рідкість. У жінок основними проявами часто є менорагії та метрорагії – тривалі рясні менструації та позациклічні маткові кровотечі. Описано випадки крововиливів у яєчники, що симулюють розвиток позаматкової вагітності. Ендотеліальні проби (щипка, джгута, молоточка) позитивні. Відзначаються гепатомегалія, лімфаденопатія, артралгія. Анемія розвивається тільки при значній крововтраті. Іноді з'являються обумовлені анемією тахікардія, систолічний шум на верхівці та у 5-й точці, ослаблення 1 тону. Збільшення селезінки не характерне і виключає діагноз ІТП. Перебіг ІТП – хронічно – рецидивуючий. Ускладненнями є крововиливи у внутрішні органи (головний мозок, склеру, сітківку, яєчники, внутрішнє вухо, наднирники); ДВЗ-синдром [3].

Мета дослідження

Описати клінічний випадок ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.

Матеріали та методи

Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних методів дослідження дівчини Д., 18 років.

Результати досліджень

Дівчина Д., 18 років з діагнозом Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура була госпіталізована в стаціонар з метою спостереження динаміки захворювання та корекції лікування. На момент поступлення пацієнтка скаржилася на загальну слабкість, підвищену пітливість, одутловатість обличчя та порушення менструального циклу.

З анамнезу захворювання відомо, що клінічний діагноз був виставлений дівчині у віці 15 років. Зі слів пацієнтки відомо, що періодично з'являлися поодинокі крапкові крововиливи на шкірі, але їхня інтенсивність була незначною, відмічалася схильність до утворення синців після незначної травми та рясні менструації. Туберкульоз, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Під час проведення об'єктивного обстеження при госпіталізації встановлено:

Дівчина нормостенічної тілобудови. Шкірні покриви блідо-рожевого кольору. Прояви геморагічного синдрому на шкірі та слизових оболонках відсутні. Наявні стрії бордового кольору на плечах, бічних поверхнях нижніх відділів живота та сідницях. Обличчя кушингоїдне. Аускультативно: дихання везикулярне. Серцева діяльність ритмічна, тони ясні, шуми не вислуховуються. Живіт при пальпації м'який, чутливий в епігастрії. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Печінка, селезінка при пальпації не збільшені. Периферичні набряки відсутні. Осалгії, стерналгії відсутні. Фізіологічні відправлення не порушені.

У загальному аналізі крові: Ер – $5{,}38\times10^{12}$; Hb – 134 г/л; L – $12{,}27\times10^{9}$; ШОЕ – 3 мм/г; П – 5%; С – 50%; Л – 38%; М – 6%; Тг – 63×10^{9}; тривалість кровотечі – 4´15``; час згортання – 5´20``– 6´00``. У загальному аналізі сечі: питома вага -1010; pH – 6,0; білок, цукор, ацетон – не виявлено; Ер – 0–1 у п/з; L – 2-3 у п/з; плоский епітелій + + +. Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 3,90 ммоль/л; загальний білок – 61,2 г/л; загальний білірубін – 8,01 мкмоль/л; прямий – 4,02 мкмоль/л; АсАТ – 18,28 О/л; сечовина – 3,9 ммоль/л; креатинін – 55,36 мкмоль/л; сечова кислота – 187,70 мкмоль/л; азот сечовини – 1,8 ммоль/л; тимолова проба – 0,5 од; РФ – негативний; СРБ – негативний. Коагулограма: ПТІ – 109,4%; фібріноген – 2,42 г/л; фібріноген В – негативний; індекс ретракції – 0,5; час рекальцифікації – 106``. На консультації у гінеколога органічної патології не виявлено. За даними УЗ-дослідження, збільшення розмірів печінки й селезінки не виявлено.

З моменту встановлення діагнозу пацієнтка майже постійно приймала медрол в різних дозах. На момент поступлення – медрол 16 мг/добу. Через побічну дію стероїдної терапії (виражені стрії по тілу) рекомендовано продовжити поступово зниження медролу з паралельним приєднанням револаду 50 мг/добу, нольпаза 40 мг 1 раз в день 1 міс., панангін 1 таб. × 2 р./д. 1 міс. Рекомендований контроль аналізів в динаміці. При стійкому зниженні тромбоцитів на фоні терапії тривалістю 6-8 місяців – розглянути питання спленектомії.

Висновки

1. Різноманітність клінічних проявів даного захворювання часто утруднює встановлення правильного діагнозу, що в свою чергу відтерміновує необхідне лікування.

2. Рекомендується проведення комплексного обстеження пацієнта у випадку появи характерної симптоматики або виявлення порушення рівня тромбоцитів для можливості своєчасної постановки діагнозу та призначення лікування.

3. При неефективності гормональної терапії необхідно розглядати (можливість, показання) проведення спленектомії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Видиборець СВ, Мороз ГІ, Гайдукова СМ, Сергієнко ОВ, Попович ЮЮ. Основи клінічної гемостазіології. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2012. 189 с.
2. Видиборець СВ. Тромбоцитопенія як диференційно-діагностична проблема у клінічній практиці. *Сімейна медицина*. 2017;2:130-1.
3. Гуцаленко ОО. Гематологія: навч. посіб.: [для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, лікарів-інтернів і сімейних лікарів]; МОЗУ, УМСА. Полтава: Верстка, 2012. 695 с.
4. Ковалева ЛГ, Пустовая ЕИ, Сафонова ТИ. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. Нью Мун; 2014:112-113.
5. Меликян АЛ., Пустова ОІ, Єгорова ОК, та ін. Диференційна діагностика тромбоцитопеній. *Онкогематологія*. 2017;2:79.
6. Ткаченко ВІ, Алексейченко ОІ, Горішній ІІ. Синдром тромбоцитопенії у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 2017;5(73):78-82.
7. Fogarty P. Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2009;23(6):22-3.
8. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. Am Fam Physician. 2012;85(6):612–22.
9. McMahon C, Cuker A. Hospital Acquired Thrombocytopenia. Hospital Practice. 2014;42(4):32-3.
10. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg LJr, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence based practice guideline for immune throm bocytopenia. Blood. 2011;16:117.

REFERENCES

1. Vydyborets SV, Moroz HI, Haidukova SM, Serhiienko OV, Popovych YuIu. Osnovy klinichnoi hemostaziolohii [Fundamentals of clinical hemostasiology]. Kyiv: NMAPO im. P. L. Shupyka; 2012. 189 p. [in Ukrainian].
2. Vydyborets SV. Trombotsytopeniia yak dyferentsiino-diahnostychna problema u klinichnii praktytsi [Thrombocytopenia as a differential diagnostic problem in clinical practice]. Simeina medytsyna - Family medicine. 2017;2:130-1[in Ukrainian].
3. Hutsalenko OO. Hematolohiia: navchalnyi posibnyk [dlia studentiv vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladiv IV rivnia akredytatsii, likariv-interniv i simeinykh likariv] [Hematology: a textbook [for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation, interns and family doctors]]. Poltava, Ukraine: Verstka; 2012. 695 p. [in Ukrainian].
4. Kovaleva LH, Pustovaia EY, Safonova TY. Ydyopatycheskaia trombotsytopenycheskaia purpura (YTP) vzroslыkh. Pervychnaia ymmunnaia trombotsytopenyia (YTP) vzroslыkh. Bolezn Verlhofa [Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Werlhof's disease]. Niu Mun – New Moon; 2014:112-113 [in Ukrainian].
5. Melykian AL, Pustova OI, Yehorova OK. Dyferentsiina diahnostyka trombotsytopenii [Differential diagnosis of thrombocytopenia]. Onkohematolohiia – Oncohematology. 2017;2:79 [in Ukrainian].
6. Tkachenko VI, Alekseichenko OI, Horishnii II. Syndrom trombotsytopenii u praktytsi simeinoho likaria [Thrombocytopenia syndrome in the practice of a family doctor]. Simeina medytsyna - Family medicine. 2017;5(73):78-82 [in Ukrainian].
7. Fogarty P. Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2009;23(6):22-3.
8. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. Am Fam Physician. 2012;85(6):612-22.
9. McMahon C, Cuker A. Hospital Acquired Thrombocytopenia. Hospital Practice. 2014;42(4):32-33.
10. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg LJr, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence based practice guideline for immune throm bocytopenia. Blood. 2011;16:117.

Отримано 17.03.2022 р.

УДК 616.993.192.1-053.2
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.105-115

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ТОКСОПЛАЗМОЗНОЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ ДЛЯ ДІТЕЙ (огляд літератури)

Томей А. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* В останні десятиріччя опортуністичні інфекції стали серйозною медико-соціальною проблемою внаслідок їх стрімкого поширення та суттєвого негативного впливу на здоров'я людей. Серед опортуністичних паразитарних інфекцій особливої уваги заслуговує Toxoplasma Gondii – паразитарна інфекція, що викликає токсоплазмоз – одну з найпоширеніших у світі та надзвичайно небезпечних інвазійних хвороб тварин і людей.

Мета дослідження. З'ясування та опис сучасного бачення проблеми розвитку можливих ускладнень різних форм токсоплазмозної інфекції у дітей.

Матеріали та методи. Для досягнення мети дослідження було проведено аналіз наукових досліджень опублікованих у вітчизняних і закордонних виданнях у 2013 – 2022 роках та присвячених питанню розвитку можливих ранніх і віддалених ускладнень токсоплазмозної інфекції у дітей.

Результати досліджень. Toxoplasma gondii проходять два цикли розмноження – статеве та безстатеве і три стадії розвитку – спорозоїта (ооцисти), тахізоїта (трофозоїта та брадизоїта (цисти). В організм людини збудники потрапляють аліментарним, рідше контактним (через пошкоджену шкіру і слизові оболонки) або повітряно-пиловим шляхом. При вродженому токсоплазмозі збудник проникає у плід через плаценту. Токсоплазми, які потрапили до організму, дістаються з рухом лімфи реґіонарних лімфатичних вузлів, розмножуються і проникають у кров, розносяться по організму, проникають в усі клітини-мішені органів із добрим кровопостачанням (головний мозок, скелетні м'язи, печінка, селезінка, очі, міокард, лімфатичні вузли), потрапляючи до клітин ретикулоендотеліальної та центральної нервової систем, де утворювані токсоплазмами цисти можуть зберігатись десятиліттями. За певних умов (зниження реактивності організму, імунодефіцити різного генезу) цисти руйнуються, а брадизоїти проникають у здорові клітини, перетворюються в тахізоїти і починають інтенсивно розмножуватися – відбувається реактивація циклу розвитку.

Висновки. Токсоплазма є одним із найпоширеніших паразитів у світі, яким, за різними оцінками, інфіковано від 30 до 80 відсотків населення світу.

У більшості людей інфікування токсоплазмою викликає початкове легке захворювання. Однак у вагітних жінок, немовлят і людей з ослабленим імунітетом дана інфекція може бути передумовою для важкого перебігу з високим ризиком виникнення захворювань мозку, серця, очей, органів травлення, нирок та розвитку серйозних ускладнень (затримки розвитку, втрати зору, глухоти, інтелектуальної інвалідності) або навіть із летальним кінцем.

Таким чином, характер клінічних проявів токсоплазмозної інфекції варіює від безсимптомного до загрозливого для життя. Така різноманітність можливих наслідків та складність їх передбачення означає, що досягнення оптимальних результатів у профілактиці розвитку та запобіганні ускладнень даного захворювання є можливим тільки завдяки міжпрофесійному командному підходу з співпрацею неонатологів, неврологів, інфекціоністів, офтальмологів, педіатрів, спеціалізованих медсестер і фармацевтів.

Ключові слова: діти, токсоплазмоз, латентний перебіг, ускладнення.

Long-term consequences of congenital toxoplasmosis in children (Literature review)

Tomey A.I.

Abstact. *Introduction.* In recent decades, opportunistic infections have become a serious medical and social problem due to their rapid spread and significant negative impact on human health. Among the opportunistic parasitic infections, *Toxoplasma Gondii* deserves special attention. As a parasitic infection, it causes toxoplasmosis – one of the world's most common and extremely dangerous invasive diseases of animals and humans.

The aim of the research. To clarify and to describe contemporary understandings of the development of various possible complications of toxoplasmosis infection in children.

Materials and methods. To address the aim of the research, scientific studies published in Ukrainian and foreign publication outlets in 2013-2022 on the development of possible early and long-term complications of toxoplasmosis in children were analyzed.

Results. Toxoplasma gondii undergo two replication cycles – sexual and asexual, and three stages of development – sporozoite (oocysts), tachyzoite (trophozoite), and bradyzoite (cysts). Pathogens enter the human body through the digestive tract, rarely through contact (through damaged skin and mucous membranes) or airborne dust. In congenital toxoplasmosis, the pathogen enters the foetus through the placenta. Toxoplasmas that enter the body reach the regional lymph nodes with lymph movement; they multiply and enter the bloodstream, spread throughout the body, penetrate into all target cells of organs with good blood supply (brain, skeletal muscles, liver, spleen, eyes, myocardium, lymph nodes), and make it into the cells of the reticuloendothelial and central nervous systems, forming cysts, which can persist for decades. Under certain conditions (i.e. reduced reactivity of the organism, immunodeficiencies of various genesis) the cysts dissipate, and the bradyzoites penetrate into healthy cells, turning into tachyzoites and beginning to multiply intensively. Thus, the development cycle reactivates.

Conclusions. Toxoplasma is one of the most common parasites in the world, with an estimated 30 to 80 percent of the world's population infected. In most people, toxoplasma infection causes an initial mild disease. However, for pregnant women, infants and people with weakened immune systems, this infection brings a high risk of severe diseases of the brain, heart, eye, digestive system, kidneys, etc. as well as of serious complications (e.g. developmental delays, vision loss, deafness, intellectual disabilities). A lethal outcome is also possible in some cases. Thus, the nature of clinical manifestations of toxoplasmosis infection varies from asymptomatic to life-threatening. Such a variety of possible consequences and the complexity of their prediction means that achieving optimal results in preventing the development of diseases and complications is only possible with a collaborative interprofessional approach involving infectious disease specialists, ophthalmologists, pediatricians, specialized nurses and pharmacists.

Key words: children, toxoplasmosis, latent course, complication

Вступ

У останні десятиріччя опортуністичні інфекції стали серйозною медико-соціальною проблемою внаслідок їх стрімкого поширення та суттєвого негативного впливу на здоров'я людей [1]. Серед опортуністичних паразитарних інфекцій особливої уваги заслуговує Toxoplasma Gondii – паразитарна інфекція, що викликає токсоплазмоз – одну з найпоширеніших у світі та надзвичайно небезпечних інвазійних хвороб тварин та людей [2]. Токсоплазмоз характеризується переважно латентним або хронічним перебігом, ураженням нервової системи, органів ретикулоендотеліальної системи, м'язів, міокарда, очей, а при первинному зараженні вагітних може призвести до формування тяжкої патології плода [3].

За різними літературними даними, інфікованість дорослого населення земної кулі токсоплазмозом становить від 30 до 80 %, а у деяких регіонах наближається до 90 % і вище [4]. Таким чином, у світі токсоплазмозом інфіковано не менше 500 млн. осіб, що є співмірним з загальною кількістю інфікованих вірусом гепатиту В [1]. Поширеність висока в Південній Америці та тропічній Африці (>50%), помірна в частинах західної, центральної та південної Європи (від 30% до 50%) та відносно низька (від 10% до 30%) у Північній Європі, Північній Америці, Південно-Східній Азії та Сахарі [4]. За деякими оцінками, інфікованими токсоплазмозом є від 500 млн. до 1,5 мільярда людей [5, 6, 20]. Однак принаймні одна третина населення світу має антитіла проти токсоплазми [7]. Водночас є припущення, що чимало ускладнень здоров'я багатьох людей можуть бути пов'язаними саме з цією інфекцією, що вказує на доцільність її подальшого вивчення [9, 21, 23].

За статистикою, жінки заражаються токсоплазмозом набагато частіше, ніж чоловіки. Інфікованість жінок в Україні токсоплазмами досягає майже 50–70 % [8].

Вагітність вимагає тонкого балансу в координації імунної системи в плодово-материнському та внутрішньоутробному середовищі, що призводить до толерантності плода та захисту від патогенних агентів [5]. Під час вагітності спостерігається виникнення високого каскаду складних фізіологічних станів, що дозволяє матері повністю адаптуватися до навколишнього середовища. Вважається, що пригнічення імунітету є фізіологічною зміною, що виникає в організмі матері для профілактики відторгнення плода, оскільки плід розглядається як алографт (алотрансплантат). Таким чином, вагітна жінка стає сприйнятливою до багатьох опортуністичних інфекцій [10, 21, 23]. Саме тому токсоплазмоз входить до групи TORCH-інфекцій (назва утворена початковими лі-

терами у латинських назвах – Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes), що вважаються потенційно небезпечними для розвитку дитини [11].

Ураження плаценти та трансплацентарна передача токсоплазм відбувається лише у випадку свіжого інфікування жінки під час вагітності чи за 6 місяців до неї. Можливість інфікування плода у вагітних із хронічним токсоплазмозом дискутується [4, 12, 21].

При зараженні матері в перший триместр вагітності тяжкий перебіг уродженого токсоплазмозу розвивається в 10–25 % дітей, часто вагітність переривається викиднем, у 60–70 % випадків призводить до загибелі плода. При аналогічній ситуації в другому триместрі розвиваються найтяжчі прояви вродженого токсоплазмозу в 30–54 %, у третьому триместрі інвазування відбувається в 60–65 % новонароджених, але хвороба набуває частіше малосимптомного характеру [3, 5]. Тому вкрай важливо виявити інфікування матері й плода якомога раніше для вирішення питання про необхідність переривання вагітності або призначення адекватної хіміотерапії [8, 30].

Останні дані Національної референс-лабораторії токсоплазмозу в США показали, що 85% з 164 немовлят із вродженим токсоплазмозом (ВТ), виявленими протягом 15 років, були сильно уражені: 92% мали хоріоретиніт, 80% мали внутрішньочерепні кальцифікати, 68% мали гідроцефалію, а 62% мали всі ці прояви [12].

За наявності у новонародженої дитини клінічно значущих проявів можна говорити про маніфестну форму ВТ. За їх відсутності (тільки при лабораторному підтвердженні) реєструється субклінічна форма ВТ, що може проявлятись пізнішими неврологічними або офтальмологічними захворюваннями різного ступеня тяжкості, починаючи від легкого очного пошкодження до важкої розумової відсталості. Перші прояви ВТ можуть проявлятися як внутрішньоутробно, так і протягом першого року життя. Також описані випадки появи перших клінічних симптомів після 1 року – у 3-5 років [5, 13].

Суттєвою особливістю захворювання є те, що після первинного інфікування у більше ніж у 95-98% випадків воно стає хронічним [3, 4, 8]. Справжній масштаб захворюваності на токсоплазмоз залишається невідомим з багатьох об'єктивних – таких як особливості життєвого циклу збудника, патогенез, клінічний перебіг тощо, та суб'єктивних причин – у тому числі, різноманітні чинники, що обмежують кількість контингенту, залученого до скринінгу. Сьогодні токсоплазмоз залишається ще недостатньо вивченою проблемою, незважаючи на те, що токсоплазмоз активно вивчається з початку минулого століття [3, 8].

Мета дослідження

З'ясування та опис сучасного бачення проблеми розвитку можливих ускладнень різних форм токсоплазмозної інфекції у дітей.

Матеріали та методи

Для досягнення мети дослідження було проведено аналіз наукових досліджень опублікованих у вітчизняних та закордонних виданнях у 2013 – 2022 роках, присвячених питанню розвитку можливих ранніх та віддалених ускладнень токсоплазмозної інфекції у дітей.

Результати досліджень

Toxoplasma gondii проходять два цикли розмноження – статевого та безстатевого і три стадії розвитку – спорозоїта (ооцисти), тахізоїта (трофозоїта), брадизоїта (цисти). Життєвий цикл збудника проходить із зміною двох господарів: безстатевий (шизогонія) – у клітинах різних тканин багатьох видів теплокровних тварин і людини та статевий (гаметогонія) – виключно в епітелії кишечнику кінцевого господаря (представники родини котячих). В організмі людини токсоплазми розвиваються лише безстатевим шляхом, проходячи ряд стадій розвитку. Ендозоїт (трофозоїт) – внутрішньоклітинна форма, що бурхливо розмножується, викликає запалення клітини та запальну реакцію. Токсоплазми у стані повільного розмноження чи спокою називаються брадизоїтами. Брадизоїти утворюють навколо себе власну оболонку, яка разом з оболонкою клітини формує справжню цисту. Тканинні цисти (персистуюча стадія) мають кулясту форму, оточені щільною оболонкою та пристосовані до тривалого існування в організмі господаря. Тканинні цисти характерні для хронічної фази токсоплазмозу. Всередині справжніх цист може знаходитися до декількох тисяч брадизоїтів. У результаті розриву цист відбувається пошкодження клітин з утворенням мікронекрозів, із формуванням гіперчутливості уповільненого типу та реакції антиген-

антитіло, що клінічно призводить до рецидиву уражень у мозку, очах, серці та інших органах [2, 3, 14]. На відміну від трофозоїтів цисти можуть протягом тривалого часу (в ряді випадків довічно) зберігатися в організмі господаря. Усередині цистної оболонки токсоплазми надійно захищені від впливу факторів гуморального імунітету та стійкі до дії хіміотерапевтичних препаратів [3, 15, 16].

В організм людини збудники потрапляють аліментарним, рідше контактним (через пошкоджену шкіру і слизові оболонки) або повітряно-пиловим шляхом. При вродженому токсоплазмозі збудник проникає в плід через плаценту. Основним джерелом інфекції для людини є домашні, свійські та дикі тварини. Найчастіше зараження здійснюється при вживанні м'яса інвазованих тварин – сирого або недостатньо термічно обробленого (дегустація м'ясного фаршу), рідше – ооцистами від тварин родини котячих (при недотриманні правил особистої гігієни, догляді за хворою кішкою, вживанні немитих овочів тощо) [3, 4, 23, 27].

Токсоплазми, які потрапили до організму, дістаються з рухом лімфи реґіонарних лімфатичних вузлів, розмножуються і проникають у кров, розносяться по організму, проникають в усі клітини-мішені органів з добрим кровопостачанням (головний мозок, скелетні м'язи, печінка, селезінка, очі, міокард, лімфатичні вузли), потрапляючи до клітин ретикулоендотеліальної та центральної нервової систем, утворюючи цисти можуть зберігатись десятиліттями. За певних умов (зниження реактивності організму, імунодефіцити різного генезу) цисти руйнуються, брадизоїти проникають у здорові клітини, перетворюються в тахізоїти і починають інтенсивно розмножуватися – відбувається реактивація циклу розвитку [14, 17].

T. gondii може вторгатися і розмножуватися всередині будь-якого типу клітин, включаючи епітеліальні клітини й лейкоцити крові. Макрофаги не в змозі обмежити чи локалізувати поширення токсоплазм в організмі, оскільки вони самі стають об'єктом агресії [13].

Тахізоїти заражають клітини-господаря і використовують моноцити, макрофаги та дендритні клітини як човник «троянського коня», щоб уникнути імунного захисту, [4] вторгнутися через гематоенцефалічний бар'єр і ухилитися від плацентарного бар'єру, та розвинути системне захворювання [5].

Ефективність захисту визначається як гуморальними, так і клітинними факторами імунітету. У імунокомпетентного господаря інфекція T. gondii зазвичай викликає лише легкі симптоми і рідко вимагає втручання. При адекватній імунній відповіді процес розмноження токсоплазм призупиняється з появою специфічних антитіл - хвороботворні тахізоїти швидко пригнічуються імунною відповіддю, в якій інтерферон-гамма (ІФН-γ), що виробляється CD4 Т-клітинами, відіграє центральну роль, підтримувану цілим рядом інших імунних клітин, цитокінів (включаючи, зокрема, IL 12, 18, 1, 2 та фактор некрозу пухлин, ФНП), а також вродженим імунним розпізнаванням та ефекторними молекулами і механізмами. Ключовим у токсоплазмовій інфекції є клітинний імунітет. Більшість тахізоїтів (до 90 %) гинуть, інші, проникнувши в клітини проходять диференціацію в брадизоїти з формуванням у м'язах та ЦНС псевдоцист. Вони, можливо, зберігаються протягом усього життя господаря під контролем ІФН-γ-залежних процесів. На цьому етапі можливості імунної системи в розпізнанні «свій-чужий» дещо знижуються в зв'язку зі зміною антигенної структури брадизоїтів, що постійно повільно розмножуються всередині псевдоцист і безперервно виділяють імуногенні метаболіти, на які постійно продукуються захисні специфічні антитіла [2, 15, 16, 18, 20]. Сформованого імунітету недостатньо для знищення персистуючих стадій паразита, однак він певною мірою захищає організм від рецидивів і реінвазії. Цисти здатні реактивуватися в гостру стадію тахізоїту, і це викликає особливе занепокоєння у людей з ослабленим імунітетом, особливо пацієнтів зі СНІДом, чиї популяції CD4 Т-клітин різко скорочуються [5, 15, 18, 19, 20].

Утворення специфічних антитіл на тлі нормального стану клітинної ланки імунітету забезпечує безсимптомний перебіг хвороби у більшості інфікованих, попереджає від нового інфікування та трансплацентарної передачі паразита. Однак ці антитіла не можуть впливати на збудник в стадії цисти. Навколо цист у імунокомпетентних пацієнтів з часом формуються кальцинати. Таким чином, формування специфічного імунітету призводить до затухання гострої фази (припиняється дисемінація токсоплазм), і захворювання переходить в хронічну стадію, яка в більшості випадків перебігає латентно. У осіб з дефектами імунної системи цисти можуть періодично

розриватися з проникненням паразита у здорові клітини, що призводить до рецидиву захворювання. Украй тяжко токсоплазмоз перебігає у хворих на СНІД, набуваючи характеру агресивної інвазії, що може призвести до швидкої інвалідизації й летального наслідку [1, 3, 6, 20].

На частку гострого (клінічно вираженого) токсоплазмозу припадає менше 5% від загальної кількості людей, первинно інфікованих токсоплазмами. По завершенню гострої фази маніфестного токсоплазмозу клінічна симптоматика зникає і в подальшому хвороба клінічно може не проявлятися все життя. Такий стан класифікується як вторинно-латентна форма токсоплазмозу. Вторинно-латентний токсоплазмоз може бути з резидуальними явищами, якщо в органах та системах виникли органічні зміни (склерозовані лімфатичні вузли, кальцифікати у мозку, скелетних м'язах, міокарді, на очному дні тощо) та наявна відповідна клінічна симптоматика [3, 5, 12, 20, 21].

За класифікацією Сіїма (Siim, 1971) з урахуванням переважної органної патології виділяють 5 клінічних форм токсоплазмозу: лімфонодулярну, генералізовану (екзантемну), міокардитичну, енцефалітичну, очну. В інших класифікаціях також виділяють кишкову (абдомінальну) та легеневу форми гострого токсоплазмозу. При всіх стадіях розвитку хвороби можливі ендокринні порушення [15]. Хоча більшість людей, які страждають від токсоплазмозу, не виявляють симптомів, у деяких можуть розвинутися грипоподібні симптоми та важкі ускладнення. Гострий перебіг токсоплазмозу в осіб зі зниженим імунітетом токсоплазмоз загрожує розвитком енцефаліту, менінгоенцефаліту, базального арахноїдиту [19, 20, 21, 22].

У більшості жінок гостра інфекція T. gondii має безсимптомний або субклінічний характер, але дитина піддається ризику повторного хоріоретиніту пізніше в житті [2, 5, 23]. Тільки близько 10% жінок мають ознаки або симптоми під час гострої інфекції. У країнах, де діють програми пренатального скринінгу, серологічні методи лежать в основі діагностики – проводиться аналіз першого зразка крові у вагітних для токсоплазмоспецифічних IgM- та IgG-антитіл. Перетворення з серонегативного в IgM/IgG-позитивний створює міцну основу для діагностики. Методи молекулярної діагностики, такі як полімеразна ланцюгова реакцію (ПЛР) слід вважати золотим стандартом діагностики внутрішньоутробної інфекції. Чутливість у початкових звітах була 100%, але наступні дослідження показали, що це дуже залежить від гестаційного віку інфекції та від гена-мішені. ПЛР-діагностика дозволяє з високою точністю виявити ДНК збудника до появи антитіл, що свідчитиме про наявність активного інфекційного процесу [19, 21, 23], але для підтвердження діагнозу хронічного токсоплазмозу (ХТ) необхідний досить широкий комплекс клінічних, молекулярно-генетичних, паразитологічних та інструментальних методів дослідження, які вказували б на реактивацію цієї інвазії, її прогресування, що супроводжуються низкою відповідних клінічних і/або параклінічних проявів [3, 5, 8].

Вроджений токсоплазмоз і на сьогодні залишається прихованою проблемою, пов'язаною зі складністю прижиттєвої діагностики та наявністю клініко-імунологічних особливостей. Приблизно 91% жінок дітородного віку в США схильні до інфекції токсоплазми. Якщо ці жінки заражаються під час вагітності та залишаються недіагностованими та нелікованими, можуть народити дитину з ВТ [3, 8, 12]. Серед первинно інвазованих токсоплазмами під час вагітності у 30–40 % існує реальна загроза трансплацентарного зараження плода. Первинний токсоплазмоз, набутий в I триместрі є одним із найважчих інфекційних ускладнень для плода. Фактори (будь-які або їх комбінація), які можна виокремити та пов'язати з підвищеним ризиком передачі токсоплазмозної інфекції від матері дитині, такі: гостра інфекція T. gondii під час вагітності, імунодефіцитні стани, відсутність дородового лікування, висока вірулентність штаму T gondii та високе паразитарне навантаження [3, 4, 8, 12, 14, 23, 30].

Жінки, інфіковані токсоплазмозом під час вагітності, у більшості випадків не виявляють симптомів, але наслідки вродженої інфекції можуть бути тяжкими для майбутньої дитини. Фетальні пошкодження можуть варіюватися від безсимптомних до тяжких неврологічних змін та уражень сітківки, схильних до потенційного загострення та рецидивів протягом усього життя [23]. При первинній інвазії токсоплазмами в першому триместрі вагітності у зв'язку з ризиком народження дитини з вадами розвитку вирішується питання про переривання вагітності за медич-

ними показаннями. Не показано переривання вагітності жінкам з хронічним токсоплазмозом, а тим більше – з інапарантними формами. Наявність хронічної латентної форми токсоплазмозу в імунокомпетентної жінки до вагітності є сприятливим фактором щодо практичної неможливості внутрішньоутробної інвазії плода T. gondii. Навіть у випадку первинної інвазії імунокомпетентної вагітної і внутрішньоутробного зараження її плода T. gondii наступні вагітності вже через 6–8 міс. можна вважати практично безпечними щодо виникнення вродженого токсоплазмозу в дитини [5, 7, 9, 21, 30]. Однак це стосується тільки імунокомпетентних жінок і не є абсолютним, тому що в ряді випадків при хронічному токсоплазмозі можлива реактивація інвазії, а отже, внутрішньоутробна інвазія плода T. gondii, хоча це і малоймовірно [8].

При інфікуванні дитини на ранніх термінах вагітності гостра стадія закінчується внутрішньоутробно, і дитина народжується вже з ознаками ХТ. Відзначається затримка розумового та фізичного розвитку, порушення розвитку мови, рухових функцій, підвищення м'язового тонусу, можливі паралічі. У результаті формується гідроцефалія або мікроцефалія з олігофренією, мікрофтальмією, хоріоретинітом, атрофією зорового нерву, втрата слуху [4, 12, 14, 23]. При інфікуванні після 29-го тижня вагітності клінічно визначаються ознаки ураження ЦНС за типом енцефаліту, менінгоенцефаліту, характерне ураження очей. Якщо інфікування плода відбулося незадовго до народження, то токсоплазмоз, що внутрішньоутробно почався, триває і після народження, можливий генералізований перебіг з ураженням багатьох органів. Збільшуються периферичні лімфатичні вузли - найчастіше шийні вздовж заднього краю грудино-ключично-сосковидного м'яза та потиличні (рідше генералізована лімфаденопатія) діаметром до 3 см, чутливі у гострому періоді інвазії, потім безболісні, не нагноюються. Гістологічні зміни в лімфатичних вузлах (реактивна фолікулярна гіперплазія, накопичення епітеліоїдних гістіоцитів, локальне переповнення і розтягнення синусів моноцитами) дуже інформативні та завжди мають велику діагностичну цінність. У половини хворих збільшується печінка, нерідко пальпується збільшена селезінка. Іноді виникає біль у м'язах, у товщині яких можна пропальпувати невеликі болючі утворення. За ураження серцево-судинної системи наявні ознаки міокардиту, виникає артеріальна гіпотензія, тахікардія, порушується серцевий ритм. Ураження шлунково-кишкового тракту характеризуються зниженням апетиту, сухістю в роті, здуттям живота, запорами та тупим болем в епігастральній ділянці. Часто виявляють токсоплазмозний гепатит з гепатомегалією. Можливий розвиток гломерулонефриту з депозитами токсоплазмозних комплексів (антиген – антитіло) [3, 8, 6, 13, 14, 19, 21].

Запальні та дегенеративні зміни у тканинах пов'язані як з безпосередньою дією паразитів на клітини, так і з продуктами їх життєдіяльності та викликаної ними сенсибілізацією організму. Токсоплазми мають тропність до м'язової та нервової тканини, тому найчастіше уражаються м'язи та мозок [3, 12, 13, 19].

З боку ЦНС можуть бути виявлені локальні чи дифузні менінгоенцефаліти з вогнищевими некрозами, периваскулярним мононуклеарним запаленням. Некротизовані ділянки пізніше можуть кальцифікуватися, спричинюючи стриктури сільвієвого водопроводу, отвору Моро, формуючи гідроцефальний та епісиндром. Поширеність гідроцефалії при вродженому токсоплазмозі оцінюється в межах від 3,8% до 30%, залежно від того, чи включала діагностика універсальний скринінг гестаційного зараження, що дозволяє виявити немовлят без помітних проявів [1, 3, 9, 12, 13, 17, 26]. Гідроцефалія зазвичай розвивається внутрішньоутробно або, набагато рідше, протягом першого року життя, і часто розвивається швидко. Симптоматична епілепсія частіше перебігає як скронева, рідше джексоновська епілепсія, у вигляді нападів клонічних або клоніко-тонічних судом, іноді без втрати свідомості та наступного сну. У той же час можуть зустрічатися легкі та стерті форми хвороби, що протікають латентно. У цих випадках наслідки токсоплазмозного в'ялого енцефаліту з'являються в 5–7 років і старше. Іноді такі діти спостерігаються з приводу фармакорезистентного судомного синдрому. Ознаки олігофренії стають очевидними у початкових класах школи: у дітей виявляються підвищена стомлюваність, головний біль, судоми, часто у поєднанні з хоріоретинітом [3, 4, 5, 14, 17, 19, 26].

У окремих дослідженнях повідомлялося про зв'язок між серологічно підтвердженим материнським токсоплазмозом та ризиком аутичного потомства [7, 8, 23, 27]. Fond та

співавт. [28] припустили, що тахізоїти T. gondii можуть проникати в різні типи клітин головного мозку в мозочку, які, у свою чергу, контролюють сигнальні шляхи та механізми передачі сигналів, що беруть участь у багатьох функціях, включаючи апоптоз клітин, дозрівання імунних клітин та антимікробні ефекторні функції. Wang та співавт. пов'язали паразита з індукцією апоптозу нейральних стовбурових клітин через стресовий шлях в ендоплазматичному ретикулумі [27, 29].

На сьогоднішній день чіткого епідеміологічного зв'язку між токсоплазмозом і дітьми-аутистами не встановлено, за винятком окремих недавніх оглядів, які припускають, що біохімічні порушення та морфологічні ознаки в мозку при аутизмі пов'язані з інфекціями T. gondii. За цими ж оглядами токсоплазмоз може мати певну роль у розвитку аутизму, який пов'язаний з мутаціями мтДНК та нДНК. [27]. Окремі дослідження доводять, що токсоплазма виявляючи певну тропність до ЦНС пошкоджує нейрони головного мозку викликаючи патологічні, психологічні та поведінкові розлади. Під час цих досліджень був виявлений зв'язок між материнською токсоплазмовою інфекцією та ризиком аутизму і шизофренії, синдромом дефіциту уваги та гіперактивності, обсесивно-компульсивним розладом, порушенням навчання та тривожністю [5, 9, 13, 24, 25].

Під час багаторічного (1996 – 2017 рр.) ретроспективного спостереження за дітьми з вродженою токсоплазмозною інфекцією (за дітьми спостерігали протягом 2–25 років), проведеного Lago та співавт., у більшості пацієнтів (55 дітей) виявлено ураження очей, у 44 із них паралельно спостерігались внутрішньо-мозкові кальцифікати (характерна ознака вродженого токсоплазмозу). Два піки ретинохороїдиту були виявлені між 4–5 та 9–14 роками [30].

Збудник токсоплазмозу характеризується тропністю до нервової тканини, тому запалення, як правило, починається з внутрішніх шарів сітківки, а потім захоплює глибші її шари та хоріоїдею. Очний токсоплазмоз залишається найбільш поширеною причиною інфекційного увеїту в імунокомпетентних осіб з дуже мінливим прогнозом. До факторів, які можуть впливати на візуальний прогноз, відносяться тяжкість запалення, розмір ураження та місце запалення. Крім того, прогресування до ускладнень, таких як неоваскуляризація, вітреомакулярна тяга, відшарування сітківки, глаукома та катаракта, погіршує візуальний прогноз [5, 14, 20, 31].

Для вродженого токсоплазмозу характерною є наявність грубих хоріоретинальних вогнищ у центральній зоні очного дна, псевдоколобом. Токсоплазмозний хоріоретиніт у більшості дітей виникає як ускладнення внутрішньоутробної інфекції, рідше розвивається внаслідок активації латентної інфекції в імуноскомпрометованих пацієнтів чи набутої токсоплазмозної інфекції в імунокомпетентних осіб. Крім вогнищевих уражень на очному дні, токсоплазмоз ока може протікати у вигляді папіліту та васкуліту сітківки. При цьому васкуліт розвивається як на фоні вогнищевих уражень, так і без них. Найчастіше уражаються вени, однак у літературі є описи оклюзії центральної артерії сітківки. [3, 14, 15, 17, 31].

Описані й інші ускладнення токсоплазмозу очей: атрофія зорового нерва, вторинна глаукома, відшарування сітківки. Ураження зорового нерву може бути наслідком паразитарної інвазії або реактивного запалення. Дослідження проведені Eckert та співавт. повідомляли про зміни зорового нерва в 5% випадків. Ураження зорового нерва може спричинити серйозні дефекти поля зору, а також втрату кольорового зору. Нейроретиніт також описується як унікальний прояв очного токсоплазмозу [3, 14, 31].

Великий атрофічний вогнищевий осередок, що часто розташовується в макулі, як правило, є свідченням вродженого токсоплазмозу. Кістоїдний макулярний набряк (КМЕ) може виникати при активному очному токсоплазмозі з різними фенотипами. Ouyang та ін. повідомили, що у 7,5% випадків виявлено КМЕ, а у 2,5% – величезна зовнішня кіста сітківки. Цікаво, що в тому ж дослідженні повідомлялося, що в 3,5% випадків виявлялася кістоподібна дегенерація у внутрішній сітківці поряд із судинами сітківки без будь-яких інших аномалій сітківки / хоріоїдальної жовтої плями [14, 31]. Сучасні наукові повідомлення про ускладнення очного токсоплазмозу включають ізольований розрив сітківки (6%), відшарування сітківки, яка зазвичай є регматогенною та/або тракційною (6%), преретинальну мембрану (7%), неоваскуляризацію хоріоїду (<1%), крововилив у скловидне тіло (2%), атрофія зорового нерва (4%) та катаракта (5–13%) [32]. У лікованих пацієнтів частота розвитку хорі-

оретинітів становила <5 %. Як вказують результати досліджень, отримані Lago та співавт. (2021), менше ураження очей розвивалося після першого року життя у дітей, які отримували лікування до 4 місяців (35,2%) порівняно з тими, які отримували лікування після 4-місячного віку (77,8%), що чітко показує користь раннього лікування [30].

Отже, діагностика гострого або загострення хронічного токсоплазмозу є трудомістким і дуже відповідальним завданням, оскільки саме ці форми захворювання небезпечні для здоров'я людини. Лише сукупність наявних скарг, анамнестичних даних, результатів об'єктивного та інстурментально-лабораторних методів обстеження можуть слугувати підставою для діагностики токсоплазмозу [3].

Висновки

Токсоплазма є одним із найпоширеніших паразитів у світі, яким, за різними оцінками, інфіковано від 30 до 80 відсотків населення світу.

У більшості людей інфікування токсоплазмою викликає початкове легке захворювання. Однак у вагітних жінок, немовлят та людей з ослабленим імунітетом дана інфекція може бути передумовою для важкого перебігу з високим ризиком виникнення захворювань мозку, серця, очей, органів травлення, нирок та розвитку серйозних ускладнень (затримки розвитку, втрати зору, глухоти, інтелектуальної інвалідності) або навіть із летальним кінцем.

Таким чином, характер клінічних проявів токсоплазмозної інфекції варіює від безсимптомного до загрозливого для життя. Така різноманітність можливих наслідків та складність їх передбачення означає, що досягнення оптимальних результатів у профілактиці розвитку та запобіганні ускладнень даного захворювання є можливим лише завдяки міжпрофесійному командному підходу з співпрацею неонатологів, неврологів, інфекціоністів, офтальмологів, педіатрів, спеціалізованих медсестер і фармацевтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексанян ТІ, Задорожний АМ, Зінчук ОМ, Зубач ОО, Орфін АЯ, Чудіна ЮА. Токсоплазмоз головного мозку в імунокомпетентних осіб. Інфекційні хвороби. 2014;1:50–53.
2. Stock AK, Heintschel von Heinegg E, Köhling HL, Beste C. Latent Toxoplasma gondii infection leads to improved action control. Brain Behav Immun. 2014 Mar;37:103-8.
3. Попович ОО, Мороз ЛВ, Чабанов ФА. Токсоплазмоз (аналіз фундаментальних даних). Новости медицины и фармации [Інтернет]. 2011 [цитовано 2022 Кві. 30]; 5 (356). Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article/16333
4. Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2017 Jul 10 [cited 2022 Apr 30];11(7):e0005648. Available from: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005648
5. Oz HS. Fetomaternal and Pediatric Toxoplasmosis. J Pediatr Infect Dis. 2017 Dec;12(4):202-208.
6. Зверева ИС, Климентьев ВВ, Товажнянская ВД, Сакал АА. Случай врожденного токсоплазмоза из практики детского патологоанатома. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(3): 319-322.
7. Hajimohammadi B, Ahmadian S, Firoozi Z, Askari M, Mohammadi M, Eslami G, et al. A Meta-Analysis of the Prevalence of Toxoplasmosis in Livestock and Poultry Worldwide. EcoHealth [Internet]. 2022;Feb [cited 2022 Apr 30]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10393-022-01575-x
8. Копча ВС, Бондаренко АМ, Ліпковська ІВ. Діагностика токсоплазмозу вагітних і внутрішньоутробної інвазії плода T. Gondii. Газета «Новини медицини та фармації» [Інтернет]. 2015 [цитовано 2022 Кві. 30];13(548) Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article/41658
9. Wong WK, Upton A, Thomas MG. Neuropsychiatric symptoms are common in immunocompetent adult patients with Toxoplasma gondii acute lymphadenitis. Scand J Infect Dis. 2013 May;45(5):357-61.
10. Ayi I, Sowah AO, Blay EA, Suzuki T, Ohta N, Ayeh-Kumi PF. Toxoplasma gondii infections among pregnant women, children and HIV-seropositive persons in Accra, Ghana. Trop Med Health. 2016 Jun 1;44:17.

11. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. [Updated 2021 Aug 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan [cited 2022 Apr 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528/
12. Maldonado YA, Read JS. Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics [Internet]. 2017 Feb [cited 2022 Apr 30];139(2):e20163860. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/139/2/e20163860/59988/Diagnosis-Treatment-and-Prevention-of-Congenital
13. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis--a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 24 [cited 2022 Apr 30];9(3):e90203. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963851/
14. Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics [Internet]. 2017 Feb [cited 2022 Apr 30];139(2):e20163860. Available from: https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860
15. Мішина ММ, редактор, Кочнєва ОВ, Коцар ОВ. Лабораторна діагностика TORCH-інфекцій: навч. посібник з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» для студентів II–III курсів мед. та стомат. фак-тів. Харків : ХНМУ;2019. 36 с.
16. Christiansen C, Maus D, Hoppenz E, Murillo-León M, Hoffmann T, Scholz J, Melerowicz F, et al. In vitro maturation of Toxoplasma gondii bradyzoites in human myotubes and their metabolomic characterization. Nat Commun [Internet]. 2022 Mar 4 [cited 2022 Apr 30];13(1):1168. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-022-28730-w
17. McAuley JB. Congenital Toxoplasmosis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014 Sep;3 Suppl 1(Suppl 1):S30-5.
18. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Andreas Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. Int J Parasit. 2021;51:95–121.
19. Saso A, Bamford A, Grewal K, Noori M, Hatcher J, D'Arco F, Guy E, Lyall H. Fifteen-minute consultation: management of the infant born to a mother with toxoplasmosis in pregnancy. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2020;105(5):262–9.
20. Oz HS. Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis) [Internet] Antimicrobe.. Available from: http://www.antimicrobe.org/b130.asp
21. McAuley JB. Congenital toxoplasmosis. J Pediatric Infect Dis Soci. 2014;3(suppl_1):S30–S5. Available from: https://academic.oup.com/jpids/article/3/suppl_1/S30/905901
22. Madireddy S, Rivas Chacon ED, Mangat R. Toxoplasmosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563286/#_NBK 563286_pubdet_
23. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. Pathogens. 2019;8(1):24. DOI:10.3390/pathogens8010024
24. Flegr J, Horáček J. Negative effects of latent toxoplasmosis on mental health. Front Psychiatry. 2020;10:1012.
25. Литвинов ВС, Мищенко АН, Мищенко АМ, Литвинова ОН. К вопросу о роли toxoplasma gondii в развитии шизофрении. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;2 (4):172-176.
26. McLone D, Frim D, Penn R, Swisher CN, Heydemann P, Boyer KM, et al. Outcomes of hydrocephalus secondary to congenital toxoplasmosis. J Neurosurg Pediatr. 2019 Sep 06;1-8.
27. Al Malki JS, Hussien NA, Al Malki F. Maternal toxoplasmosis and the risk of childhood autism: serological and molecular small-scale studies. BMC Pediatr.2021;21:133. Available from: https://doi.org/10.1186/s12887-021-02604-4
28. Fond G, Capdevielle D, Macgregor A, Attal J, Larue A, Brittner M, Ducasse D, Boulenger JP. Toxoplasma gondii: a potential role in the genesis of psychiatric disorders. Encephale. 2013;39(1):38–43. Available from: https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.06.014
29. Wang T, Zhou J, Gan X, Wang H, Ding X, Chen L, et al. Toxoplasma gondii induce apoptosis of neural stem cells via endoplasmic reticulum stress pathway. Parasitology. 2014;141(7):988–95. Available from: https://doi.org/10.1017/S0031182014000183.
30. Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH, Villena I. Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections. Parasitology. 2021;148(12):1406-1416. DOI: 10.1017/ S003 118202 1001013

31. Gerges, TK. Ocular Toxoplasmosis: An Update on Diagnosis, Multimodal Imaging and Therapy. In: Rodriguez-Garcia A, Hernandez-Camarena JC, editors. Infectious Eye Diseases - Recent Advances in Diagnosis and Treatment [Internet]. London: IntechOpen; 2021 [cited 2022 Apr 28]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/75868 doi: 10.5772/intechopen.96752

REFERENCES

1. Aleksanian TI, Zadorozhnyi AM, Zinchuk OM, Zubach OO, Orfin AIa, Chudina YuA. Toksoplazmoz holovnoho mozku v imunokompetentnykh osib [Cerebral toxoplasmosis in immunocompetent individuals]. Infektsiini khvoroby. 2014;1:50–53.
2. Stock AK, Heintschel von Heinegg E, Köhling HL, Beste C. Latent Toxoplasma gondii infection leads to improved action control. Brain Behav Immun. 2014 Mar;37:103-8.
3. Popovych OO, Moroz LV, Chabanov FA. Toksoplazmoz (analiz fundamentalnykh danykh) [Toxoplasmosis (analysis of fundamental data)]. Novosti mediciny i farmacii [Internet]. 2011 [tsytovano 2022 Kvi. 30]; 5 (356). Dostupno na: http://www.mif-ua.com/archive/article/16333
4. Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2017 Jul 10 [cited 2022 Apr 30];11(7):e0005648. Available from: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005648
5. Oz HS. Fetomaternal and Pediatric Toxoplasmosis. J Pediatr Infect Dis. 2017 Dec;12(4):202-208.
6. Zvereva IS, Kliment'ev VV, Tovazhnyanskaya VD, Sakal AA. Sluchaj vrozhdennogo toksoplazmoza iz praktiki detskogo patologoanatoma [A case of congenital toxoplasmosis from the practice of a pediatric pathologist]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2017;17(3): 319-322.
7. Hajimohammadi B, Ahmadian S, Firoozi Z, Askari M, Mohammadi M, Eslami G, et al. A Meta-Analysis of the Prevalence of Toxoplasmosis in Livestock and Poultry Worldwide. EcoHealth [Internet]. 2022;Feb [cited 2022 Apr 30]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10393-022-01575-x
8. Kopcha VS, Bondarenko AM, Lipkovska IV. Diahnostyka toksoplazmozu vahitnykh i vnutrishnoutrobnoi invazii ploda T. Gondii [Diagnostics of toxoplasmosis in pregnant women and of intrauterine fetal invasion by T. Gondii]. Hazeta "Novyny medytsyny ta farmatsii" [Internet]. 2015 [tsytovano 2022 Kvi. 30];13(548)
9. Wong WK, Upton A, Thomas MG. Neuropsychiatric symptoms are common in immunocompetent adult patients with Toxoplasma gondii acute lymphadenitis. Scand J Infect Dis. 2013 May;45(5):357-61.
10. Ayi I, Sowah AO, Blay EA, Suzuki T, Ohta N, Ayeh-Kumi PF. Toxoplasma gondii infections among pregnant women, children and HIV-seropositive persons in Accra, Ghana. Trop Med Health. 2016 Jun 1;44:17.
11. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. [Updated 2021 Aug 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan [cited 2022 Apr 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528/
12. Maldonado YA, Read JS. Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics [Internet]. 2017 Feb [cited 2022 Apr 30];139(2):e20163860. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/139/2/e20163860/59988/Diagnosis-Treatment-and-Prevention-of-Congenital
13. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis--a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 24 [cited 2022 Apr 30];9(3):e90203. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963851/
14. Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics [Internet]. 2017 Feb [cited 2022 Apr 30];139(2):e20163860. Available from: https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860
15. Mishyna MM, redaktor, Kochnieva OV, Kotsar OV. Laboratorna diahnostyka TORCH-infektsii [Laboratory diagnostics of TORCH infections]: navch. posibnyk z dystsypliny «Mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia» dlia studentiv II–III kursiv med. ta stomat. fak-tiv. Kharkiv : KhNMU;2019. 36 s.

16. Christiansen C, Maus D, Hoppenz E, Murillo-León M, Hoffmann T, Scholz J, Melerowicz F, et al. In vitro maturation of Toxoplasma gondii bradyzoites in human myotubes and their metabolomic characterization. Nat Commun [Internet]. 2022 Mar 4 [cited 2022 Apr 30];13(1):1168. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-022-28730-w
17. McAuley JB. Congenital Toxoplasmosis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014 Sep;3 Suppl 1(Suppl 1):S30-5.
18. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Andreas Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. Int J Parasit. 2021;51:95–121.
19. Saso A, Bamford A, Grewal K, Noori M, Hatcher J, D'Arco F, Guy E, Lyall H. Fifteen-minute consultation: management of the infant born to a mother with toxoplasmosis in pregnancy. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2020;105(5):262–9.
20. Oz HS. Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis) [Internet] Antimicrobe.. Available from: http://www.antimicrobe.org/b130.asp
21. McAuley JB. Congenital toxoplasmosis. J Pediatric Infect Dis Soci. 2014;3(suppl_1):S30–S5. Available from: https://academic.oup.com/jpids/article/3/suppl_1/S30/905901
22. Madireddy S, Rivas Chacon ED, Mangat R. Toxoplasmosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563286/#_NBK 563286_pubdet_
23. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. Pathogens. 2019;8(1):24. DOI:10.3390/pathogens8010024
24. Flegr J, Horáček J. Negative effects of latent toxoplasmosis on mental health. Front Psychiatry. 2020;10:1012.
25. Litvinov VS, Mishchenko AN, Mishchenko AM, Litvinova ON. K voprosu o roli toxoplasma gondii v razvitii shizofrenii [On the role of toxoplasma gondii in the development of schizophrenia]. Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2017;2 (4):172-176.
26. McLone D, Frim D, Penn R, Swisher CN, Heydemann P, Boyer KM, et al. Outcomes of hydrocephalus secondary to congenital toxoplasmosis. J Neurosurg Pediatr. 2019 Sep 06;1-8.
27. Al Malki JS, Hussien NA, Al Malki F. Maternal toxoplasmosis and the risk of childhood autism: serological and molecular small-scale studies. BMC Pediatr.2021;21:133. Available from: https://doi.org/10.1186/s12887-021-02604-4
28. Fond G, Capdevielle D, Macgregor A, Attal J, Larue A, Brittner M, Ducasse D, Boulenger JP. Toxoplasma gondii: a potential role in the genesis of psychiatric disorders. Encephale. 2013;39(1):38–43. Available from: https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.06.014
29. Wang T, Zhou J, Gan X, Wang H, Ding X, Chen L, et al. Toxoplasma gondii induce apoptosis of neural stem cells via endoplasmic reticulum stress pathway. Parasitology. 2014;141(7):988–95. Available from: https://doi.org/10.1017/S0031182014000183.
30. Dubey JP, Murata FHA, Cerqueira-Cézar CK, Kwok OCH, Villena I. Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections. Parasitology. 2021;148(12):1406-1416. DOI: 10.1017/ S003 118202 1001013
31. Gerges, TK. Ocular Toxoplasmosis: An Update on Diagnosis, Multimodal Imaging and Therapy. In: Rodriguez-Garcia A, Hernandez-Camarena JC, editors. Infectious Eye Diseases - Recent Advances in Diagnosis and Treatment [Internet]. London: IntechOpen; 2021 [cited 2022 Apr 28]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/75868 doi: 10.5772/intechopen.96752

Отримано 21.03.2022 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx).

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk. doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_ mykhtanyuk.ppt, ris2_ mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. Таблиці повинні мати заголовок та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). Рисунки повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

Скорочення слів (абревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.

2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали і методи, результати досліджень, висновки, список літератури, REFERENCES.

Резюме і ключові слова (українською та англійською мовами) Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

Список літератури, наведений мовою оригіналу відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності у ньому англомовних джерел.

REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури.

Для опису в переліку літератури статей із україномовних і російськомовних журналів потрібно у REFERENCES дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [ ];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [ ];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

<u>Книги</u>

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

<u>Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)</u>

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

<u>Електронні ресурси</u>

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко С.М. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг / С.М. Ілляшенко, Ю.С. Шипуліна // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2012. – №1. – С. 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Komunikatsiina efektyvnist web- tekhnolohii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations, 1, 69-78 [in Ukrainian].

На сайті http://ukrlit.org/transliteratsiia можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided. If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing - 1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file. The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk. doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_ mykhtanyuk.ppt, ris2_ mykhtanyuk.xls). The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. Tables must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), drawings - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to drawings (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes). All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, drawings and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages) , mini views- 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages). A separate file is required to provide information about the authors in two languages (in Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail. The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript. After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board. If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version! After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail. The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, references.

Summary and keywords (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References must be given in the original language in accordance with the requirements of the Vancouver style, regardless of the availability of English-language sources.

References must be submitted in a completely separate block, repeating the list of literature.

In order to describe articles from Ukrainian and Russian-language journals, References should follow the following structure of bibliographic references:

- the name of the authors (transliteration);
- the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [ ];
- source name (transliteration) and translation of the source name into English [ ];
- source data with English notation or only digital (the latter - depending on the used standard of the description).

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (magazines, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English]. Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

Illyashenko SM Communication efficiency of web-technologies in the marketing of scientific and educational services / SM Ilyashenko, Yu.S. Shipulina // Marketing and management of innovations. - 2012. - No. 1. - P. 69-78.

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Communicating Effectiveness of Web-based Technolgy and the Marketplace of Naukovo-osvitnikh posluh [Communication Efficiency of WEB-technologies in the marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii - Marketing and Management of Innovations, 1, 69-78 [in Ukrainian].

On the site http://ukrlit.org/transliteratsiia you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.