

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ПЕДІАТРІЇ З ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ

# ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

№ 1 (63) 2024

Ужгород – 2024

Міністерство освіти і науки України  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
Медичний факультет  
Кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами

## 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), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (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),  
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 23.04.2024 р. протокол № 6.

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 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 29.04.2024 р.  
Зам. № 1248. 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](http://www.lira-print.com)

ISSN 1998-6475  
DOI 10.24144/1998-6475.2024.63

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), Nadruga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),  
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmarek Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (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),  
Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659IP dated 20.11.2007.  
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»  
dated 23.04.2023, № 6.

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 29.04.2024.  
Order №1248. 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](http://www.lira-print.com)



## ЗМІСТ

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Дослідження поширеності BLW прикорму серед українських матерів із немовлятами після 6-місячного віку**

*Таршина К.І., Шарікадзе О.В.* ..... 8

**Механізми впливу вірусу гепатиту С на формування ішемічної хвороби серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (огляд літератури)**

*Дербак М.А., Коваль В.Ю., Горленко О.М., Ганич О.Т.* ..... 14

**Ефективність комплексного лікування хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням**

*Дербак М.А., Лізанець Н.В., Горленко О.М., Сіткар А.Д., Воробець В.В.*..... 23

**Механізм розвитку гіпоцинкемії у хворих на хронічний гепатит С (огляд літератури)**

*Сіткар А.Д., Дербак М.А., Росток Л.М., Бурмістрова Я.Ю.* ..... 30

**Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей при респіраторній патології, шляхи корекції**

*Пікіна І.Ю.* ..... 38

**Впровадження віртуальної реальності в медичну освіту: вплив на навчальний процес і підготовку студентів**

*Краснова А.А., Дербак М.А., Сіткар А.Д.* ..... 45

**Залізодефіцитна анемія: основні ланки розвитку, методи ранньої діагностики та корекції (огляд літератури)**

*Машура Г.Ю., Дербак М.А., Блецкан М.М., Машура В.В., Устич О.В.* ..... 50

**Ефективність комплексної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки**

*Ігнатко Я.Я., Чубірко К.І., Ігнатко О.І., Дербак М.А.* ..... 57

**Вплив відновлювального лікування на метаболічні процеси у дітей із респіраторною патологією**

*Лукашук С.В., Лемко О.І., Решетар Д.В.* ..... 64

**Гострі респіраторні інфекції та алергічні захворювання серед дітей в умовах гуманітарної кризи**

*Ростока-Резнікова М.В., Товт-Коршинська М.І.* ..... 70

**Показники мієлопероксидази та оксидативний стрес у дітей із проявами гострих запальних хвороб респіраторного тракту**

*Білак В.М., Ігнатко Л.В.* ..... 76

**Клініко-патогенетичні паралелі перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у дітей (огляд літератури)**

*Гечко Х.А.* ..... 82

**Надмірне споживання харчових продуктів, що містять глутамат натрію – прямий шлях від неалкогольної жирової хвороби печінки до цирозу печінки**

*Горленко О.М.* ..... 89



## CONTENT

### ORIGINAL STUDIES

<b>Study of the prevalence of BLW complementary foods among Ukrainian mothers with infants after 6 months of age</b> <i>Tarshyna K.I., Sharikadze O.V.</i> .....	8
<b>Mechanisms of influence of hepatitis c virus on the formation of ischemic heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease (literature review)</b> <i>Derbak M.A., Koval V.Yu., Horlenko O.M., Hanych O.T.</i> .....	14
<b>Effectiveness of complex treatment of patients with chronic hepatitis C combined with non-alcoholic fatty liver disease and obesity</b> <i>Derbak M.A., Lizanets N.V., Horlenko O.M., Sitkar A.D., Vorobets V.V.</i> .....	23
<b>Mechanism of development of hypozincemia in patients with chronic hepatitis C (literature review)</b> <i>Sitkar A.D., Derbak M.A., Rostoka L.M., Burmistrova Ya.Iu.</i> .....	30
<b>Metabolic adaptation and oxidative stress in children with respiratory pathology, ways of correction</b> <i>Pikina I.Yu.</i> .....	38
<b>Implementation of virtual reality in medical education: influence on the educational process and training of students</b> <i>Krasnova A.A., Derbak M.A., Sitkar A.D.</i> .....	45
<b>Iron deficiency anemia: main stages of development, methods of early diagnosis and corrections</b> <i>Mashura H.Y., Derbak M.A., Bletskan M.M., Mashura V.V., Ustych O.V.</i> .....	50
<b>The effect of complex hypolipidemic therapy in combination with ursodeoxycholic acid on the course of coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease</b> <i>Ihnatko Ya.Ya., Chubirko K.I., Ihnatko O.I., Derbak M.A.</i> .....	57
<b>Influence of recovery treatment on metabolic processes in children with respiratory pathology</b> <i>Lukashchuk S.V., Lemko O.I., Reshetar D.V.</i> .....	64
<b>Acute respiratory infections and allergies among children in humanitarian crisis condition</b> <i>Rostoka-Reznikova M.V., Tovt-Korshynska M.I.</i> .....	70
<b>Indicators of myeloperoxidase and oxidative stress in children with manifestations acute inflammatory diseases of the respiratory tract</b> <i>Bilak V.M., Ihnatko L.V.</i> .....	76
<b>Clinical and pathogenetic parallels of the Coronavirus disease (Covid-19) course in children</b> <i>Hechko Kh.A.</i> .....	82
<b>Excessive consumption of foods containing monosodium glutamate is a direct path from non-alcoholic fatty liver disease to liver cirrhosis</b> <i>IhHorlenko O.M.</i> .....	89



<b>Морфологія змін у судинах мікроциркуляторного русла стінки тонкої кишки білих щурів в експерименті при дії метилтретбутилового ефіру</b> <i>Мігляр В.Г.</i> .....	95
<b>Тактика ведення хворих підліткового віку з неалкогольною жирною хворобою печінки та ураженням серцево-судинної системи при COVID-19</b> <i>Сірчак Є.С., Барані В.Є.</i> .....	101
<b>Особливості змін екстракраніальних судин головного мозку у хворих на цироз печінки на фоні неалкогольної жирної хвороби печінки та печінкову енцефалопатію при COVID-19</b> <i>Сірчак Є.С., Марошан М.Т.</i> .....	107
<b>Клініко-морфологічні особливості гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у коморбідних пацієнтів із серцевою патологією</b> <i>Товтин Р.-М.І., Дербак М.А.</i> .....	115
<b>Клініко-патогенетичні аспекти перебігу педіатричного пост-COVID-19 синдрому: вивчення, розуміння, керування</b> <i>Томей А.І., Пушкаренко О.А., Кіш П.П.</i> .....	120
<b>Стеатометрія та еластографія: нові методи діагностики чи клінічна необхідність?</b> <i>Пушкаренко О.А., Горленко О.М., Томей А.І., Симулик В.Д., Симошко Н.В., Поляк-Товт В.М.</i> .....	129



<b>Morphology of changes in vessels of the microcirculatory channel of the wall of the small intestine of white rats in an experiment under the action of methyl tertiary-butyl ether</b> <i>Mihlyas V.G.</i> .....	95
<b>Tactics of administration of adolescent patients with alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in COVID-19</b> <i>Sirchak Ye.S., Barani V.Ye.</i> .....	101
<b>Peculiarities of changes in extracranial cerebral vessels in patients with liver cirrhosis on the background of non-alcoholic fatty liver disease and hepatic encephalopathy in COVID-19</b> <i>Sirchak Ye.S., Maroshan M.T.</i> .....	107
<b>Clinical and morphological features of gastroesophageal reflux disease in comorbid patients with cardiac pathology</b> <i>Tovtyn R.-M.I., Derbak M.A.</i> .....	115
<b>Clinical and pathogenetic aspects of paediatric post-COVID-19 syndrome: research, understanding, management</b> <i>Tomey A.I., Pushkarenko O.A., Kish, P.P.</i> .....	120
<b>Steatometry and elastography: new diagnostic methods or a clinical need?</b> <i>Pushkarenko O.A., Horlenko O.M., Tomey A.I., Symulyk V.D., Symochko N.V., Poliak-Tovt V.M.</i> .....	129



УДК 613.221(477)

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).8-13](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).8-13)

# ДОСЛІДЖЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ BLW ПРИКОРМУ СЕРЕД УКРАЇНСЬКИХ МАТЕРІВ ІЗ НЕМОВЛЯТАМИ ПІСЛЯ 6-МІСЯЧНОГО ВІКУ

**Таршина К. І., Шарікадзе О. В.**

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ*

**Резюме.** Вступ. Відлучення від грудей під керівництвом дитини (BLW) – порівняно новий метод прикорму, який запроваджений у різних країнах в останні два десятиліття. Цей підхід до прикорму спрямований на здатності немовляти харчуватися самостійно, а не з ложечки, а також їсти продукти у мінімально обробленому виді.

**Мета дослідження:** вивчити поширеність BLW серед українських сімей і проаналізувати характерні особливості матерів, які його застосовують.

**Матеріали та методи.** Розроблено авторську анкету та проведено опитування серед 502 жінок, які мали дітей віком від 6–7 місяців до 2–3 років. Анкетування проводилось в період з 2023 по 2024 роки шляхом онлайн-опитування, розповсюдженого на форумах і дискусійних групах, присвячених матерям у Facebook, а також на місцевому рівні під час консультативних прийомів педіатрів, сімейних лікарів, дитячих алергологів.

**Результати досліджень:** за результатами анкетування визначено, що BLW прикорм набирає популярності серед українських матерів, а саме його використовували 40,6% опитаних жінок. Характерними особливостями жінок, які використовували BLW, були нормостенічний конституційний тип (80,4%), вища освіта (91,7%) і проживання у міських умовах (85,8%). Більша половина жінок вже мали по одній дитині (75,5%), а під час вагітності мали змішаний харчовий раціон (82,8%) і споживали харчові добавки (84,8%). Майже усі українські матері знайомились з методом BLW самостійно із соціальних мереж (82,5%).

**Висновки.** Відлучення від грудей під керівництвом дитини набирає популярності серед українських матерів. Водночас, необхідний подальший аналіз переваг і недоліків даного методу прикорму.

**Ключові слова:** BLW прикорм, харчування, грудне вигодовування, грудний вік, анкетування.

## Study of the prevalence of BLW complementary foods among Ukrainian mothers with infants after 6 months of age

*Tarshyna K.I., Sharikadze O.V.*

**Abstract. Introduction.** Baby-led weaning (BLW) is a relatively new complementary feeding method that has been introduced in various countries in the last two decades. This approach to complementary feeding is aimed at the ability of the baby to feed independently, not from a spoon, and to eat foods in a minimally processed form.

**The aim of the study:** to study the prevalence of BLW among Ukrainian families and to analyze the characteristic features of mothers who use it.

**Materials and methods.** The author's questionnaire was developed and a survey was conducted among 502 women who had children aged from 6-7 months to 2-3 years. The survey was conducted in the period from 2023 to 2024 through an online survey, distributed on forums and discussion groups dedicated to mothers on Facebook, as well as at the local level during consultation appointments of pediatricians, family doctors, and children's allergists.

**The results.** Based on the results of the survey, it was determined that BLW complementary food is gaining popularity among Ukrainian mothers, and it was used by 40.6% of the surveyed women. Characteristic features of women who used BLW were normosthenic constitutional type (80.4%), higher education (91.7%) and living in urban conditions (85.8%). Most of the women already had one child each (75.5%), and during pregnancy had a mixed diet (82.8%) and consumed food supplements (84.8%). Almost all Ukrainian mothers got acquainted with the BLW method independently from social networks (82.5%).

**Conclusions.** Baby-led weaning is gaining popularity among Ukrainian mothers. At the same time, further analysis of the advantages and disadvantages of this method of supplementary feeding is necessary.

**Key words:** BLW supplementary food, nutrition, breastfeeding, breastfeeding age, questionnaire.



## Вступ

Харчування відіграє важливу роль у питаннях здоров'я, повноцінного росту та розвитку дитини. Особливо відповідальним етапом при цьому є вигодовування дітей першого року життя під час розширення раціону малюка шляхом введення прикорму. Період прикорму – це перехідний етап введення у раціон немовляти твердої та рідкої їжі паралельно з грудним молоком (чи сумішами) [1, 2]. Він передбачає поступове скорочення грудного вигодовування або годування дитячою сумішшю на тлі введення і подальшого розширення прикорму при якому немовля, як правило, досягає схеми харчування дорослої людини протягом другого року життя [3].

Традиційно у більшості країн немовлят спочатку знайомлять із твердою їжею за допомогою годування приготованим рідким пюре. Пізніше, відповідно до віку та розвитку немовляти, пропонується їжа поступово змінюється на сімейну їжу (WHO, 2009). Окрім традиційного підходу, протягом останніх 10–15 років, які називають періодом прогресу цифрових технологій, набув популярності альтернативний підхід. Цей підхід передбачає самостійне вигодовування немовлят із шестимісячного віку та називається відлученням під керівництвом дитини або «автоматичним відлученням» - Baby-Led Weaning (BLW) [4, 5]. Особливої популярності він набув у Великобританії і Новій Зеландії, а останнім часом і в інших країнах Європи. Як зазначено в рекомендаціях Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) [2] – при BLW враховується самостійний вибір дитини що їсти та в якій кількості. На сьогодні у науковій літературі з'являється все більше дискусійних повідомлень про потенційну користь для здоров'я дитини BLW прикорму. Дослідники BLW припускають, що вигодовування під керівництвом дитини характеризується вибором здоровішої їжі, оскільки є більша кількість і різноманітність фруктів та овочів, профілактики надлишкової маси тіла [6], а також активна участь дитини у сімейному обіді [7]. Недоліки пов'язані з ризиком дефіциту інших поживних речовин [7] і ймовірністю негативних явищ при самостійному споживанні [9] тощо. Окрім цього ставляться питання щодо особливостей BLW відповідно до харчових звичок у конкретній сім'ї чи соціальному середовищі в цілому. Незважаючи на те, що в більшості українських сімей історично

прийнято дотримуватись традицій, проте сучасні тенденції та підходи, в т. ч. до вигодовування немовлят стрімко поширюються і набирають популярності в українських сім'ях.

## Мета дослідження

На підставі перехресного опитування матерів визначити популярність (поширеність) BLW серед українських сімей і проаналізувати відомості про матерів, які його застосовували.

## Матеріали та методи

На основі даних з наукових джерел про методику BLW та рекомендації ESPGHAN була розроблена авторська анкета. Процес розробки включав два етапи: на першому був проведений літературний пошук, щоб визначити наявність інших анкет про BLW прикорм, сформульовано проблему, мету, об'єкт і завдання анкети; на другому етапі були сформульовані запитання для анкети та проведено пілотне дослідження.

Опитування відбувалося у 2023 – 2024 роках, відповідно до принципів сьомого перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідно до законів України. Опитування було проведено як онлайн серед форумів і груп у Facebook, так і офлайн під час консультацій з педіатрами, сімейними лікарями та дитячими алергологами.

Для забезпечення більш точних і правдивих відповідей, на початку анкети була надана детальна інструкція щодо методики BLW та заповнення анкети. Вибірка респондентів серед матерів була здійснена випадковим чином серед тих, хто мав дітей віком від 6-7 місяців до 2-3 років. Критеріями виключення були: неправильно заповнена анкета, у тому числі відсутність відповідей на запитання, вік дитини до 6 місяців і старше 3-х років. Усього розглянули 545 анкет, а після розгляду критеріїв включення і виключення остаточну інформацію опрацювали від 502 жінок.

Зауважимо також, що в умовах повномасштабної війни і великої кількості тимчасово переселених матерів з дітьми в межах країни та за її кордоном було складно охопити всю територію України та отримати інформацію стосовно географічної популярності BLW прикорму в різних областях країни.



### Результати досліджень

Серед опитаних респондентів найбільша частка сучасних матерів була прихильниками BLW прикорму – 40,6%, дотримувались традиційного вигодовування з ложки 37,0%. Решта – 22,3% матерів – використовували змішаний вид прикорму.

Залежно від методу прикорму всі респонденти були розділені на 3 групи: перша

група – респонденти, які застосовували BLW прикорм (204 особи), друга група – респонденти, які використовували традиційне вигодовування (186 осіб) та третя група – респонденти, які використовували змішаний тип вигодовування (112 осіб). Детальна характеристика дослідних груп наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

### Відомості про матерів

Показник	Перша група (n=204)	Друга група (n=186)	Третя група (n=112)	$P_1-P_2$	$P_1-P_3$	$P_2-P_3$
Вік, роки	30 (27;34)	30 (25;34,75)	30 (26;34)	0,359	0,952	0,498
Конституційний тип: - Астенічний - Нормостенічний - Гіперстенічний	21 (10,29%) 164 (80,4%) 19 (9,31%)	29 (15,6%) 144 (77,4%) 13 (7,00%)	20 (17,6%) 87 (77,9%) 5 (4,50%)	0,237	0,620	0,064
Проживання: - Місто - Село	175 (85,8%) 29 (14,2%)	140 (75,3%) 46 (24,7%)	93 (83,0%) 19 (17,0%)	<b>0,008</b>	0,514	0,115
Освіта: - Вища - Середня - Базова	187 (91,7%) 17 (8,33%) 0 (0,00%)	128 (68,8%) 58 (31,2%) 0 (0,00%)	99 (88,4%) 13 (11,6%) 0 (0,00%)	<b>0,0001</b>	0,342	<b>0,0001</b>
Професійна ситуація: - Декретна відпустка - Не працює - Повний робочий день - Частковий робочий день - Інше	134 (65,7%) 13 (6,37%) 20 (9,80%) 36 (17,63%) 1 (0,49%)	131 (70,4%) 23 (12,4%) 13 (7,00%) 14 (7,54%) 5 (2,66%)	64 (57,1%) 5 (4,46%) 10 (8,93%) 29 (25,9%) 4 (3,71%)	<b>0,003</b>	0,088	<b>0,0001</b>
Кількість дітей: - Одна - Два - Три	154 (75,5%) 44 (21,6%) 6 (2,90%)	139 (74,7%) 43 (23,1%) 4 (2,20%)	76 (67,9%) 31 (27,7%) 5 (4,40%)	0,948	0,333	0,319
Харчування під час вагітності: - Здорова їжа - Змішаний харчовий раціон	35 (17,2%) 169 (82,8%)	50 (26,9%) 136 (73,1%)	15 (13,4%) 97 (86,6%)	<b>0,020</b>	0,380	<b>0,006</b>
Харчові добавки	173 (84,8%)	159 (85,5%)	103 (91,9%)	0,850	0,067	0,096

З таблиці 1 видно, що опитані жінки були майже однакового віку, більшість з них мали нормостенічний конституційний тип. Жінки, які активно використовували BLW, вірогідно частіше були мешканцями міст (85,8%,  $p=0,008$ ) і переважно мали вищу освіту (91,7%,  $p=0,0001$ ) і порівняно з жінками, які дотримувались тради-

ційного вигодовування (75,3%; 68,8%, відповідно). Подібно як і серед матерів, які обрали змішане вигодовування, порівняно з традиційним також частіше були мешканці міст (83,0%) і мали вищу освіту (88,4%,  $p=0,0001$ ).

Щодо професійної ситуації і зайнятості жінок, то аналіз результатів анкетування пока-

зав, що більша половина (65,7%) жінок, які використовували BLW, перебували у декретній відпустці по догляду за дитиною. Однак саме серед матерів цієї групи працювали повний робочий день 9,80% осіб, що було найчастіше серед груп дослідження. На відміну від перших, жінки II групи, які дотримувались традиційного вигодовування з ложки частіше за інші групи знаходились у декретних відпусках (70,4%), або взагалі не працювали (12,4%) і найменше були зайняті повний (7,00%) або частковий (7,54%) робочі дні. Стосовно кількості дітей у сім'ях, то статистичної різниці між групами порівняння не було, хоча найчастіше одна (75,5%) дитина була в сім'ях, де пропагували BLW, а троє (4,40%) дітей у сім'ях, де дотримувались змішаного вигодовування. Під час вагітності здорову їжу споживали вірогід-

но частіше жінки, які дотримувались традиційного вигодовування (26,9%), як порівняно з матерями, які використовували BLW (17,2%,  $p=0,020$ ), так і змішане вигодовування (13,4%,  $p=0,006$ ). У споживанні харчових добавок під час вагітності різниці між групами жінок не було. Однак більшою мірою їх отримували під час вагітності жінки, які вводили змішаний прикорм немовляті (91,9%).

Аналіз іншого блоку питань продемонстрував – серед респондентів I і III груп, які використовували BLW (314 осіб), у 82,5% випадках (259 осіб) інформацію про даний тип прикорму вони отримували самостійно після ознайомлення зі спеціальною літературою (книги, інтернет-джерела), значно рідше після рекомендації лікаря (8,60%) чи оточення (8,90%) (рис. 1).

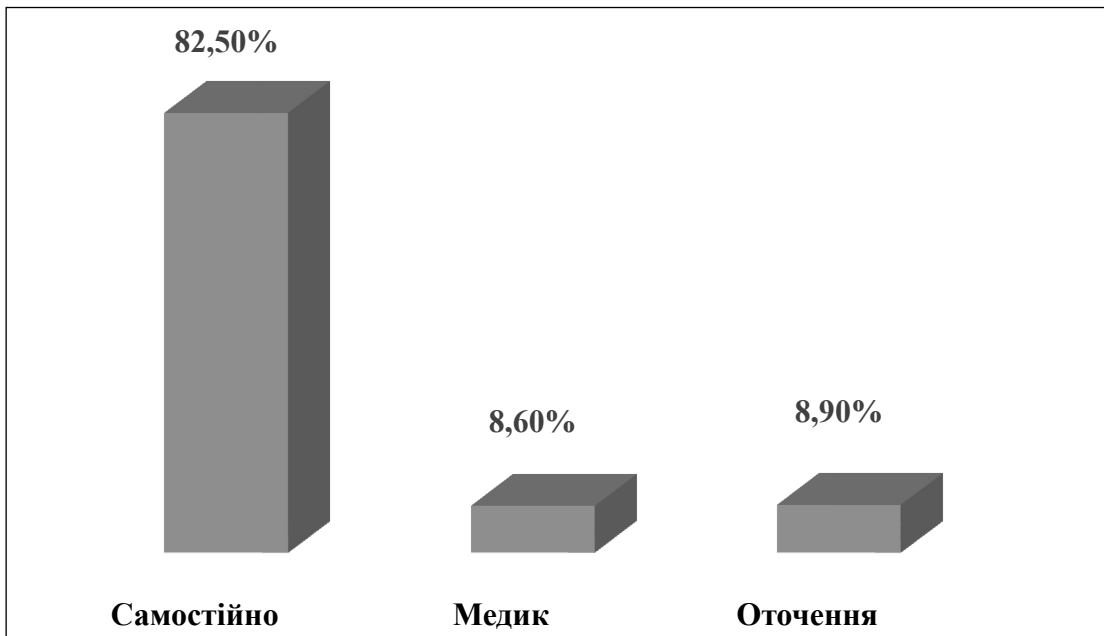


Рис. 1. Хто радив BLW прикорм респондентам першої та третьої групи,  $n=314$ .

Відлучення від грудей під керівництвом дитини – це новий метод введення прикорму твердої консистенції без використання ложечки та повністю під контролем дитини. Однак на сьогодні немає чіткого визначення цього методу. Тому в описаних у науковій літературі дослідженнях розглядають різні моделі BLW: повну/ексклюзивну BLW, часткову BLW і несвідому BLW. У чистому/ексклюзивному вигляді метод BLW не повинен передбачати годування з ложки, і дитина має самостійно класти їжу в рот [9, 10].

При частковому BLW цей метод застосовується, коли дитина, окрім твердої їжі, отримує пюре і годування з ложечки на день становить менше 10% від загальної їжі [4]. Щодо

несвідомого BLW, то за даними низки авторів, немовля отримує їжу з ложки, однак може несвідомо хапати тверду їжу зі столу і класти до рота без належного контролю кількості чи вмісту їжі з боку матері чи дорослих членів сім'ї (часто у вигляді гри з дитиною). Тому матері, які дотримуються BLW, дуже відрізняються за своїм досвідом і дотриманням методики BLW. Ці розбіжності є певною проблемою у порівнянні досліджень методики введення BLW прикорму і його поширеності.

У проведеному нами дослідженні ми намагались виокремити групи на «чистому» BLW (I група) і змішаному або частковому виді BLW (III група), де дитину годували рідкою їжею з ложки, а тверду їжу немовля самостійно клало



до рота. Зауважимо, що для достовірності даних, розроблений нами опитник містив чітку інформацію для попереднього ознайомлення матерів-респондентів про особливості застосування методу BLW. Слід звернути також увагу, що матері, які вводили змішаний прикорм, також робили це в різний спосіб: частина (53,6%) спочатку годувала дітей певною кількістю рідкої їжі з ложки, потім дитина їла приготувану шматками їжу самостійно ручками; інша частина матерів (46,4%) спочатку дозволяли немовлятам харчуватися самостійно шматками твердої їжі, а потім догодовували з ложки рідкою їжею. Відтак, за результатами опитування поширеність «чистого» BLW як методу прикорму немовлят серед українських жінок склала 40,6%, а змішаного – 22,3%. Для порівняння, в опитуванні групи Pérez-Ríos M і співавторів (2016), де брало участь 6355 іспанських жінок, показано низьку прихильність (лише 2,1%) до повного/ексклюзивного BLW методу і це із 14,0% жінок, які стверджували, що використовували цей метод [11].

Серед 656 польських матерів, опитаних у травні 2022 року, використання повного методу BLW склало 63,93%. Решту 34,36% респондентів не користувалися методом BLW, з яких 7,73% не знали методу, 26,62% просто знали і не використовувати його, а 1,70% матерів не змогли чітко пригадати чи застосовували метод BLW під час прикорму [12]. Цікаво, що в іншому польському дослідженні (січень-лютий 2023 року), проведеному також групою A. Białek-Dratwa та іншими брало участь 490 матерів дітей віком від 2 до 7 років і з різних воєводств Польщі. За результатами опитування дещо менше - 51,42% матерів використовували BLW метод.

У нещодавньому дослідженні групи Quintiliano-Scarpelli D. та інших виявлено, що 57,5% чилійських матерів для прикорму дитини пропонували їжу із сімейного столу, у 44,1% випадках пропонували цю їжу більше трьох разів, у 84,7% пропонували більше трьох продуктів із сімейного столу під час кожного прийому їжі, а 75,6% – лише іноді пропонували їсти з ложки [13].

Стосовно характеристики українських матерів, які дотримувались BLW, то як показало наше дослідження, більшість з них мали нормостенічний конституційний тип (80,4%), вищу освіту (91,7%), були мешканцями міст (85,8%) і більше половини (65,7%) перебували у декретній відпустці по догляду за ди-

тиною. Як сказано вище стосовно кількості дітей у сім'ях, то статистичної різниці між групами порівняння у нашому опитуванні не було, хоча найчастіше одна (75,5%) дитина була там, де пропагували BLW. Для порівняння з польськими матерями, які часто використовують BLW метод, то вони також найчастіше характеризувались вищою освітою (432, 66,87%), проживали у місті з населенням 100–500 тис. жителів (196, 30,34%), перебували у відпустці по вагітності та пологах (231, 35,76%), мали нормальну вагу (368, 56,97%) і найчастіше мали одну дитину в сім'ї (381, 58,98%). Як показує порівняльний аналіз українських і польських матерів – тенденція у характеристиці жінок, які прихильні і використовують BLW є однаковою, хоча відносна кількість осіб у тотожних групах порівняння серед українських матерів є більшою.

Також наші дані подібні до іспанських досліджень, де метод BLW хоч і не є настільки популярним, однак також частіше поширений серед матерів, які проживали у міських умовах (АБО, 1,6 (1,2–2,2)) і мали вищий рівень освіти (АБО, 1,3 (1,1–1,5)) [13].

Визначено, що українські жінки, які обрали BLW, під час вагітності надавали перевагу змішаному харчовому раціону (крім здорової їжі харчувались так званими фаст-фудами тощо) і отримували харчові добавки (мікронутриенти, вітаміни тощо), що в принципі, було притаманне для усіх груп опитаних матерів.

На сьогодні в Україні немає офіційних документів по догляду за здоровою дитиною, де чітко прописаний метод BLW. Окрім цього, «Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20 березня 2008 року № 149 «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною до 3 років» вважається таким, що втратив чинність згідно наказу МОЗ від 28.02.2020 № 590. Відтак, більшість українських педіатрів, сімейних лікарів користуються рекомендаціями Європейської Асоціації дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) [13], Американської академії педіатрії та іншими [14–15]. Окрім цього, в Україні провідними педіатрами проводяться навчання серед медиків на конференціях, майстер класах тощо, а доступними для матерів є форуми і школи у соціальних мережах, зокрема, «Університет здорової дитини Няньковських». Власне такий підхід і відображений у результатах нашого опитування, де матері у 82,5% випадках інформацію



про BLW отримали самостійно після ознайомлення зі спеціальною літературою (книги, інтернет-джерела), значно рідше після рекомендації лікаря (8,60%) чи оточення (8,90%).

У чилійському дослідженні, де, як сказано вище, 57,5% матерів повідомили, що їхня дитина їсть їжу із сімейного столу, у 82% отримували інформацію про BLW із соціальних мереж [13].

В іспанському дослідженні, де BLW у «чистому» виді популярний лише в 2,4% матерів, а більше половини з 6777 опитаних осіб ніколи не чули і не знали взагалі про цей метод.

## Висновки

Відлучення від грудей під керівництвом дитини, яке запроваджене у різних країнах останні два десятиліття, набирає популярності, в т.ч. серед українських матерів. Характерними особливостями жінок, які використовують BLW, є нормостенічний конституційний тип, вища освіта і проживання у міських умовах. Майже усі українські матері знайомились з методом BLW самостійно із соціальних мереж.

## REFERENCES

1. Bocquet A, Brancato S, Turck D, Chalumeau M, Darmaun D, De Luca A, Feillet F et al. "Baby-led weaning" – Progress in infant feeding or risky trend? *Archives de Pédiatrie*, 2022;7(29):516-525. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.08.012>.
2. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler NM. et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):119-132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
3. Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Butler H, Mourino N, Malvar A, Hervada X. Baby-led weaning: prevalence and associated factors in Spain. *Eur J Pediatr*. (2020) 179:849–53. doi: 10.1007/s00431-020-03579-7.
4. Brown A, Jones SW, Rowan H. Baby-Led Weaning: The Evidence to Date *Curr Nutr Rep*. 2017;6(2):148-156. doi: 10.1007/s13668-017-0201-2.
5. Caroli M, Mele RM, Tomaselli MA, Cammisa M, Longo F, Attolini E. Complementary feeding patterns in Europe with a special focus on Italy *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012;10(22):813-818. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.07.007>.
6. Townsend E, Pitchford NJ. Baby knows best? The impact of weaning style on food preferences and body mass index in early childhood in a case-controlled sample. *BMJ*. 2012;2(1):e000298 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000298>.
7. Daniels L, Taylor RW, Williams AM, Gibson RS, Fleming EA, Wheeler BJ, et al. Impact of a modified version of baby-led weaning on iron intake and status: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;6(8):1–10 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017>.
8. Rapley G. Baby-led weaning: The theory and evidence behind the approach. *J Health Visit*. 2015;3(3):144–51 <https://doi.org/10.12968/johv.2015.3.3.144>.
9. Cameron SL, Taylor RW, Heath AL. Parent-led or baby-led? Associations between complementary feeding practices and health-related behaviours in a survey of New Zealand families. *BMJ Open*. (2013) 3:e003946. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003946.
10. D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, Banderali G, Penderzza E, Penagini F, et al. Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. *Ital J Pediatr*. (2018) 44(1):49. doi: 10.1186/s13052-018-0487-8.
11. Quintiliano-Scarpelli D, Lehmann N, Castillo B, Blanco E. Infant feeding and information sources in Chilean families who reported baby-led weaning as a complementary feeding method. *Nutrients*. (2021) 13(8):2707. doi: 10.3390/nu13082707.
12. Białek-Dratwa A, Kowalski O, Szczepańska E. Traditional complementary feeding or BLW (Baby Led Weaning) method? – A cross-sectional study of Polish infants during complementary feeding. *Sec. Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Volume 10 - 2022* | <https://doi.org/10.3389/fped.2022.992244>.
13. Rapley G. Baby-led weaning: The theory and evidence behind the approach. *J Health Visit*. 2015;3(3):144–51 <https://doi.org/10.12968/johv.2015.3.3.144>.
14. Niankovskiy SL, Ivakhnenko OS, Dobrianskiy OS. Shchodo vprovadzhennia kontseptsii «Kharchuvannia novoho zhyttia. 1000 dнів» v Ukraini [Regarding the implementation of the concept "Nutrition of a new life. 1000 days" in Ukraine]. *Zdorove rebenka [Child's health]*. 2014;5 (56):73-77.
15. Niankovskiy S, Dobrianskiy D, Marushko Yu. *Kharchuvannia ditei rannoho viku: teoriia i praktyka [Nutrition of young children: theory and practice]*. Lviv: Liga-Press, 2009. 288 p.



УДК 616.36-002.2-022.6:578.833.2:[616.12-005.4:577.125.8+616.36-003.826]  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).14-22](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).14-22)

# МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С НА ФОРМУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)

*Дербак М. А., Коваль В. Ю., Горленко О. М., Ганич О. Т.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. Багатьма вченими доведено, що вірус гепатиту С (HCV) окрім печінки вражає низку інших тканин та органів, здатний розмножуватися в ендотелії кровоносних судин з подальшим збільшенням ризику виникнення атеросклерозу та серцево-судинних подій.

**Мета дослідження.** Провести аналіз літературних джерел з питань вивчення патогенетичного впливу вірусу гепатиту С на формування ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню хронічного гепатиту С (ХГС), як полісистемного захворювання. Пошук інформації відбувався в англійських базах: PubMed, Jnmjournal, Oxford academic.

**Результати досліджень.** У результаті проведеного аналізу отримано дані про те, що HCV є причиною системного запалення та позапечінкової імунологічної відповіді. Хронічна інфекція ВГС може бути пов'язана з ушкодженням судин, ендотеліальною дисфункцією, окисним стресом, порушеннями ліпідів, метаболічними порушеннями, аутоімунною реакцією та подальшим розвитком атеросклерозу, який є основною причиною ІХС. Тайванські вчені у своєму дослідженні, яке включало 9856 учасників виявили більш високу поширеність гіпертензії, метаболічного синдрому та інфекції HCV (25,3% проти 11,6%;  $p < 0,001$ ) у осіб, ЕКГ яких відповідає ІХС, ніж у групі осіб неішемічної ЕКГ. Вони встановили, що інфекція HCV призведе до збільшення ризику ішемічної ЕКГ у 1,8 разу порівняно з суб'єктами, які не мають HCV. Тобто ВГС тісно пов'язаний з ішемічними змінами на ЕКГ і може бути нетрадиційним фактором ризику розвитку ІХС. Про взаємозв'язок ІХС та HCV повідомили Shoeib O, Ashmawy M (2018), які зазначили, що багатосудинне ураження трапляється переважно у HCV-позитивних пацієнтів (47,8% проти 22,2%), а ураження однієї судини трапляється переважно у HCV-негативних пацієнтів (59,3% проти 17,4%). Bassendin, Nilsen та ін. (2017) висунули гіпотезу, що HCV запускає утворення специфічних антитіл до аполіпропротеїнів, що зумовлює дисбаланс між ліпопротеїнами високої та низької щільності, з перевагою останніх. Після ерадикації HCV, рівень загального холестерину в крові зростає, а внаслідок вже існуючого дисбалансу між фракціями ліпопротеїнів, атеросклеротичні ураження прогресують. Patric Casoub (2019) описали випадки виявлення HCV РНК з біоптатів міокарда хворих на кардіоміопатії та міокардити, що робить можливим прямий цитопатичний вплив HCV на серцевий м'яз. Boddy M, Abbate R та ін. виявили HCV РНК у біоптатах каротидної бляшки серопозитивних хворих за відсутності HCV РНК у крові. Це свідчить про тривалу персистенцію збудника у каротидних бляшках, яка підтверджує гіпотезу про те, що HCV відіграє пряму проатерогенну роль, викликаючи запалення артерій, ймовірно через прозапальний цитокін інтерлейкін 1 $\beta$ . Окрім того, виявлено, що середнє значення NT-proBNP, який є цінним діагностичним маркером серцевої недостатності у хворих з HCV-індукованим ураженням печінки, є вищим, порівняно з контрольною популяцією, що підтверджує роль HCV у розвитку серцевої недостатності. Етіотропна терапія ВГС, окрім ерадикації збудника, зменшує ризик розвитку атеросклерозу, ІХС та частоту виникнення серцево-судинних подій. Досягнення HCV кліренсу пов'язане зі зменшенням рівня ліпопротеїніпази А2, що підтверджує антиатерогенний ефект лікування. У хворих на ХГС, які досягли стійкої вірусологічної відповіді, спостерігалось зниження рівня NT-proBNP, що доводить, що лікування препаратами прямої противірусної дії з досягненням повного вірусологічного кліренсу зменшує ризик розвитку серцевої недостатності.

**Висновки.** Враховуючи обмежену кількість даних з цього питання, необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити, що елімінація HCV не тільки зумовлює нормалізацію функціонального стану печінки, але й має позитивний вплив на позапечінкові прояви вірусного гепатиту С, такі як атеросклероз та ІХС.



Оскільки деякі фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як товщина інтима-медіа та рівень холестерину в сироватці мають тенденцію до збільшення після елімінації HCV, такі хворі потребують подальшого спостереження та обстеження.

**Ключові слова:** вірус гепатиту С, протівірусна терапія, ішемічна хвороба серця, загальний холестерин, товщина інтима-медіа, серцева недостатність, цитокіни, неалкогольна жирова хвороба печінки.

### **Mechanisms of influence of hepatitis c virus on the formation of ischemic heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease (literature review)**

*Derbak M.A., Koval V.Yu., Horlenko O.M., Hanych O.T.*

**Abstract.** *Introduction.* Many scientists have proven that the hepatitis C virus (HCV) infects a number of other tissues and organs in addition to the liver, is capable of multiplying in the endothelium of blood vessels, and further increases the risk of atherosclerosis and cardiovascular events.

*The aim of the study.* To conduct an analysis of literary sources on the study of the pathogenetic influence of the hepatitis C virus on the formation of coronary artery disease (CAD) in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

*Materials and methods.* An analysis of literary sources devoted to the study of chronic hepatitis C (HCV) as a polysystemic disease has been carried out. Information was searched in English-language databases: PubMed, Jnmjournal, Oxford academic.

*Results.* As a result of the analysis, data were obtained that HCV is the cause of systemic inflammation and extrahepatic immunological response. Chronic HCV infection can be associated with vascular damage, endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid disturbances, metabolic disturbances, autoimmune response, and subsequent development of atherosclerosis, which is the main cause of CAD. In their study of 9,856 participants, Taiwanese researchers found a higher prevalence of hypertension, metabolic syndrome, and HCV infection (25.3% vs. 11.6%;  $P < 0.001$ ) in individuals with an ECG consistent with CAD than in a group of individuals with a nonischemic ECG. They found that HCV infection resulted in a 1.8-fold increased risk of ischemic ECG compared with non-HCV subjects. That is, HCV is closely related to ischemic changes on the ECG and may be an unconventional risk factor for the development of CAD. The relationship between CHD and HCV was reported by Shoeib O, Ashmawy M (2018), who noted that multivessel damage occurs mainly in HCV-positive patients (47.8% vs. 22.2%), and single-vessel damage occurs mainly in HCV-negative patients (59.3% versus 17.4%). Bassendin, Nilsen, etc. (2017) hypothesized that HCV triggers the formation of specific antibodies against apolipoproteins, which causes an imbalance between high- and low-density lipoproteins, with a predominance of the latter. After the eradication of HCV, the level of total cholesterol in the blood increases, and as a result of the already existing imbalance between the lipoprotein fractions, atherosclerotic lesions progress. Patric Cacoub (2019) described cases of detection of HCV RNA from myocardial biopsies of patients with cardiomyopathy and myocarditis, which makes possible a direct cytopathic effect of HCV on the heart muscle. Boddy M, Abbate R et al. detected HCV RNA in carotid plaque biopsies of seropositive patients, in the absence of HCV RNA in the blood. This suggests long-term persistence of the pathogen in carotid plaques, supporting the hypothesis that HCV plays a direct proatherogenic role by inducing arterial inflammation, likely via the proinflammatory cytokine interleukin  $1\beta$ . In addition, it was found that the mean value of NT-proBNP, which is a valuable diagnostic marker of heart failure in patients with HCV-induced liver damage, is higher compared to the control population, which confirms the role of HCV in the development of heart failure. Etiotropic therapy of HCV, in addition to eradicating the causative agent, reduces the risk of developing atherosclerosis, coronary artery disease and the frequency of cardiovascular events. The achievement of HCV clearance is associated with a decrease in the level of lipoprotein lipase A2, which confirms the antiatherogenic effect of treatment. In CAC patients who achieved a stable virological response, a decrease in the level of NT-proBNP was observed, which proves that treatment with drugs of direct antiviral action with the achievement of complete virological clearance reduces the risk of developing heart failure.

*Conclusion.* Given the limited amount of data on this issue, further studies are needed to confirm that elimination of HCV not only leads to normalization of the functional state of the liver, but also has a positive effect on extrahepatic manifestations of HCV, such as atherosclerosis and CAD. Because some risk factors for cardiovascular disease, such as intima-media thickness and serum cholesterol, tend to increase after HCV elimination, such patients require further monitoring and evaluation.

**Key words:** hepatitis C virus, antiviral therapy, coronary artery disease, total cholesterol, intima-media thickness, heart failure, cytokines, nonalcoholic fatty liver disease.

### **Вступ**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – актуальна соціально-медична проблема й провідна причина смертності населення багатьох економічно розвинених країн. Цей прогресуючий процес включає атеросклеротичне ураження ко-

ронарного судинного русла й порушення в системі гемостазу [1]. Доведено, що артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, надлишкова маса тіла, тютюнокуріння мають негативний вплив на розвиток серцево-судинних захворювань і є факторами ризику її виникнення [2, 3].



Хронічний гепатит С (ХГС) – це довготривале захворювання, яке виникає внаслідок тривалої персистенції вірусу гепатиту С (HCV) в організмі людини, та характеризується розвитком запальних і некротичних змін, переважно в паренхімі печінки.

Як відомо, ВГС не є винятково гепатотропним [4]. Багатьма вченими доведено, що даний збудник окрім печінки вражає низку інших тканин та органів, здатний розмножуватися в ендотелії кровоносних судин з подальшим збільшенням ризику виникнення атеросклерозу та пов'язаних з ним серцево-судинних подій [5, 6, 7].

### Мета дослідження

Провести аналіз літературних джерел з питань вивчення патогенетичного впливу вірусу гепатиту С на формування ішемічної хвороби серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню хронічного гепатиту С як полісистемного захворювання та факторів виникнення ІХС. Пошук інформації відбувався в англійських базах: PubMed, Jnmjournal, Oxford academic.

### Результати досліджень

Аналізуючи доступні джерела літератури, отримано дані про те, що ІХС – це патологічний процес, що характеризується розвитком атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях на перебіг якого можна впливати за допомогою модифікації способу життя, фармакотерапії та інвазивних втручань. ІХС може мати тривалі стабільні періоди, але також може стати нестабільною у будь-який час через гостре атеротромботичне ускладнення, спричинене ерозією чи розривом бляшки. Отже, захворювання є хронічним, як правило, прогресуючим, навіть під час стабільного клінічного перебігу [8]. Багатьма вченими [2, 3] доведено тісний зв'язок ризику виникнення ІХС з метаболічним синдромом. Метаболічний синдром, як відомо, представлений двома основними типами розладів обміну речовин: інсулінорезистентність та розлади ліпідного профілю, які ведуть до абдомінально-вісцерального ожиріння (більшість випадків так званого ожиріння за чоловічим типом).

Згідно з результатами дослідження, проведеного вченими Української медико-

стоматологічної академії [3] в 40% хворих з ознаками метаболічного синдрому методом добового моніторингу ЕКГ було виявлено порушення реполяризації з епізодами зміни сегмента ST (як депресії, так і елевації). У 30% пацієнтів виявлено шлуночкові аритмії, які є предиктором серцево-судинних подій, а у 40% хворих методом ехо-кардіографії було виявлено концентричне ремоделювання лівого шлуночка. Також спостерігалось помірне зниження систолічної функції лівого шлуночка. Вищевказані ознаки свідчать про тісний зв'язок метаболічних розладів та захворювань серцево-судинної системи, ІХС зокрема.

Завизначенням EASL (European Association for the Study of the Liver) [9] неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання печінки, яке характеризується надлишковим накопиченням у ній ліпідів (понад 5% стеатозу її маси або понад 5,6% протонної щільності жирової фракції за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії). НАЖХП ділиться на дві основні морфологічні форми: неалкогольний жировий гепатоз та неалкогольний стеатогепатит. Жировий гепатоз це простий стеатоз без гістологічних ознак запального процесу в гепатоцитах або з мінімальними ознаками. Неалкогольний стеатогепатит – це важчий різновид жирової дистрофії печінки, який характеризується наявністю виражених ознак запального процесу в гепатоцитах з подальшим розвитком балонної дистрофії, фібротичних змін та цирозу печінки [9]. Згідно з результатами досліджень Звягінцевої Т.Д. та ін. (2021), надмірна маса тіла (або ожиріння) та метаболічна дисфункція (інсулінорезистентність, гіперліпідемія) здатні спричинювати незалежний вплив на ризик розвитку НАЖХП та, відповідно, її кардіометаболічні наслідки. Також існує тісний зв'язок між частотою розвитку НАЖХП та цукровим діабетом (ЦД) II типу [10]. З вибірки хворих на ЦД II типу, больовий синдром у правому підребер'ї (нудота, відчуття гіркоти в роті), спостерігався у 21,3% пацієнтів, а астено-вегетативний синдром визначався у 47,3% цих хворих. При об'єктивному обстеженні незначна гепатомегалія (збільшення печінки на 2-3 см) була відмічена у 27,8% хворих на ЦД II типу, а у всіх всіх пацієнтів з гепатомегалією при УЗД дослідженні було виявлено порушення архітекτονіки печінки у вигляді дифузного посилення ехогенності. Вищевказані зміни пов'язані з НАЖХП, яка є прямим



наслідком порушення жирового та вуглеводного обміну.

Ураження печінки при вірусному гепатиті С (ВГС) в основному зумовлені прямим гепатотропним впливом вірусу. Реплікація HCV в гепатоцитах призводить до їх руйнування (цитолізу) і, як наслідок, порушення функції печінки. Механізм розвитку позапечінкових проявів ВГС значно складніший [11]. Основними патогенетичними механізмами, які є причиною виникнення позапечінкових проявів інфекції, викликаної HCV, є реплікація вірусу в печінці та поза нею, мутації вірусного геному, пряма цитопатична дія вірусу та імунні порушення, спричинені персистенцією збудника. Єгипетські вчені довели [12], що поза печінкою HCV здатний персистувати та розмножуватись в лімфоцитах, моноцитах, клітинах-попередниках кровотворення, що зумовлює порушення їх геному та розвиток гемобластозів та інших захворювань кровотворної системи.

Міланські вчені довели, що персистенція HCV грає роль у виникненні макроглобулінемії Вальденстрема та неходжкінських лімфом. Також було встановлено, що у HCV-позитивних хворих висока частота виявлення ревматоїдного фактору, що призводить до постійної антигенної стимуляції В-лімфоцитів, внаслідок чого розвивається їх надмірна проліферація [13]. Інфікованість ВГС пов'язана з розвитком деяких васкулітів, пізньої шкірної порфірії. Французькі дослідники [14] виявили, що близько 80-90% випадків кріоглобулінемічного васкуліту були пов'язані з HCV-інфекцією. Також ними було доведено, що серед HCV-інфікованих осіб, які досягли стійкої вірусологічної відповіді або «повного кліренсу HCV» ризик виникнення кріоглобулінемії та пов'язаного з нею васкуліту значно менший, порівняно з пацієнтами, які не лікувалися або не досягли вірусологічної відповіді. Також ВГС збільшує ризик виникнення ЦД II типу та низки аутоімунних захворювань, таких як реактивні артрити, мембранно-проліферативний аутоімунний гломеруло-нефрит, аутоімунні тиреоїдити. Де Кастро та ін. [13] виявили, що поширеність виявлення антинуклеарних антитіл серед пацієнтів з ХГС становила 20,2%, що значно перевищує їх поширеність серед осіб серонегативних по гепатиту С. Також вони вказують [13], що позитивний тест на антинуклеарні антитіла тісно пов'язаний з розвитком системного червоно-

го вовчака, ювенільного ідіопатичного артриту, первинного біліарного холангіту та аутоімунного гепатиту. Відповідно, можна стверджувати, що інфікованість HCV підвищує ризик розвитку аутоімунних розладів.

ВГС викликає такі стани, як кріоглобулінемія та ендотоксинемія, які пов'язані з розвитком атеросклерозу та серцево-судинних захворювань [15]. Китайські вчені Dan Wen та Xin Du у проведеному мета-аналізі показали, що інфекція HCV є фактором ризику ІХС. Повідомлялося, що ВГС є причиною системного запалення та позапечінкової імунологічної відповіді. Хронічна інфекція HCV може бути пов'язана з ушкодженням судин, ендотеліальною дисфункцією, окисним стресом, порушеннями ліпідів, метаболічними порушеннями, аутоімунною реакцією та подальшим розвитком атеросклерозу, який є основною причиною ІХС [16]. Тайванської вчені у своєму дослідженні, яке включало 9856 учасників виявили більш високу поширеність гіпертензії, метаболічного синдрому та інфекції HCV у осіб, ЕКГ яких відповідає ІХС (25,3% проти 11,6%;  $p < 0,001$ ), ніж у групі осіб неішемічної ЕКГ. Вони встановили, що згідно з багатовимірним скоригованим аналізом, інфекція HCV призведе до збільшення ризику ішемічної ЕКГ у 1,8 разу порівняно з суб'єктами, які не мають HCV [17]. Тобто, у цьому дослідженні HCV був тісно пов'язаний з ішемічними змінами на ЕКГ і міг бути нетрадиційним фактором ризику розвитку ІХС.

Про взаємозв'язок ІХС та ВГС повідомили Shoeib O, Ashmawy M (2018), які при вивченні кількості уражених судин у пацієнтів з аномальною ангиографією зазначили, що багатосудинне ураження траплялося переважно у HCV-позитивних пацієнтів (47,8% проти 22,2% серед HCV-позитивних і негативних відповідно), а ураження однієї судини трапляється переважно у HCV-негативних пацієнтів (59,3% порівняно з 17,4% серед HCV-негативних та позитивних пацієнтів) [18].

Domont F, Sacoub P. проаналізували опубліковані дослідження серцево-судинних захворювань, власне ІХС у пацієнтів із HCV-інфекцією, на основі чого виявили, що у осіб з ХГС спостерігається підвищена поширеність атеросклерозу сонних артерій та збільшення товщини інтими-медіа порівняно зі здоровими людьми або особами з гепатитом іншої етіології. Також вони виявили, що ризик серцево-судинних подій є вищим у пацієнтів



з HCV-інфекцією у порівнянні із контрольною групою, незалежно від важкості захворювання та загальних серцево-судинних ризиків. Тобто активна хронічна інфекція HCV пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [19].

Механізм розвитку індукованого HCV-інфекцією ураження кровоносних судин є складним. Amr Shaaban Kanafi та ін. (2020) [20] визначили, що протеїни HCV можуть виступати в якості тригера атерогенезу і брати участь в розвитку оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції. A Bassendin, Nilsen та ін. (2017) висунули гіпотезу, що HCV запускає утворення специфічних антитіл до аполіпопротеїнів, що зумовлює дисбаланс між ліпопротеїнами високої та низької щільності, з перевагою останніх. Після ерадикації HCV, рівень загального холестерину в крові зростає, а внаслідок вже існуючого дисбалансу між фракціями ліпопротеїнів, атеросклеротичні ураження прогресують (автори назвали це «Спадок після персистенції HCV») [21]. Також велике значення має пряма цитопатична дія вірусу. Patric Casoub (2019) описали випадки виявлення HCV РНК з біоптатів міокарда хворих на кардіоміопатії та міокардити, що робить можливим прямий цитопатичний вплив HCV на серцевий м'яз [22].

Boddy M, Abbate R та ін. [23] були описані випадки виявлення HCV РНК у біоптатах каротидної бляшки серопозитивних хворих, за відсутності HCV РНК у крові. Це свідчить про тривалу персистенцію збудника у каротидних бляшках, яка підтверджує гіпотезу про те, що HCV відіграє пряму проатерогенну роль, викликаючи запалення артерій, ймовірно через прозапальний цитокін інтерлейкін 1 $\beta$  [15]. Не виключено, що вірус призводить до деструкції ендотеліоцитів, що сприяє подальшому розвитку атеросклеротичних патоморфологічних змін. Також Adinolfi LE, Rinaldi L встановили, що HCV живе та розмножується у каротидних бляшках, створюючи локальне середовище проатерогенних факторів. Крім того, структурні та неструктурні білки HCV відіграють важливу роль в ініціюванні та підтримці хронічного запалення, а також у генерації окислювального стресу, який запускає атерогенез. Доведено, що HCV порушує метаболізм глюкози та ліпідів, модулює внутрішньопечінкові шляхи біосинтезу холестерину, сприяючи реплікації вірусу та прогресуванню захворювання. Це веде до резистентності до ін-

суліну, діабету та стеатозу печінки, які є відомими факторами, що індукують атеросклероз. Вірусне навантаження було пов'язане з рівнями С-реактивного білка та фібриногену в сироватці, стеатозом з метаболічним синдромом, НОМА-IR, гіпергомоцистеїнемією та фіброзом печінки. Вірусне навантаження та стеатоз були незалежно пов'язані з атеросклерозом. ЦД II типу та метаболічний синдром були пов'язані з атеросклеротичними бляшками [24, 25].

Експериментальні дослідження останніх десятиліть встановили роль запальних цитокінів при ІХС, а саме інтерлейкінів (IL), фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерферону  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) та хемокінів, які беруть участь у формуванні та розриві атеросклеротичної бляшки [26]. Dimitris Tousoulis та ін. [27] вказують, що цитокіни відіграють центральну роль у виникненні та підтриманні низькоінтенсивного системного запалення. Також відомо про імунний механізм впливу HCV на інші системи організму. Персистенція HCV в організмі людини призводить до виділення великої кількості прозапальних цитокінів, які також беруть участь у підтриманні системного запального процесу. Прикладами таких цитокінів є TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ . З цими медіаторами запалення пов'язують виникнення альтерації клітин, міграції мононуклеарів та проліферації фіброзної тканини у вогнищі [27]. У пацієнтів, інфікованих ВГС, виявлено високе співвідношення TNF- $\alpha$ /адипонектин, що пов'язане з розвитком інсулінорезистентності й атеросклерозу та із прогресуючим фіброзом печінки [28].

Дискусійним залишається ефект проти-запальних (IL-4, IL-10, IL-5, IL-13) цитокінів. З одного боку вони пригнічують розвиток запального процесу на всіх його ланках. З іншого боку, згідно з матеріалами Kamal M. Kassem та ін. IL-4, типовий протизапальний цитокін, що виробляється Т-хелперами 2 типу, тісно пов'язаний з фіброзним ремоделюванням шкіри, дихальних шляхів, міокарда та м'язової оболонки кровоносних судин [29]. Дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів відіграє значну роль в розвитку системного запального процесу, що призводить до розвитку фібротичних змін паренхіми печінки та ремоделювання стінок кровоносних судин.

У контексті вищевказаного буде доцільно згадати про вплив етіотропної терапії HCV на ліпідний обмін та кардіоваскулярний ризик.



Adeel A. Butt, Peng Yan та ін. (2018) дослідили, що застосування деяких комбінацій проти-вірусних засобів прямої дії (інгібіторів вірусних протеаз та інгібіторів NS5A; софосбувір-велпатасвір, софосбувір-ледіпасвір) асоціюється зі значним зниженням частоти серцево-судинної смертності та гострих станів, пов'язаних з даною системою органів [30].

Відповідно у хворих на ХГС, які приймали противірусні засоби, тривалість життя є більшою, порівняно з хворими, які їх не приймали, або з хворими, що були ліковані препаратами пегільованого інтерферону та рибавірину (зараз в лікуванні ВГС майже не застосовуються). Водночас тайванськими вченими було доведено, що досягнення HCV кліренсу чітко пов'язане з порушенням ліпідного обміну [31]. У хворих, які були ефективно проліковані противірусними засобами спостерігалось збільшення рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та інших «проатерогенних» показників ліпідного профілю, а також підвищення центральної артеріальної ригідності, що є несприятливими факторами серцево-судинної патології.

У італійському багатоцентровому дослідженні [32] у 182 послідовних пацієнтів з ВГС з вираженим фіброзом (F3) або компенсованим цирозом печінки (66% пацієнтів) оцінювався вплив кліренсу HCV на субклінічний атеросклероз сонних артерій порівняно з нелікованою контрольною групою. Вимірювання сонної артерії проводилися стартово до початку лікування та через 9-12 місяців після завершення лікування препаратами прямої противірусної дії (ПППД). Атеросклероз сонних артерій виявили у 42,8% пацієнтів, а середня товщина інтими-медіа сонної артерії склала 0,94 мм. Наприкінці спостереження спостерігалось достовірне зниження товщини інтими-медіа сонних артерій (з 0,94 мм до 0,81 мм,  $p < 0,001$ ), тоді як впливу на каротидні бляшки не спостерігалось. ІМТ цих пацієнтів не змінився за час спостереження, при цьому спостерігалось значне підвищення холестерину в сироватці крові. Результати дослідження показали, що ерадикація HCV за допомогою ПППД призвела до покращення показників атеросклерозу сонних артерій і, зокрема, значного зниження товщини інтими-медіа. Також важливо відзначити, що у пацієнтів з поширеним атеросклерозом, про що свідчить наявність бляшок каротиду, кліренс HCV не призводив до значних змін кількості

бляшок. Це важливе дослідження демонструє, як кліренс HCV за допомогою ПППД покращує атеросклероз сонних артерій у пацієнтів з вираженим фіброзом печінки, але також наголошує, що пацієнти з поширеним атеросклерозом не отримують користі від цього ефекту і, отже, потребують раннього лікування [32].

Також за даними А. Ісаак (2021) у хворих з персистенцією HCV спостерігається підвищений рівень ліпопротеїнліпази в крові [33]. Це біологічний маркер, який виробляється макрофагами та «опасистими клітинами» в атеросклеротичних бляшках, і, здійснюючи гідроліз окислених фосфоліпідів сприяє утворенню атерогенних сполук та остаточному формуванню атеросклеротичної бляшки. Даний показник є високоспецифічним відносно саме судинної локалізації запального процесу, і не є маркером системного запалення, чи показником, рівень якого безпосередньо пов'язаний з активністю запального процесу в гепатоцитах. Також виявлено, що підвищення ліпопротеїнліпази А2 більше ніж 235 нг/мл пов'язане зі збільшенням кардіоваскулярного ризику.

Досягнення повного вірусологічного кліренсу призводить до зменшення рівня даного ензиму, що є ще одним фактором, який підтверджує ефективність ПППД в якості не тільки ерадикації HCV, а і зменшення атерогенезу, покращення стану стінки кровоносних судин, попередження тромбоутворення і зменшення серцево-судинної летальності.

Нещодавно італійські вчені у своєму багатоцентровому дослідженні показали, що елімінація ВГС покращує перебіг атеросклерозу сонних артерій [15]. Два дослідження [34, 35] показали, що лікування ПППД значно знижує ризик серцево-судинних подій. У кількох дослідженнях оцінювався вплив кліренсу HCV на метаболічні стани, що сприяли атеросклерозу, і було показано покращення біомаркерів серцево-судинного ризику, зникнення або покращення резистентності до інсуліну, зниження ризику розвитку ЦД II типу та покращення глікемічного контролю. Є також дані про те, що кліренс HCV сприяє нормалізації рівнів цитокінів та маркерів запалення, пов'язаних з атеросклерозом, та зникненню кріоглобулінемії. Наявні дані показують, що кліренс HCV за допомогою ПППД пов'язаний з покращенням стану атеросклерозу, а також метаболічних та імунологічних станів, які сприяють розвитку серцево-судинних захворювань. Од-



нак, наявних даних недостатньо для остаточних висновків, і потрібні подальші дослідження для з'ясування впливу кліренсу HCV на атеросклероз та серцево-судинні захворювання.

Цікавими є дані про NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) як білкової сполуки, яка синтезується в кардіоміоцитах лівого шлуночка серця. Він є попередником мозкового натрійуретичного пептиду – гормону, який здійснює регуляцію об'єму циркулюючої крові [36]. Мозковий натрійуретичний пептид здійснює вазодилататорний вплив, пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, чим знижує навантаження на серцевий м'яз та покращує його кровопостачання. Відповідно, у відповідь на затримку рідини в організмі концентрація NT-proBNP в крові зростає, що робить дану сполуку цінним діагностичним маркером серцевої недостатності.

Вчені Пекінського університету виявили, що середні значення цього ферменту та частота відхилень від норми у хворих, з прогресуючим ураженням печінки, викликаним HCV та HBV інфекціями, є значно вищим, порівняно з контрольною групою [37]. А серед хворих, з HCV-індукованим ураженням печінки воно було дещо вище, ніж серед пацієнтів з HBV-індукованим. Отже, вірус-індуковане ураження печінки може бути окремим фактором розвитку серцевої недостатності. Інфекція, викликана HCV більш прогностично неспри-

ятлива, ніж HBV-інфекція. В той же час єгипетськими вченими виявлено, що у хворих, які мали виражені фібротичні зміни в печінці викликані HCV після проведення етіотропного лікування та досягнення вірусологічного кліренсу, рівні NT-proBNP в плазмі крові були значно нижчими, порівняно з вихідними рівнями, навіть при малозмінній функціональній активності печінки [38]. Ймовірно, це може бути ознакою персистуючого (навіть на мінімальному рівні) запального процесу в міокарді, що потребує подальшого пошуку лабораторних маркерів ураження серцевого м'язу та визначення наявності зв'язку між запальними процесами в міокарді та серопозитивністю або рівнями вірусного навантаження HCV.

### Висновки

Враховуючи обмежену кількість досліджень із цього питання, необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити, що елімінація HCV не тільки зумовлює нормалізацію функціонального стану печінки, але й має позитивний вплив на позапечінкові прояви ВГС, такі як атеросклероз та ІХС. Оскільки деякі фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як товщина інтима-медіа та рівень холестерину в сироватці мають тенденцію збільшуватися після елімінації HCV, такі хворі потребують подальшого спостереження та обстеження.

### REFERENCES

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.12.2021 № 2857 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia» [Stable coronary heart disease]. Kyiv. 2021;58. [in Ukrainian] URL: [https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn\\_2857\\_23\\_12\\_2021\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf)
2. Trybrat TA, Shut SV, Sakevych VD. Metabolichnyi syndrom i zdorovy obraz zhyttia [Metabolic syndrome and healthy lifestyle]. Bulletin of problems biology and medicine. 2017(2):30-3. [in Ukrainian] URL: [https://vpbm.com.ua/vyipusk-2-\(136\),-2017/8817](https://vpbm.com.ua/vyipusk-2-(136),-2017/8817)
3. Shut SV, Trybrat TA, Borysova ZO, Trybrat AA. Osoblyvosti urazhennia sertsia pry metabolichnomu syndromi u patsientiv molodoho i serednoho viku [Features of heart involvement in metabolic syndrome in young and middle-aged patients]. Bulletin of problems biology and medicine. 2018;2(4 (147)):201-3. [in Ukrainian] DOI: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-201-203
4. Virovic Jukic L, Kralj D, Smolic M, Vcev A, Wu GY, editors. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. Update on hepatitis C. IntechOpen. 2017:111–124. DOI: 10.5772/intechopen.70728.
5. Dedania B, Wu GY. Dermatologic extrahepatic manifestations of hepatitis C. Journal of clinical and translational hepatology. 2015 Jun 6;3(2):127. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00010
6. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Therapeutic advances in infectious disease. 2016 Feb;3(1):3-14. DOI: 10.1177/2049936115585942
7. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2015 Nov 1;149(6):1345-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.035



8. Rudyk YuS, Pyvova SM. COVID-19 i zakhvoriuvannia sertsevo-sudynnoi systemy: u fokusi –sertseva nedostatnist [COVID-19 and diseases of the cardiovascular system: the focus is on heart failure]. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;4:42-4. [in Ukrainian] URL: <https://health-ua.com/article/64444-COVID19--zahvoryuvannya-sertcevosudinno-sistemi-ufokus--sertseva-nedostatn>
9. Bentsa TM. Terapevtychni aspekty nealkoholnoi zhyrovoi khvoroby pechinky [The therapeutic aspects of non-alcoholic fatty liver disease]. *Medicine of Ukraine*. 2022 Nov 22(8 (264)):18-21. [in Ukrainian] DOI: 10.37987/1997-9894.2022.8(264).271835
10. Zviahintseva TD, Chernobai AI. Metabolichno asotsiovana zhyrova khvoroba pechinky: fokus na metabolichni porushennia ta yikh korektsiiu [Metabolically associated fatty liver disease: focus on metabolic abnormalities and their correction]. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;4(62):15-16. [in Ukrainian] URL: <https://health-ua.com/article/68944-metabolchno-asotcjovana-zhirova-hvoroba-pechnki-fokus-nametabolchn-porushen>
11. Vorozhbyt OB. Problema pozapechinkovykh urazhen pry khronichnomu hepatyti C [The problem of extrahepatic lesions of chronic hepatitis C]. *Praktychna medytsyna*. 2003(3):97-101. [in Ukrainian] URL: <http://infectio.lviv.ua/problema-pozapechinkovykh-urazhen-pry-hronichnomu-hepatyti-s/>
12. Mokhles MA. Extrahepatic manifestations of HCV where do we stand?. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2024 Mar 8;162(5):231-7. DOI: 10.1016/j.medcle.2023.10.014
13. Moll J, Isailovic N, De Santis M, Selmi C. Rheumatoid Factors in Hepatitis B and C Infections: Connecting Viruses, Autoimmunity, and Cancer. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2019 Jul 1;21(7):480-6. URL: <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/371/185518.pdf>
14. Boleto G, Vieira M, Saadoun D, Cacoub P. Hepatitis C virus-related vasculitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021 Sep 1;45(5):101575. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.11.005
15. Adinolfi LE, Rinaldi L, Nevola R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: What impact of direct-acting antiviral treatments?. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 Nov 11;24(41):4617. DOI: 10.3748/wjg.v24.i41.4617
16. Wen D, Du X, Dong JZ, Ma CS. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis. *European journal of internal medicine*. 2019 May 1;63:69-73. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.03.004
17. Lin MS, Guo SE, Chen MY, et al. The impact of hepatitis C infection on ischemic heart disease via ischemic electrocardiogram. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):478-484. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182a5587d
18. Shoeib O, Ashmawy M, Badr S, El Amroosy M. Association between coronary artery disease and hepatitis C virus seropositivity. *East Mediterr Health J*. 2018;24(7):618-623. DOI: 10.26719/2018.24.7.618
19. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor?. *Liver International*. 2016 May;36(5):621-7. DOI: 10.1111/liv.13064
20. Hanafy AS, Basha MA, Wadea FM. Novel markers of endothelial dysfunction in hepatitis C virus-related cirrhosis: More than a mere prediction of esophageal varices. *World Journal of Hepatology*. 2020 Oct 10;12(10):850. DOI: 10.4254/wjh.v12.i10.850
21. Bassendine MF, Nielsen SU, Bridge SH, Felmlee DJ, Sheridan DA, Packard CJ, Neely RD. Hepatitis C virus and atherosclerosis: A legacy after virologic cure?. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2017 Feb 1;41(1):25-30. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.09.008
22. Cacoub P. Hepatitis C virus infection, a new modifiable cardiovascular risk factor. *Gastroenterology*. 2019 Mar 1;156(4):862-4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.009
23. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Giannini C, Pratesi G, Rossi L, Pratesi C, Gensini GF, Paperetti L, Zignego AL. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *Journal of Clinical Virology*. 2010 Jan 1;47(1):72-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.10.005
24. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, Riello F, Loria P, Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012 Apr 1;221(2):496-502. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051
25. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, McHutchison J, Subramanian M, Sampson M, Naggie S, Patel K. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1–infected patients. *Hepatology*. 2015 Mar 1;61(3):790-801. DOI: 10.1002/hep.27424
26. Tsioufis P, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Dec 14;23(24):15937. DOI: 10.3390/ijms232415937



27. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European heart journal*. 2016 Jun 7;37(22):1723-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv759
28. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Licata A, Marchesini G, Mazzola A, Parrinello G, Novo S. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1317-23. DOI: 10.1002/hep.25508
29. Kassem KM, Ali M, Rhaleb NE. Interleukin 4: its role in hypertension, atherosclerosis, valvular, and nonvalvular cardiovascular diseases. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2020 Jan;25(1):7-14. DOI: 10.1177/1074248419868699
30. Butt AA, Yan P, Shuaib A, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Freiberg MS. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology*. 2019 Mar 1;156(4):987-96. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.022
31. Batsaikhan B, Huang CI, Yeh ML, et al. The effect of antiviral therapy on serum lipid profiles in chronic hepatitis C. *Oncotarget*. 2018;9(30):21313-21321. DOI: 10.18632/oncotarget.25092
32. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, Cammà C, Ciaccio M, Di Marco V, Grimaudo S, Licata A. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2018 Jul 1;69(1):18-24. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.015
33. Isaac A, Elmarashly B, El Saeed K, Mohamed RS, Ibrahim SA, Safwat E. The effect of hepatitis C virologic clearance on cardiovascular disease biomarker lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relation to serum lipids. *Egyptian Liver Journal*. 2021 May 26;11(1):42. DOI: 10.1186/s43066-021-00110-x
34. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, Cammà C. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology*. 2016 Jan 1;150(1):145-55. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.007
35. Huang H, Kang R, Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013 Nov 12;8(11):e81305. DOI: 10.1371/journal.pone.0081305
36. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *European journal of heart failure*. 2004 Mar;6(3):257-60. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015
37. Ling W, Jiabao G, Yibin C, Tong L, Akira M, Hui Z. e0239 N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a potential diagnostic biomarker for predicting cardiac dysfunction in patients with liver diseases. *Heart*. 2010 Oct 1;96(Suppl 3):A76-. DOI: 10.1136/hrt.2010.208967.239
38. Nada A, Sabry A, Elabd NS, Abdu Allah AM, Elnaidany N, Abbasy M. B-type natriuretic peptide (BNP) in HCV-positive Egyptian patients: the impact of HCV eradication on plasma BNP levels. *Egyptian Liver Journal*. 2021 Dec;11:1-1. DOI: 10.1186/s43066-021-00133-4

Отримано 12.03.2024 р.



УДК 616.36-002.2-022.6:578.833.2+616.36-003.826:616-056.52]-085  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).23-29](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).23-29)

# ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯМ

*Дербак М. А., Лізанець Н. В., Горленко О. М., Сіткар А. Д., Воробець В. В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Останнім часом лікування хронічного гепатиту С (ХГС) зазнало суттєвого прогресу. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації вірусу гепатиту С за допомогою препаратів прямої противірусної дії (ППВД) може спостерігатися прогресування фіброзу печінки. Темпи прогресування фіброзу пов'язують із різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), а також підвищена маса тіла (ПМТ) і ожиріння.

*Мета дослідження.* Вивчити ефективність комплексного лікування хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки та ожирінням після успішної противірусної терапії.

*Матеріали та методи.* Під спостереженням знаходились 82 хворих із діагнозом ХГС, які були поділені на три групи: 1 група – 23 хворих на ХГС + НАЖХП + ожиріння, 2 група – 33 хворих на ХГС + НАЖХП + ПМТ, 3 група – 26 хворих на ХГС. Всі хворі протягом 12 тижнів отримували: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг х 1 раз на добу. Після 12 тижнів лікування, враховуючи наявність у хворих на ХГС супутню НАЖХП та дисліпідемію: 1 група отримувала розувастатин 10 мг щоденно + урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) по 15 мг/кг ваги на ніч; 2 група – адеметіонін по 1000 мг в/в х 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим його пероральним прийомом по 500 мг х 2 рази в день протягом 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч; 3 група лікування не отримувала і складала групу контролю. Контроль ефективності лікування оцінювали через 4 тижні за динамікою клінічних і біохімічних показників, показників ліпідного обміну, Ang-2, TGF- $\beta$ 1 та показників якості життя.

*Результати досліджень.* У результаті проведеного лікування встановлено, що під впливом проведеної противірусної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу, а саме – знизилася активність трансаміназ (АлАТ, АсАТ). Однак, достовірне зменшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та АпоВ зареєстровано у хворих 1 групи ( $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів 2 групи ці зміни виявилися незначними ( $p > 0,05$ ). Зменшення ЛПНЩ та ЛПДНЩ супроводжувалось достовірним підвищенням рівня ЛПВЩ та АпоА1 у сироватці крові хворих 1 групи. Показник СтеатоТесту достовірно зменшився після лікування в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 1 групи, тоді як у хворих 2 групи позитивної динаміки не встановлено.

Оцінюючи показники якості життя (ЯЖ) у хворих у результаті проведеного лікування, слід відзначити, що тенденція до покращення спостерігалася в обох групах хворих, однак більш виражена позитивна динаміка встановлена у хворих 2 групи, що отримували адеметіонін з УДХК. Кількість пацієнтів, у яких не було ознак тривожності та депресії за шкалою самооцінки Спілберга-Ханіна в 2 групі після лікування збільшилась у 9,3 разу ( $p < 0,01$ ), тоді як у 1 групі – лише в 3,2 разу ( $p < 0,05$ ).

*Висновки.* Призначення розувастатину у поєднанні із УДХК хворим на ХГС поєднаний із НАЖХП та супутнім ожирінням після проведеної противірусної терапії веде не лише до нормалізації показників ліпідного обміну, а і до достовірного зменшення ступеня стеатозу печінки. Для покращення якості життя у хворих на ХГС + НАЖХП із підвищеною масою тіла необхідно призначати адеметіонін та УДХК, що є ефективним не лише для нормалізації функціонального стану печінки, трансаміназ, а і зменшує прояви депресії та тривожності.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, НАЖХП, ожиріння, стеатоз, трансамінази, розувастатин, лікування.

**Effectiveness of complex treatment of patients with chronic hepatitis C combined with non-alcoholic fatty liver disease and obesity**

*Derbak M.A., Lizanets N.V., Horlenko O.M., Sitkar A.D., Vorobets V.V.*



**Abstract. Introduction.** Recently, the treatment of chronic hepatitis C (CHC) has undergone significant progress. However, progression of liver fibrosis may occur in some patients after successful eradication of hepatitis C virus with direct-acting antivirals (DAAs). The rate of progression of fibrosis is associated with various factors, including other liver diseases, as alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), as well as overweight (BMI) and obesity.

**Aim.** To study the effectiveness of complex treatment of patients with chronic hepatitis C combined with non-alcoholic fatty liver disease and obesity after successful antiviral therapy.

**Materials and methods.** 82 patients with a diagnosis of CHC were under observation, who were divided into three groups: group 1 – 23 patients with CHC + NAFLD + obesity, group 2 – 33 patients with CHC + NAFLD + overweight, group 3 – 26 patients with CHC. All patients received: sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks. After 12 weeks of treatment, taking into account the presence of concomitant NAFLD and dyslipidemia in CHC patients: group 1 received rosuvastatin 10 mg daily + ursodeoxycholic acid 15 mg/kg at night; group 2 – ademethionine 1000 mg intravenously x 1 time per day for 10 days followed by oral administration of 500 mg x 2 times a day for 20 days and ursodeoxycholic acid 15 mg/kg of body weight at night; group 3 did not receive treatment and made up the control group. The control of treatment effectiveness was evaluated after 4 weeks by the dynamics of clinical and biochemical indicators, indicators of lipid metabolism, Ang-2, TGF- $\beta$ 1 and indicators of quality of life.

**Results.** As a result of the treatment, it was established that a significant decrease in the level of total cholesterol, triglycerides, LDL, VLDL, and ApoB was registered in patients of group 1 ( $p < 0,05$ ), while in patients of group 2, these changes were insignificant ( $p > 0,05$ ). A decrease in LDL and VLDL was accompanied by a significant increase in the level of HDL and ApoA1 in the blood serum of patients in group 1. The SteatoTest indicator significantly decreased after treatment by 1,7 times ( $p < 0,05$ ) in patients of group 1, while no positive dynamics were established in patients of group 2.

Evaluating indicators of the quality of life (QoL) in patients as a result of the treatment, it should be noted that the tendency to improvement was observed in both groups of patients, however, a more pronounced positive trend was established in patients of group 2 who received ademethionine with ursodeoxycholic acid. The number of patients who did not have signs of anxiety and depression according to the Spielberger-Hanin anxiety test self-assessment scale in group 2 after treatment increased by 9,3 times ( $p < 0,01$ ), while in group 1 – only by 3,2 times ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** The appointment of rosuvastatin in combination with ursodeoxycholic acid to patients with CHC combined with NAFLD and accompanying obesity after antiviral therapy leads not only to the normalization of lipid metabolism indicators, but also to a significant reduction in the degree of liver steatosis. To improve the quality of life in patients with CHC + NAFLD with increased body weight, it is necessary to prescribe ademethionine and ursodeoxycholic acid, which is effective not only for normalizing the functional state of the liver, transaminases, but also reduces the manifestations of depression and anxiety.

**Key words:** chronic hepatitis C, NAFLD, obesity, steatosis, transaminases, rosuvastatin, treatment.

## Вступ

За даними ВООЗ на хронічний гепатит С (ХГС) хворіють близько 71 млн осіб, а 350-399 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки та ускладнень зумовлених вірусом гепатиту С (ВГС) [1]. Кожного року реєструється 1,75 млн нових випадків ВГС, із яких 70–85 % переходять у ХГС [2]. Довготривала персистенція ВГС в тканині печінки із наступним запаленням веде до ангіогенезу, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [3]. Противірусні препарати прямої дії (ПППД) зробили прорив у лікуванні ХГС із можливістю стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) більше як у 95% хворих [4]. У більшості пацієнтів, які досягли СВВ, спостерігається зменшення ступеня фіброзу печінки та вони мають менший ризик розвитку ГЦК. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації ВГС за допомогою ПППД може спостерігатися прогресу-

вання фіброзу печінки та/або розвиток ГЦК [5]. Особливо це стосується хворих у яких до лікування спостерігаються вищі стадії фіброзу. Темпи прогресування фіброзу пов'язують з різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, ко-інфікування вірусом гепатиту В та ВІЛ-інфекція. У кількох дослідженнях повідомлялося, що СВВ після ПППД має сприятливий вплив на глікометаболічний контроль [6–9]. Однак статистично значущий ефект не завжди можна було виявити, і проспективних довгострокових досліджень, які підтверджують цей факт є недостатньо [10–12]. Відомо, що ВГС змінює ліпідні шляхи, щоб посилити свою реплікацію. Компоненти ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) беруть участь у процесі збирання та виділення ВГС [13]. Підвищення ефективності противірусної



терапії на основі інтерферонів у поєднанні із статинами підтверджує значення ліпідів у циклі реплікації ВГС [14–16].

У проспективному дослідженні, що проведене групою дослідників з Mazen Nouredin (США, 2018) показано, що частота стеатозу у пацієнтів із ХГС після СВВ не змінювалась і становила 47–50% [17]. Водночас, є дослідження, які демонструють збільшення ступеня стеатозу після завершення терапії ПППД [18, 19]. Спостереження M.F. Bassendine та спів. довели, що після ерадикації ВГС, рівень загального холестерину в крові зростає, але, внаслідок вже існуючого дисбалансу між фракціями ліпопротеїнів, атеросклеротичні ураження прогресують (автори назвали це «Спадок після персистенції ВГС») [21]. Також Bassendin, Nilsen та інші автори (2017) висунули гіпотезу, що ВГС запускає утворення специфічних антитіл до аполіпопротеїнів, що зумовлює дисбаланс між ліпопротеїнами високої (ЛПВЩ) та низької щільності (ЛПНЩ), з перевагою останніх.

У той же час тайванськими вченими було доведено, що досягнення кліренсу ВГС чітко пов'язане з порушенням ліпідного обміну [22]. У хворих, які були ефективно проліковані пангенотипними противірусними засобами спостерігалось збільшення рівня загального холестерину, ЛПНЩ та інших «проатерогенних» показників ліпідного профілю, а також підвищення центральної артеріальної ригідності, що є несприятливими факторами в контексті серцево-судинної патології.

### Мета дослідження

Вивчити ефективність комплексного лікування у хворих на хронічний гепатит С поєднаний із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням після успішної противірусної терапії.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на кафедрі факультетської терапії за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол № 2/3 від 28.02.2024), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС, генотип 1б,

з та без НАЖХП, що погодилися на спостереження.

Критерії вилучення хворих з дослідження: наявність маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, D), маркерів аутоімунного гепатиту, прийом кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів.

Діагноз ХГС був встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994). Діагноз неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів сироваткового ангіопоетину-2 (Ang-2), трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін, активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП) проводились у лабораторіях «Діла» та «Сінево». Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики ФіброМакс, який включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест і НешТест, що проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у комерційних лабораторіях. Усім учасникам проводили УЗД органів черевної порожнини та визначення показників ліпідного обміну: загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів



високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), аполіпропротеїнів А1 (АпоА1) і В (АпоВ), та цитокінів фіброгенезу Ang-2 і TGF- $\beta$ 1. Усім хворим на ХГС проводилося психологічне обстеження, що включало індивідуальну бесіду та психодіагностичне тестування за опитувальником, що допускає кількісну оцінку досліджуваних ознак і, відповідно, статистичну обробку результатів. Бланки опитувальників пацієнти заповнювали самостійно згідно зі стандартними вимогами. Використовували опитувальник оцінки рівня особистісної та ситуаційної тривожності «Шкала самооцінки Спілбергера-Ханіна», госпітальну шкалу тривоги та депресії (розроблена Zigmond A.S. та Snaith R.P. у 1983 р.) та проводилася загальна оцінка якості життя (ЯЖ), пов'язаної із здоров'ям, за опитувальником SF-36.

З урахуванням вказаних критеріїв, під спостереженням знаходилося 82 хворих на ХГС, з яких 56 осіб було з ХГС поєднаним із НАЖХП і 26 осіб з ХГС без НАЖХП. Чоловіків було 53,7% (44/82), жінок – 46,3% (38/82). Середній вік пацієнтів – 58,5 $\pm$ 1,5 року. Всім хворим проведено визначення антропометричних показників та встановлено індекс маси тіла (ІМТ) за яким сформовано три групи. Нормальна маса тіла (НМТ) була при ІМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, ІМТ > 24,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали як підвищену масу тіла (ПМТ), а ІМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup> як ожиріння. Хворі були розділені на три групи: 1 група (n=23) – хворі на ХГС з НАЖХП та ожирінням, 2 група (n=33) – хворі на ХГС + НАЖХП + ПМТ, 3 група (n=26) – хворі на ХГС з НМТ. Всі хворі отримували софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг х 1 раз на добу протягом 12 тижнів.

Після 12 тижнів противірусного лікування, враховуючи наявність у хворих на ХГС супутню НАЖХП та дисліпідемію: 1 група отримувала розувастатин 10 мг щоденно + урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) по 15мг/кг ваги на ніч; 2 група – адеметіонін по 1000 мг в/в х 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим його пероральним прийомом по 500 мг х 2 р в день – 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч; 3 група лікування не отримувала і склала групу контролю. Контроль ефективності комплексного лікування оцінювали за динамікою клінічних і біохімічних показників, показників ліпідного обміну, Ang-2, TGF- $\beta$ 1 та показників якості життя через 4 тижні.

Аналіз і обробка результатів обстеження здійснювались за допомогою комп'ютерної

програми Statistica for Windows v. 7.0 (StatSoft Inc., США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки результатів. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

В результаті проведеного лікування через 12 тижнів повну ерадикацію ВГС, тобто СВВ отримано у 95,1% (78/82) хворих на ХГС. У 4,9 % пацієнтів відповіді не отримано і вони мали високі стадії фіброзу печінки та ожиріння або підвищену масу тіла.

Після проведеного лікування ПППД у всіх хворих відмічено покращення самопочуття. Так зменшилася кількість хворих, які скаржилися на біль, важкість у правому підребер'ї, метеоризм, слабкість та швидку втому, з достовірним переважанням таких у 3 групі. Аналіз отриманих даних вказує на зменшення проявів астено-вегетативного синдрому в 3,7 разу ( $p < 0,01$ ) у хворих 3 групи, тоді як у пацієнтів 1 і 2 груп ознаки швидкої втомлюваності, дратівливості, загальна слабкість зменшились лише в 1,5 та 1,7 разу відповідно ( $p < 0,01$ ). Шкірний свербіж у хворих 3 групи зменшився в 3,4 разу ( $p < 0,01$ ), тоді як у пацієнтів 1 і 2 груп лише в 1,3 разу ( $p < 0,05$ ). Біль у правому підребер'ї зменшився до 6,8% у пацієнтів 3 групи, тоді як у хворих 1 і 2 груп після лікування все ще у 20,0% та 18,0% обстежених відповідно визначали таку скаргу. Також у хворих на ХГС усіх трьох груп під впливом проведеної противірусної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу, а саме знизилася активність трансаміназ (АлАТ, АсАТ). Однак, після успішної елімінації ВГС у хворих, що мають супутню НАЖХП та ПМТ або ожиріння виявлено порушення ліпідного обміну, високу активність цитокінів фіброгенезу, ознаки швидкої втомлюваності, дратівливості, загальну слабкість, шкірний свербіж. Тому нами було прийнято рішення продовжити лікування, яке би вплинуло на вище наведені симптоми та попередило б прогресування фібротичних змін печінки.

Після проведеного лікування встановлено достовірне зменшення рівня ЗХ у сироватці крові у хворих 1 групи на 1,67 $\pm$ 0,05 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів 2 групи ЗХ зменшився лише на 0,24 $\pm$ 0,01 ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Рівень ТГ у сироватці крові також достовірно зменшився у хворих 1 групи на 0,62 $\pm$ 0,09 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих

2 групи лише на  $0,16 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Рівень ЛПНЩ та ЛПДНЩ у хворих 1 групи достовірно зменшився на  $0,91 \pm 0,03$  ммоль/л та на  $0,78 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих 2 групи – лише на  $0,13 \pm 0,05$  ммоль/л та на  $0,22 \pm 0,03$  ммоль/л відповідно ( $p > 0,05$ ). Зменшення показника ЛПНЩ та ЛПДНЩ супроводжувалось підвищенням рівня ЛПВЩ у сироватці крові у обстежених хворих. Достовірно покращення цього показника встановлено у пацієнтів 1 групи – збільшення рівня ЛПВЩ на  $0,38 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих 2 групи лише на  $0,02 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Достовірно зменшення рівня АпоВ на фоні комплексного лікування встановлено лише у хворих 1 групи (зменшення його показника на  $0,72 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p < 0,05$ )), тоді як у хворих 2 групи лише на  $0,25 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Встановлено достовірне збільшення рівня АпоА1 на  $0,56 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих 2 групи лише на  $0,08 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Отже, потенціювання ефектів розувастатину та УДХК у хворих на ХГС та НАЖХП на тлі ожиріння ведуть до нормалізації ліпідного обміну в цього контингенту пацієнтів, що є важливим моментом для корекції НАЖХП (табл. 1).

Таблиця 1

**Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ХГС під впливом лікування**

Показник		Група		
		1	2	3
ЗХ, ммоль/л	а	$6,02 \pm 0,07$	$5,78 \pm 0,08$	$4,52 \pm 0,04$
	б	$4,35 \pm 0,12^*$	$5,24 \pm 0,02$	$4,47 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	а	$1,86 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,03$	$1,81 \pm 0,06$
	б	$1,24 \pm 0,08^*$	$1,66 \pm 0,05$	$1,74 \pm 0,03$
ЛПНЩ, ммоль/л	а	$3,55 \pm 0,04$	$3,15 \pm 0,05$	$2,45 \pm 0,08$
	б	$2,64 \pm 0,07^*$	$3,02 \pm 0,06$	$2,38 \pm 0,05$
ЛПДНЩ, ммоль/л	а	$1,34 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,05$	$0,9 \pm 0,04$
	б	$0,56 \pm 0,03^*$	$1,07 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,07$
ЛПВЩ, ммоль/л	а	$0,97 \pm 0,08$	$1,03 \pm 0,07$	$1,14 \pm 0,05$
	б	$1,35 \pm 0,03^*$	$1,05 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,02$
АпоА1, г/л	а	$0,87 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,06$
	б	$1,43 \pm 0,05^*$	$0,97 \pm 0,08$	$1,32 \pm 0,05$
АпоВ, г/л	а	$1,86 \pm 0,08$	$1,77 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,08$
	б	$1,04 \pm 0,05^*$	$1,52 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,07$

Примітки: а – до лікування; б – після лікування; \* – відмінності між показниками у хворих до та після лікування достовірні при  $p < 0,05$ .

Вивчення динаміки рівня Ang-2 у хворих на ХГС після лікування ПППД показало його незначне зниження у пацієнтів без регресу фіброзу ( $p = 0,072$ ). Ці дані перекликаються з даними отриманими Makhlouf M.M. та ін. (2016) [18] та узгоджуються з даними Osawa та ін. (2021), які виявили значне зниження Ang-2 серед пацієнтів із ступенем фіброзу  $F_{0-3}$  ( $p < 0,001$ ), та незначне ( $p = 0,136$ ) у пацієнтів із ступенем фіброзу  $F_4$  [19]. Подібні дані отримали Lefere та ін. [20], які виявили, що сироваткові рівні Ang-2 значно вищі у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), ніж у пацієнтів із простим стеатозом печінки.

У хворих на ХГС з низькими стадіями фіброзу ( $\leq F_2$ ) після лікування зареєстровано достовірне зниження рівнів TGF- $\beta 1$  на тлі регресу фіброзу та зменшення некро-запальної активності процесу за даними ФіброМакс. Високий рівень TGF- $\beta 1$  у хворих на ХГС асоційований із ризиком розвитку цирозу та ГЦК, про що повідомляють Radwan M.I. та спів. [22].

Варто відзначити, що показник Стеатотесту достовірно зменшився після лікування в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 1 групи, тоді як у хворих 2 групи позитивної динаміки не встановлено. Таким чином, нормалізація функціонального стану печінки та лікування дисліпі-



демії у хворих з ХГС є етапом для покращення клінічної симптоматики, показників вираженості стеатозу, біохімічних даних та профілактики прогресування НАЖХП.

Оцінюючи показники ЯЖ у хворих у результаті проведеного лікування, слід відзначити, що тенденція до покращення спостерігалася в обох групах хворих, однак більш виражена позитивна динаміка встановлена у хворих 2 групи, що отримували адеметіонін з УДХК. Показники зменшення інтенсивності болю, покращення загального стану здоров'я, життєвої активності та соціального функціонування у хворих 2 групи збільшились у 1,8 разу ( $p < 0,01$ ), тоді як у хворих 1 групи ці показники збільшились у 1,3 разу ( $p < 0,05$ ), а інтенсивність болю та соціальне функціонування – в 1,2 разу. Достовірно збільшення в 1,5 разу ( $p < 0,01$ ) визначалось і в показниках рольового функціонування та фізичному функціонуванні у хворих 2 групи, тоді як у хворих 1 групи ці показники опитувальника ЯЖ збільшились в 1,3 разу ( $p < 0,05$ ). Рольове функціонування та показник психічного здоров'я також достовірно частіше підвищувались на

фоні запропонованого лікування у хворих 2 групи. Кількість пацієнтів, які не визначали ознаки тривожності та депресії за шкалою самооцінки Спілберга-Ханіна в 2 групі після лікування збільшилась у 9,3 разу ( $p < 0,01$ ), тоді як у 1 групі – лише в 3,2 разу ( $p < 0,05$ ). Відповідно, це супроводжувалось зменшенням кількості осіб із ситуативною тривожністю в 8,3 разу ( $p < 0,01$ ) у хворих 2 групи проти 1,5 разу у пацієнтів 1 групи.

### Висновки

1. Призначення розувастатину у поєднанні із УДХК хворим на ХГС поєднаний із НАЖХП та супутнім ожирінням після проведеної противірусної терапії веде не лише до нормалізації показників ліпідного обміну, а і до достовірного зменшення ступеня стеатозу печінки.

2. Для покращення ЯЖ у хворих на ХГС + НАЖХП + ПМТ необхідно призначати адеметіонін у поєднанні із УДХК, що є ефективним не лише для нормалізації функціонального стану печінки, трансаміназ, а і зменшує прояви депресії та тривожності.

### REFERENCES

1. El-Shabrawi MH, Kamal NM, Mogahed EA, Elhousseini MA, Aljabri MF. Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Archives of medical science*. 2020 Oct 28;15(1). DOI: 10.5114/aoms.2019.83644
2. Salomone F, Petta S, Micek A, Pipitone RM, Distefano A, Castruccio Castracani C, Rini F, Di Rosa M, Gardi C, Calvaruso V, Di Marco V. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents abates oxidative stress in patients with advanced liver fibrosis. *Liver International*. 2020 Nov;40(11):2820-7. DOI: 10.1111/liv.14608
3. Suda G, Sakamoto N. Recent advances in the treatment of hepatitis C virus infection for special populations and remaining problems. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021 May;36(5):1152-8. DOI: 10.1111/jgh.15189
4. Tachi Y, Hirai T, Miyata A, Ohara K, Iida T, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. *Hepatology Research*. 2015 Jan;45(2):238-46. DOI: 10.1111/hepr.12331
5. Hernández-Bartolomé Á, López-Rodríguez R, Borque MJ, González-Moreno L, Real-Martínez Y, García-Buey L, Moreno-Otero R, Sanz-Cameno P. Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2016 Nov 11;22(44):9744. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9744
6. Noh IC, Avoi R, Nurul AA, Ahmad I, Bakar RA. Analysis of serum and gene expression profile of cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1) in chronic hepatitis C virus infection. *PeerJ*. 2022 Apr 20;10:e13330. DOI: 10.7717/peerj.13330
7. Isaac A, El Sakaty TM, Hussein SH, Rasmy HS. Angiopoietin-2 as a predictor of fibrosis regression in chronic hepatitis C virus patients after direct-acting antiviral drugs. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2021 Dec;33:1-9. DOI: 10.1186/s43162-021-00086-5
8. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011 Apr;26:202-9. DOI: 10.1007/s12291-011-0121-7
9. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver International*. 2011 Feb;31(2):146-62. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x



10. Zadorozhna M, Di Gioia S, Conese M, Mangieri D. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment. *Molecular Biology Reports*. 2020 Mar;47(3):2279-88. DOI: 10.1007/s11033-020-05290-0
11. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker N. TGF- $\beta$  in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis—updated 2019. *Cells*. 2019 Nov 11;8(11):1419. DOI: 10.3390/cells8111419
12. A van Meeteren L, Goumans MJ, ten Dijke P. TGF- $\beta$  receptor signaling pathways in angiogenesis; emerging targets for anti-angiogenesis therapy. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011 Dec 1;12(12):2108-20. DOI: 10.2174/138920111798808338
13. Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ, Lee DG, Yu HC, Yeum JH, Koh GY, Tarnawski AS. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma?. *Modern Pathology*. 2003 Jun 1;16(6):552-7. DOI: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69
14. Abd-El-Moety HA, Magour GH, Maharem DA, Hussein AM. Evaluation of serum angiopoietin-II in HCV related glomerulonephrities. *Alexandria Journal of Medicine*. 2011;47(2). DOI: 10.1016/j.ajme.2011.07.008
15. Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Experimental cell research*. 2006 Mar 10;312(5):630-41. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.09.002
16. Garcia-Pagan JC, Brunet Serra M, Forns Bernhardt X, Crespo G, Navasa M, Hernandez-Gea V, Londono MC, Colmenero J. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after SVR in recurrent hepatitis C. *Hepatology*, 2018, vol. 67, núm. 5, p. 1683-1694. 2018 May 1. DOI: 10.1002/hep.29557
17. van der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Manns MP, Zeuzem S, Hofmann WP. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016 Jun;31(6):1168-76. DOI: 10.1111/jgh.13252
18. Makhlof MM, Osman MA, Saleh SA, Yousry WA, Soliman ML, Doss WH, Wahba FS. Serum angiopoietin-2 as a noninvasive diagnostic marker of stages of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2016 Dec;28:140-8. DOI: 10.4103/1110-7782.203293
19. Osawa Y, Yoshio S, Aoki Y, Korenaga M, Imamura M, Oide T, Okawara M, Kawai H, Tsutsui Y, Yoshida Y, Yoshikawa S. Blood angiopoietin-2 predicts liver angiogenesis and fibrosis in hepatitis C patients. *BMC gastroenterology*. 2021 Dec;21:1-8. DOI: 10.1186/s12876-021-01633-8
20. Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A, Raevens S, Van Campenhout S, Vandierendonck A, Neyt S, Vandeghinste B, Vanhove C, Debbaut C, Verhelst X. Angiopoietin-2 promotes pathological angiogenesis and is a therapeutic target in murine nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019 Mar;69(3):1087-104. DOI: 10.1002/hep.30294
21. She Y, Mangat R, Tsai S, Proctor SD, Richard C. The interplay of obesity, dyslipidemia and immune dysfunction: a brief overview on pathophysiology, animal models, and nutritional modulation. *Frontiers in nutrition*. 2022 Feb 17;9:840209. DOI: 10.3389/fnut.2022.840209
22. Radwan MI, Pasha HF, Mohamed RH, Hussien HI, El-Khshab MN. Influence of transforming growth factor- $\beta$ 1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine*. 2012 Oct 1;60(1):271-6. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.05.010

Отримано 13.03.2024 р.



УДК 616.36-002.2:577.118

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).30-37](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).30-37)

# МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ГІПОЦИНКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С (огляд літератури)

Сіткара А. Д.<sup>1</sup>, Дербак М. А.<sup>2</sup>, Ростока Л. М.<sup>1</sup>, Бурмістрова Я. Ю.<sup>1</sup>

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, <sup>1</sup>кафедра біохімії та фармакології, <sup>2</sup>кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

**Резюме.** Вступ. За останніми глобальними оцінками у 2015 році понад 71 млн людей мали хронічну HCV-інфекцію, основною клінічною формою якої є хронічний гепатит С (ХГС), котрий формується в середньому в 70% інфікованих осіб. Існує значна кореляція між метаболізмом мікроелементів та наявністю і прогресуванням захворювань печінки. При хронічних гепатитах, зокрема ХГС, розподіл та метаболізм більшості мікроелементів порушується, а сам диселементоз ускладнює перебіг захворювання. Одним із ключових мікроелементів щодо його ролі в перебігу HCV-інфекції є цинк (Zn), однак вплив порушення його вмісту у крові на перебіг ХГС в умовах сьогодення залишається дискусійним, що і зумовлює актуальність даної теми.

**Мета дослідження.** Узагальнити інформацію щодо механізмів розвитку та частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС.

**Матеріали та методи.** Бібліосемантичний та контент-аналіз літератури з питань досліджень частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС та механізмів її розвитку.

**Результати досліджень.** Zn – незамінний мікроелемент, основний метаболізм якого відбувається в печінці, а його дефіцит є однією з причин порушення регенерації гепатоцитів. При гострій HCV-інфекції запальні цитокіни, такі як інтерлейкін 6 (ІЛ-6), стимулюють поглинання Zn печінкою, що призводить до тимчасової гіпоцинкемії. При ХГС виникає стійкий дефіцит Zn. Унаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу порушує гомеостаз Zn. Важливо, що після елімінації вірусу на фоні лікування рівень Zn в сироватці крові значно підвищується. При ХГС зниження рівня Zn також може бути наслідком фіброзу печінки, який включає різні механізми. При гіпоальбумінемії виникає зниження загальної концентрації Zn в сироватці крові. Фіброз печінки також призводить до портальної гіпертензії, і, як наслідок, до ураження слизової оболонки кишечника, через що знижується абсорбція Zn. Концентрація Zn в сироватці крові може знижуватися під впливом запалення через вплив прозапальних цитокінів, які відіграють важливу роль у гомеостазі даного мікроелемента. Механізм зниження рівня Zn в сироватці крові при цирозі печінки, асоційованому з HCV, включає також неструктурні білки NS3 і NS5A HCV. Зменшення кількості життєздатних гепатоцитів у міру прогресування ХГС також супроводжується зниженням внутрішньопечінкового вмісту Zn. Існують суперечливі дані клінічних досліджень щодо зв'язку рівня Zn з HCV-інфекцією. Результати одного з досліджень вказують, що концентрації Zn у плазмі крові були значно нижчими у пацієнтів із позитивним anti-HCV, ніж у контрольній групі. За результатами досліджень Omran et al. 2017 рівень Zn був значно нижчим у пацієнтів зі стадією фіброзу F2, у порівнянні з пацієнтами зі стадією фіброзу ≤F2. Проте у дослідженні Suda et al. 2019 дефіцит Zn спостерігався у 87,1% пацієнтів із ХГС, незважаючи на хороший функціональний стан печінки. За даними дослідження Suo et al. 2013, рівні Zn та Se були нижчими у пацієнтів із ХГС (порівняно з контрольною групою), та ще нижчими в пацієнтів із ХГС у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

**Висновки.** Таким чином, у частки хворих на ХГС має місце виникнення гіпоцинкемії, що включає різні патогенетичні механізми. З іншої сторони, зниження рівня Zn може ускладнювати перебіг ХГС, сприяти прогресуванню фіброзу і знижувати ефективність лікування, що необхідно враховувати під час ведення таких пацієнтів.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, цинк, гіпоцинкемія.

## Mechanism of development of hypozincemia in patients with chronic hepatitis C (literature review)

Sitkar A.D., Derbak M.A., Rostoka L.M., Burmistrova Ya.Iu.

**Abstract. Introduction.** According to the latest global estimates, in 2015, more than 71 million people had chronic HCV infection, the main clinical form of which is chronic hepatitis C (CHC), which develops in an average



of 70% of infected people. There is a significant correlation between micronutrient metabolism and the presence and progression of liver disease. With chronic hepatitis, in particular CHC, the distribution and metabolism of most microelements is disturbed, and dyselementosis itself complicates the course of the disease. Zinc (Zn) is one of the key microelements with regard to its role in the course of HCV infection, however, the impact of a violation of its content in the blood on the course of CHC in today's conditions remains debatable, which determines the relevance of this topic.

*Aim.* Summarize information on the mechanisms of development and frequency of occurrence of hypozincemia in patients with CHC.

*Materials and methods.* Bibliosemantic and content analysis of the literature on the research of the frequency of occurrence of hypozincemia in patients with CHC and the mechanisms of its development.

*Results.* Zn is an essential trace element, the main metabolism of which occurs in the liver, and its deficiency is one of the causes of impaired regeneration of hepatocytes. In acute HCV infection, inflammatory cytokines such as interleukin 6 (IL-6) stimulate Zn uptake by the liver, leading to transient hypozincemia. Chronic Zn deficiency occurs in CHC. As a result of HCV-mediated mitochondrial dysfunction, the presence of oxidative stress disrupts Zn homeostasis. It is important that after the elimination of the virus against the background of treatment, the level of Zn in blood serum increases significantly. In CHC, decreased Zn levels can also be a consequence of liver fibrosis, which involves different mechanisms. With hypoalbuminemia, there is a decrease in the total concentration of Zn in blood serum. Liver fibrosis also leads to portal hypertension, and, as a result, to damage to the intestinal mucosa, due to which Zn absorption decreases. The concentration of Zn in blood serum can decrease under the influence of inflammation due to the influence of pro-inflammatory cytokines, which play an important role in the homeostasis of this trace element. The mechanism of serum Zn reduction in HCV-associated liver cirrhosis also involves HCV nonstructural proteins NS3 and NS5A. A decrease in the number of viable hepatocytes as CHC progresses is also accompanied by a decrease in the intrahepatic Zn content. There are conflicting data from clinical studies regarding the association of Zn level with HCV infection. The results of one study indicated that plasma Zn concentrations were significantly lower in anti-HCV positive patients than in controls. Based on the results of research by Omran et al. 2017, Zn levels were significantly lower in patients with fibrosis stage F2, compared to patients with fibrosis stage  $\leq$ F2. However, in a study by Suda et al. 2019, Zn deficiency was observed in 87.1% of patients with CHC, despite a good functional state of the liver. According to the research of Cuo et al. 2013, Zn and Se levels were lower in patients with CHC (compared to controls), and even lower in patients with CHC combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

*Conclusions.* Thus, hypozincemia occurs in some patients with CHC, which includes various pathogenetic mechanisms. On the other hand, a decrease in the level of Zn can complicate the course of CHC, contribute to the progression of fibrosis and reduce the effectiveness of treatment, which must be taken into account during the management of such patients.

**Key words:** chronic hepatitis C, zinc, hypozincemia.

## Вступ

За останніми глобальними оцінками, опублікованими в Global Hepatitis Report (2017), у 2015 році понад 71 млн людей мали хронічну HCV-інфекцію, що можна екстраполювати як 1% населення. Основною клінічною формою HCV-інфекції є хронічний гепатит С (ХГС), котрий формується в середньому в 70% інфікованих осіб, для 15-30% з яких впродовж 20 років існує ризик розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. Хронічний перебіг HCV-інфекції безумовно призводить до змін у всьому метаболізмі, у тому числі обміні мікроелементів [3, 4].

Мікроелементи відіграють важливу роль у нормальному розвитку, здоров'ї та захисті людського організму. Їх дисбаланс, дефіцит чи надлишок можуть стати причиною різноманітних захворювань. Мікроелементози (диселементози) – тимчасове або тривале порушення мікроелементного складу організму.

Актуальність їх вивчення полягає в тому, що вони можуть довготривалий час клінічно не проявлятися, бути фоновими преморбідними станами, які погіршують перебіг інших захворювань або сприяють їх маніфестації [5, 6]. Мікроелементи беруть участь у багатьох метаболічних шляхах: ферментативні функції, синтез білка, антиоксидантний захист, імунологічна відповідь та інші. Існує значна кореляція між метаболізмом мікроелементів та наявністю і прогресуванням захворювань печінки. При хронічних гепатитах, зокрема ХГС, розподіл та метаболізм більшості мікроелементів порушується, а сам диселементоз ускладнює перебіг захворювання [3, 7, 8].

Одним із ключових і в той же час найбільш дослідженим мікроелементом щодо його ролі в перебігу HCV-інфекції є цинк (Zn), однак вплив порушення його вмісту у крові на перебіг ХГС в умовах сьогодення залишається дискусійним, що і зумовлює актуальність даної теми.



### Мета дослідження

Узагальнити інформацію щодо механізмів розвитку та частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС.

### Матеріали та методи

Бібліосемантичний та контент-аналіз літератури з питань досліджень частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС та механізмів її розвитку.

### Результати досліджень

Zn – незамінний мікроелемент, що важливий для нормального росту та розвитку. До 10% протеому людини зв'язує Zn. Біологічні функції Zn можна розподілити на три категорії: участь у каталітичній активності ферментів, забезпечення структурної цілісності білків та регуляція експресії генів. Zn вхо-

дить до складу близько 300 ферментів, що виконують різноманітні функції в організмі. Всмоктування Zn відбувається переважно в тонкому кишечнику. Близько 60% всього Zn в організмі міститься в кістках та м'язах, а у крові він зв'язується з альбуміном,  $\alpha$ 2-макроглобуліном та кислотами. Основний метаболізм Zn відбувається в печінці, а його дефіцит є однією з причин порушення регенерації гепатоцитів [3, 9, 10, 11].

### Причини дефіциту Zn при HCV-інфекції.

При гострій HCV-інфекції запальні цитокіни, такі як інтерлейкін 6 (ІЛ-6), стимулюють поглинання Zn печінкою через транспортер Zn Zip14, що призводить до тимчасової гіпоцинкемії [3]. Підвищений рівень цитозольного Zn регулює експресію металотіонеїну, що має численні антиоксидантні та протівірусні властивості [12] (рис. 1).

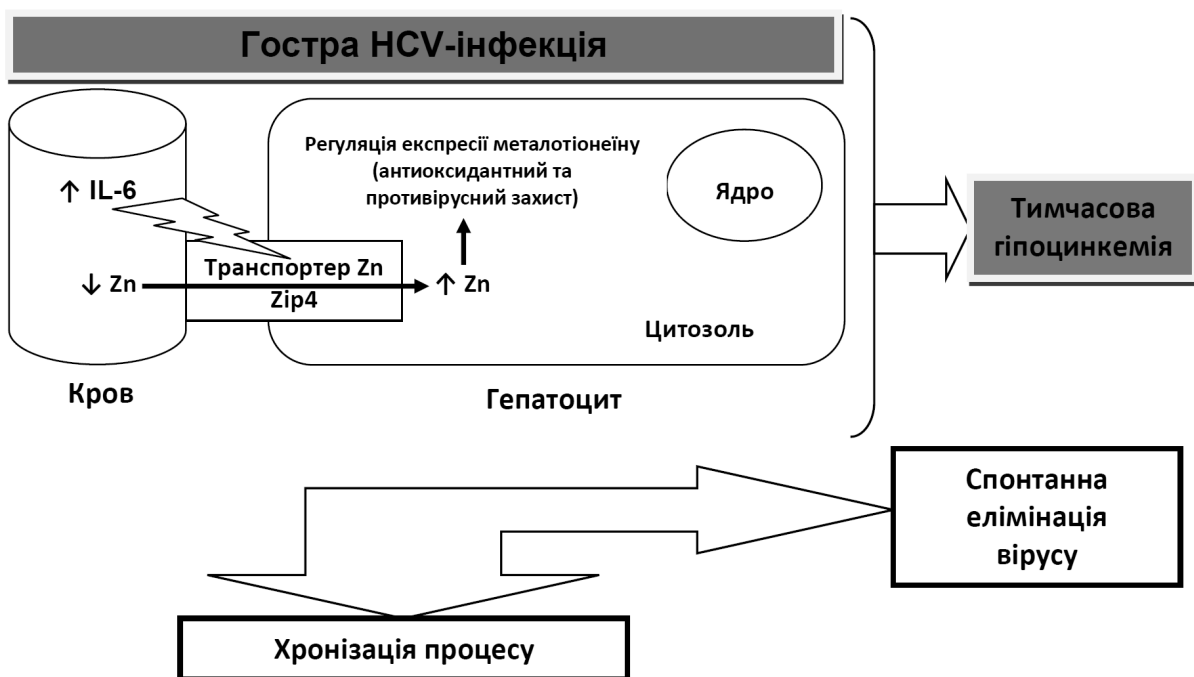


Рис. 1. Тимчасовий дефіцит Zn при гострій HCV-інфекції.

Загалом дослідження показали, що при ХГС виникає стійкий дефіцит Zn [13]. Вважають, що внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу порушує гомеостаз Zn, оскільки він є сигнальною молекулою та вторинним месенджером у окисно-відновних реакціях [3]. Важливо, що після елімінації ві-

русу на фоні лікування за допомогою інтерферону або препаратів прямої протівірусної дії (ПППД), рівень Zn в сироватці крові значно підвищується, ймовірно, внаслідок зменшення запального процесу в печінці та покращення його всмоктування в кишечнику [13] (рис. 2).

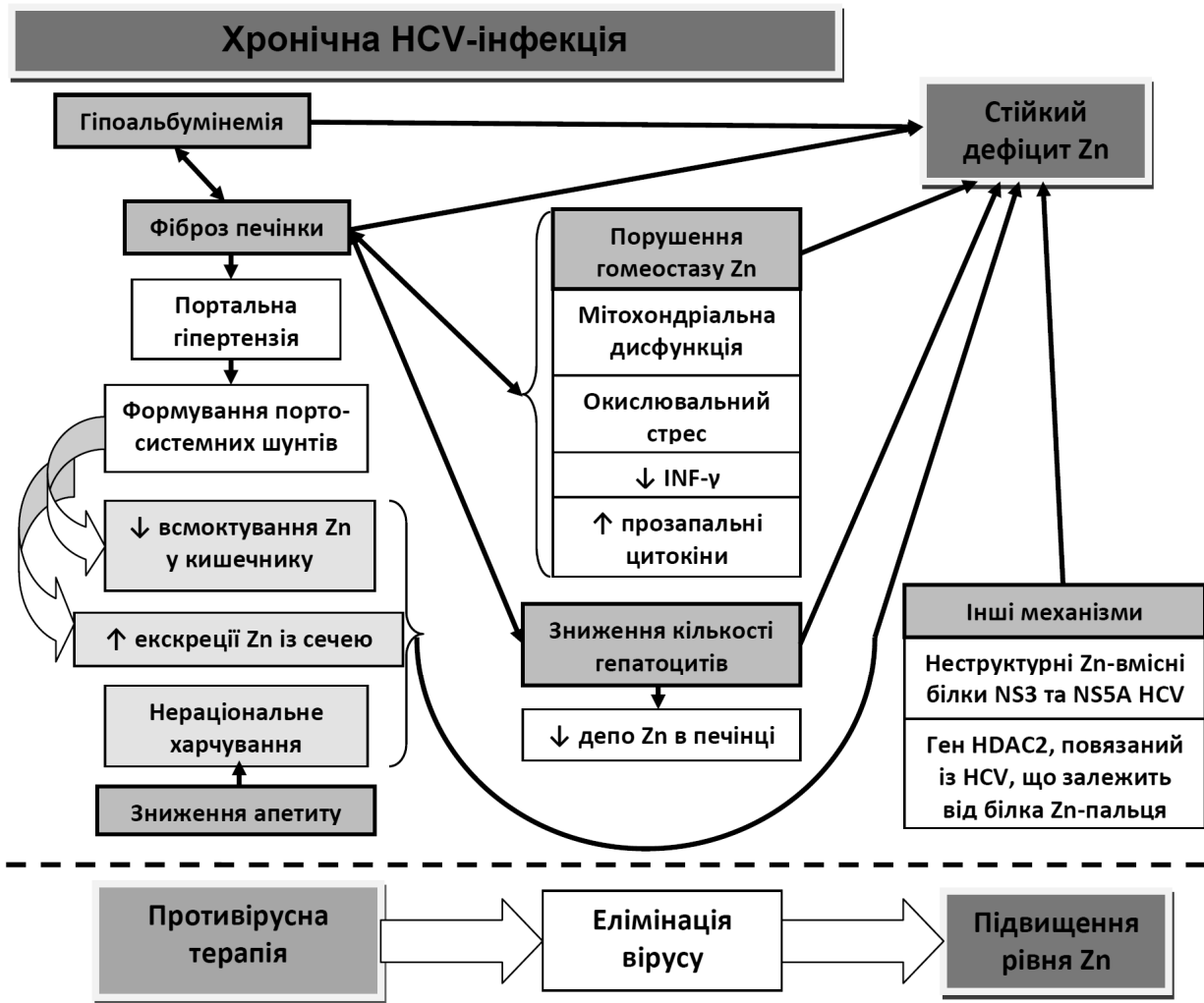


Рис. 2. Стойкий дефіцит Zn при хронічній HCV-інфекції.

При ХГС зниження рівня Zn також може бути наслідком фіброзу печінки, який включає різні механізми. У крові приблизно дві третини (60%) циркулюючого Zn зв'язується з альбуміном. При гіпоальбумінемії виникає зниження загальної концентрації Zn в сироватці крові [13, 14, 15]. Фіброз печінки також призводить до портальної гіпертензії, і, як наслідок, до ураження слизової оболонки кишечника та формування портосистемних шунтів. Рівень Zn в сироватці крові знижується через зниження його абсорбції ушкодженою слизовою кишечника та збільшення екскреції Zn з сечею через портосистемний шунт [14]. Крім того, поганий апетит і, як наслідок, недоїдання (нераціональне харчування) часто супроводжує цироз печінки, що теж може бути причиною гіпоцинкемії [3].

Концентрація Zn в сироватці крові може знижуватися під впливом запалення навіть за відсутності гіпоальбумінемії через вплив прозапальних цитокінів, які, як вва-

жають, відіграють важливу роль у гомеостазі даного мікроелемента [16, 17]. Дефіцит Zn пов'язаний з окислювальним стресом і активацією макрофагів-моноцитів, що призводить до збільшення генерації прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 і фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), а також до зниження генерації інтерферону  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), імовірно, через порушення регуляції клону Th1 [18].

Повідомлялося, що механізм зниження рівня Zn в сироватці крові при цирозі печінки, асоційованому з HCV, включає також неструктурні білки NS3 (фермент, що містить Zn) і NS5A (металопротеїн Zn) HCV, хоча сама концентрація Zn в сироватці може бути не пов'язана з генотипом HCV та вірусним навантаженням. Вважають, що білок NS5A є невід'ємною частиною вірусної реплікази, а Zn необхідний для його нормального функціонування [19, 20]. Також встановлено, що HDAC2 є специфічним геном, пов'язаним з HCV-інфекцією, а його функція частково зале-



жить від специфічного білка цинкового пальця. Білок, кодований цим геном, бере участь у транскрипції, її регуляції та альтернативному сплайсингу [21, 22].

На останок, зменшення кількості життєздатних гепатоцитів у міру прогресування ХГС супроводжується зниженням внутрішньопечінкового вмісту Zn та, як наслідок, зниженням концентрації Zn у сироватці крові.

#### *Гіпоцинкемія у хворих на ХГС за даними клінічних досліджень.*

Існують суперечливі дані клінічних досліджень щодо зв'язку рівня Zn з HCV-інфекцією. Деякі дослідження вказують на зниження його рівня при ХГС [23, 24, 25, 26], в той час як інші не підтверджують цей зв'язок [27, 28]. Це може бути обумовлено харчовими звичками, проведенням протівірусної терапії та іншими факторами [23, 29]. Захворювання печінки впливають на травлення, засвоєння, депонування та метаболізм поживних речовин, що може призвести до дефіциту вітамінів і мікроелементів та білково-енергетичної недостатності [30]. Не існує золотого стандарту діагностики харчового дефіциту у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, у тому числі нема достатньо досліджень харчового статусу пацієнтів з ХГС без цирозу [8, 30, 31]. Результати одного з досліджень вказують, що недостатнє споживання Zn та інших поживних речовин (Ca, Na, K, вітамін C) було виявлено у більш ніж половини пацієнтів з ХГС (але не цирозом), що було здебільшого обумовлено обмеженнями самим пацієнтом у споживанні певних харчових продуктів або за його власними переконаннями, або за рекомендаціями інших осіб [30]. У іншому дослідженні концентрації Zn у плазмі крові були значно нижчими у пацієнтів із позитивним anti-HCV, ніж у контрольній групі [32].

Рівень Zn знижується з прогресуванням фіброзу печінки у хворих на ХГС. За результатами досліджень Omran et al. 2017 [11] рівень Zn був значно нижчим у пацієнтів зі стадією фіброзу F2, у порівнянні з пацієнтами зі стадією фіброзу  $\leq$ F2. У дослідженні з використанням біоелектричного імпедансу складу тіла, рівень Zn був знижений у 6% обстежених пацієнтів з HCV-інфекцією, однак саме в них захворювання було на стадії цирозу [28]. Пацієнти з цирозом, як правило, мають нижчий рівень Zn у сироватці крові, а зниження

його рівня може бути також пов'язане з низькою якістю життя цих пацієнтів [33]. За результатами інших досліджень, середній рівень Zn також знижується із прогресуванням фіброзу, цирозу та був асоційований із наявністю варикозно розширених вен стравоходу [34, 35].

Проте у дослідженні Suda et al. 2019 [36] дефіцит Zn спостерігався у 27 (87,1%) пацієнтів із ХГС, незважаючи на хороший функціональний стан печінки. До початку лікування ПППД у даних пацієнтів сироватковий Zn сильно корелював з сироватковим альбуміном. Однак після завершення лікування рівень Zn в сироватці крові швидко зріс, порівняно із рівнем альбуміну, а під час контрольного обстеження через 12 тижнів після лікування – кореляція між Zn та альбуміном стала слабкою. Тобто підвищення рівня Zn в сироватці крові не є результатом збільшення рівня альбуміну, транспортного білка, а безпосередньо пов'язане з лікуванням ПППД. Такі ж результати були продемонстровані авторами в іншому подібному дослідженні [37].

У дослідженні Guo et al. 2012 [24] було встановлено відмінність у концентраціях Zn, Cu та Fe плазми крові пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією у порівнянні з контрольною групою, зокрема рівні Zn були значно нижчими у досліджуваних із ХГС, а от рівні Cu, Fe, а також відношення Cu/Zn значно вищими. За даними дослідження Suo et al. 2013 [38], рівні Zn та Se були нижчими у пацієнтів із ХГС (порівняно з контрольною групою), та ще нижчими в пацієнтів із ХГС у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), а от рівень Cu навпаки був вищим. У інших подібних дослідженнях рівні Zn та Mn також були нижчими, а Cu вищими у пацієнтів із ХГС у порівнянні з контрольною групою [39, 40].

#### **Висновки**

Таким чином, у частки хворих на ХГС має місце виникнення гіпоцинкемії, що включає різні патогенетичні механізми. З іншого боку, зниження рівня Zn може ускладнювати перебіг ХГС, сприяти прогресуванню фіброзу і знижувати ефективність лікування, що необхідно враховувати під час ведення таких пацієнтів.



## REFERENCES

1. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017 Mar 1;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
2. Salari N, Kazeminia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2022 Mar 1;46:102255. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102255
3. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
4. Himoto T, Masaki T. Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases. *Nutrients*. 2020 Jul 14;12(7):2084. doi: 10.3390/nu12072084
5. Arakawa Y. Trace elements maintaining the vital functions. *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2016 Jul 1;74(7):1058-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455793/>
6. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Casaer MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AM. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022 Jun 1;41(6):1357-424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
7. Agarwal A, Avarebeel S, Choudhary NS, Goudar M, Tejaswini CJ. Correlation of trace elements in patients of chronic liver disease with respect to Child-Turcotte-Pugh scoring system. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2017 Sep;11(9):OC25. doi: 10.7860/JCDR/2017/26519.10655
8. Espina S, Casas-Deza D, Bernal-Monterde V, Domper-Arnal MJ, García-Mateo S, Lué A. Evaluation and Management of Nutritional Consequences of Chronic Liver Diseases. *Nutrients*. 2023 Aug 7;15(15):3487. doi: 10.3390/nu15153487
9. Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Translational science of rare diseases*. 2017 Jan 1;2(3-4):101-39. doi: 10.3233/TRD-170015
10. Maywald M, Rink L. Zinc in human health and infectious diseases. *Biomolecules*. 2022 Nov 24;12(12):1748. doi: 10.3390/biom12121748
11. Omran DA, Darweesh SK, Fouad H, Mahmoud M, Saif S, Fared A, Hassany M, Mobarak L, El-Tahawy MA, Yosry A. Serum zinc deficiency and its relation to liver fibrosis in chronic HCV: a real-life Egyptian study. *Biological Trace Element Research*. 2017 Sep;179(1):1-7. doi: 10.1007/s12011-017-0938-x
12. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
13. Gupta SHH, Read S, Wijaya R, George J, Ahlenstiel G. The effect of fibrosis and direct-acting antiviral therapy on serum zinc levels in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018, 33, 34-81. <https://cutt.ly/4wBznhZ>
14. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
15. Mohommad M, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):8-20. doi: 10.1177/0884533611433534
16. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Annals of hepatology*. 2016 Feb 15;15(1):7-16. doi: 10.5604/16652681.1184191
17. Reda R, Abbas AA, Mohammed M, El Fedawy SF, Ghareeb H, El Kabarity RH, Abo-Shady RA, Zakaria D. The interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease. *Journal of immunology research*. 2015 Oct 4;2015. doi: 10.1155/2015/846348
18. Sevastianos VA, Voulgaris TA, Dourakis SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Jan 2;14(1):27-37. doi: 10.1080/17474124.2020.1708191
19. Ishikawa T. Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease?. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012 Jul 7;18(25):3196. doi: 10.3748/wjg.v18.i25.3196
20. Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Sakai Y, Kishino K, Shimono Y, Ikeda N, Takashima T, Aizawa N, Takata R, Hasegawa K, Ishii N, Yuri Y, Nishimura T, Iijima H, Nishiguchi S. Serum Zinc Level



- Grading System: A Useful Model for Composite Hepatic Events in Hepatitis C Virus-Associated Liver Cirrhosis. *J Clin Med*. 2020 Feb 28;9(3):643. doi: 10.3390/jcm9030643
21. Himoto T, Tani J, Miyoshi H, Yoneyama H, Mori H, Inukai M, Masugata H, Goda F, Senda S, Haba R, Masaki T. The ratio of insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor-binding protein-3 in sera of patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease as a predictive marker of insulin resistance. *Nutrition research*. 2013 Jan 1;33(1):27-33. doi: 10.1016/j.nutres.2012.11.007
  22. Zhu L, Chen X, Kong X, Cai YD. Investigation of the roles of trace elements during hepatitis C virus infection using protein-protein interactions and a shortest path algorithm. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2016 Nov 1;1860(11):2756-68. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.05.018
  23. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
  24. Guo CH, Chen PC, Lin KP, Shih MY, Ko WS. Trace metal imbalance associated with oxidative stress and inflammatory status in anti-hepatitis C virus antibody positive subjects. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2012 Mar 1;33(2):288-96. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.018
  25. Mohamed AA, Abbassi MM, Hamed WA, EzzEl-Arab MA, Aref AM. Can zinc levels predict response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in hepatitis C genotype 4 infected Egyptian patients?. *Acta Gastroenterol Belg*. 2014 Apr;77(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25090819/>
  26. Grüngreiff K, Hebell T, Gutensohn K, Reinhold A, Reinhold D. Plasma concentrations of zinc, copper, interleukin-6 and interferon- $\gamma$ , and plasma dipeptidyl peptidase IV activity in chronic hepatitis C. *Molecular Medicine Reports*. 2009 Jan 1;2(1):63-8. doi: 10.3892/mmr\_00000062
  26. Nazari MA, Malayeri SH, Pourhoseingholi MA, Mohebi SR, Zali MR. Evaluation of zinc plasma level in Iranian cirrhotic patients due to hepatitis B and hepatitis C. *Hepatitis Monthly*. 2010;10(1):62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22308129/>
  28. Mateos-Muñoz B, Larrad-Sáinz A, Torrejón MJ, Devesa-Medina MJ, Matía-Martín MP, Cárdenas MC, Suárez A, Ortega-Medina L, Rey-Díaz-Rubio E, Ladero JM. The relation of fibrosis stage with nutritional deficiencies and bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology*. 2016 Jul 15;15(4):492-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236148/>
  29. Kolachi NF, Kazi TG, Afridi HI, Kazi NG, Mughal MA, Khan S. Effects of selenium and zinc status in biological samples of hepatitis C patient after herbal and pharmaceutical supplements. *Biological trace element research*. 2013 May;152(2):187-94. doi: 10.1007/s12011-013-9617-8
  30. Gottschall CB, Pereira TG, Rabito EI, Álvares-Da-Silva MR. Nutritional status and dietary intake in non-cirrhotic adult chronic hepatitis C patients. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;52(3):204-9. doi: 10.1590/S0004-28032015000300010
  31. Ismail FW, Khan RA, Kamani L, Wadalawala AA, Shah HA, Hamid S, Jafri W. Nutritional status in patients with hepatitis C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22(3):139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414351/>
  32. Akbulut S, Isik B, Uremis MM, Dogan UG, Sahin TT, Sarici KB, Koc C, Demyati K, Dirican A, Turkoz Y, Yilmaz S. Tissue Heavy Metals in Liver Diseases. In *Transplantation Proceedings 2022 Sep 1 (Vol. 54, No. 7, pp. 1859-1864)*. Elsevier. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.05.029
  33. Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Sakai Y, Kishino K, Ikeda N, Takashima T, Aizawa N, Takata R, Hasegawa K. Serum zinc concentration and quality of life in chronic liver diseases. *Medicine*. 2020 Jan;99(1). doi: 10.1097/MD.00000000000018632
  34. Anber NH, El-Ghannam MZ, El-Kheshen GA, Bialy MI. Evaluation of serum zinc level in Egyptian patients with hepatitis C-associated cirrhosis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2016 Feb 6;6(2). <https://cutt.ly/RwBzgKj2>
  35. Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, Imanishi H. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2014:14-33. doi: 10.3164/jcbn.14-33
  36. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatology Research*. 2019 Nov;49(11):1353-6. doi: 10.1111/hepr.13409



37. Shirahashi R, Suda T, Tamano M. Hypozincemia in chronic hepatitis C is improved with viral clearance by direct-acting antiviral agents. *Internal Medicine*. 2021 Mar 1;60(5):675-80. doi: 10.2169/internalmedicine.5738-20
38. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104
39. Mohammed MA, El-dien Abd Elmaksoud MD, Abd El Maksoud N, El-Mezayen HA, El-Garaam H. Serum levels of trace elements in Egyptian patients with chronic hepatitis C under interferon therapy. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2012 Jun 1;10(1):81-6. doi: 10.1016/j.jgeb.2012.03.001
40. Papanikolopoulos K, Alexopoulou A, Dona A, Hadziyanni E, Vasilieva L, Dourakis S. Abnormalities in Cu and Zn levels in acute hepatitis of different etiologies. *Hippokratia*. 2014 Apr;18(2):144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336878/>

Отримано 14.03.2024 р.



УДК 615.1:616 (043.2)

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).38-44](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).38-44)

# МЕТАБОЛІЧНА АДАПТАЦІЯ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ДІТЕЙ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

**Пікіна І. Ю.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Гострі респіраторні захворювання, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляються у дітей шкільного віку і потребують перманентної уваги та вирішення як з боку як науковців, так і практичних лікарів.

*Мета дослідження.* Проаналізувати та оцінити актуальні механізми розвитку та шляхи корекції метаболічної адаптації та оксидативного стресу при респіраторній патології у дітей.

*Матеріали та методи.* Проведено аналіз літературних джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за останнє десятиліття з тематики респіраторної патології у дітей шкільного віку.

*Результати досліджень.* Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) значно перевищує рівень усіх інших інфекцій, а лікування ГРВІ займає 80 % робочого часу педіатра. Така поширеність захворювань респіраторного тракту пояснюється різноманіттям етіологічних чинників, а також легкістю передачі збудників і високою їх мінливістю. З клінічної точки зору неможливо достовірно відрізнити вірусний, бактеріальний та неінфекційний фарингіт. Однак, виявлення симптомів і може збільшити ймовірність вірусної або бактеріальної етіології гострого болю в горлі, що призводить до непотрібного призначення антибіотиків. Слизові оболонки дихальних шляхів є вхідними воротами респіраторних інфекцій. При цьому, агресивні умови навколишнього середовища, включаючи вогнища інфекції, зміни мікробіоценозу тощо, порушують резистентність респіраторного тракту дітей. Відсутність консенсусу в медичній спільноті створює невизначеність у використанні різних способів лікування дітей з ГРВІ, що потребує подальших поглиблених досліджень.

*Висновки.* Варіювання перебігу ГРВІ від легких або безсимптомних форм у верхніх дихальних шляхах до автоімунних розладів і важких гнійних ускладнень, зумовлено як прямою вірусною чи бактеріальною агресією, так й імунною відповіддю організму. Тому активація мукозальних захисних можливостей – це спосіб не лише лікування, але і профілактики інфекцій верхніх дихальних шляхів.

**Ключові слова:** діти, гострі респіраторні захворювання, метаболічна адаптація, оксидативний стрес, шляхи корекції.

**Metabolic adaptation and oxidative stress in children with respiratory pathology, ways of correction**

*Pikina I.Yu.*

**Abstract.** *Introduction.* Acute Respiratory diseases, mainly of the upper respiratory tract, are especially common in school-aged children and require permanent attention and solutions by scientists and pediatricians.

*The aim of the study.* To analyze and evaluate current mechanisms of development and ways of correction of metabolic adaptation and oxidative stress in respiratory pathology in children.

*Materials and methods.* The analysis of literary sources of ukrainian and foreign scientific literature for the last decade on the respiratory pathology topic in school-age children was carried out.

*Results.* The incidence of acute respiratory viral infections significantly exceeds the level of all other infections, and its treatment takes 80% of a pediatrician's working time. This prevalence of diseases of the Respiratory tract is explained by the variety of etiological factors, as well as the ease of transmission of pathogens and their high variability. From a clinical point of view, it is impossible to reliably distinguish between viral, bacterial and non-infectious pharyngitis. However, the detection of symptoms can increase the likelihood of a viral or bacterial etiology of acute sore throat, which leads to the unnecessary prescription of antibiotics. Mucous membranes of the Respiratory tract are the gateway to Respiratory infections. At the same time, aggressive environmental conditions, including foci of infection, changes in microbiocenosis, etc., disrupt the resistance of the children Respiratory tract. The lack of consensus in the medical community creates uncertainty in the use of various methods of treatment for children with Respiratory infections, which requires further in-depth research.



*Conclusions.* Variation in the course of Acute Respiratory Sufection from mild or asymptomatic forms in the upper respiratory tract to autoimmune disorders and severe purulent complications is due to both direct viral or bacterial aggression and the organism's immune response. Therefore, activation of mucosal protective capabilities is a method not only of treatment, but also of prevention of upper respiratory tract infections.

**Key words:** children, acute respiratory diseases, metabolic adaptation, oxidative stress, ways of correction.

### Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішою патологією у структурі дитячої інфекційної захворюваності, а також є основною причиною госпіталізації у дитячому віці, завдаючи медичних та економічних збитків як сім'ям, так і суспільству в цілому [1]. Так, вірус грипу (IF) і спричинені вірусом ГРЗ є причиною 10 % загальній захворюваності у всіх вікових групах населення в країнах Європи [2].

За локалізацією ГРЗ поділяють на захворювання верхніх і нижніх (трахеїт, бронхіт, пневмонія) дихальних шляхів. Інфекції верхніх дихальних шляхів, включаючи риніт, назофарингіт, тонзиліт, синусит, фарингіт, ларингіт і ларинготрахеїт складають 88 % загальної кількості дитячих респіраторних інфекцій [3, 4]. ГРЗ, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляється у дітей дошкільного віку [5]. У першому класі спостерігається пік захворюваності дітей, зокрема й на ГРЗ. Одні дослідники пов'язують цей факт з напруженням пристосовувальних механізмів організму і стверджують, що надалі кількість дітей, які часто хворіють, зменшується внаслідок закінчення періоду адаптації до школи. На думку інших учених, з віком кількість дітей, які часто й тривало хворіють, зменшується внаслідок того, що до 8-9 років ГРЗ набувають статусу хронічних захворювань і переходять в іншу нозологічну категорію [6]. При цьому, низький рівень здоров'я сучасних дітей, з одного боку, і високі вимоги до школярів, призвели в Україні до ланцюгового процесу зниження функціональних резервів організму дітей, пригнічення адаптації та підвищення ймовірності виникнення відхилень у стані здоров'я [7]. Водночас, реальну захворюваність досить важко оцінити, оскільки ГРЗ зазвичай лікують в амбулаторних умовах, а більшість доступних епідеміологічних даних надходить з лікарень при їх тяжкому перебігу [4,8]. Систематичний огляд 89 досліджень дозволив Naig та співавт. (2013) підрахували, що в 2010 р. 11,9 мільйонів важких і 3,0 мільйона дуже важких епізодів ГРЗ призвів до госпіталізації дітей до 5 років у всьому світі. При цьому, численні клі-

нічно легкі або безсимптомні форми ГРЗ залишаються поза обліком [9].

### Мета дослідження

Проаналізувати та оцінити актуальні механізми розвитку та шляхи корекції метаболічної адаптації та оксидативного стресу при респіраторній патології у дітей.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури впродовж останніх 10 років із тематики респіраторної патології у дітей, вивчено механізми розвитку метаболічної адаптації та оксидативного стресу при даній патології. Також розглянуто шляхи корекції з попередження та усунення розвитку патологічних станів.

### Результати досліджень

Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) значно перевищує рівень усіх інших інфекцій, а лікування ГРВІ займає 80 % робочого часу педіатра. Така поширеність захворювань респіраторного тракту пояснюється різноманіттям етіологічних чинників, а також легкістю передачі збудників і високою їх мінливістю [10,11]. Широкий спектр вірусних збудників індукує ГРВІ, а деякі з них активно пригнічують імунні функції (наприклад, вироблення інтерферону IF або RSV [12]. Як наслідок, первинні вірусні інфекції можуть бути ускладнені вторинним бактеріальним інфікуванням [13]. Сьогодні відомо більше 300 вірусів-збудників ГРЗ. Найбільш поширеними з них є HRV (25–40 % всіх ГРЗ), коронавіруси, IF і парагрипу. Рідше реєструють RSV, RSV, ентеровіруси, реовіруси. Змішану грипозно-аденовірусну інфекцію реєструють у 10–15 % випадків під час епідемії грипу [14].

З клінічної точки зору неможливо достовірно відрізнити вірусний, бактеріальний та неінфекційний фарингіт. Однак, виявлення симптомів і може збільшити ймовірність вірусної або бактеріальної етіології гострого болю в горлі, що призводить до непотрібного призначення антибіотиків [15].

Кашель і нежить є більш поширеними у пацієнтів з лише вірусним інфікуванням, ніж



серед пацієнтів з лише бактеріальною інфекцією, як і часті болі в горлі в анамнезі [16]. Діагноз «гострий тонзиліт» у дітей бути встановлений за суто клінічними ознаками [17]. При цьому, йдеться переважно про змішані інфекції (вірусно-бактеріальні). При вірусному тонзиліті, окрім болю та лихоманки, з'являються кашель, захриплість і ринорея, тоді як при бактеріальному тонзиліті, окрім болю з набряком лімфатичних вузлів, спостерігаються відкладення на мигдалинах/ексудат і лихоманка  $>38,3^{\circ}\text{C}$  [18]. Крім того, все частіше виявляють нові збудники ГРЗ, оскільки глобалізація, переміщення населення та зміна екології, включно з проникненням з раніше не досліджуваних регіонів, змінили традиційну епідеміологію інфекційних захворювань [19].

При ГРЗ в організмі хворої дитини запускаються неспецифічні механізми захисту: продукція прозапальних цитокінів, простагландинів, гістаміну тощо, які, активуючи запальний процес, приводять до прояву таких симптомів, як гостра лихоманка, озноб, нежить, кашель, біль у горлі, головний біль і міалгія, зниження апетиту та ін. [20].

Питома вага конкретних захворювань в загальній структурі ГРЗ залежить від епідемічних обставин і віку пацієнтів. При цьому, діагноз ГРЗ все ще переважно базується на інтерпретації симптомів і ознак захворювання, проте жоден симптом не є достатньо специфічним, щоб можна було відрізнити різні респіраторні інфекції. Відомі випадки, коли клінічні прояви ГРЗ мінімальні, симптоми інфекційного токсикозу відсутні – такі діти переносять ГРЗ «на ногах», будучи джерелом зараження інших [21,22].

Симптоми ГРЗ виникають не лише як наслідок взаємодії вірусу і організму, а й унаслідок імунної відповіді на вторгнення вірусу, коли в результаті короткочасної вірусемії або при безпосередньому контакті вірусу із слизовою оболонкою дихальних шляхів запускаються неспецифічні механізми захисту – продукція прозапальних цитокінів, простагландинів і гістаміну, що активують запальний процес. Одним із можливих продовжень тривалих запальних реакцій на віруси є ініціювання автореактивних запальних реакцій із розвитком автоімунного захворювання [23]. Як відомо, в становленні імунітету при запаленні беруть участь насамперед неспецифічні неімунні фактори захисту, а саме – фагоцитоз, який у системі імунітету доповнює імунологічну реактив-

ність, оскільки місце макрофагів, необхідних для захисту від інфікування, визначається також поєднаною участю Т- і В-лімфоцитів, що необхідно для формування імунної відповіді [24]. До найдоступніших лабораторних методів діагностики, які відображають активність запального процесу, належать загальний аналіз крові з розгорнутою лейкограмою та визначення С-реактивного білка (СРБ). Іванова та співавт. (2021) вивчали маркери активності запального процесу при не-GAS ( $n=68$ ) і GAS ( $n=34$ ) гострих тонзилофарингітах у дітей. Встановлено, що загальна запальна відповідь організму в дітей з не-GAS і GAS тонзилофарингітами суттєво не відрізнялася. Водночас у дітей із не-GAS тонзилофарингітами лейкоцитоз периферичної крові  $>10,0$  г/л виявлено у 29,4 % випадків, паличкоядерні нейтрофіли  $>15,0$  % – у 47,1 % випадків, сегментоядерні  $>50,0$  % – у 48,5 %, а лімфоцитарні лейкоцити  $>50,0$  % – у 13,2 % спостережень. У хворих з GAS тонзилофарингітами наведені маркери лейкограми визначалися у 44,1, 38,2, 41,1 та 17,6 % спостережень, відповідно. У дітей з не-GAS тонзилофарингітами середній вміст СРБ становив  $15,9\pm 1,0$  мг/л, а у хворих з GAS тонзилофарингітами –  $14,9\pm 0,63$  мг/л. При цьому у дітей із не-GAS рівень СРБ  $>16,0$  мг/л простежувався у  $39,7\pm 5,93$  %, а  $>50,0$  мг/л – у  $26,5\pm 5,35$  % випадків. Визначення вмісту СРБ  $<50,0$  мг/л у венозній крові дітей дало змогу верифікувати нестрептококову природу захворювання з доволі високою чутливістю – 73,5 %. Показники місцевого запалення та клінічні прояви загальної запальної реакції були менш виразними у дітей з не-GAS тонзилофарингітами [25].

Виявлено, що зсуви лейкоцитів у бік нейтрофільної групи визначали важкість перебігу ГРЗ у дітей. Різка нейтрофілія у поєднанні із незначним лейкоцитозом була характерна для важкого перебігу захворювання із вираженою інтоксикацією. У дітей, в яких інфекційний процес супроводжується реактивними змінами нейтрофільної групи, але при цьому не зменшувалась кількість еритроцитів, захворювання мало сприятливий прогноз. Отже, нейтрофільна лейкоцитарна реакція є відображенням реактивності організму дитини, а нейтрофільний лейкоцитоз може служити показником нормальної реактивності організму [26].

Відомо, що рівень сироваткового прокальцитоніну підвищується при бактеріальних, але не при вірусних інфекціях. Концен-



трація прокальцитоніну  $<0,1$  нг/мл свідчить про відсутність бактеріального захворювання. Так, з 327 дітей 132 (40,4 %) мали рівень прокальцитоніну нижче  $0,1$  нг/мл. З цих дітей 38 отримували антибіотики. Тобто значення прокальцитоніну у сироватці крові нижче  $0,1$  нг/мл може бути маркером для ідентифікації дітей з ГРВІ, яким лікування антибіотиками не потрібне [27].

Інфікування дитини – це складний багатоконпонентний динамічний процес взаємодії інфекційних патогенних агентів з організмом дитини, що характеризується розвитком комплексу типових патологічних реакцій та системних функціональних порушень. Дослідження показують, що складна взаємодія між респіраторним мікробіомом та імунною відповіддю дитини впливають на патогенез і тяжкість перебігу інфекційних захворювань [28].

Дія інфекційних патогенних факторів призводить до розвитку прямих і цитокінопосередкованих системних, функціональних та метаболічних розладів, що формують основу продромального періоду основних проявів інфекційного захворювання. Характерними неспецифічними метаболічними ознаками, що розгортаються в продромальний період і в період виражених клінічних проявів, є зміни білкового гомеостазу: посилення синтезу гепатоцитами і макрофагами гострофазних білків (фібриногену, СРБ, церулоплазміну, антигеморального глобуліну, VI і XI факторів коагуляції, антикоагулянтів, альфа-2-макроглобуліну тощо). Разом з посиленням синтезу цих позитивних маркерів гострої фази запалення відбувається зниження синтезу альбумінів і трансферину – негативних маркерів синдрому системної запальної відповіді. Поряд з цитокінами важливу роль у розвитку системних метаболічних і функціональних змін в продромальний період відіграють медіатори арахідонового каскаду [29].

Дихальні шляхи - це складна система органів, яка відповідає за обмін кисню і вуглекислого газу, а мікробіота дихальних шляхів, як вважається, діє як воротар, який забезпечує стійкість до колонізації респіраторними патогенами. Респіраторна мікробіота також може брати участь у підтримці гомеостазу респіраторної фізіології та імунітету [30].

Дихальні шляхи займають друге місце після шлунково-кишкового тракту за площею слизової оболонки. Тому розуміння унікаль-

ної природи імунної системи слизової оболонки органів дихання є надзвичайно важливим [31]. Синтез глікопротеїнів, що складають основу муцинів, захищаючих слизові оболонки, залежить від рівня вітаміну А, який підтримує цілісність епітелію. Наслідком вітаміну А гіповітамінозу є, зокрема, ураження слизових оболонок дихальних шляхів: залозистий епітелій замінюється на зроговілий внаслідок кератинізації. Втрата мукоциліарного епітелію дихальних шляхів знижує бар'єрну роль слизових оболонок. Також, недостатність вітаміну А знижує продукцію лізоциму та інтерферонів, ще більше послаблюючи неспецифічну резистентність організму. Одним з наслідків дефіциту А також є послаблення специфічної резистентності при порушенні розмноження, росту та диференціації імунокомпетентних клітин [32]. Наявність гіповітамінозу А, беручи до уваги залучення вітаміну А до синтезу заліза (недостатність якого призводить до зниження кисневої ємності крові) та синергічну дію вітамінів А і D (активація рецепторів до кальцитріолу), активно досліджується. Відповідно до зроблених висновків встановлено, що пацієнти з хронічними інфекційними захворюваннями частіше, ніж загальна популяція, мають серйозний дефіцит вітаміну А [33].

Рівень вітаміну С у плазмі крові людини швидко знижується в умовах фізіологічного стресу, включаючи інфекцію. Антиоксидантна, протизапальна та імуномодулююча дія вітаміну С робить його потенційним терапевтичним засобом як для профілактики та полегшення перебігу респіраторних інфекцій, так і в якості допоміжної терапії [34].

Sun та співавт. (2022) дослідити кореляцію рівнів вітамінів А, D та Е у сироватці крові дітей ( $n=129$ ) з виникненням та розвитком рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. Спостерігалися помітно нижчі рівні сироваткового вітамінів А, D та Е та індексу гуморального імунітету, включаючи імуноглобуліни (Ig) G, А та М, порівняно з контрольною групою ( $n=50$ ), з очевидним нижчим результатом у групі з рецидивуючими інфекціями Сироваткові рівні вищезазначених показників у цих дітей були знижені вже в активній фазі захворювання. Доведена позитивна кореляція між рівнем вітаміну А та IgA. При цьому, що низький індекс маси тіла (ІМТ), недоношеність, дефіцит досліджуваних вітамінів були факторами ризику для рецидивуючого



перебігу респіраторних захворювань, тоді як активність на свіжому повітрі була захисним фактором [35].

Отже, окислювальні процеси, що включають зміщення балансу між активними формами кисню та їх видаленням є невід'ємною частиною метаболізму людини. Інфікування респіраторними вірусами, що пов'язане з продукцією цитокінів, запаленням, загибеллю клітин та іншими патологічними процесами, може бути спровоковане окислювальним стресом. змінами вмісту окремих вітамінів та мікроелементів, що створює умови для розвитку ряду патологічних станів, у тому числі й гострих і повторних респіраторних захворювань.

Контроль інфекційних захворювань у дітей залишається складним, враховуючи велику кількість патогенних мікроорганізмів, їхню здатність адаптуватися до змін навколишнього середовища та антимікробної терапії, а також можливості поширення, особливо через перенаселеність та інші соціальні детермінанти [36].

Сучасна стратегія зі зменшення тягаря ГРЗ полягає у профілактиці виникнення інфекцій у здорових дітей та в запобіганні тяжких наслідків у хворих пацієнтів. Профілактичний напрям передбачає, перш за все, широке охоплення профілактичним щепленням проти найпоширеніших збудників респіраторних захворювань [37].

### Висновки

Гострі респіраторні захворювання є найпоширенішими в структурі загальної захворюваності дітей. ГРЗ – це група захворювань, різних за етіологією та локалізацією інфекційно-запального процесу та подібними механізмами розвитку і значною кількістю спільних клінічних ознак.

Розпізнавання прихованих механізмів реакції дитячого організму на запальний процес при гострих респіраторних інфекціях залишається у наш час остаточно не вирішеною про-

блемою і подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення ключових елементів, які беруть участь у регуляції запальної відповіді дитячого організму для досягнення балансу показників неспецифічного та специфічного захисту.

Дія інфекційних патогенних факторів призводить до розвитку прямих і цитокінопосередкованих системних, функціональних та метаболічних розладів, що формують основу продромального періоду основних проявів інфекційного захворювання. Характерними неспецифічними метаболічними ознаками, що розгортаються в продромальний період і в період виражених клінічних проявів, є зміни білкового гомеостазу: посилення синтезу гепатоцитами і макрофагами гострофазних білків. Разом з посиленням синтезу цих позитивних маркерів гострої фази запалення відбувається зниження синтезу альбумінів і трансферину – негативних маркерів синдрому системної запальної відповіді.

Окислювальні процеси, що включають зміщення балансу між активними формами кисню та їх видаленням є невід'ємною частиною метаболізму людини. Інфікування респіраторними вірусами, що пов'язане з продукцією цитокінів, запаленням, загибеллю клітин та іншими патологічними процесами, може бути спровоковане окислювальним стресом. змінами вмісту окремих вітамінів та мікроелементів, що створює умови для розвитку ряду патологічних станів, у тому числі й гострих і повторних респіраторних захворювань.

У терапії ГРЗ застосовують як симптоматичне, так і патогенетичне лікування, направлене на зменшення інтенсивності запального процесу, посилення імунної відповіді дитячого організму. Водночас, відсутність консенсусу в медичній спільноті створює невизначеність у використанні різних способів лікування дітей з ГРВЗ, що потребує подальших поглиблених досліджень.

### REFERENCES

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Dec; 36(6):469-74. doi: 10.1002/ppul.10344.
2. Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug;32(4):373-92. doi: 10.1055/s-0031-1283278.
3. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):352-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
4. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Dec;35(12):e362-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.



5. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993 Feb;110(1):145-60. doi: 10.1017/s0950268800050779.
6. Dmytruk V. Statystychni dani zahvoryuvanij molodshyh shkoljariv. [Statistical data of diseases of younger schoolchildren. *Sport. science of Ukraine.*] 2016;(3):15-20. (in Ukrainian)
7. Maslova OV, OB, Shahlina LY-H, Bogdanovych LV, Kolomiiec TV, Hopey MM. Reaktivnisty organism shkolyariv v umovakh dystanciynoyi formy navchannya yak endoekologichnyy pokaznyk rivnya ikhnyogo zdorov'ya. [The reactivity of the body of schoolchildren in the conditions of distance education as an endoecological indicator of their health level. *Sport. medicine, physics therapy and occupational therapy.*] 2022;(2):59-64. in Ukrainian
8. Chen J, Hu P, Zhou T, Zheng T, Zhou L, Jiang C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009-2014. *BMC Pediatr.* 2018 Jul 5;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
9. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013 Apr 20;381(9875):1380-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
10. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr.* 2018 Jun;61(6):180-6. doi: 10.3345/kjp.2018.61.6.180.
11. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al. Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in Cyprus. *PLoS One.* 2016 Jan 13;11(1):e0147041. doi: 10.1371/journal.pone.0147041.
12. Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, Saavedra JM, Lay MK, Bueno SM, et al. Modulation of host immunity by human respiratory syncytial virus virulence factors: a synergic inhibition of both innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Aug 16;7:367. doi: 10.3389/fcimb.2017.00367.
13. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015 Jun;185(6):1528-36. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
14. Dalziel SR, Thompson JM, Macias CG, Fernandes RM, Johnson DW, Waisman Y, et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. *BMJ.* 2013 Aug 12;347:f4836. doi: 10.1136/bmj.f4836.
15. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: Immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol.* 2018 Feb;103(2):193-213. doi: 10.1189/jlb.4MR0617-227RR.
16. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011 Feb 17;364(7):648-55. doi: 10.1056/NEJMcpr1009126.
17. Holm AE, Llor C, Bjerrum L, Cordoba G. Short- vs. long-course antibiotic treatment for acute streptococcal pharyngitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Antibiotics (Basel).* 2020 Oct 26;9(11):733. doi: 10.3390/antibiotics9110733.
18. De Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 1;5(5):CD008268. doi: 10.1002/14651858.CD008268.pub3.
19. Selected epidemics & emerging pathogens - respiratory illnesses - an overview. *Dis Mon.* 2017 Sep;63(9):246-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.03.016.
20. Kumar V. Influenza in children. *Indian J Pediatr.* 2017 Feb;84(2):139-43. doi: 10.1007/s12098-016-2232-x.
21. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011 Feb 9;12:4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4.
22. Chen T, Zhang R. Symptoms seem to be mild in children infected with avian influenza A (H5N6) and other subtypes. *J Infect.* 2015 Dec;71(6):702-3. doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.004.
23. Rouse BT. Virus-induced immunopathology. *Adv Virus Res.* 1996;47:353-76. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60739-3.
24. Cline TD, Beck D, Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: balancing protection and pathogenesis. *J Gen Virol.* 2017 Oct;98(10):2401-2412. doi: 10.1099/jgv.0.000922.
25. Ivanova LA, Horbatiuk IB, Horbatiuk IrB. Kliniko-paraklinichni markery aktyvnosti zapal'noho protsesu pry hostrykh tonzylofarynhitakh u ditey. *Suchas. pediatriya. Ukrayina* [Clinical and



- paraclinical markers of the activity of the inflammatory process in acute tonsillopharyngitis in children. *Modern pediatrics. Ukraine* 2021;(2):8-12. (in Ukrainian)
26. Hevkalyuk NO. Leykohrama yak pokaznyk reaktyvnosti orhanizmu ditey, khvorykh na hostri respiratorni virusni infektsiyi. *Akt. pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi. [Leukogram as an indicator of reactivity of the body of children with acute respiratory viral infections. Act. issues of pediatrics, obstetrics and gynecology]*. 2013;(1):22-5. ( in Ukrainian)
  27. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009 Sep;168(9):1117-24. doi: 10.1007/s00431-008-0899-3.
  28. Di Muzio I, D'Angelo DM, Di Battista C, Lapergola G, Zenobi I, Marzetti V, et al. Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39(6):1103-07. doi: 10.1007/s10096-020-03821-y.
  29. Tymoshenko SM. Mekhanizm rozvytku metabolichnykh zmin pry infektsiynykh zakhvoryuvannyakh. V: *Ekolohiya ta medytsyna: materialy mizhnar. nauk.-prakt. konf: CH. 1. Metabolichni rozlady naselennya Ukrayiny: vplyv ekolohichnykh ta stresovykh faktoriv; 2021 Berez 18-19, m. Kyiv. Kyiv: Tsentr uchbovoyi literatury [Mechanism of development of metabolic changes in infectious diseases. In: Ecology and medicine: materials of the international. science and practice conference: Part 1. Metabolic disorders of the population of Ukraine: influence of environmental and stress factors; 2021 March 18-19, Kyiv. Kyiv: Center for Educational Literature]; 2021. c.18-25. ( in Ukrainian).*
  30. Man WH, De Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017 May;15(5):259-70. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
  31. Sato S, Kiyono H. The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol*. 2012 Jun;2(3):225-32. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.009.
  32. Zayko MN, Byts' YuV, Kryshtal' MV. *Patofiziolohiya: pidruch. 6-e vyd., pererobl. i dopov [Pathophysiology: tutorial. 6th ed., revised. and added Kyiv: Medicine]. Kyiv: Medytsyna; 2017.735s in Ukrainian*
  33. Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, Zewail AA, Shams Eldin M. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 19;101(33):e30108. doi: 10.1097/MD.00000000000030108.
  34. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C-an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760.
  35. Sun M, Yan Z, Sun R, Tian W, Yi W, Zhang J. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res*. 2022 May 15;14(5):3533-8.
  36. Edwards G, Newbould L, Nesbitt C, Rogers M, Morris RL, Hay AD, et al. Predicting poor outcomes in children aged 1-12 with respiratory tract infections: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Apr 19;16(4):e0249533. doi: 10.1371/journal.pone.0249533.
  37. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

Отримано 15.03.2024 р.



УДК 378:61:004.946

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).45-49](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).45-49)

# ВПРОВАДЖЕННЯ ВІРТУАЛЬНОЇ РЕАЛЬНОСТІ В МЕДИЧНУ ОСВІТУ: ВПЛИВ НА НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС І ПІДГОТОВКУ СТУДЕНТІВ

*Краснова А. А., Дербак М. А., Сіткар А. Д.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* У сучасному світі, де медицина постійно розвивається та набуває нових форм і технологій, підготовка медичних спеціалістів стає все більш складною та потребує впровадження інноваційних методів навчання. Однією з таких інновацій є використання віртуальної реальності (VR) в медичній освіті.

*Мета дослідження.* Проаналізувати вплив віртуальної реальності на навчальний процес і підготовку студентів у вищих медичних університетах за даними літератури.

*Матеріали та методи.* Опрацювання літературних джерел по висвітленню поняття «віртуальна реальність» у навчальному процесі; систематизація переваг та недоліків застосування VR в медичній освіті; визначення ступеню впливу VR на навчальний процес і підготовку студентів.

*Результати досліджень.* У результаті проведеного аналізу літератури отримано дані про переваги та недоліки використання VR в медичній освіті, розкрито вплив VR на навчальний процес студентів-медиків. Встановлено, що використання технологій доповненої та віртуальної реальності дають змогу опановувати елементарні хірургічні маніпуляції лікарям з різною спеціалізацією, що є надзвичайно важливо, адже, як приклад, майбутні сімейні лікарні не проходять професійну хірургічну практику. Використання VR дозволяє візуалізувати всю складність ділянки, яку потрібно оперувати та надає можливість повторити процес стільки разів, скільки потрібно, що неможливо провести в реальних умовах. Накопичений досвід дозволяє стверджувати, що симулятори VR повинні мати стандарти якості, щоб бути придатними для цілей медичної освіти. Однак, навіть якщо ці стандарти будуть дотримані, ефективність такого способу навчання, як і класичних методик викладання, в першу чергу залежить від мотивації студентів.

*Висновки.* Використання VR в медичній освіті має великий потенціал для поліпшення навчального процесу й підготовки студентів. Вона забезпечує імерсивний досвід, який дозволяє студентам відчувати себе в реальному клінічному середовищі. Віртуальна анатомія, фізіологія й практичні навички стають доступними для набуття й удосконалення без реальних клінічних ризиків. Студенти краще розуміють і запам'ятовують матеріал, напружують вміння приймати правильні рішення.

**Ключові слова:** віртуальна реальність, інноваційні методи навчання, інтерактивні технології, медична освіта, навчальний процес, навчання з зануренням.

## **Implementation of virtual reality in medical education: influence on the educational process and training of students**

*Krasnova A.A., Derbak M.A., Sitkar A.D.*

**Abstract.** *Introduction.* In the modern world, where medicine is constantly developing and acquiring new forms and technologies, the training of medical specialists is becoming more and more complex and requires the introduction of innovative teaching methods. One such innovation is the use of virtual reality (VR) in medical education.

*Aim.* To analyze the impact of virtual reality on the educational process and training of students in higher medical universities according to the literature.

*Materials and methods.* Analysis of literary sources on the study of the concept of “virtual reality” in the educational process; systematization of advantages and disadvantages of using VR in medical education; determination of the degree of influence of VR on the educational process and training of students.

*Results.* As a result of the literature analysis, data were obtained on the advantages and disadvantages of using VR in medical education, and the impact of VR on the educational process of medical students was revealed. It has been established that the use of augmented and virtual reality technologies allows doctors with different specializations to master basic surgical manipulations, which is extremely important, because, as an example, future family hospitals do not undergo professional surgical practice. The use of VR allows you to visualize the



complexity of the area to be operated on and allows you to repeat the process as many times as you need, which is impossible to do in real conditions. Accumulated experience suggests that VR simulators must have quality standards to be suitable for medical education purposes. However, even if these standards are met, the effectiveness of this method of learning, like classical teaching methods, primarily depends on the motivation of students.

*Conclusions.* The use of VR in medical education has great potential for improving the educational process and training students. It provides an immersive experience that allows students to feel like they are in a real clinical environment. Virtual anatomy, physiology and practical skills become available to acquire and improve without real clinical risks. Students understand and remember the material better, develop the ability to make the right decisions.

**Key words:** virtual reality, innovative studying methods, interactive technologies, medical education, educational process, immersive learning.

### **Вступ**

Медична освіта є однією з найважливіших сфер навчання, оскільки від неї залежить якість і безпека майбутнього медичного обслуговування пацієнтів. Розвиток технологій і наукових досягнень в медицині ставить перед сучасними студентами медичних ВУЗів завдання обов'язкового оволодіння новими навичками й знаннями. Одним із варіантів вдосконалення медичної освіти й підготовки студентів є використання інноваційних технологій. Віртуальна реальність (VR) – інноваційна технологія, що поступово впроваджується в медичну освіту та практику і відкриває нові можливості для покращення навчальних процесів і підготовки студентів.

### **Мета дослідження**

Проаналізувати вплив віртуальної реальності на навчальний процес і підготовку студентів у вищих медичних університетах за даними літератури.

### **Матеріали та методи**

Опрацювання літературних джерел по висвітленню поняття «віртуальна реальність» у навчальному процесі; систематизація переваг та недоліків застосування VR в медичній освіті; визначення ступеню впливу VR на навчальний процес і підготовку студентів. Об'єктом вивчення являється навчальний процес у медичних закладах освіти, в межах якого застосовується VR. Предмет дослідження – теоретичні й практичні аспекти використання VR в медичних закладах освіти.

### **Результати досліджень**

Сьогодні впровадження нових технологій в процес навчання є невід'ємною частиною стратегії підвищення якості будь якої освіти. В сучасних закладах вищої освіти переважно використовуються традиційні підходи до навчання, які передбачають викладання мате-

ріалу, його опрацювання студентами й оцінку їхніх знань. У практичних галузях особливо важливим є вдосконалення навичок за допомогою практики, роботи з методиками й здобуття відповідного досвіду. Наприклад, в медичній освіті важливі практичні заняття й стажування, оскільки якість їхнього проведення і їхня кількість суттєво впливають на кваліфікацію майбутніх фахівців. Для ефективного викладання базових медичних дисциплін, як от «Анатомія людини», «Фізіологія» й «Патофізіологія», необхідна пряма демонстрація людського матеріалу. Навіть наявність найкращих підручників, посібників і навчальних відеоматеріалів не гарантує оптимального засвоєння знань [1].

Автори Кудря та ін. (2020) вважають, що віртуальна реальність – це технологічно створена імітація реального середовища, яка дає користувачам відчуття присутності в ній. Вона може містити 3D-зображення, звук, імітувати відчуття дотику та інші сенсорні враження, що дозволяють взаємодіяти з цим віртуальним світом. VR використовується в різних галузях, включно з розвагами, освітою, медициною, наукою й багатьма іншими, і має на меті створення імерсивного досвіду [2].

На думку Ковальчук (2023), віртуальна реальність – це використання програмного забезпечення для створення імерсивного середовища. На відміну від звичайних інтерфейсів з екранами, у VR візуалізація здійснюється за допомогою спеціального дисплею у формі шолому (HMD) і спеціальних сенсорів (маніпулятори, рукавиці, стилуси), які дозволяють користувачу взаємодіяти з оточенням, віртуальними персонажами й об'єктами, наче б вони були реальними.

Накопичений досвід дозволяє стверджувати, що симулятори VR повинні мати стандарти якості, щоб бути придатними для цілей медичної освіти. Однак, навіть якщо ці стандарти будуть дотримані, ефективність



такого способу навчання, як і класичних методик викладання в першу чергу залежить від мотивації студентів. Використання новітніх і незвичних (але одночасно надсучасних) технологій, можливість попрацювати в цифровому просторі також можуть слугувати додатковим стимулом мотивації студентів при набутті цифрових компетентностей. Існує ряд опублікованих досліджень, які намагаються перевірити тренажери віртуальної та доповненої реальності в конкретних навчальних закладах (що стосуються різних галузей медицини та етапів навчання) з метою вивчення їх обґрунтованості, перенесення отриманих навичок у реальні ситуації, криві здатності навчатися та період утримання навичок [3–8]. Показано, що VR є адекватним для засвоєння практичних навичок з лапароскопічної хірургії, нейрохірургії, вивчення методів катетеризації та ендоскопічних процедур [9].

Використання технологій доповненої та віртуальної реальності дають змогу опанувати елементарні хірургічні маніпуляції лікарям з різною спеціалізацією, що є надзвичайно важливо, адже, як приклад, майбутні сімейні лікарні не проходять професійну хірургічну практику. В той же час, студенти, які бажають в подальшому обирати спеціальності, в основі яких лежать маніпуляції (оперативні втручання, проведення обстежень – коло-

носкопія, гінекологічне обстеження тощо), за допомогою симуляцій швидше навчаються та вдосконалюють свої навички, знижуючи ризики ускладнень пов'язані з недосвідченістю лікаря-інтерна. Використання VR дозволяє візуалізувати всю складність ділянки, яку потрібно оперувати та надає можливість повторити процес стільки разів, скільки потрібно, що неможливо провести в реальних умовах [10]. В дослідженні Seymour та ін. за участі 16 лікарів-хірургів було показано, що лікарі, які проходили навчання з використанням методик VR, виконують операції на 29% швидше, ніж ті, хто використовували традиційні методи [11]. Отже, сучасні навчальні технології можуть запропонувати безпечну, ефективну та вигідну навчальну програму саме завдяки впровадженню віртуальної і доповненої реальності [12, 13]. VR – це використання програмного забезпечення для створення симуляції оточення. На відміну від традиційних користувальницьких інтерфейсів з екранами, візуалізація у VR здійснюється за допомогою спеціального дисплея у формі шолома (HMD) та певних датчиків (маніпулятори, рукавиці, стилуси), які дозволяють користувачу взаємодіяти з оточенням і віртуальними персонажами та об'єктами як із реальними [14]. В таблиці 1 перелічено переваги й недоліки використання віртуальної реальності в медичній освіті.

Таблиця 1

**Переваги й недоліки використання віртуальної реальності в медичній освіті**

№	Переваги	Недоліки
1	Отримання імерсивного досвіду. VR надає студентам-медикам можливість імерсивно взаємодіяти з віртуальними середовищами, які імітують різні клінічні сценарії. Такий досвід сприяє глибокому засвоєнню матеріалу й формує практичні навички.	Вартість обладнання. Для впровадження, створення й використання VR-середовищ потрібне спеціалізоване обладнання, яке може бути досить витратним, що знижує його доступність для багатьох навчальних закладів.
2	Поширення доступу. За допомогою VR студенти можуть навчатися віддалено, використовуючи віртуальний доступ до клінічних ситуацій.	Підготовка викладачів. Викладачам необхідно навчатися використовувати VR-технології й розробляти відповідні навчальні матеріали, що суттєво ускладнить освітній процес.
3	Безпека. VR дозволяє створити серйозні клінічні сценарії без реальної загрози для пацієнтів. Студенти можуть вправлятися без ризику помилитися й завдати шкоди пацієнтам.	Потреба контенту. Розробка високоякісного VR-контенту може бути витратною з огляду на час і ресурси, які потрібні для цього.
4	Інтерактивність. Студенти мають змогу взаємодіяти з віртуальними пацієнтами, виконувати процедури й спостерігати за реакцією. Інтерактивність розвиває практичні навички й уміння розв'язувати клінічні ситуації.	Деякі користувачі під час користування VR можуть відчувати дискомфорт, головний біль або запаморочення.



Продовження табл. 1

5	Мультидисциплінарність. VR може об'єднувати студентів з різних медичних спеціальностей для спільного навчання й співпраці над клінічними сценаріями.	Обмеженість фізичної взаємодії. У віртуальному середовищі фізичний контакт обмежений, що здатне спричинити проблеми вивчення деяких медичних процедур, де фізичний контакт є важливим.
6	Ефективність. Дослідження показують, що використання VR в медичній освіті підвищує рівень засвоєння матеріалу й покращує підготовку студентів.	Залежність від технології. Викладання з використанням VR-технологій може ускладнюватися технічними проблемами, поломками обладнання чи відсутністю стабільного інтернет-з'єднання.
7	Можливості відновлення. VR дозволяє студентам удосконалювати виконання процедур без обмежень часу й кількості повторень.	Етичні питання. Використання VR у медичній освіті може зіштовхнутися з етичними питаннями, особливо в контексті імітації клінічних сценаріїв з пацієнтами.
8	Збільшення мотивації. Ігровий аспект VR збільшить мотивацію студентів до навчання й практичних вправ.	Необхідність постійного оновлення. Технології VR швидко розвиваються, а тому навчальні програми й обладнання потребуватимуть постійного оновлення.

*Примітка: джерело – власна розробка авторів на основі аналізу (Pottle та ін. 2019; Аветіков та ін. 2019; Камінський та ін. 2023; Ковальчук та ін. 2020) [1, 13, 15, 16].*

Отже, можна стверджувати, що використання технологій VR у медичній освіті підвищує мотивацію й покращує цифрові навички учасників освітнього процесу, поєднує теоретичні й практичні знання, розширює методологічні можливості викладачів, знімає етичні обмеження в дослідженнях, оптимізує навчальний процес і зменшує витрати на матеріальне забезпечення в довгостроковій перспективі.

### Висновки

Використання віртуальної реальності в медичній освіті має великий потенціал для поліпшення навчального процесу й підготовки студентів. Вона забезпечує імерсивний до-

свід, який дозволяє студентам відчувати себе в реальному клінічному середовищі. Віртуальна анатомія, фізіологія й практичні навички стають доступними для набуття й удосконалення без реальних клінічних ризиків. Студенти краще розуміють і запам'ятовують матеріал, напрацьовують вміння приймати правильні рішення. Незважаючи на багато переваг, використання VR вимагає великих інвестицій в обладнання й розробку віртуальних середовищ. Загалом впровадження віртуальних технологій у медичну освіту відкриває нові можливості для покращення навчального процесу й підготовки кваліфікованих медичних фахівців, які готові до реальної клінічної практики й викликів медичного сектора.

### REFERENCES

1. Kovalchuk OI, Bondarenko MP, Okhrey AG, Prybytko IY, Reshetnyk EM. Features of using immersive technologies (virtual and augmented reality) in medical education and practice. *Morphologia*. 2020;14(3):158-64. DOI: 10.26641/1997-9665.2020.3.158-164
2. Kudria IP, Kulishov SK, Tretiak NH. Symuliatyini tekhnolohii v suchasnomu osvitnomu protsesi pidhotovky maibutnikh likariv [Simulation technologies in the modern training process of future physicians]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020;2(156):198-201. [in Ukrainian] DOI: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-198-201
3. Barsom EZ, Graafland M, Schijven MP. Systematic review on the effectiveness of augmented reality applications in medical training. *Surgical endoscopy*. 2016 Oct;30:4174-83. DOI: 10.1007/s00464-016-4800-6
4. Alaraj A, Charbel FT, Birk D, Tobin M, Luciano C, Banerjee PP, Rizzi S, Sorenson J, Foley K, Slavin K, Roitberg B. Role of cranial and spinal virtual and augmented reality simulation using immersive touch modules in neurosurgical training. *Neurosurgery*. 2013 Jan 1;72:A115-23. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182753093



5. Pelargos PE, Nagasawa DT, Lagman C, Tenn S, Demos JV, Lee SJ, Bui TT, Barnette NE, Bhatt NS, Ung N, Bari A. Utilizing virtual and augmented reality for educational and clinical enhancements in neurosurgery. *Journal of clinical neuroscience*. 2017 Jan 1;35:1-4. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.09.002
6. Shuhaiber JH. Augmented reality in surgery. *Archives of surgery*. 2004 Feb 1;139(2):170-4. DOI: 10.1001/archsurg.139.2.170
7. Zhu E, Hadadgar A, Masiello I, Zary N. Augmented reality in healthcare education: an integrative review. *PeerJ*. 2014 Jul 8;2:e469. DOI: 10.7717/peerj.469
8. Kuehn BM. Virtual and augmented reality put a twist on medical education. *Jama*. 2018 Feb 27;319(8):756-8. DOI: 10.1001/jama.2017.20800
9. Falah J, Khan S, Alfalah T, Alfalah SF, Chan W, Harrison DK, Charissis V. Virtual Reality medical training system for anatomy education. In 2014 Science and information conference 2014 Aug 27 (pp. 752-758). IEEE. DOI: 10.1109/SAI.2014.6918271
10. Izard SG, Juanes JA, García Peñalvo FJ, Estella JM, Ledesma MJ, Ruisoto P. Virtual reality as an educational and training tool for medicine. *Journal of medical systems*. 2018 Mar;42:1-5. DOI: 10.1007/s10916-018-0900-2
11. Seymour NE, Gallagher AG, Roman SA, O'Brien MK, Bansal VK, Andersen DK, Satava RM. Virtual reality training improves operating room performance: results of a randomized, double-blinded study. *Annals of surgery*. 2002 Oct 1;236(4):458-64. DOI: 10.1097/00000658-200210000-00008
12. Herron J. Augmented reality in medical education and training. *Journal of Electronic Resources in Medical Libraries*. 2016 Apr 2;13(2):51-5. DOI: 10.1080/15424065.2016.1175987
13. Pottle J. Virtual reality and the transformation of medical education. *Future healthcare journal*. 2019 Oct;6(3):181. DOI: 10.7861/fhj.2019-0036
14. Hamacher A, Kim SJ, Cho ST, Pardeshi S, Lee SH, Eun SJ, Whangbo TK. Application of virtual, augmented, and mixed reality to urology. *International neurourology journal*. 2016 Sep;20(3):172. DOI: 10.5213/inj.1632714.357
15. Avetikov DS, Yatsenko IV, Lokes KP. Suchasni systemy virtualnoi realnosti v kompleksnii pidhotovtsi likariv-stomatolohiv [Modern systems of virtual reality in the comprehensive training of dentists]. Aktualni problemy suchasnoi vyshchoi medychnoi osvity v Ukraini: materialy navch.-nauk. konf. z mizhnar. uchastiu, m. Poltava, 21 bereznia 2019 r. Poltava. 2019;5-6. [in Ukrainian] URL: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/9856>
16. Kaminskyi VV, Kovalenko VV, Muntian LIa, Kiriienko TV. Innovatsii v ukrainskii vyshchii medychnii osviti: priorytetni napriamy, prohnoz maibuttia [Innovations in Ukrainian higher medical education: priority directions, future forecast]. *Academic Visions*. 2023 May 19(19). [in Ukrainian] DOI: 10.5281/zenodo.7920287

Отримано 18.03.2024 р.



УДК 616.155.194+616-008.82:546.72+613.2]-036-074-085 DOI:  
[https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).50-56](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).50-56)

# ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ: ОСНОВНІ ЛАНКИ РОЗВИТКУ, МЕТОДИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ (огляд літератури)

*Машура Г. Ю., Дербак М. А., Блецкан М. М., Машура В. В., Устич О. В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є однією з найпоширеніших форм анемії у світі. Залізодефіцитні стани трапляються принаймні вдвічі частіше, тому важливим є вчасна діагностика залізодефіцитних станів, особливо у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, хронічними хворобами нирок та печінки.

*Мета дослідження.* Проаналізувати основні причини та ланки розвитку залізодефіцитної анемії, методи ранньої діагностики залізодефіцитних станів та визначити основні шляхи їх корекції.

*Матеріали і методи.* Проведено аналіз літературних джерел, присвячених питанню залізодефіцитної анемії, проаналізовано основні причини та ланки розвитку залізодефіцитної анемії, сучасні методи діагностики залізодефіцитних станів та ЗДА та шляхи їх корекції.

*Результати досліджень.* Раннє виявлення латентного залізодефіциту сприяє вчасній корекції дефіциту заліза та профілактиці розвитку залізодефіцитної анемії. На практиці для підтвердження дефіциту заліза в організмі частіше орієнтуються на показники загального аналізу крові: рівень гемоглобіну, гематокрит, кількість еритроцитів. Але ці показники не однозначні при різних фазах перебігу ЗДА. Для визначення залізодефіцитних станів ці показники не матимуть діагностичного значення, оскільки знаходяться в межах референтних значень. Так, середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті (МСН), середній об'єм еритроцита (МСV) та абсолютний вміст еритроцитів (RBC) мають тенденцію до зниження при ЗДА, але на передлатентній фазі дефіциту заліза можуть залишатися на нижній межі референтних значень або мати незначне зменшення. При подальшому прогресуванні дефіциту заліза відбувається значне зниження рівня тканинного заліза у вигляді сироваткового феритину при ще нормальному рівні гемоглобіну з МСН у крові, але на нижньому діапазоні референтних значень. На сьогодні головним критерієм зменшення тканинних запасів заліза є рівень сироваткового феритину. Визначення рівня феритину дозволяє виявити залізо-дефіцит у прелатентній (виснаження запасів заліза в кістковому мозку та печінці, клінічні симптоми відсутні) чи латентній (дефіцит заліза в тканинних депо, клінічно проявляється у вигляді зниження апетиту, підвищеної стомлюваності, підвищеної схильності до інфекцій, спотворення смаку, відзначаються сухість і пощипування язика) стадії. Лікування залізодефіцитної анемії повинно включати такі основні напрямки як встановлення причини і її ліквідація, поповнення запасів заліза та профілактика рецидивів ЗДА

*Висновки.* Найпоширеніших причин дефіциту заліза включають неправильне харчування, хронічні крововтрати а також ряд важливих шлунково-кишкових патологій через порушення всмоктування заліза. На сучасному етапі важливе місце займає рання діагностика недостатності заліза в організмі, що здійснюється за рахунок визначення феритину – найбільш чутливого лабораторного показника, що відображає істинний дефіцит заліза в організмі. Лікування залізодефіцитної анемії за допомогою раціонального харчування та комплексу залізодефіцитних препаратів сприяє запобіганню розвитку ускладнень та прогресування захворювання.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, залізодефіцитні стани, залізо, феритин, діагностика, лікування, харчовий раціон, препарати заліза.

**Iron deficiency anemia: main stages of development, methods of early diagnosis and corrections**

*Mashura H.Y., Derbak M.A., Bletskan M.M., Mashura V.V., Ustych O.V.*

**Abstract.** *Introduction.* Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common forms of anemia in the world. Iron deficiency conditions are at least twice as common, so timely diagnosis of iron deficiency conditions is important, especially in patients with chronic inflammatory diseases, chronic kidney and liver disease.



*The aim.* Analyze the main causes and links in the development of iron deficiency anemia, methods of early diagnosis of iron deficiency conditions and identify the main ways to correct them.

*Materials and methods.* The author analyzes the literature on iron deficiency anemia, analyzes the main causes and links in the development of iron deficiency anemia, modern methods of diagnosing iron deficiency states and iron deficiency disorders and ways to correct them.

*The results.* Early detection of latent iron deficiency contributes to timely correction of iron deficiency and prevention of iron deficiency anemia. In practice, to confirm iron deficiency in the body, one is more often guided by the indicators of a complete blood count: hemoglobin level, hematocrit, red blood cell count. However, these indicators are not unambiguous in different phases of the course of iron deficiency. For determining iron deficiency states, these indicators will not have a diagnostic value, as they are within the range of reference values. Thus, the average hemoglobin content in a single erythrocyte (MCH), mean corpuscular volume (MCV), and absolute red blood cell count (RBC) tend to decrease in the case of iron deficiency, but in the prelatent phase of iron deficiency they may remain at the lower limit of reference values or have a slight decrease. With further progression of iron deficiency, there is a significant decrease in the level of tissue iron in the form of serum ferritin, with still normal hemoglobin levels with MCH in the blood, but at the lower range of reference values. Today, the main criterion for reducing tissue iron stores is the level of serum ferritin. Determining the level of ferritin allows you to detect iron deficiency in the prelatent (depletion of iron stores in the bone marrow and liver, no clinical symptoms) or latent (iron deficiency in tissue depots, clinically manifested as a decrease in appetite, increased fatigue, increased susceptibility to infections, distortion of taste, dryness and tingling of the tongue) stage. The treatment of iron deficiency anemia should include the following main areas: establishing the cause and its elimination, replenishing iron stores and preventing relapses of iron deficiency anemia.

*Conclusions.* The most common causes of iron deficiency include malnutrition, chronic blood loss, and a number of important gastrointestinal pathologies due to impaired iron absorption. At the present stage, early diagnosis of iron deficiency in the body is important, which is carried out by determining ferritin, the most sensitive laboratory indicator that reflects the true iron deficiency in the body. The treatment of iron deficiency anemia with the help of a rational diet and a complex of iron deficiency drugs helps prevent the development of complications and progression of the disease.

**Key words:** iron deficiency anemia; iron deficiency, iron; ferritin, diagnosis; treatment, nutrition, iron preparation.

### **Вступ**

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є однією з найпоширеніших форм анемії у світі, особливо серед жінок та дітей. Це захворювання виникає внаслідок недостатності заліза в організмі, що призводить до порушення синтезу гемоглобіну та розвитку анемії. В економічно розвинутих країнах від 4,3% до 20% населення залежно від віку та статі страждають на ЗДА [1], наразі хвороба вражає 1,2 мільярда людей. Дефіцит заліза без анемії трапляється принаймні вдвічі частіше [2]. Її, як правило, можна діагностувати за допомогою аналізу крові та вилікувати за допомогою замісної терапії залізом (ЗЗТ) із використанням пероральних або парентеральних форм препарату.

Водночас залізодефіцит розглядається як стан, при якому рівень заліза є недостатнім для покриття потреб організму і може протікати без анемії, тому важливим є вчасна діагностика залізодефіцитних станів. Залізодефіцитні стани пов'язані з симптомами, такими як слабкість, зниження працездатності та зменшення толерантності до фізичних навантажень незалежно від типових змін морфології еритроцитів, зменшення кількості гемоглобіну та еритроцитів, тому їх важко розпіз-

нати у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями, хронічними хворобами нирок та печінки [3].

### **Мета дослідження**

Провести аналіз літературних джерел із питань вивчення основних причин та ланок розвитку залізодефіцитної анемії, методи ранньої діагностики залізодефіцитних станів та визначення основних шляхів їх корекції.

### **Матеріали та методи**

Проведено аналіз літературних джерел, присвячених питанню залізодефіцитної анемії, проаналізовано основні причини та ланки розвитку залізодефіцитної анемії, сучасні методи діагностики залізодефіцитних станів та ЗДА та шляхи їх корекції. Пошук інформації відбувся в англомовних базах: PubMed, Jnmjournal, Oxford academic.

### **Результати досліджень**

Аналізуючи доступні джерела літератури, отримано дані про те, що залізо, як і більшість мікроелементів, не синтезується в людському організмі, тому для підтримання достатньої кількості для життєвих потреб людини, необ-



хідно забезпечити постійне його надходження з продуктами харчування. До найпоширеніших причин дефіциту заліза відносять неправильне харчування, хронічні крововтрати, а також ряд важливих шлунково-кишкових патологій, що ведуть до порушення всмоктування заліза [4]. Добова потреба у залізі залежить від віку, маси тіла та фізіологічного стану людини. Згідно з міжнародними рекомендаціями, добова потреба заліза для дітей до року становить близько 11 мг/добу, для дітей дошкільного віку – 7–10 мг/добу, для підлітків і дорослих – 14–18 мг/добу [5]. В організмі дорослих міститься близько 3–5 г (або 35–60 мг/кг маси тіла) елементарного заліза. Приблизно 80% функціонального заліза входить до складу гемоглобіну. Решту функціонального заліза містять міоглобін, ензими (каталаза, цитохромоксидаза), еритроцити та кістковий мозок. Основним білком крові, який зв'язується із залізом і транспортує його по всьому організму до місця депонування та використання є трансферин [6]. Депонування заліза здійснюється феритином – білком, який переважно міститься в макрофагах кісткового мозку, печінці і селезінці. Основну заліздепонувальну функцію виконує феритин печінки [7]. Процеси всмоктування, рециркуляції та зберігання запасів заліза регулюються специфічним гормоном гепсидином, що продукується клітинами печінки. Гепсидин регулює позаклітинну концентрацію заліза. Механізм дії гепсидину полягає у блокаді функції феропортину (транспортний білок, який сприяє всмоктуванню іонів заліза з кишківника, поступлення з макрофагів та гепатоцитів в кров) [8]. За фізіологічних умов продукування гепсидину клітинами печінки регулюється рівнем заліза у крові та ступенем оксигенації тканини печінки. Підвищення концентрації заліза у крові супроводжується зростанням продукування гепсидину, а зниження концентрації даного мікроелементу в крові пригнічує функцію гепсидину, сприяє підвищенню функції феропортину, активацію всмоктування та рециркуляції, що призводить до підвищення рівнів заліза у крові [9]. Внаслідок цього підтримується фізіологічний баланс між рівнем заліза в крові та депо. Наявність запальних процесів в слизовій оболонці кишківника буде порушувати всмоктування заліза, оскільки абсорбція гемового та негемового заліза відбувається ентероцитами ворсинок дванадцятипалої кишки та прокси-

мальної частини порожньої кишки [4]. Для забезпечення всмоктування заліза у кишківнику необхідне збалансоване харчування з обмеженням в харчовому раціоні речовин, які блокують його всмоктування та наявність тих, які сприяють його абсорбції. Зокрема, присутність у раціоні аскорбінової, яблучної, лимонної кислот сприяють підвищенню біодоступності негемового заліза [9]. Аскорбінова кислота утворює сполуки заліза, добре розчинні в кислому середовищі шлунка та лужному середовищі тонкої кишки. Необхідно враховувати, що злаки та бобові містять фітати та поліфеноли, що пригнічують біодоступність заліза. Так само негативно на всмоктування заліза впливають таніни – група фенольних сполук рослинного походження, що містять велику кількість гідроксильних груп. Вони входять до складу коренів, листя, кори, деревини, плодів, насіння та інших частин рослин. Дубильні речовини надають характерного аромату та терпко-в'язучого смаку деяким продуктам харчування. Велика кількість танінів містяться в шкірці ягід винограду, хурмі, айві, чорницях. З рослин таніни містяться у великій кількості в чорному чаї, корі дуба. Кальцій також знижує біодоступність як негемового, так і гемового заліза. Таким чином, для ефективного процесу всмоктування заліза з дванадцятипалої та початкової частини порожньої кишки необхідні достатня кількість заліза в просвіті кишечника, відсутність запалення слизової оболонки кишечника, наявність речовин, що сприяють абсорбції заліза та обмеження в раціоні речовин, що блокують всмоктування даного мікроелементу [10, 11].

Раннє виявлення латентного залізодефіциту сприяє вчасній корекції дефіциту заліза та профілактиці розвитку залізодефіцитної анемії [12]. На практиці для підтвердження дефіциту заліза в організмі частіше орієнтуються на показники загального аналізу крові: рівень гемоглобіну, гематокрит, кількість еритроцитів. Але ці показники не однозначні при різних фазах перебігу ЗДА. Для визначення ЛДЗ ці показники не матимуть діагностичного значення, оскільки знаходяться в межах референтних значень. Так, середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті (МСН), середній об'єм еритроцита (МСV) та абсолютний вміст еритроцитів (RBC) мають тенденцію до зниження при ЗДА, але на передлатентній фазі дефіциту заліза можуть залишатися на нижній межі референтних зна-



чень або мати незначне зменшення [1, 13, 14]. При подальшому прогресуванні дефіциту заліза відбувається значне зниження рівня тканинного заліза у вигляді сироваткового феритину при ще нормальному рівні гемоглобіну з МСН у крові, але на нижньому діапазоні референтних значень. На сьогодні головним критерієм зменшення тканинних запасів заліза є рівень сироваткового феритину нижче 10–12 мкг/л [9].

Водночас рівень феритину, який знаходиться на вищих межах норми або підвищений при інших показниках анемії, може траплятися у пацієнтів із запальними захворюваннями, оскільки феритин є білком гострої фази. Тому для виключення запального процесу як причини підвищення феритину рекомендовано визначати й інші маркери гострої фази запалення – С-реактивний білок та альфа-1-глікопротеїн [3]. За наявності підтвердженого запального процесу рекомендовано використовувати інші нормативні значення феритину для діагностики дефіциту заліза:

- запальний процес кишечника <100 мкг/л,
- хронічна хвороба нирок <500 мкг/л + насиченість трансферину <30%,
- хронічна серцева недостатність <100 мкг/л або <100–299 мкг/л + насиченість трансферину <20% [6].

Для повної оцінки статусу заліза в організмі використовують також визначення рівня протопорфірину еритроцитів, загальну залізов'язуючу властивість сироватки крові, трансферин сироватки крові. Однак не завжди ці тести є патогномонічними для ЗДА. Слід зазначити, що немає абсолютно чітко визначеного алгоритму діагностики ЗДС.

Рекомендується в якості верифікаційних критеріїв ЗДА використовувати три основні показники:

- 1) зниження вмісту феритину сироватки крові менше 12 мкг/л,
- 2) підвищення рівня розчинного трансферинового рецептора (sTfR) вище 7 мг/л,
- 3) зниження рівня гемоглобіну нижче вікової норми [15]:

Клінічна класифікація ЗДА включає в себе доклінічну стадію (прелатентний і латентний дефіцит заліза) та клінічну стадію. Визначення рівня феритину дозволяє виявити залізодефіцит в прелатентній (виснаження запасів заліза в кістковому мозку та печінці, клінічні симптоми відсутні) чи латентній (дефіцит за-

ліза в тканинних депо, клінічно проявляється у вигляді зниження апетиту, підвищеної стомлюваності, підвищеної схильності до інфекцій, спотворення смаку, відзначаються сухість і пощипування язика) стадії [16, 17].

Лікування залізодефіцитної анемії повинно включати такі основні напрямки: встановлення причини і її ліквідація; поповнення запасів заліза; профілактика рецидивів ЗДА [18, 19, 20, 21]. У харчовому раціоні рекомендують наступні продукти — язик яловичий, м'ясо кролика, індики, курятину, яловичину, білі гриби, гречану та вівсяну крупу, бобові, какао, шоколад, яйця, зелень, персики, абрикоси, родзинки, чорнослив, яблука, фруктові соки, мед, гематоген тощо [1]. При виборі харчового раціону хворим на ЗДА слід орієнтуватись не на загальний вміст заліза в продуктах, а на форму, в якій воно міститься (найбільша кількість гемового заліза міститься в м'ясних продуктах). При ЗДА можна включати до лікувального харчування питні мінеральні води, які містять залізо. До залізомістких мінеральних вод відносять такі, мінералізація залізом яких становить понад 20 мг/л («Буковинська» (Україна), де мінералізація становить 2,2–2,6 мг/л). Курортне лікування рекомендовано в спеціалізованому санаторії «Верховина» (Сойми, Закарпаття).

Усі пацієнти із ЗДА потребують лікування препаратами заліза (бажано – перорально), і у разі поганої переносимості його пероральних форм необхідно застосовувати парентеральні. При цьому необхідно враховувати такі моменти [18, 19, 20, 21]:

- ✓ Завжди при лікуванні хворих препаратами заліза треба звертати увагу на те, скільки двовалентного елементарного заліза міститься у конкретному препараті. Добова доза повинна становити 2–3 мг елементарного заліза на кг маси (100–300 мг); орієнтуватись необхідно на лікувальну добову дозу двовалентного заліза 100 мг, оскільки така доза двовалентного заліза на добу забезпечує повне насичення трансферину.
- ✓ Вибір разової та добової дози залізовмісного препарату залежить від ступеня вираженості ЗДА.
- ✓ У випадках малої ефективності феротерапії – додатково призначати антиоксиданти, наприклад, аскорбінову кислоту у дозі 500 мг 1 раз на добу одночасно з препаратом заліза (для запобігання надмір-



- ної активації реакцій ПОЛ, що приводить до пошкодження клітинних мембран) 3–4 тижні;
- ✓ Для усунення побічної дії препаратів заліза на шлунково-кишковий тракт (нудота, закреп чи діарея, біль в ділянці живота) завжди потрібно починати лікування з малих доз і поступово збільшувати до разової лікувальної дози. Для того, щоб зменшити ступінь прояву цих побічних реакцій, слід зменшити дозу препарату – наприклад, приймати таблетки 2–3 рази на тиждень. Також спостерігається менший ступінь прояву побічних реакцій у разі прийому препаратів на ніч або під час їди.
  - ✓ При збільшенні добової дози двовалентного заліза вище 300 мг слід пам'ятати, що існує дозозалежний ефект: чим більше доза, тим гірше всмоктування препарату. Організм у такий спосіб захищається від передозування і препарат заліза виводиться з калом.
  - ✓ Надлишкова добова доза двовалентного заліза, що вводиться в ін'єкціях викликає ускладнення – гемосидероз, флебіти, інфільтрати, алергію, пігментацію шкіри; при призначенні пероральних препаратів заліза гемосидероз не розвивається.
  - ✓ З пероральних препаратів заліза найбільша всмоктуваність у формі сульфату заліза; зазвичай терапевтична доза сульфату заліза становить 325 мг (65 мг елементарного заліза) 3 рази на добу перорально протягом 6 місяців. Розглядається можливість застосування гліцината заліза. Завдяки всмоктуванню хелату гліцинату заліза в незміненому виді відсутній контакт вільного заліза не тільки зі слизовою оболонкою шлунка, а й з харчовими інгібіторами абсорбції заліза (чаєм, молочними продуктами та ін.). Необхідно враховувати також, що вільна амінокислота гліцин з гліцината заліза також вступає в метаболічні процеси, що може давати додаткові переваги.
  - ✓ Після сульфату заліза по зменшенню всмоктуваності розташовуються глюконат заліза, карбонілу заліза. Мальтол заліза може застосовуватися у осіб із запальними захворюваннями кишечника, є альтернативою для пацієнтів, які не переносять прийому солей заліза та не ба-

жають отримувати парентеральне лікування.

- ✓ Покращують всмоктування заліза: аскорбінова, янтарна, лимонна, яблучна та винна кислоти, фруктоза, сорбіт, апельсиновий сік, амінокислоти (гістидин, лізин, цистеїн).
- ✓ Погіршують всмоктування заліза: таніни чаю, кава, антацидні препарати, ентеросорбенти, карбонати, оксалати, фосфати, молоко, рослинні волокна, висівки, жири, солі кальцію, фітати рослинних продуктів.

Залежно від механізму всмоктування всі препарати заліза ділять на 2 групи:

1. Іонні залізовмісні препарати (сольові полісахаридні сполуки заліза), серед них: монокомпонентні препарати заліза, комбіновані препарати, що містять додаткові компоненти (аскорбінову кислоту, фолієву кислоту, комплекси вітамінів, серин).

2. Неіонні сполуки, до яких відносяться препарати, представлені гідроксидполімальтозним комплексом тривалентного заліза.

Овочі та фрукти також можуть стати джерелами заліза та інших корисних поживних речовин. Наводимо приклади найбільш корисних овочів та фруктів для тих, хто страждає на залізодефіцитну анемію [10]:

1. Шпинат: один із найбільш відомих джерел заліза серед овочів. Він також містить велику кількість вітаміну С, який сприяє кращому всмоктуванню заліза в організмі.

2. Брокколи: також багатий залізом і вітаміном С. Продукт може бути включений до різноманітних страв та супів.

3. Квасоля: відмінне джерело заліза, особливо чорна квасоля. Вона також містить велику кількість білка та інших корисних поживних речовин.

4. Столовий буряк: містить не лише залізо, але й фолати, які є важливими для здоров'я крові. Він може бути використаний як у сирому вигляді, так і в приготуванні страв.

5. Яблука: є відмінним джерелом заліза, особливо якщо їх споживати зі шкіркою. Вони також містять пектин, який може покращити здоров'я кишечника.

6. Абрикоси: містять не лише залізо, але й велику кількість бета-каротину та вітаміну С, що робить їх корисними для підвищення рівня гемоглобіну.

7. Гранат: є ще одним фруктом, багатим на залізо та вітамін С. Він також містить



поліфеноли, які можуть підвищити рівень гемоглобіну.

8. Сушені фрукти: такі як ізюм, можуть бути відмінним джерелом заліза. Вони також містять велику кількість натуральних цукрів та вітамінів.

Загальною порадою є включення різноманітних овочів та фруктів у раціон харчування, а також споживання їх у сирому вигляді або приготуванні за мінімальним тепловим обробленням, щоб зберегти максимальну кількість поживних речовин. Варто також звертати увагу на раціональну комбінацію цих продуктів з іншими джерелами заліза та вітаміну С для максимального його всмок-

тування в організмі. Дослідження впливу на рівень заліза різних фіточаїв показало, що ефективним є ромашковий фіточай [18, 22].

### Висновки

На сучасному етапі важливе місце займає рання діагностика недостатності заліза в організмі, що здійснюється за рахунок визначення феритину – найчутливішого лабораторного показника, що відображає істинний дефіцит заліза в організмі. Лікування залізодефіцитної анемії за допомогою раціонального харчування та комплексу залізодефіцитних препаратів сприяє запобіганню розвитку ускладнень і прогресування захворювання.

### REFERENCES

1. Mandzii ZP. Korektsiia zalizodefitysnykh staniv u klinitsi vnutrishnikh zakhvoriuvan. [Correction of iron deficiency in the clinical picture of internal medicine]. Medytsyna nevidkladnykh staniv. [Emergency Medicine]. 2021;3; 64-70. [in Ukrainian]
2. Abdulrahman AN, Abdelrahman S, Shamim CA, Jecko TB. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. Clinical Medicine 2021 Vol. 21, No 2: 107–13 DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582
3. Kleber Y. Ferritin Iron deficiency in inflammatory conditions. Hematology. 2020. ASH Education Program: 478-486.
4. Snook J, Bhala N, Beales ILP et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut 2021;0:1–22. DOI:10.1136/gutjnl-2021-325210
5. Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/>
6. Kondratiuk VK. Zalizo ta zalizodefitysnyi stany: suchasnyi pohliad na problemu. [Iron and iron deficiency states: a modern view of the problem]. Reproduktyvne zdorov'ia zhinky. [Reproductive health of woman]. 2021;3; 12-15. [in Ukrainian]
7. Shcherbatiuk NIu. Ferytyn yak marker dyferentsiinoi diahnozyky anemii. [Ferritin as a marker of differential diagnostics of anemia: principles of diagnosis and therapy]. Dytiachyi likar. [Pediatrician]. 2021;1; 12-14. [in Ukrainian]
8. Huibers MHW, Calis JC, Allain TJ et al. A possible role for hepcidin in the detection of iron deficiency in severely anaemic HIV-infected patients in Malawi. PLoS One. 2020;15(2):e0218694.
9. Marushko YuV. Problemy zalizodefitysnykh staniv u pidlitkiv: diahnozyka, yakist zhyttia, likuvannia (Ohliad literatury). [Problems of iron deficiency in children and adolescents: diagnosis, quality of life, treatment (Literature review)]. Simeina medytsyna. Yevropeyski praktyky. [Family medicine. European practices]. 2023; 57-63. [in Ukrainian]
10. Kumar SB, Arnipalli SR, Mehta P, Carrau S, Ziouzenkova O. Iron Deficiency Anemia: Efficacy and Limitations of Nutritional and Comprehensive Mitigation Strategies. Nutrients 2022, 14, 2976. <https://doi.org/10.3390/nu14142976>
11. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. Haematologica. 2020;105(5):1232-1239.
12. Huibers MHW, Calis JC, Allain TJ et al. A possible role for hepcidin in the detection of iron deficiency in severely anaemic HIV-infected patients in Malawi. PLoS One. 2020;15(2):e0218694.
13. Kumar A, Sharma E, Marley A et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. BMJ Open Gastro 2022;9:e000759. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000759
14. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/> (accessed on 25 April 2022).
15. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>



16. Bilovol OM. Do pytannia shchodo zalizodefitytnoi anemii.[To the question about iron deficiency anemia]. Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia» [Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st century»]. 2022; 10; 34-37. [in Ukrainian]
17. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-39. <http://ashpublications.org/hematology/articlepdf/2020/1/478/1794984/hem2020000132c.pdf>
18. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.11.2015 r. № 709 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry zalizodefitytnei anemii». [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 2, 2015, No. 709 «On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for iron deficiency anemia»]. Posylannia [Link]: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-93084-zalizodeficitna-anemiya-protokol-specializovanoi-medichnoi-dopomogi](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-93084-zalizodeficitna-anemiya-protokol-specializovanoi-medichnoi-dopomogi)) [in Ukrainian]
19. Auerbach M. Treatment of iron deficiency in adults. 2023. UpToDate [Internet]. Accessed February 4, 2023. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=h=Treatment%20of%20iron%20deficiency%20anemia%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=h=Treatment%20of%20iron%20deficiency%20anemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
20. Ning S, Zeller MP. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019:315-322.
21. Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019; 26(4):272-291.
22. Horlenko O.M. Nemedykamentozni metody korektsii defitytnykh staniv u ditei. [Non-medicinal methods of correction of deficiency conditions in children]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Ser.: Medytsyna*. [Scientific bulletin of Uzhhorod university series medicine]. 2009;36; 40-45. [in Ukrainian]

Отримано 19.03.2024 р.

УДК 616.12-005.4:616.36-003.826+615.244:547.93]-036-085  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).57-63](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).57-63)

# ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

*Ігнатко Я. Я., Чубірко К. І., Ігнатко О. І., Дербак М. А.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* На сьогодні актуальною є розробка оптимальних схем лікування ІХС у поєднанні з НАЖХП. Одним із можливих методів корекції нейрогуморальних порушень у хворих на ІХС із НАЖХП є включення езетимібу та УДХК до базисної терапії ІХС.

*Мета дослідження:* вивчити ефективність комплексної терапії із включенням езетимібу та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

*Матеріали та методи:* Під спостереженням перебувало 245 хворих, які знаходилися на лікуванні в КНП «Центральна міська клінічна лікарня» у кардіологічному відділенні з палатами інтенсивної терапії (ІТ) з підтвердженим діагнозом ІХС зі стабільною стенокардією напруження з та без НАЖХП. Для виконання поставленої мети було сформовано 2 групи пацієнтів: група 1 (n=145) - пацієнти з ІХС у поєднанні з НАЖХП та група 2 (n=100) – пацієнти з ІХС без НАЖХП. В залежності від призначеної терапії пацієнти першої групи були розділені на: групу 1а (n=75) – пацієнти з ІХС + неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), які отримували базисну терапію ІХС та езетиміб 10 мг / 1 раз в день та УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійної дієти). А також групу 1б (n=70) – пацієнти з ІХС + НАСГ, які отримували базисну терапію ІХС і тільки УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійної дієти).

Пацієнти групи 2 (n=100) отримували лише базисну терапію ІХС.

*Результати досліджень.* Призначення комплексної терапії з додаванням езетимібу та урсодезоксихолевої кислоти у пацієнтів на ІХС поєднану з НАЖХП сприяє зниженню проатерогенних фракцій холестерину та покращує функціональний стан печінки протягом 6 місяців лікування. Також у пацієнтів відмічається зниження рівня резистину та підвищення концентрації адипонектину, зменшення рівня асиметричного диметиларгініну, що свідчить про її позитивний вплив на баланс адипоцитокінів та ендотеліальну дисфункцію. Дана терапія нормалізує рівні ФНП-α та достовірно зменшує рівні серопротейну Р, цитокератину 18 М30 та фетуїну-А при  $p < 0,05$ .

*Висновки.* Комплексна терапія із включенням езетимібу та УДХК у хворих на ІХС поєднану з НАЖХП є більш ефективною у порівнянні з базисною терапією ІХС, оскільки сприяє швидкій нормалізації показників ліпідного обміну, адипоцитокінів та веде до достовірного зменшення дисфункції ендотелію та відновлення функціонального стану печінки.

**Ключові слова:** ІХС, НАЖХП, комплексна терапія, урсодезоксихолева кислота, езетиміб.

## **The effect of complex hypolipidemic therapy in combination with ursodeoxycholic acid on the course of coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease**

*Ihnatko Ya.Ya., Chubirko K.I., Ihnatko O.I., Derbak M.A.*

**Abstract.** *Introduction.* Currently, the development of optimal schemes for the treatment of NAFLD in combination with coronary heart disease is relevant. Today, the development of optimal schemes for the treatment of coronary heart disease in combination with NAFLD is relevant. One of the possible methods of correcting neurohumoral disorders in patients with coronary heart disease with NAFLD is the inclusion of ezetimibe and ursodeoxycholic acid (UDCA) in the basic therapy of coronary heart disease.

*The aim:* to study the effectiveness of complex therapy including ezetimibe and ursodeoxycholic acid in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease.

*Materials and methods:* 245 patients who were treated at the «Central City Clinical Hospital» in the cardiology department with intensive care units (ICU) with a confirmed diagnosis of coronary heart disease with stable



angina pectoris with and without NAFLD were under observation. To achieve the aim, 2 groups of patients were formed: group 1 (n=145) - patients with CHD combined with NAFLD and group 2 (n=100) - patients with CHD without NAFLD. Depending on the prescribed therapy, the patients of the first group were divided into: group 1a (n=75) – patients with CHD + nonalcoholic steatohepatitis (NASH), who received the basic therapy of CHD and ezetimibe 10 mg / 1 time per day and UDCA 15 mg/kg /day 2 hours before bedtime, for 6 months, against the background of lifestyle modification recommendations (weight loss, hypocaloric diet). And also group 1b (n=70) – patients with CHD + NASH, who received basic CHD therapy and only UDCA 15 mg/kg/day 2 hours before bedtime, for 6 months, against the background of lifestyle modification recommendations (reduction body weight, hypocaloric diet). The group 2 patients (n=100) received only the basic therapy of CHD.

*Results and their discussion.* The prescription of complex therapy with the addition of ezetimibe and ursodeoxycholic acid in patients with coronary heart disease combined with NAFLD contributes to the reduction of proatherogenic fractions of cholesterol and improves the functional state of the liver during 6 months of treatment. Also, patients have a decrease in the level of resistin and an increase in the concentration of adiponectin, a decrease in the level of asymmetric dimethylarginine, which indicates its positive effect on the balance of adipocytokines and endothelial dysfunction. This therapy normalizes the levels of TNF- $\alpha$  and significantly reduces the levels of selenium protein P, cytokeratin 18 M30 and fetuin-A at  $p < 0.05$ .

*Conclusion.* The complex therapy including ezetimibe and UDCA in patients with CHD combined with NAFLD is more effective compared to basic therapy of CHD, as it contributes to faster normalization of lipid metabolism indicators, adipocytokines and leads to a reliable reduction of endothelial dysfunction and restoration of the functional state of the liver.

**Key words:** CHD, NAFLD, complex therapy, ursodeoxycholic acid, ezetimibe.

### Вступ

Прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) часто пов'язане з наявністю у пацієнтів коморбідних станів, зокрема з патологією гепатобіліарної системи [1]. Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) вважають незалежним предиктором серцево-судинних захворювань, що відіграє важливу роль у розвитку ІХС [2]. У хворих на ІХС наявність НАЖХП достовірно збільшує прояви ішемії, частоту виникнення шлуночкових порушень ритму, погіршує показники вегетативної регуляції серцевої діяльності та сповільнює їх поліпшення [3].

На сьогодні актуальною є розробка оптимальних схем лікування ІХС у поєднанні з НАЖХП. Для лікування цієї коморбідної патології застосовують статини, що сприяють покращенню прогнозу життя і є важливим у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [4,5]. Згідно з даними клінічних випробувань щодо їх терапевтичної дії, доведено, що навіть після інтенсивного лікування статинами в пацієнтів зберігається певний залишковий ризик серцево-судинних ускладнень [6]. Цей ризик може бути спричинений ліпідозалежними (високий рівень тригліцеридів (ТГ) і низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)), а також ліпідонезалежними факторами. За даними клінічних досліджень минулого десятиріччя було доведено здатність езетимібу знижувати рівні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що допома-

гає зменшити кардіоваскулярні ризики. Езетиміб знижує абсорбцію ліпідів ентероцитами тонкого кишечника, інгібуючи холестеринові транспортні білки. Дослідження на людях показують, що як статини, так і езетиміб, особливо у поєднанні покращують біохімічні та гістологічні маркери НАЖХП [7,8].

При призначенні статинів у частини пацієнтів спостерігається явище "трансамініту", що обумовлене підвищенням печінкових ферментів у крові, внаслідок небажаного впливу статинів на функціональний стан печінки, особливо при розвитку стеатогепатиту [9]. Як доводить ряд досліджень, застосування УДХК, як препарату гепатопротекторної терапії на фоні проведення комплексного базисного лікування, сприяє покращенню стану серцево-судинної системи у хворих на ІХС. У цих пацієнтів спостерігається регрес гіпертрофії та ремоделювання міокарда лівого шлуночка, що особливо важливо при застосуванні статинотерапії і дозволяє проводити тривалу гіполіпідемічну терапію без побічних реакцій. УДХК в комплексній терапії сприяє підвищенню ефективності лікування та покращує функціональний стан печінки, впливаючи на основні патогенетичні ланки хвороби. [10,11].

### Мета дослідження

Вивчити ефективність комплексної терапії із включенням езетимібу та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.



### Матеріали та методи

Дослідження проведено у кардіологічному відділенні з палатами інтенсивної терапії КНП «Центральна міська клінічна лікарня» УМР за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол №7/2 від 16.03.2023), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ІХС з та без НАЖХП, що погодилися на спостереження.

Критерії вилучення хворих з дослідження: алкогольна хвороба чи цироз печінки, автоімунні та вірусні гепатити; декомпенсована серцева недостатність; гострий коронарний синдром або гостре порушення мозкового кровообігу менш ніж за 3 місяці до початку дослідження; природжені або набуті вади серця; системна, онкологічна, автоімунна патологія та рішення хворого припинити участь у дослідженні.

З урахуванням вказаних критеріїв до дослідження залучено 145 хворих з верифікованим діагнозом ІХС стабільна стенокардія напруги ІІ функціональний клас поєднану з НАЖХП та 100 хворих на ІХС без НАЖХП. Чоловіків було 140 (57%), жінок 105 (43%). Середній вік пацієнтів – 55,3±6,3 року. Всі 245 хворих отримували базисну терапію ІХС: ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1 × на день, раміприл 2,5 мг 1 × на день, бісопролол 2,5 мг 1 × на день та розувастатин – 20 мг 1 × на день.

Для виконання поставленої мети було сформовано 2 групи пацієнтів: група 1 (n=145) - пацієнти з ІХС у поєднанні з НАЖХП та група 2 (n=100) – пацієнти з ІХС без НАЖХП.

Залежно від призначеної терапії пацієнти першої групи були розділені на: групу 1а (n=75) – пацієнти з ІХС + неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), які отримували базисну терапію ІХС та езетиміб 10 мг / 1 раз в день та УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійної дієти). А також групу 1б (n=70) – пацієнти з ІХС + НАСГ, які отримували базисну терапію ІХС і тільки УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гі-

покалорійної дієти). Пацієнти групи 2 (n=100) отримували лише базисну терапію ІХС.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клінічних та біохімічних показників, специфічних показників стеатозу – селенопротеїну Р і цитокератину 18, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП-  $\alpha$ ), адипонектину, резистину, асиметричного диметиларгініну (АДМА), С-реактивного протеїну та фетуїну-А (фет-А). Контрольну групу (n=30, середній вік 56.2±5.1 р.) склали практично здорові особи.

Діагноз ІХС, стабільна стенокардія напруження встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського Товариства кардіологів (2013) та наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 року, за наявністю нападів стенокардії, перенесеним не раніше 6 місяців тому інфарктом міокарда, результатами велоергометрії та коронарографії (стеноз коронарної артерії становив >70%).

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів селенопротеїну Р, цитокератину 18, фет-А, ФНП- $\alpha$ , резистину, адипонектину, АДМА відповідно до інструкцій, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін(ЗБ), активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), показників ліпідного спектру крові (загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), триацилгліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (ІА) та С-реактивного протеїну (СРП) проводились у атестованих лабораторіях («Діла», «Сінево», «АстраДіа»).

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест що проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у ко-



мерційних лабораторіях «Діла» та «Сінево». Усім учасникам проводили УЗД органів черевної порожнини. Хворим проведено визначення індексу маси тіла (ІМТ) і за нормальну масу тіла (НМТ) вважали ІМТ 18,5- 24,9 кг/м<sup>2</sup>, а ІМТ > 24,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали, як підвищена маса тіла (ПМТ).

Аналіз і обробка результатів здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Janovi v. 2.3.28 з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

Під час першого етапу дослідження було проведено аналіз морфологічних змін печінки за показниками неінвазивного методу діагностики ФіброМаксу хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруги, II ФК у поєднанні з НАЖХП та встановлено, що з 145 пацієнтів прогресуючий фіброз печінки (F<sub>3-4</sub>) мали 56 (38,6%) хворих, помірний (F<sub>1-2</sub>) – 59 (40,7%), мінімальний (F<sub>0-1</sub>) – 19 (13,1%), а 11 осіб (7,6%) не мали фіброзу (F<sub>0</sub>) (рис. 1).

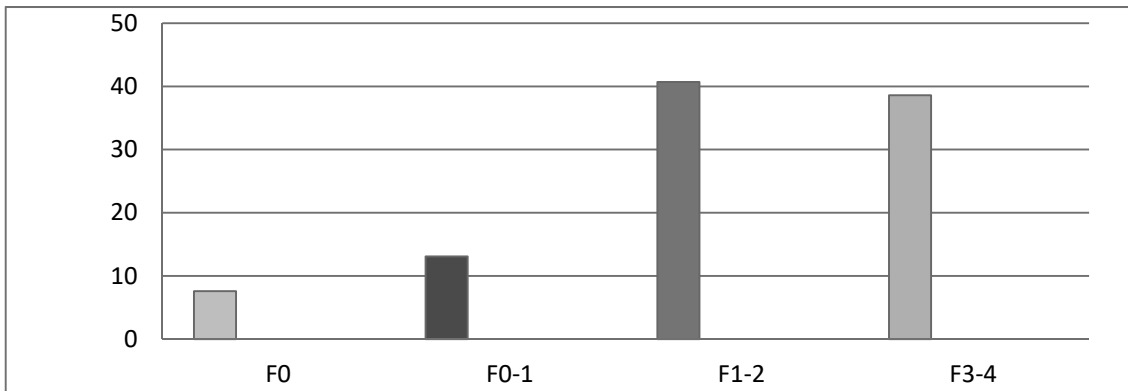


Рис. 1. Стадії фіброзу у пацієнтів на ІХС у поєднанні з НАЖХП.

Для оцінки ефективності терапії хворим було проведено аналіз лабораторних показни-

ків, що характеризують функціональний стан печінки до і після призначеної терапії (табл. 1).

Таблиця 1

### Динаміка функціональних показників печінки до і після лікування

Показник, одиниці вимірювання (M±m)	Групи			
		1a (n=75)	1б (n=70)	2 (n=100)
АЛТ, Од/л(M±m)	а	52,7±9,0*	51,8±7,3*	27,1±5,4
	б	28,5±3,1 ▪	40,2±5,0 ▪	26,2±5,1
АСТ, Од/л(M±m)	а	48,3±8,1*	47,5±6,1*	21,2±4,2
	б	26,3±3,1 ▪	38,3±5,1 ▪	6,2±1,9
ЛФ, Од/л(M±m)	а	235,5±16,7*	230,5±15,7*	169,7±5,1
	б	192,5±16,7	197,3±16,7	162,5±4,1
ГГТП, Од/л(M±m)	а	56,7±2,3*	51,3±4,3*	35,6±7,4
	б	31,6±2,5 ▪	47,0±2,4 ▪	29,2±5,6
ЗБ ммоль/л (M±m)	а	14,4±2,4	12,3±1,4	13,1±2,1
	б	11,1±3,1 ▪	9,4±2,4	8,9±2,2

Примітка: а – до лікування, б – після лікування; достовірність різниці: \* – порівняно з 2 групою, ▪ – достовірність різниці між показниками після лікування.

Як показують отримані результати, під впливом проведеного лікування зареєстровано зниження показників некрозапальної ак-

тивності процесу за рівнями АЛТ, АСТ у хворих 1а і 1б груп з більш виразними змінами у групі 1а. Так рівні АЛТ достовірно знизились



у 2 рази у хворих 1а групи та у 1,2 разу у хворих групи 1б, АСТ у 2 та 1,2 разу, ЛФ у 1,3 і 1,1 разу, ГГТП 1,8 та 1,2 разу відповідно ( $p < 0,05$ ). Як показують отримані результати, кращий ефект від лікування відзначено у хворих групи 1а, що отримували комплексну терапію з додаванням езетимібу та УДХК при  $p < 0,05$ . Отримані дані ще раз підтверджують позитивний вплив УДХК на функціональний стан печінки у пацієнтів із ІХС поєднаною з НАЖХП і збігаються з результатами інших науковців (Склярів Є.В. та співавт., 2016), які продемонстрували статистично значуще зниження показників ГГТ, АСТ та АЛТ у хворих на НАЖХП, що отримували УДХК [12]. Також наші дані доповнюють дослідження Athyros V. та співавт. (2017) щодо здатності езетимібу впливати на функціональні показники печінки [13].

Аналізуючи показники ліпідного профілю у хворих, встановлено, що призначен-

ня комплексної терапії з включенням езетимібу та УДХК протягом 6-ти місяців сприяла зменшенню проатерогенних ліпідних фракцій. Слід зазначити, що вірогідно значуще зменшення відмічалось у групі 1а, а саме зниження рівня ЗХ у 1,8 разу, ЛПНЩ у 2 рази, ТГ у 2 рази та ІА у 1,6 разу, що є достовірно вищим у порівнянні з групами 1б та 2 при  $p < 0,05$  (табл. 2). Отримані результати співпадають з даними інших вчених (Simon T. та співавт., 2018), де доведено достовірне зниження проатерогенних фракцій холестерину при застосуванні езетимібу [14]. Також наші результати збігаються з результатами досліджень виконаними Карпишин Н.В. зі співавт. (2016) щодо позитивного впливу УДХК у пацієнтів із НАЖХП на зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ і триацилгліцеридів [15].

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного профілю до і після лікування**

Показник, одиниці вимірювання ( $M \pm m$ )	Групи			
		1а (n=75)	1б (n=70)	2 (n=100)
ЗХ, ммоль/л	а	6,2±2,3*	6,1±1,5	5,2±0,4
	б	3,4±1,6 ▪	5,5±1,8	4,8±1,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	а	4,4±1,5*	4,5±2,1	2,8±1,2
	б	2,2±1,2 ▪	3,3±1,9	2,4±1,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	а	1,4±0,9*	1,2±0,5	1,5±0,7
	б	1,7±1,1 ▪	1,3±0,4	1,5±0,4
ТГ, ммоль/л	а	2,7±1,8*	3,3±1,3	2,3±1,7
	б	1,4±1,5 ▪	2,1±1,4	1,8±0,6
ІА	а	4,5±1,1*	4,3±1,3	3,9±0,7
	б	2,7±1,1 ▪	3,3±1,2	2,9±1,0

Примітка: а – до лікування, б – після лікування; достовірність різниці: \* – порівняно з 2 групою, ▪ – достовірність різниці між показниками після лікування.

Аналізуючи динаміку рівнів гормонів жирової тканини у пацієнтів після лікування, встановлено, що у пацієнтів 1а групи спостерігалось статистично достовірне підвищення рівня адипонектину (у 4 рази), співвідношення адипонектину до резистину (у 12 разів) та зниження резистину (у 3 рази) у порівнянні з групами 1б та 2 при  $p < 0,05$ . Отримані результати узгоджуються з даними інших вчених. Так, за висновками Marchionè S. та співавт. (2022) рівень адипонектину підвищується у пацієнтів, які отримували УДХК, який, зі свого

боку, корелював із поліпшенням гістологічного стану печінки [17].

Також комплексна терапія з включенням езетимібу та УДХК мала позитивний вплив на дисфункцію ендотелію та показники запалення, а саме: виявлено достовірне зниження рівня АДМА у 7 разів, СРП у 2,5 разу та ФНП-α у 2,7 разу порівняно з групою 1б та 2 при  $p < 0,05$ .

Щодо динаміки показників стеатозу, рівня фет-А та лептину було встановлено достовірне зниження селенпротеїну Р у 2,3 разу, циторкератину 18 М30 – у 2,4 разу, фет-А



– у 1,6 разу та лептину – у 2,2 разу у хворих УДХК та езетиміб порівняно з групами 1б та групи 1а, де були додані до базисної терапії 2 при  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

**Динаміка рівнів гормонів жирової тканини, показників стеатозу та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів до і після лікування**

Показник, одиниці вимірювання ( $M \pm m$ )	Групи			
		1а (n=75)	1б (n=70)	2 (n=100)
Адипонектин, мкг/мл	а	3,67 $\pm$ 2,7*	3,98 $\pm$ 2,9*	10,83 $\pm$ 2,4
	б	12,82 $\pm$ 2,5 ▪	7,71 $\pm$ 2,3 ▪	14,45 $\pm$ 2,2
Резистин, мкг/мл	а	15,4 $\pm$ 5,8*	16,1 $\pm$ 5,2*	11,8 $\pm$ 3,6
	б	5,1 $\pm$ 5,2 ▪	9,42 $\pm$ 3,1 ▪	6,2 $\pm$ 1,9
Адипонектин/резистин	а	0,2 $\pm$ 0,1*	0,3 $\pm$ 0,4*	2,1 $\pm$ 0,4
	б	2,5 $\pm$ 0,5 ▪	1,9 $\pm$ 0,7 ▪	2,1 $\pm$ 0,7
Лептин, нг/мл	а	9,4 $\pm$ 1,7*	7,5 $\pm$ 2,2*	6,3 $\pm$ 1,5
	б	4,2 $\pm$ 1,1 ▪	5,4 $\pm$ 1,3	5,3 $\pm$ 1,0
Фет-А, мг/л	а	310,85 $\pm$ 16,03	309,94 $\pm$ 21,75*	199,40 $\pm$ 14,92
	б	199,40 $\pm$ 14,92 ▪	207,3 $\pm$ 16,7	182,5 $\pm$ 14,1
Селенопротеїн Р, нг/мл	а	4,3 $\pm$ 0,3*	4,1 $\pm$ 0,2*	2,1 $\pm$ 0,3
	б	1,9 $\pm$ 1,0 ▪	2,2 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 1,1
Цитокератин 18 М30, Од/л	а	465,5 $\pm$ 36,7*	460,5 $\pm$ 35,7*	149,7 $\pm$ 5,1
	б	192,5 $\pm$ 16,7 ▪	240,3 $\pm$ 16,7 ▪	142,5 $\pm$ 4,1
АДМА, мкмоль/л	а	0,97 $\pm$ 0,05*	0,98 $\pm$ 0,1	0,16 $\pm$ 0,01
	б	0,14 $\pm$ 0,03 ▪	0,5 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,01
СРП, мг/л	а	5,2 $\pm$ 1,8*	5,5 $\pm$ 1,9*	3,1 $\pm$ 0,8
	б	2,1 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 1,4	1,8 $\pm$ 0,6
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	а	9,3 $\pm$ 1,3*	8,3 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 1,3
	б	3,4 $\pm$ 1,1 ▪	6,2 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 1,1

Примітка: а – до лікування, б – після лікування; достовірність різниці: \* – 2 групою, ▪ – достовірність різниці між показниками після лікування.

### Висновки

Комплексна терапія із включенням езетимібу та УДХК у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, є більш ефективною порівняно з базисною терапією ІХС, оскільки сприяє швидшій нормалізації показників ліпідного обміну, адипоцитокінів та веде до достовірного змен-

шення дисфункції ендотелію та відновлення функціонального стану печінки.

**Перспективи подальших досліджень:** вивчення впливу комплексної терапії з додаванням УДХК та езетимібу на якість життя у пацієнтів із поєднаною патологією.

### REFERENCES

1. Tshlevych LV. Optymizatsiia rannoho vidnovnoho likuvannia khvorykh na infarkt miokarda ta nealkoholnyi steatohepatyt, yaki perenesly perkutanne koronarne vtruchannia. [dysertatsiia] [Optimization of early restorative treatment of patients with myocardial infarction and non-alcoholic steatohepatitis who underwent percutaneous coronary intervention. [dissertation] Ternopil: Ternopil State Medical University, Ministry of Health of Ukraine]. Ternopil: Ternopilskiy derzhavnyi medychniy universytet, Ministerstvo Okhorony Zdorovia Ukrainy; 2020. 265 s.



2. Bentsa TM. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: osoblyvosti komorbidnoho perebihu [Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: features of the comorbid course. *Medicines of Ukraine*]. *Liky Ukrainy*. 2020;(1 (237)):44–7.
3. Arya S, Deshpande H, Belwal S, Sharma P, Sadana P, Rahman F et al. Association between cardiac dysfunction, arrhythmias and chronic liver diseases: A Narrative Review. *Trends Anaesth Crit Care*. 2020;32:4–12.
4. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of ‘stable’ coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(1):9–21.
5. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, Michos ED, Blaha MJ, Jones SR et al. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(19):2252–66.
6. Kwon RJ, Cho YH, Park EJ, Lee Y, Lee SR, Choi JI et al. Effect of Combination Therapy with Ezetimibe and Statins versus Statin Monotherapy on Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (B Aires)*. 2023;59(11):1980-91.
7. Li H, Xu X, Lu L, Sun R, Guo Q, Chen Q et al. The comparative impact among different intensive statins and combination therapies with niacin/ezetimibe on carotid intima-media thickness: A systematic review, traditional meta-analysis, and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:1133–45.
8. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management—the plaque hypothesis: a narrative review. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):192–201.
9. Stepanov YuM, Salenko AV. Pleiotropni efekty ursodezoksykholevoi kysloty [Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid. *Gasrtoenterologia*]. *Hastroenterolohiia*. 2021;55(2):115–21.
10. Gubergrits NB, Byelyayeva N V, Mozhyna TL, Lukashevich GM, Fomenko PG. Effect of ursodeoxycholic acid on lipid metabolism: through the prism of evidence from 2019. *Her Pancreat Club*. 2020;46(1):83–8.
11. Gubergrits NB, Byelyayeva N V, Mozhyna TL, Lukashevich GM, Fomenko PG. Possibilities of modern drug correction of metabolic syndrome: the role of bile acids. *Her Pancreat Club*. 2020;47(2):100–6.
12. Skliarov Yela, Karpyshyn NV. Lipidnyi spektr krovi ta riven leptynu u patsiientiv z IKhS u poiednanni z NAZhKhP pry likuvanni atorvastatynom [Blood lipid spectrum and leptin level in patients with CAD combined with NAFLD treated with atorvastatin. *Archive of clinical medicine*]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2016;(2):36–9.
13. Athyros VG, Alexandrides TK, Biliannou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis ES et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism*. 2017;71:17–32.
14. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park J-G, O’Donoghue ML et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol*. 2018;270:245–52.
15. Karpyshyn NV. Vplyv kombinovanoi terapii atorvastatynom ta ursodezoksykholevoiu kyslotoiu na perebih ishemichnoi khvoroby sertsia u poiednanni z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboju pechinky ta ozhyrinniam [Effect of combination therapy with atorvastatin and ursodeoxycholic acid on the course of coronary heart disease in association with nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Galician Medical Herald*]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2016;23(4):28–30.
16. Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chociej A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(3):459–67.
17. Panera N, Della Corte C, Crudele A, Stronati L, Nobili V, Alisi A. Recent advances in understanding the role of adipocytokines during non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and their link with hepatokines. *Expert Rev Gastroenterol & Hepatol*. 2016;10(3):393–403.
18. Marchianò S, Biagioli M, Morretta E, Di Giorgio C, Roselli R, Bordoni M et al. Combinatorial therapy with BAR502 and UDCA resets FXR and GPBAR1 signaling and reverses liver histopathology in a model of NASH. *Sci Rep*. 2023;13(1):1602-09.

Отримано 22.03.2024 р.



УДК 616.2-053.2-085:612.015.3

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).64-69](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).64-69)

## ВПЛИВ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У ДІТЕЙ ІЗ РЕСПІРАТОРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Лукашчук С. В.<sup>1,2</sup>, Лемко О. І.<sup>1,2</sup>, Решетар Д. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України»;

<sup>2</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

**Резюме.** Вступ. Дисбаланс у системі перекисне окислення ліпідів-антиоксидантний захист (ПОЛ-АОЗ) та зумовлений ним оксидантний стрес відіграє важливу роль у патогенезі більшості захворювань респіраторного тракту. Відновлювальне лікування на основі галоаерозольтерапії (ГАТ) у дітей з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів здійснює сануючий, протизапальний ефекти на бронхолегеневу систему та опосередкований імунomodуючий вплив, що, в свою чергу, може сприяти корекції окислювального гомеостазу та повноцінному функціональному відновленню дитячого організму в цілому.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив галоаерозольтерапії у поєднанні з синглентно-кисневою терапією на окислювальний гомеостаз у дітей з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів інфекційно-запального генезу поза гострим періодом.

**Матеріали та методи.** Обстежено 27 дітей віком 8 - 14 років, які в анамнезі мали більше п'яти гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів протягом року. На момент обстеження діти були поза гострим періодом. До і після курсу відновлювального лікування аналізували біохімічні показники системи ПОЛ-АОЗ та рівень молекул середньої маси (МСМ), що є важливими індикаторами оцінки метаболічних змін, пов'язаних з активністю запального процесу, та вираженості ендогенної інтоксикації. У контрольну групу для оцінки лабораторних показників ввійшли 16 практично здорових дітей того ж віку.

**Результати досліджень.** До лікування, не дивлячись на те, що на момент обстеження діти не мали клінічних проявів ГРЗ, виявлено помірне, але достовірне, підвищення рівнів вторинних та кінцевих продуктів ліпопероксидації порівняно з контролем, які зумовлюють токсичний вплив і можуть викликати дисфункції різних органів і систем. Ці зміни проходили на тлі достовірного пригнічення активності ферментів-антиоксидантів (супероксиддисмутази і каталази) та супроводжувались вираженим підвищенням рівню МСМ (до  $0,72 \pm 0,06$  ум.од. проти  $0,53 \pm 0,02$  ум.од. у контролі;  $p < 0,01$ ).

Під впливом відновлювального лікування із застосуванням ГАТ та синглентно-кисневої терапії відмічено достовірне зменшення і нормалізація рівнів вторинних ( $p < 0,05$ ) та кінцевих ( $p < 0,01$ ) продуктів ПОЛ, поряд з достовірним підвищенням активності ферментативної ланки АОЗ. Нормалізація показників окислювального гомеостазу також вела до достовірного зменшення рівню МСМ, що є загальновизнаним маркером ендогенної інтоксикації.

**Висновки.** У дітей 8-14 років з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів поза гострим періодом зберігається дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ, який супроводжується ендогенною інтоксикацією, що може сприяти розвитку повторних і затяжних інфекційно-запальних процесів в бронхо-легеневій системі та визначає доцільність проведення відновлювального лікування.

Комплекс відновлювального лікування на основі галоаерозольтерапії та синглентно-кисневої терапії призводить до гармонізації в системі ПОЛ-АОЗ та нормалізації рівню МСМ, який є індикатором вираженості ендогенної інтоксикації.

**Ключові слова:** діти, інфекційно-запальні процеси верхніх дихальних шляхів, оксидантний стрес, ендогенна інтоксикація, відновлювальне лікування.

### Influence of recovery treatment on metabolic processes in children with respiratory pathology

Lukashchuk S.V., Lemko O.I., Reshetar D.V.

**Abstract. Introduction.** An imbalance in the lipid peroxidation - antioxidant protection system (LPO - AOP) and oxidative stress caused by it play an important role in the pathogenesis of the most respiratory diseases. Recovery treatment based on haloaerosoltherapy (HAT) in children with frequent diseases of the upper respiratory tract



has a sanative, anti-inflammatory effect on the bronchopulmonary system and an indirect immunomodulative influence, which, in turn, can contribute to the correction of oxidative homeostasis and complete functional recovery of the child's organism as a whole.

*The aim of the study.* To study the influence of haloaerosoltherapy in combination with singlet oxygen therapy on oxidative homeostasis in children with upper respiratory tract frequent diseases of infectious-inflammatory genesis beyond the acute period.

*Materials and methods.* 27 children aged 8-14 years who had a history of more than five acute respiratory infections of the upper respiratory tract during the year were examined. Children were beyond the acute period. Before and after the course of recovery treatment, biochemical parameters of the LPO - AOP system and the levels of medium-mass molecules (MMM), which are important indicators of metabolic changes associated with the inflammation activity and the expressiveness of endogenous intoxication, were analyzed. 16 practically healthy children of the same age were examined as a control group for laboratory indices evaluation.

*Results of the study.* Despite the fact that examined children before treatment had no clinical manifestations of the acute respiratory disease, a moderate but statistically reliable increase in the levels of secondary and end products of lipoperoxidation compared to the control was found. These products have toxic effects and can cause dysfunctions of various organs and systems. Revealed changes took place on the background of significant suppression of the antioxidant enzymes activity (superoxide dismutase and catalase) and were accompanied by a pronounced increase in the MMM level (up to  $0,72 \pm 0,06$  conditional units (c.u.) vs.  $0,53 \pm 0,02$  c.u. in the control;  $p < 0,01$ ).

Under the influence of recovery treatment with the use of HAT and singlet oxygen therapy, a significant decrease and normalization of the secondary ( $p < 0,05$ ) and end products ( $p < 0,01$ ) of lipid peroxidation levels was found, along with a significant increase in the activity of AOP enzymatic link. Normalization of oxidative homeostasis also led to a significant decrease in the MMM level, which is a generally recognized marker of endogenous intoxication.

*Conclusions.* In children aged 8-14 years with frequent diseases of the upper respiratory tract beyond the acute period, an imbalance in the LPO - AOP system is observed, which is accompanied by endogenous intoxication and can contribute to the development of repeated and protracted infectious-inflammatory processes in the bronchopulmonary system and determines the feasibility of recovery treatment.

The complex of recovery treatment based on haloaerosoltherapy and singlet oxygen therapy leads to the rebalancing in the LPO - AOP system and normalization of the MMM level, which is an indicator of the endogenous intoxication expressiveness.

**Key words:** children, infectious-inflammatory processes of the upper respiratory tract, oxidative stress, endogenous intoxication, recovery treatment.

## Вступ

Респіраторні захворювання можуть відігравати неоднозначну роль у дитячому віці, оскільки, з одного боку, вони стимулюють роботу імунної системи і сприяють зміцненню захисних сил дитячого організму в цілому, а з іншого – при суттєвому збільшенні їх частоти і важкості перебігу можуть стати причиною вторинної імунної дисфункції та підґрунтям для розвитку хронічних захворювань у дорослому віці [1, 2]. Сприятливими факторами для частих гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дитячому віці є обтяжений акушерський та сімейний анамнез, куріння батьків, низький соціально-економічний стан сім'ї та проживання в екологічно несприятливих регіонах [3, 4]. Відвідування дитячого колективу також збільшує ризик повторних інфікувань за рахунок швидкого розповсюдження та тривалої циркуляції збудників [2].

Респіраторний тракт піддається постійному впливу екзогенних оксидантів, полутанів та мікроорганізмів, результатом чого

може стати надмірне утворення активних форм кисню і ослаблення ефективності антиоксидантного захисту (АОЗ) [5, 6]. Сьогодні доведено, що важливу роль у патогенезі переважної більшості захворювань респіраторного тракту відіграє дисбаланс у системі перекисне окислення ліпідів - антиоксидантний захист (ПОЛ - АОЗ), що, в свою чергу, веде до оксидантного стресу [7]. Продукти ПОЛ, які надлишково утворюються при оксидантному стресі, призводять до порушення структури біологічних мембран, модифікації їх фосфоліпідного складу та розвитку ендогенної метаболічної інтоксикації [8, 9]. Ці зміни відображають також активність запального процесу. Важливо відмітити, що зміна вільнорадикальних процесів в організмі передуює появі клінічних симптомів захворювання, а наростання вмісту продуктів ПОЛ у крові свідчить про тяжкість перебігу запального процесу та можливий перехід захворювання у хронічну форму [10, 11]. Окрім того, медикаментозне лікування ГРЗ в гострому



періоді, як правило, не приводить до повного функціонального відновлення організму [2]. У зв'язку з цим, питання застосування немедикаментозних методів відновлювального лікування у дітей з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів залишається актуальним [12].

Дані літератури свідчать, що використання галоаерозольтерапії (ГАТ), яка передбачає інгаляційне застосування сухих аерозольних середовищ кам'яної солі з певними параметрами концентрації (не менше 2–3 мг/м<sup>3</sup>) та дисперсності, які отримують за допомогою спеціальних пристроїв (галогенераторів), здійснює сануючий та протизапальний ефекти на бронхо-легеневу систему, а також веде до опосередкованого імуномодуючого впливу [13, 14], що може сприяти повноцінному функціональному відновленню дитячого організму та підвищенню ефективності реабілітаційного лікування при респіраторній патології [15].

#### Мета дослідження

Вивчити вплив галоаерозольтерапії у поєднанні з синглентно-кисневою терапією на окислювальний гомеостаз у дітей з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів інфекційно-запального генезу поза гострим періодом.

#### Матеріали та методи

Обстежено 27 дітей віком 8-14 років, з частими гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) верхніх дихальних шляхів. На момент обстеження проявів гострої респіраторної патології у дітей не відмічалось. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були п'ять і більше ГРЗ, з переважним ураженням верхніх дихальних шляхів протягом попереднього календарного року з тривалістю кожного епізоду не менше 8 днів. У контрольну групу для оцінки лабораторних показників ввійшли 16 практично здорових дітей того ж віку.

До і після курсу відновлювального лікування аналізували біохімічні показники системи ПОЛ-АОЗ, які є важливими індикаторами оцінки метаболічних змін, пов'язаних з активністю запального процесу, та рівень молекул середньої маси (МСМ), що характеризує вираженість ендогенної інтоксикації.

Інтенсивність процесів ПОЛ вивчали за рівнем вторинних (малоновий диальдегід -

МДА) та кінцевих (основи Шиффа – ОШ) продуктів ПОЛ у крові за методикою Овсянникової Л.М. і співавторів [16] спектрофотометричним методом на спектрофотометрії СФ-46. Стан системи АОЗ організму визначали за активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази в еритроцитах крові (за методом Галактіонової Л.П. і співавторів) [17]. Розраховували також співвідношення СОД/МДА, що додатково характеризує стан про- та антиоксидантної системи захисту організму. Вираженість ендогенної інтоксикації оцінювали за рівнем МСМ спектрофотометричним методом за Габрієлян Н.І. та співавторами [18].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету програм «Statistica 6.0 for Windows» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Основним методом відновлювального лікування було застосування курсу ГАТ із заданою концентрацією та дисперсністю. Концентрація аерозолу кам'яної солі (галоаерозолу) коливалася протягом сеансу від 40 мг/м<sup>3</sup> на початку до 35 мг/м<sup>3</sup>, в кінці 30-хвилинного сеансу, а аерозольні частинки розміром до 6 мкм складала 70–75%. Такі параметри враховують особливості патологічного процесу (наявність патології верхніх дихальних шляхів) та забезпечують місцевий вплив на дихальні шляхи на всьому їх протязі. Використання галоаерозолів з наведеними параметрами концентрації та дисперсності сприяє посиленню гіперосмолярної стимуляції, муколітичного, антибактеріального та протизапального ефектів, що дозволяє підвищити ефективність ГАТ. Курс лікування включав 13 сеансів ГАТ щодня, крім неділі.

Відновлювальне лікування доповнювалось призначенням синглентно-кисневої терапії (СКТ), у вигляді вживання кисневої пінки, що було спрямоване на корекцію дисбалансу в системі ПОЛ - АОЗ. Кисневу пінку отримували за допомогою апарату МІТ-С (Україна), на основі кореня солодки та яблучного соку. Пінку діти вживали через одну годину після сніданку по 180-200 мл, всього 12 процедур на курс. Поєднання цих двох фізіотерапевтичних чинників сприяє взаємному потенціюванню дії, за рахунок впливу на різні ланки патогенезу запального процесу у верхніх дихальних шляхах і дозволяє підвищити загальну ефективність лікування.



### Результати досліджень

Як зазначалося, на початку відновлювального лікування діти не мали проявів ГРЗ. Проте, під час первинного клінічного огляду у них були наявні певні симптоми, які вказували на незавершеність запального процесу під впливом попереднього, в тому числі медикаментозного лікування. Так, закладеність носа мала місце у 10 дітей (37,0% випадків). Майже у всіх з них відмічалась незначна ринорея слизистого характеру.

Кашель був виражений у 15 обстежених (55,5% випадків), причому у 9 дітей (33,3%) домінував сухий кашель, що може вказувати на незавершеність запального процесу в бронхіальному дереві, а вологий - реєструвався у 6 хворих (22,2% випадків).

При аналізі показників системи ПОЛ - АОЗ виявлено достовірне підсилення процесів ліпопероксидації на тлі зниження активності системи антиоксидантного захисту (табл), що, в свою чергу, підтримує запальний процес.

Так, у дітей відмічено достовірне підвищення вторинних продуктів ПОЛ (МДА) на

11,8%, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про активацію процесу деструкції ліпідів та руйнування цитоплазматичних мембран. Реєструвалось також значне (на 20,0%;  $p < 0,05$ ) зростання вмісту кінцевих продуктів ліпопероксидації (ОШ), які мають токсичну дію та підтримують активність запального процесу.

Поряд з цим, виявлено достовірне пригнічення активності ферментів-антиоксидантів в еритроцитах крові, а саме СОД ( $p < 0,02$ ) і каталази ( $p < 0,02$ ). Зазначені ферменти не лише дезактивують супероксидні радикали, але й перешкоджають нагромадженню перекису водню та протидіють загальному токсичному впливові активних форм кисню на клітинні компоненти. Такий дисбаланс системи ПОЛ - АОЗ може призводити до розвитку оксидантного стресу, при якому лавиноподібно підсилюються процеси перекисного окислення ліпідів та підвищується в крові вміст токсичних метаболітів цих реакцій.

Таблиця

**Характеристика деяких показників ПОЛ - АОЗ у дітей з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів**

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n=16)	Обстежені діти (n=27)		p
		до лікування	після лікування	
МДА, нмоль/мл $p_o$	3,23±0,06	3,61±0,17 <0,05	3,12±0,13	<0,05
ОШ, од.оп.г./мл $p_o$	0,30±0,02	0,36±0,02 <0,05	0,28±0,01	<0,01
СОД, од./мгHb $p_o$	3,94±0,10	3,49±0,14 <0,01	3,87±0,12	<0,05
Каталаза, % $p_o$	64,4±0,89	59,1±1,97 <0,02	66,2±1,98	<0,01
СОД/МДА $p_o$	1,25±0,04	1,09±0,06 <0,05	1,31±0,08	<0,05
МСМ, ум.од. $p_o$	0,53±0,02	0,72±0,06 <0,01	0,59±0,04	<0,02

Примітки:  $p_o$  – достовірність різниці показників хворих та контрольної групи; p - достовірність показників до та після відновлювального лікування.

Водночас простежується зниження, порівняно з групою практично здорових дітей, співвідношення між утворенням вторинних продуктів ліпопероксидації та можливістю їх елімінації за рахунок активності ферменту антиоксидантного захисту (СОД/МДА), що підтверджує неспроможність антиокси-

дантного захисту в умовах активації процесів ПОЛ.

Як наслідок вищевказаних метаболічних порушень в системі ПОЛ - АОЗ, у дітей з частими інфекційно-запальними процесами верхніх дихальних шляхів навіть поза гострим періодом реєструються достовірно ви-



сокі ( $p < 0,01$ ) показники рівню МСМ, що є загально визнаним маркером вираженості ендогенної інтоксикації (див. табл.).

Отже, у дітей з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів виявлено підвищену активність процесів ліпопероксидації на кінцевих її етапах, яка поєднується з пригніченням ферментативної ланки АОЗ. Наявні метаболічні порушення супроводжуються вираженою ендогенною інтоксикацією, що підтверджується підвищенням рівню МСМ у 1,4 рази. Це може сприяти пригніченню резистентності організму в цілому [9, 12], розвитку повторних і затяжних інфекційно-запальних процесів в бронхо-легеневій системі [19] та обґрунтовує доцільність і необхідність проведення відповідного відновлювального лікування.

Комплексне відновлювальне лікування (на основі ГАТ та СКТ) сприяло покращенню клінічного стану пацієнтів та нормалізації досліджуваних показників. Так, рівень МДА, в кінці курсу лікування, зменшився до  $3,12 \pm 0,13$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ), а показник ОШ, що відображає кінцеві етапи ПОЛ досяг  $0,28 \pm 0,01$  од. оп.г./мл ( $p < 0,01$ ).

Гальмування процесів ліпопероксидації поєднувалось з достовірним підвищенням активності ферментативної ланки АОЗ. Так, вміст СОД і активність каталази достовірно зросли ( $p < 0,05$  та  $p < 0,01$  відповідно) та досягли рівню контрольної групи практично здорових дітей.

Корекція дисбалансу в системі ПОЛ - АОЗ підтверджувалась також достовірним збільшенням та нормалізацією значень співвідношення СОД/МДА, яке на кінець лікування досягло  $1,31 \pm 0,08$ .

Відмічено також достовірне ( $p < 0,02$ ) зменшення рівня МСМ, який досяг значень контролю, що відображає нівелювання ендогенної інтоксикації організму.

Отже, курс ГАТ в комплексі з призначенням СКТ приводить до достовірного зменшення активності процесів ліпопероксидації, що проявляється нормалізацією рівнів вторинних і кінцевих її продуктів (МДА, ОШ), яке поєднується з відновленням активності ферментів-антиоксидантів в еритроцитах крові та, як наслідок, достовірним зменшення вмісту МСМ, яке відображає зниження вираженості ендогенної інтоксикації.

### Висновки

У дітей 8–14 років з частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів поза гострим періодом зберігається дисбаланс системи ПОЛ - АОЗ, що проявляється підвищенням активності процесів ліпопероксидації на тлі пригніченням ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

Метаболічні порушення у даного контингенту дітей супроводжуються підвищенням ендогенної інтоксикації, що може сприяти розвитку повторних і затяжних інфекційно-запальних процесів в бронхо-легеневій системі та визначає доцільність проведення відновлювального лікування.

Комплексне відновлювальне лікування на основі галоаерозольтерапії та синглентнокисневої терапії приводить до гармонізації в системі ПОЛ - АОЗ, що супроводжується зменшенням ендогенної інтоксикації.

### REFERENCES

1. Voloshin OM, Marushko YuV, Dontsova KM. Recurrent respiratory diseases and humoral immune status in preschool children. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2020;8(4):393-401. doi:10.21272/eumj.2020;8(4):393-401
2. Lemko OI, Lukashchuk SV. Rekurentni respiratorni zahvoryuvannya u praktyci simejnogo likarya ta pediatera: osnovni pytannya (oglyad literatury). [Recurrent respiratory diseases in practice of family physician and pediatrician: main issues (a literature review)]. Zaporizkyj medychnyj zhurnal. [Zaporozhye medical journal]. 2019;21,6(117):835-842. doi:10.14739/2310-1210.2019.6.186715
3. Dondi A, Carbone C, Manieri E, Zama D, Del Bono C, Betti L, Biagi C, Lanari M. Outdoor Air Pollution and Childhood Respiratory Disease: The Role of Oxidative Stress. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(5):4345. doi:10.3390/ijms24054345
4. Glencross DA, Ho TR, Camina N, Hawrylowicz, CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. Free Radical Biology and Medicine. 2020; 151:56-68.
5. Kolesnikova OV, Radchenko AO. Suchasnyj poglyad na mexanizmy rozvytku oksydatyvnoho stresu ta jogo biomarkery pry najposhyrenishyx neinfekcijnyx zahvoryuvannyax. [A modern view of the mechanisms of the development of oxidative stress and its biomarkers in the most common



- non-infectious diseases]. *Ukrayinskyj terapevtychnyj zhurnal*. [Ukrainian therapeutic journal]. 2020;1:51-61. doi:10.30978/UTJ2020-1-51
6. Gambini J, Stromsnes K. Oxidative Stress and Inflammation: From Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2022;10(4):753. doi:10.3390/biomedicines10040753
  7. Bezerra FS, Lanzetti M, Nesi RT et al. Oxidative Stress and Inflammation in Acute and Chronic Lung Injuries. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(3):548. doi:10.3390/antiox12030548
  8. Gabor ML, Reshetar DV. Nemedykamentozne likuvannya yak zasib korekciyi oksylyuvalnogo gomeostazu u ditej, yaki chasto xvoriyut, ta ditej iz recy`dyvuyuchym bronxitom poza gostrym periodom. [Non-pharmacological treatment as a means of correcting oxidative homeostasis in children who are often ill and children with recurrent bronchitis outside the acute period]. *Problemy klinichnoyi pediatriyi*. [Problems of clinical pediatrics]. 2016;3-4(33-34):128-133.
  9. Tyazhka OV, Zagorodnya YM. Stan perekysnogo oksylennya lipidiv ta antyoksydantnoyi systemy u ditej riznogo viku. [State and especially the functioning of lipid peroxidation and antioxidant blood of children of different age]. *Pernatologiya i pediatriya*. [Perinatology and Pediatrics]. 2016;2(66):101-105. doi 10.15574/PP.2016.66.101
  10. Tsymbalista OL, Yerstenyuk GM, Gavrilyuk OI. Korekciya porushen prooksydantno-antyoksydantnoyi systemy u ditej, xvoryx na uskladnenu pozalikarnyanu pnevmoniyu. [Correction of disorders of the pro-oxidant-antioxidant system in children with complicated community-acquired pneumonia]. *Pernatologiya i pediatriya*. [Perinatology and Pediatrics]. 2011;4:73-75.
  11. Demkovych A. Endogenous intoxication in development of experimental periodontitis of bacterial-immune genesis. *Folia Medica*. 2023;65(1):149-154. doi:10.3897/folmed.65.e71970
  12. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. doi:10.1155/2017/8416763
  13. Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: mechanisms of curative effect and place in the respiratory rehabilitation. *Balneo and PRM Research Journal*. 2021;12(4):365-375. doi:10.12680/balneo.2021.464
  14. Lemko O.I. Artificial analogies of speleotherapy and their medical use // *Proceedings of the 18<sup>th</sup> Congress of Speleology. Volume VI "Techniques & Society": Savoie Mont-Blanc, 2022. P. 365-368.*
  15. Lemko I, Lukaschuk S. The usage of haloaerosoltherapy in the rehabilitational treatment of children with recurrent bronchitis. *Balneo Research Journal*. 2015;6,2: 60-64.
  16. Ovsyannikova LM, Aloxina SM, Drobinska OV, ta in. Bioximichni ta biofizychni metody ocinky porushen oksylyuvalnogo gomeostazu v osib, shho zaznaly radiacijnogo vplyvu vnaslidok avariyi na ChAES: metodychni rekomendaciyi. [Biochemical and biophysical methods of assessment of oxidative homeostasis disorders in persons exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: methodological recommendations]. *Kyyiv:Drukarnya Agenstva "Chornoby`l`interinform"*. [Kyiv: Printing house of the «Chornobilninterinform» Agency]. 1999. 18s.
  17. Galaktyonova LP, Molchanova AV, Elchanyanova SA, Varshavskaya BYa. Sostoyanye perekysnogo okslenyya lypidov u bolnyx yazvennoj boleznyu zheludka y 12- perstnoj kyshky. [The state of lipid peroxidation in patients with peptic ulcer disease of the stomach and duodenum]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka*. [Clinical laboratory diagnostics]. 1998;6:10-14.
  18. Gabryelyan NY, Levyczkyj ER, Dmytryev AA. Skrynnnyngovyj metod opredelenye srednyx molekul v byologicheskix zhydkostyax: metodycheskye rekomendacyy. [Screening method for determining medium molecules in biological fluids: methodical recommendations]. 1985. 19 s.
  19. Sarkar K, Sil PC. Infectious Lung Diseases and Endogenous Oxidative Stress. *Oxidative Stress in Lung Diseases*. 2019;125-148. doi:10.1007/978-981-13-8413-4\_7

Отримано 25.03.2024 р.



УДК 616-08-039.71: 616-084

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).70-75](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).70-75)

# ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ ТА АЛЕРГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СЕРЕД ДІТЕЙ В УМОВАХ ГУМАНІТАРНОЇ КРИЗИ

*Ростока-Резнікова М. В., Товт-Коршинська М. І.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. Запальна відповідь дитячого організму характеризується різними типами імунних реакцій, розвиток яких пов'язаний не тільки від фізичними параметрами, але певною мірою і соціальними факторами, що практично не вивчалось, особливо серед дітей внутрішньо переміщених осіб.

**Мета дослідження.** Вивчити можливий вплив гуманітарної кризи на поширеність гострих респіраторних інфекцій і алергії серед дітей.

**Матеріали та методи.** Опитано батьків 200 дітей, з них 75 – внутрішньо переміщені особи, які проживають у гуртожитках і тимчасових притулках, а також проведено аналіз первинної документації (амбулаторні картки, епізоди в медичній інформаційній системі) та встановлення частоти інфекцій дихальних шляхів і алергічних хвороб, а також потенційно значущих соціальних факторів (умови проживання, скупченість у помешканнях тощо).

**Результати досліджень.** Серед дітей внутрішньо переміщених осіб порівняно з групами місцевих дітей виявлено достовірно вищу частоту гострих респіраторних захворювань (як гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів, так і бронхітів, пневмоній, синуситів). При цьому частота рекурентних гострих респіраторних захворювань серед дітей була істотно вищою в малозабезпечених сім'ях порівняно із забезпеченими, незалежно від обставин внутрішньо переміщених осіб, що може бути пов'язано з достовірно вищою скупченістю в помешканнях у цих групах. Поширеність алергічних захворювань достовірно не відрізнялася в порівнюваних групах. Разом із тим, хоча відмічалось переважання харчової алергії і атопічного дерматиту, порівняно з респіраторними алергозами, в усіх групах, відмічене зростання частоти респіраторних алергозів серед дітей із малозабезпечених родин (як внутрішньо переміщених осіб, так і місцевих) порівняно із забезпеченими, що потребує уточнення можливих причин.

**Висновки.** 1. Відмічене значне переважання гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів і бронхітів серед дітей внутрішньо переміщених осіб порівняно з місцевими (як забезпеченими, так і малозабезпеченими), причому поширеність пневмоній і синуситів була достовірно вища у дітей із малозабезпечених родин порівняно із забезпеченими. 2. Поширеність респіраторних алергозів зростала у дітей із малозабезпечених сімей порівняно із забезпеченими, незалежно від обставин внутрішньо переміщених осіб, у той час як харчова алергія була більше поширеною у дітей із забезпечених сімей, тобто зв'язок соціальних факторів і частоти різних алергічних захворювань у дітей потребує уточнення та обумовлює доцільність подальших досліджень.

**Ключові слова:** запальна відповідь дитячого організму, гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, діти, рекурентні гострі респіраторні інфекції, внутрішньо переміщені особи.

## **Acute respiratory infections and allergies among children in humanitarian crisis condition**

*Rostoka-Reznikova M.V., Tovt-Korshynska M.I.*

**Abstract. Introduction.** The inflammatory response in children is characterized by different types of immune reactions, that are developed not only depending on physical parameters, but on some social factors as well, what remains highly uninvestigated, especially among children of internally displaced persons.

**Objective.** To investigate a possible impact of humanitarian crisis on acute respiratory infections and allergies prevalence.

**Materials and methods.** The parents of 200 children, including 75 internally displaced persons settled in the hostels and temporary shelters, were interviewed with review of their children's outpatient cards and episodes in electronic medical systems. Frequency of respiratory tract infections and allergic diseases, as well as potentially significant social factors (living conditions, apartments overcrowding etc.) evaluation.

**Results.** Among children of internally displaced persons, compared to not displaced ones, a significantly higher frequency of acute respiratory infections (acute upper respiratory infections as well as bronchitis,



pneumonia, sinusitis etc.) had been revealed. The same time, frequency of recurrent acute respiratory infections in children was significantly higher in low-income families compared to high-income ones, regardless of internally displacement circumstances, that may be related to significantly higher apartments overcrowding in these groups. The prevalence of allergic diseases wasn't significantly different in the compared groups. The same time, we revealed a predominance of food allergy and atopic dermatitis in all groups with increase in respiratory allergies frequency in low-income families (both internally displaced persons and local residents), in particular allergic rhinitis and conjunctivitis, requiring clarification of possible reasons.

**Conclusions.** 1. A significant prevalence of acute upper respiratory infections and bronchitis was revealed among children of internally displaced persons compared to local ones (both in well-off and low-income families), and the prevalence of pneumonia and sinusitis was significantly higher in children from low-income families compared to well-off ones. 2. The prevalence of respiratory allergies increased in children from low-income families compared to well-off ones, regardless of the circumstances of internally displaced persons, while food allergies were more common in children from well-off families, so the connection between social factors and the frequency of various allergic diseases in children needs clarification and determines the expediency of further research.

**Key words:** children, inflammatory response in childhood, acute upper respiratory infections, recurrent acute respiratory infections, internally displaced persons.

### Вступ

Інфекції дихальних шляхів, зокрема гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів (ГРВІ) залишаються найпоширенішими в структурі захворюваності дітей. Запальна відповідь організму дитини характеризується незрілістю імунної системи, і серед дітей спостерігається значно вища частота інфекцій, порівняно з дорослими [1]. Разом із тим, стрімко зростає поширеність алергічних захворювань (АЗ), особливо серед дітей. Алергії також є проявом запальної відповіді внаслідок реакцій гіперчутливості [2].

Відомо, що імунна реакція у випадку інфекції або алергії залежить від балансу Т-хелперів першого (Th1) та другого типу (Th2). Так, інфекції стимулюють Th1-залежну імунну відповідь, гальмуючи Th2-залежний шлях, тому вважається, що інфекційні хвороби у дитинстві можуть проявляти тренуючий ефект, що призводить до зниження імовірності виникнення алергії у підлітковому та дорослому віці. Разом із тим, взаємовплив АЗ та ГРВІ залежить від віку та, імовірно, штаму вірусу [3, 4].

Соціальні фактори, зокрема умови проживання дітей, відіграють важливу роль як у поширенні ГРВІ, так і у виникненні АЗ, особливо респіраторних алергозів [5]. Разом із тим, гуманітарні кризи останніх десятиліть призвели до збільшення кількості вимушено переміщених осіб, значну частину яких становлять діти. Статистичні дослідження, проведені в притулках для переміщених осіб у США і Європі, переважно були спрямовані на вивчення нутритивного статусу дітей і заходи підвищення інфекційного контролю. При цьому інфекції дихальних шляхів називаються осно-

вним викликом для системи медичної допомоги таким дітям [6, 7]. Разом із тим, дані про частоту респіраторних інфекцій і алергій у дітей внутрішньо переміщених осіб (ВПО) є розрізненими, а інколи навіть суперечливими. В Україні таких досліджень практично не проводилося.

### Мета дослідження

Вивчити можливий вплив гуманітарної кризи на поширеність гострих респіраторних інфекцій і алергії серед дітей.

### Матеріали та методи

В якості пілотного дослідження опитано батьків 200 дітей у м. Ужгород, які зверталися до волонтерського медичного пункту допомоги ВПО (сім'ї, що проживали у гуртожитках та тимчасових притулках – школи, дитсадки тощо) і пацієнтів медичного центру ТОВ «Інтерфемілі» протягом року. Під час первинного аналізу були створені дві групи: групу 1 склали ВПО (70 дітей, 32 хлопчики і 38 дівчаток, середній вік  $11,02 \pm 4,18$  років), групу 2 – місцеві мешканці (120 дітей, 50 хлопчиків і 70 дівчаток, середній вік  $10,53 \pm 5,24$  років). Групи були зіставні за віком і статтю.

Під час опитування спочатку встановлювали загальні відомості про сім'ю (склад, кількість дітей, житлово-побутові умови, зокрема житлову площу помешкання і площу на одного сім'ї для виявлення скупченості, контакт із домашніми тваринами, прибуток на одного члена сім'ї тощо). Крім того, зібрано відомості про інфекційні та алергічні захворювання, в тому числі ГРВІ (хвороба, частота за останній рік, наявність або відсутність сезонності, кількість днів захворювання на рік, прове-



дене лікування і його тривалість). Проведено також аналіз наявної первинної документації (амбулаторні карти дітей, епізоди в медичній інформаційній системі) з врахуванням інших потенційно значущих відомостей (щеплення, поствакцинальні реакції, наявність супутньої патології тощо).

Було встановлено, що в групі 1 (ВПО) середній прибуток на одного члена сім'ї був значно нижчий за офіційний прожитковий мінімум, чого не спостерігалось в групі 2 (не ВПО). Відповідно, в подальшому група 2 (не ВПО) була поділена на підгрупи 2А (забезпечені, не ВПО,  $n=55$ , із прибутком на одного члена сім'ї більше прожиткового мінімуму) і 2Б (малозабезпечені, не ВПО  $n=65$ , з прибутком на одного члена сім'ї менше прожиткового мінімуму).

Статистична обробка результатів проводилася із використанням програм Microsoft Office Excel 2020 і Statistica 10.0. Використовувалися методи перевірки правильності розподілу за Шапіро-Уїлкі, критерій Стьюдента, розрахунок середньої величини  $M$  і похибки  $m$ , а також відносних показників.

### Результати досліджень

Під час оцінки частоти гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) в досліджуваних групах виявлено їх достовірно вищу частоту в групах малозабезпечених (1 і 2Б) порівняно із забезпеченими (2А),  $p<0,05$ . Так, у групі 2А (забезпечені) частота ГРЗ склала  $3,5\pm 0,48$  разів / рік порівняно з групою 1 (ВПО,  $6,1\pm 0,5$  разів / рік,  $p<0,05$ ) і групою 2Б (малозабезпечені, не ВПО) –  $4,8\pm 0,32$ ;  $p<0,05$ ). При цьому в групі ВПО частота ГРЗ була достовірно вищою порівняно з групою місцевих малозабезпечених, що свідчить про вищу сприйнятливості цих дітей до ГРЗ.

Аналіз розподілу ГРЗ за структурою і частотою (таблиця 1) виявив достовірно найвищі показники частоти як ГРВІ, так і бронхітів, пневмоній та синуситів у групі 1 порівняно з групами 2А і 2Б, що підкреслює тенденцію до вищої частоти як вірусних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, так і їх бактеріальних ускладнень (пневмонія, синусит тощо) серед дітей із малозабезпечених родин, особливо ВПО.

Таблиця 1

#### Частота гострих респіраторних захворювань у порівнюваних групах ( $M\pm m$ ), разів / рік

Хвороба / частота (разів / рік)	Група 1	Група 2	
		2А	2Б
ГРВІ	$7,25\pm 0,12^{**}$	$3,25\pm 0,43^+$	$5,1\pm 0,25^*$
Бронхіт	$3,03\pm 0,24^*$	$1,21\pm 0,75^+$	$2,8\pm 0,36^*$
Тонзиліт	$2,11\pm 0,44$	$1,72\pm 0,35$	$1,88\pm 0,66$
Пневмонія	$2,48\pm 0,65^*$	$1,01\pm 0,21^+$	$2,1\pm 0,22^*$
Синусит	$1,67\pm 0,24^*$	$1,02\pm 0,11^+$	$1,85\pm 0,32^*$

Примітка: \* –  $p<0,05$  порівняно з групою 2А; + –  $p<0,05$  порівняно з групою 2Б.

Рекурентні ГРЗ спостерігалися достовірно частіше серед дітей із малозабезпечених сімей порівняно із забезпеченими, без достовірної різниці серед ВПО порівняно з не ВПО, зокрема із забезпечених сімей. Так, рекурентні ГРЗ мали місце у 52 (74%) дітей групи 1 (ВПО) проти 12 (22%) дітей групи 2А ( $p<0,05$ ) і 35 (54%) дітей групи 2Б ( $p<0,05$  порівняно з групою 2А).

Середня площа на одного члена сім'ї у порівнюваних групах склала  $5,25\pm 0,74\text{ м}^2$  у групі 1 проти  $11,28\pm 1,57\text{ м}^2$  у групі 2А ( $p<0,001$ ) і  $7,85\pm 1,25\text{ м}^2$ . ( $p<0,05$  порівняно з групами 1 і 2А). Отже, діти з малозабезпечених сімей

проживали в умовах істотно вищої скупченості в помешканнях, особливо ВПО, що очевидно сприяло вищій частоті ГРЗ і їх ускладнень. При цьому аналіз скупченості у помешканнях дітей із рекурентними ГРЗ показав істотно нижчу площу на одного члена сім'ї, порівняно з дітьми, що не часто хворіли ГРЗ (таблиця 2), незалежно від достатку і обставин ВПО, вказуючи та не, що скупченість у помешканнях є набагато більш значущою передумовою рекурентних ГРЗ, ніж деякі інші соціальні фактори, такі як достаток сім'ї та зміна місця проживання.

Таблиця 2

**Показники площі на одного члена сім'ї у помешканнях,  
де проживають діти з / без рекурентних гострих респіраторних інфекцій (M±m), м<sup>2</sup>**

Група	Площа на одного члена сім'ї, м <sup>2</sup>	
	Рекурентні ГРЗ	Без рекурентних ГРЗ
1	9,35±2,23*	13,42±1,04
2А	4,89±0,75*	6,15±0,94
2Б	6,28±0,94*	9,03±0,83

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з групою без рекурентних ГРЗ, ГРЗ – гострі респіраторні захворювання.

АЗ спостерігалися у 14 (20%) дітей групи 1, 19 (34%) дітей із групи 2А і 16 (24%) – відповідно у групі 2Б. Достовірних відмінностей частоти алергій серед дітей у порівнюваних групах нами не виявлено, що може бути пов'язано з обмеженістю обстеженої вибірки або меншим значенням досліджуваних соціальних факторів для розвитку алергії у дітей.

Структура АЗ у досліджуваних групах приведена на рис. 1–3. Так, серед обстежених дітей діагностовані атопічний дерматит (АД), бронхіальна астма (БА), алергічний риніт і кон'юнктивіт (АРК), харчова алергія (ХА). При цьому в усіх групах набагато (в 2–3 рази) частіше виявлялися АЗ із шкірними проявами (АД, ХА) порівняно з респіраторними алергозами (АРК, БА).

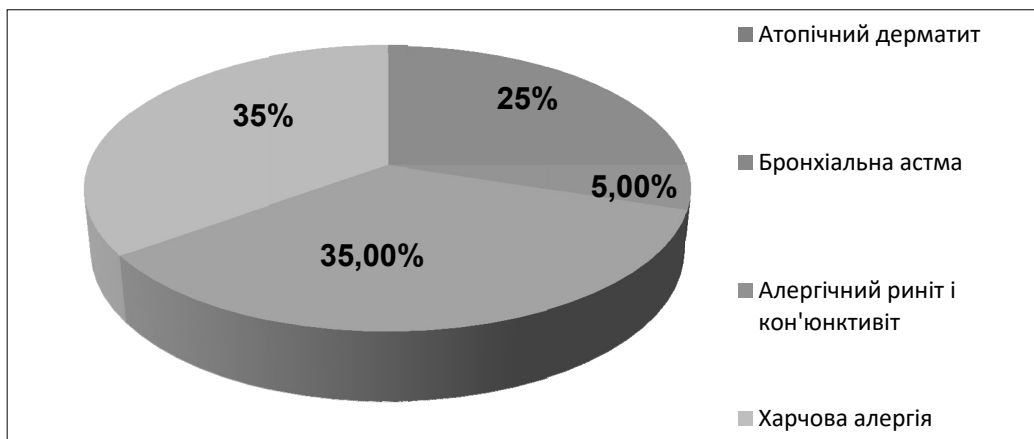


Рис. 1. Структура алергічних захворювань у дітей групи 1 (ВПО).

Серед дітей у групі 1 (ВПО) частота різних АЗ достовірно не відрізнялася від групи 2 А (рис. 2). Разом із тим, виявлено вищу частоту АРК порівняно з АД у цій групі. При цьому частота АРК в групі 1 була майже вдвічі ви-

щою порівняно з групою 2 А, а сумарна частота БА + АРК – вищою на 10% відповідно, що вказує на тенденцію до більшої поширеності респіраторних алергозів у малозабезпечених сім'ях порівняно із забезпеченими.

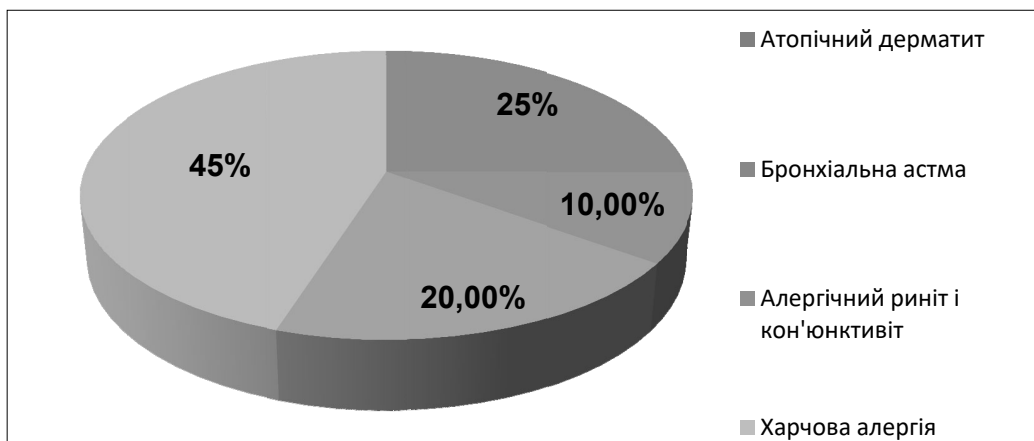


Рис. 2. Структура алергічних захворювань у дітей групи 2 А (забезпечені, не ВПО).



У групі 2 А (не ВПО, забезпечені) домінувала ХА, частота якої була вдвічі вищою порів-

няно із АРК і АД, і більше ніж у 4 рази перевищувала частоту БА.

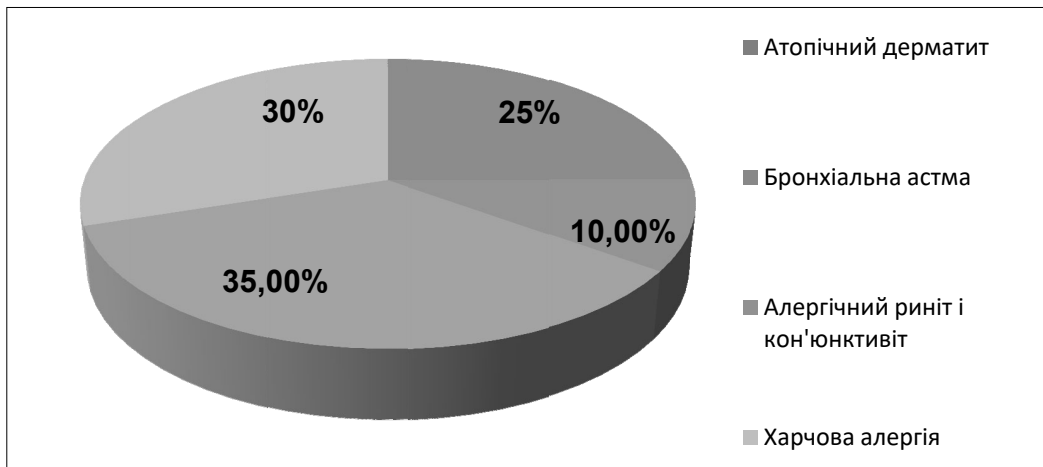


Рис. 3. Структура алергічних захворювань у дітей групи 2Б (малозабезпечені, не ВПО).

Серед дітей у групі 2Б (не ВПО, малозабезпечені) спостерігалася тенденція до зростання частки респіраторних алергозів у структурі АЗ порівняно з дітьми із забезпечених сімей (2А), подібна до виявленої в групі 1 (ВПО). З одного боку, вища частота харчової алергії у дітей групи 2А може бути пов'язана із доступом до ширшого спектру продуктів харчування, зокрема потенційними алергенами (море-продукти, екзотичні фрукти тощо) порівняно з дітьми із менш забезпечених родин. З іншого боку, вища частота респіраторних алергозів у малозабезпечених сім'ях як ВПО, так і не ВПО, могла бути зумовлена гіршими умовами проживання, особливо у випадку ВПО

(відсутність ремонту в помешканнях понад 5 років, наявність грибка на стінах, зокрема у ванних кімнатах і душових кабінах тощо). Питання значущості різних соціальних факторів для розвитку АЗ у обстежених дітей потребує уточнення із більш детальним аналізом умов проживання, режиму харчування тощо.

Під час оцінки зв'язку ГРЗ і АЗ ми не відмітили достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) частоти алергій серед дітей із рекурентними ГРЗ порівняно з дітьми без рекурентних ГРЗ. Отже, за нашими даними, ми не можемо стверджувати, що ГРЗ сприяли алергізації або навпаки, відіграли протективну роль проти розвитку АЗ (таблиця 3).

Таблиця 3

#### Частота алергічних захворювань серед дітей з / без рекурентних гострих респіраторних захворювань, %

Група	Частота алергічних захворювань, %	
	Рекурентні ГРЗ	Без рекурентних ГРЗ
1	11%	10%
2А	15%	12%
2Б	10%	7%

Примітка: ГРЗ – гострі респіраторні захворювання.

Питання зв'язку різних видів запальної відповіді дитячого організму, таких як АЗ і ГРЗ, а також уточнення можливого впливу соціальних факторів, які можуть відігравати значну роль у розвитку зокрема імунної системи, потребує подальшого дослідження.

#### Висновки

1. Відмічене значне переважання гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних

шляхів і бронхітів серед дітей внутрішньо переміщених осіб порівняно з місцевими (як забезпеченими, так і малозабезпеченими), причому поширеність пневмоній і синуситів була достовірно вища у дітей із малозабезпечених родин порівняно із забезпеченими.

2. Поширеність респіраторних алергозів зростала у дітей із малозабезпечених сімей порівняно із забезпеченими, незалежно від обставин внутрішньо переміщених осіб,



у той час як харчова алергія була більше поширеною у дітей із забезпечених сімей, тобто зв'язок соціальних факторів і частоти різних алергічних захворювань у дітей потребує уточнення та обумовлює доцільність подальших досліджень.

3. Діти з малозабезпечених родин, особливо ВПО, потребують прицільної уваги лікарів первинної ланки для проведення профілактичних і реабілітаційних міроприємств, спрямованих на зміцнення імунної системи і зниження сприйнятливості до ГРЗ.

#### REFERENCES

1. Nieto-Rivera B, Saldaña-Ahuactzi Z, Parra-Ortega I et al. Frequency of respiratory virus-associated infection among children and adolescents from a tertiary-care hospital in Mexico City. *Sci Rep* 13, 19763 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47035-6>
2. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries-The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2020 Sep;75(9):2294-2308. doi: 10.1111/all.14290. Epub 2020 May 19. PMID: 32219884.
3. Yuan XH, Li YM, Shen YY, Yang J, Jin Y. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection. *J Med Virol*. 2020 Jan;92(1):26-33. doi: 10.1002/jmv.25587. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31475732; PMCID: PMC7166431
4. Luo W, Hu J, Xu W and Dong J (2022) Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. *Front. Immunol.* 13:974066. doi: 10.3389/fimmu.2022.974066
5. Perkin MR, Strachan DP. The hygiene hypothesis for allergy - conception and evolution. *Front Allergy*. 2022 Nov 24;3:1051368. doi: 10.3389/falgy.2022.1051368. PMID: 36506644; PMCID: PMC9731379.
6. Müller F, Hummers E, Hillermann N, Dopfer C, Jablonka A, Friede T, Simmenroth A, Wetzke M. Factors Influencing the Frequency of Airway Infections in Underage Refugees: A Retrospective, Cross Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 18;17(18):6823. doi: 10.3390/ijerph17186823. PMID: 32962038; PMCID: PMC7557950.
7. Shetty AK. Infectious Diseases among Refugee Children. *Children*. 2019; 6(12):129. <https://doi.org/10.3390/children6120129>

Отримано 27.03.2024 р.



УДК 616.233-002-036.1-06-053

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).76-81](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).76-81)

# ПОКАЗНИКИ МІЕЛОПЕРОКСИДАЗИ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ДІТЕЙ ІЗ ПРОЯВАМИ ГОСТРИХ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ

*Білак В. М.<sup>1</sup>, Ігнатко Л. В.<sup>2</sup>*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», <sup>1</sup>медичний факультет, кафедра дитячих хвороб; <sup>2</sup>факультет післядипломної підготовки, кафедра охорони материнства і дитинства, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішою патологією у структурі дитячої інфекційної захворюваності і є однією із основних причин госпіталізації. ГРЗ, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляється у дітей як дошкільного віку так і шкільного віку. Захворюваність у дітей оцінити важко, оскільки ГРЗ переважно лікують в амбулаторних умовах, а епідеміологічні дані фіксуються тільки при їх тяжкому перебігу. Численні клінічно легкі або безсимптомні форми ГРЗ залишаються поза обліком. Разом з тим, рекурентний перебіг гострих запальних хвороб респіраторної системи у дітей формує клініко – метаболічні зміни в дитячому організмі з проявами оксидативного стресу, запальної реакції та подальшим підґрунтям ускладнень, хронізації даних проявів та появою хронічних захворювань респіраторної системи у таких дітей.

*Мета дослідження.* Дослідити стан та взаємозв'язки маркерів оксидативного стресу при гострій респіраторній патології у дітей.

*Матеріали та методи.* Досліджувана група включала: діти шкільного віку 6 - 14 рр. (n = 30) з діагнозом гостре респіраторне захворювання (ГРЗ) як загальна група запальних хвороб респіраторного тракту, вірусного та бактерійного походження, що включало локальне запальне ураження дихальних шляхів та класифікувалось як гострий фарингіт 18(60,0%), гострий тонзиліт 12(40%). Діти були поділені на дві групи – з гострим не рекурентним 17(56,7%) до 4 епізодів гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів та рекурентним 13(43,3%) більше 5 епізодів, перебігом захворювань. Вивчали роль та взаємозв'язки мієлопероксидази з маркерами оксидативного стресу у дітей. Оксидативний стрес у дітей вивчали як стан окислювального гомеостазу за активністю первинних, проміжних та вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів. Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом - супероксиддисмутази. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм «Excel», з вираховуванням середніх величин показників (M), стандартної похибки (m). Достовірність розбіжностей середніх величин (P) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

*Результати досліджень.* Аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у хворих на ГРЗ без рекурентного перебігу спостерігаються помірно високі показники як первинних так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей в 1,2–3 рази. У дітей з ГРЗ з рекурентним перебігом відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням в 1,8 – 3,7 як первинних так і вторинних сполук (p < 0,05). Отримані дані свідчать що у дітей з рекурентним перебігом ГРЗ спостерігаються достовірні метаболічні зрушення що зумовлюють виражену запальну реакцію дитячого організму та його посилення в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів при його розгалуженні та активації показало залежність від впливу гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Найбільш значуще зниження показників антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази в 3,1 разу (p < 0,05) спостерігалось у дітей з рекурентним перебігом ГРЗ. Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів та показників антиоксидантного захисту показав наступне - показники кореляції у школярів з ГРЗ між мієлопероксидазою та гідроперекисами склали r = - 0,576, мієлопероксидази та супероксиддисмутази r = 0,544. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розглядатися як метаболічно адаптаційний, самолімітуючий. Низькі показники корелятивних взаємозв'язків спостерігались у хворих з рекурентним перебігом ГРЗ, так виявлено зниження в 2,4 разу рівня корелятивних взаємозв'язків показників мієлопероксидази і гідроперекисів r = 0,294, і 1,6 разу показників мієлопероксидази і супероксиддисмутази відповідно r = - 0,316. Дані свідчать, що у хво-



рих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук і система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролювати відповідні процеси які відбуваються під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, а мієлопероксидаза виконує роль прозапального маркера та формує персистуючу запальну реакцію дитячого організму.

*Висновки.* Таким чином дослідження ролі мієлопероксидази та супероксиддисмутази у дітей з проявами гострих запальних реакцій виявило їх тісний функціональний взаємозв'язок спрямований на усунення патологічної дії запалення. Так відповідні ферменти мієлопероксидаза та супероксиддисмутаза діючи узгоджено контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, лімітуючи прояви оксидативного стресу. У хворих з рекурентним перебігом гострих запальних хвороб респіраторного тракту спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, з посиленням оксидативного стресу, де мієлопероксидаза уже виступає як прозапальний маркер, формуючи подальшу запальну реакцію дитячого організму.

**Ключові слова:** гострі респіраторні інфекції дихальних шляхів, мієлопероксидаза, оксидативний стрес, запальна реакція дитячого організму.

### **Indicators of myeloperoxidase and oxidative stress in children with manifestations acute inflammatory diseases of the respiratory tract**

*Bilak V.M., Ihnatko L.V.*

**Abstract. Introduction.** Acute respiratory diseases (ARIs) are the most common pathology in the structure of children's infectious diseases and are one of the main reasons for hospitalization. Acute respiratory infections, mainly of the upper respiratory tract, occur especially often in children of both preschool and school age. Morbidity in children is difficult to assess, since acute respiratory syndrome is mostly treated in outpatient settings, and epidemiological data are recorded only in severe cases. Numerous clinically mild or asymptomatic forms of ARI remain unaccounted for. At the same time, the recurrent course of acute inflammatory diseases of the respiratory system in children forms clinical and metabolic changes in the child's body with the further basis of complications, chronicity of these manifestations and the appearance of chronic diseases of the respiratory system.

*The aim of the study.* To investigate the state and interrelationships of markers of oxidative stress in acute respiratory disease in children.

*Materials and methods.* The study group included: school children aged 6-14 years (n = 30) with a diagnosis of acute respiratory disease (ARI) as a general group of inflammatory diseases of the respiratory tract, of viral and bacterial origin, which included local inflammatory lesions of the respiratory tract and was classified as acute pharyngitis 18(60.0%), acute tonsillitis 12(40%). Children were divided into two groups - with acute non-recurrent 17 (56.7%) up to 4 episodes of acute upper respiratory infections and recurrent 13 (43.3%) more than 5 episodes, the course of the disease. The role and relationships of myeloperoxidase with markers of oxidative stress in children were studied. Oxidative stress in children was studied as a state of oxidative homeostasis by the activity of primary, intermediate and secondary products of lipid peroxidation. The system of antioxidant protection was studied by the content of superoxide dismutase. The control group consisted of 20 practically healthy children. The results of the research were processed with the help of the "Exel" statistical program package, with the calculation of the average values of the indicators (M), standard error (m). The reliability of the differences in the average values (P) was determined using the Student's criterion. A correlation analysis of the obtained indicators was carried out with their further analysis.

*Research results.* Analysis of the obtained data of the lipid peroxidation system revealed that moderately high levels of both primary and secondary compounds are observed in patients with acute respiratory syndrome without a recurrent course, which exceeds the corresponding indicators of healthy children by 1.2-3 times. In children with acute coronary syndrome with a recurrent course, there is a significant intensification of lipid peroxidation with a sharp increase in 1.8-3.7 of both primary and secondary compounds ( $p < 0.05$ ). The obtained data show that in children with recurrent acute respiratory syndrome, there are significant metabolic changes that cause a pronounced inflammatory reaction of the child's body and its intensification under the conditions of acute upper respiratory tract infections. Determination of enzymes that provide antioxidant protection of the child's body against damage by reactive oxygen species during the induction of lipid peroxidation during its branching and activation showed dependence on the influence of acute infections of the upper respiratory tract. The most significant decrease in indicators of antioxidant protection - superoxide dismutase by 3.1 times ( $p < 0.05$ ) was observed in children with recurrent acute coronary syndrome. The analysis of the correlative relationships of indicators of lipid peroxidation and indicators of antioxidant protection showed the following - correlation indicators of myeloperoxidase and hydroperoxides were  $r = -0.576$ , myeloperoxidase and superoxide dismutase  $r = 0.544$  in schoolchildren with acute respiratory syndrome. Relevant data indicate that the process is under the control of antioxidant influences and can be considered as metabolically adaptive, self-limiting. Low indicators of correlation relationships were observed in patients with a recurrent course of acute coronary



syndrome, thus a 2.4-fold decrease in the level of correlation relationships of indicators of myeloperoxidase and hydroperoxides  $r = 0.294$ , and 1.6 times of indicators of myeloperoxidase and superoxide dismutase, respectively,  $r = -0.316$  was found. The data show that in patients there is an excessive formation of hydroxyl compounds and the system of antioxidant protection is not able to adequately control the relevant processes that occur under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, and myeloperoxidase acts as a pro-inflammatory marker and forms a persistent inflammatory reaction of the child's body.

**Conclusions.** Thus, the study of the role of myeloperoxidase and superoxide dismutase in children with manifestations of acute inflammatory reactions revealed their close functional relationship aimed at eliminating the pathological effect of inflammation. Thus, the antioxidant protection enzymes myeloperoxidase and superoxide dismutase act in concert to control the course and intensification of lipid peroxidation processes, limiting the manifestations of oxidative stress. In patients with recurrent acute inflammatory diseases of the respiratory tract, there is an uncontrolled intensification of lipid peroxidation processes by the antioxidant system, with increased oxidative stress, where myeloperoxidase already acts as a pro-inflammatory marker, forming a further inflammatory reaction of the child's body.

**Key words:** acute respiratory tract infections, myeloperoxidase, oxidative stress, inflammatory reaction of children's body.

### Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішою патологією у структурі дитячої інфекційної захворюваності і є однією із основних причин госпіталізації [1]. ГРЗ, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляється у дітей як дошкільного віку так і шкільного віку [2]. Захворюваність у дітей оцінити важко, оскільки ГРЗ переважно лікують в амбулаторних умовах, а епідеміологічні дані фіксуються тільки при їх тяжкому перебігу. Численні клінічно легкі або безсимптомні форми ГРЗ залишаються поза обліком [3]. Разом з тим, рекурентний перебіг гострих запальних хвороб респіраторної системи у дітей формує клініко – метаболічні зміни в дитячому організмі з проявами оксидативного стресу та подальшим підґрунтям хронізації даних проявів та появою хронічних захворювань респіраторної системи. На сучасному етапі етіологічну структуру гострих респіраторних вірусних інфекцій становлять переважно такі віруси: риновіруси (HRV), респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус (hMPV) і вірус грипу. Крім зазначених вірусів, у хворих визначаються інші респіраторні віруси: вірус парагрипу, коронавіруси, адено- та бокавіруси.

Дитинство, особливо ранній вік, характеризується незрілістю вродженого та адаптивного імунітету, що вірогідно збільшує ризик респіраторних інфекцій у дітей. Діти мають дефект антивірусної імунної відповіді, а саме недостатню продукцію інтерферону, що супроводжується порушенням апоптозу (клітинної смерті) інфікованих клітин і посиленням реплікації вірусів, а також корелює з підвищеною експресією молекул адгезії

(ICAM-1) на дендритних клітинах, які полегшують інфікування дихальних шляхів вірусами та їх персистенції. Крім того, у частини дітей порушена регуляція Toll-подібних рецепторів (TLR), які розпізнають РНК респіраторних вірусів і стимулюють продукцію інтерферонів. Установлена генетична складова цих взаємозв'язків. Доведено, що наявність одиничного нуклеотидного поліморфізму рецептора TLR1 асоційовано з atopією та рекурентним перебігом ГРЗ [4].

Респіраторні віруси збільшують чутливість до бактеріальної інфекції [5]. Дисфункція вродженого та адаптивного імунітету при порушенні бар'єрної функції респіраторного епітелію сприяє бактеріальній колонізації та інфекції у хворих. Так, у 75 % пацієнтів із HRV-інфекцією через 2 тижні визначається бактеріальна колонізація. Найбільш поширеними вірус-бактеріальними асоціаціями є такі: HRV — *Moraxella catarrhalis*, HRV — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* — різні види бактерій. У хворих із вірусно-бактеріальною інфекцією реєструються гірші показники легеневої функції, довший період і більша тяжкість уражень респіраторного тракту. Крім того, хворі з повторними епізодами ГРЗ мають високий ризик інвазивних пневмококових захворювань і пневмокової пневмонії; інфекцій верхніх дихальних шляхів, обумовлених *Str. pyogenes*; колонізації в носоглотці *Str. pneumoniae* і *St. aureus*.

Разом з тим, рекурентний перебіг гострих запальних хвороб респіраторної системи у дітей формує не тільки клінічні, але і метаболічні зміни в дитячому організмі у вигляді оксидативного стресу з формуванням подо-



вженої запальної реакції та подальшим підґрунтям ускладнень, хронізації даних проявів та появою хронічних захворювань респіраторної системи.

Мієлопероксидаза (МПО) є членом підродини пероксидаз. Вона найбільш широко експресується в імунних клітинах, таких як нейтрофільні поліморфноядерні лейкоцити (нейтрофіли) і лімфоцити, моноцити та макрофаги [6,7], а також виробляється в інших клітинах організму. Мієлопероксидаза зберігається в зв'язаних з цитоплазматичною мембраною азурофільних гранулах, і під час стимуляції ці гранули виділяються в позаклітинний простір шляхом дегрануляції або екзоцитозу [8,9]. Повний біохімічний механізм дегрануляції нейтрофілів ще не ясний, але окислювальний стрес відіграє ключову роль у вивільненні МПО з цих клітин [10]. Нейтрофіли є добре відомими білими кров'яними тільцями (лейкоцитами), які відіграють ключову роль у вродженому імунітеті та захисті від мікробних атак [11]. Окрім МПО, у нейтрофілах є кілька інших білків або ферментів, які також виявляють антимікробні властивості, наприклад, дефензини, серинові протеази, катепсин G, лужна фосфатаза, лізоцим, НАДФН-оксидаза, колагеназа, лактоферин, катепсин та желатиназа, тощо [12]. Серед цих антимікробних агентів МПО є найбільш поширеним і становить 5% сухої маси нейтрофілів і 25% азурофільних зернистих білків. Зазвичай нейтрофіли дегранулюють у місці інфікування, щоб боротися з різними типами мікробної діяльності та допомагати вилікувати хвороби. Однак будь-яка незвичайна експресія та вивільнення МПО з активованих нейтрофілів посилює запалення та пошкодження тканин і може призвести до кількох інших захворювань, навіть за відсутності інфекції [13,14,15].

### Мета дослідження

Дослідити стан та взаємозв'язки маркерів окислативного стресу при гострій респіраторній патології у дітей.

### Матеріали та методи

Досліджувана група включала: діти шкільного віку 6–14 рр. (n = 30) з діагнозом гостре респіраторне захворювання (ГРЗ) як загальна група запальних хвороб респіраторного тракту, вірусного та бактерійного походження, що включало локальне запальне ура-

ження дихальних шляхів та класифікувалось як гострий фарингіт 18 (60,0%), гострий тонзиліт 12 (40%). Діти були поділені на дві групи – з гострим не рекурентним 17 (56,7%) до 4 епізодів гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів та рекурентним 13 (43,3%) більше 5 епізодів, перебігом захворювань. Вивчали роль та взаємозв'язки мієлопероксидази з маркерами окислативного стресу у дітей. Окислативний стрес у дітей вивчали як стан окислювального гомеостазу за активністю первинних – ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ), проміжних та вторинних – дієнові кон'югати (ДК), гідроперекиси (ГК) продуктів перекисного окислення ліпідів; також вивчали кінцеві речовини перекисного окислення ліпідів – малоновий діальдегід (МДА). Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом – супероксиддисмутази (СОД), активність мієлопероксидази (МПО) визначали згідно методичних рекомендацій для оцінки імунного статусу людини з виведенням цитохімічного коефіцієнта (ЦХК). Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм «Excel», з вираховуванням середніх величин показників (M), стандартної похибки (m). Достовірність розбіжностей середніх величин (P) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

### Результати досліджень

Дослідження та подальший аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у хворих на ГРЗ без рекурентного перебігу спостерігаються помірно високі показники як первинних так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей в 1,2–1,3 разу (див. табл. 1). У дітей, які переохворіли на ГРЗ з рекурентним перебігом захворювання відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням в 1,8–3,9 як первинних та проміжних сполук ІПЗ, ДК, ГП, так і рівня малонового діальдегіду в 1,9 разу (p < 0,05). Отримані дані свідчать що у дітей відмічається достовірні метаболічні зрушення що зумовлюють персистуюче запалення та його посилення в умовах дії повторних епізодів ГРЗ з рекурентним перебігом.



Таблиця 1

**Показники перекисного перекисного окислення ліпідів при бронхіальній астмі у школярів**

	ІПЗ у.о.	ДК у.о.	ГП. у.о.	МДА нМоль/мл
ГРЗ без рекурентного перебігу № = 17	4,1±0,76	2,3±0,6	0,6±0,29	4,3±0,5
ГРЗ з рекурентним перебігом № = 13	6,2±0,81*	3,0±0,61*	1,6±0,42*	6,5±0,65*
Здорові № = 20	2,2±0,27	0,83±0,18	0,44±0,09	3,87±0,018

*Примітка: - показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.*

Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів при його розгалуженні та активації показало залежність від частоти ГРЗ. Найбільш значуще зниження показників анти-

оксидантного захисту супероксиддисмутази – в 3,3 разу ( $p < 0,05$ ) спостерігалось у дітей з ГРЗ з рекурентним перебігом в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Як видно з таблиці 2 зміни антиоксидантного статусу зберігаються з тенденцією до виснаження цієї системи.

Таблиця 2

**Показники антиоксидантного захисту у школярів, хворих на бронхіальну астму**

	МПО%	ЦХК у.о.	СОД од/мг Нв
ГРЗ без рекурентного перебігу № = 17	91,9±0,74	1,7±0,05	5,8±0,8
ГРЗ з рекурентним перебігом № = 13	90,3±0,85	1,9±0,07	3,3±0,6*
Здорові № = 20	92,2±0,33	2,08±0,31	7,6±0,5

*Примітка: - показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.*

Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів та показників антиоксидантного захисту показав наступне - показники кореляції у дітей з епізодичними ГРЗ між МПО та ГП склали  $r = - 0,670$ , МПО та СОД -  $r = 0,440$ . Отримані дані виявили сильний зворотний зв'язок між рівнем МПО та рівнем гідроперексидів і відповідно помірної сили прямий зв'язок з протективними ферментами антирадикального захисту. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розглядатися як метаболічно адаптаційний, що лімітує прояви оксидативного стресу у дітей цієї групи. Низькі показники корелятивних взаємозв'язків спостерігались між рівнем МПО та СОД з проміжними та вторинними сполуками перекисного окислення ліпідів, що відображає їх можливі різні шляхи в патогенезі гострих запальних хвороб респіраторної системи. У хворих з частим, ре-

курентним перебігом ГРЗ виявлено зниження в 2,3 разу рівня корелятивних взаємозв'язків показників МПО і ГП -  $r = 0,280$ , і 1,6 разу показників МПО і СОД відповідно  $r = - 0,266$ . Отримані дані свідчать, що у хворих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук, яке супроводжується подальшим зниженням МПО, також не спостерігається компенсаторного зростання СОД на фоні низького вмісту нейтрофільної МПО у цих хворих. Досліджувані дані свідчать про те, що система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролювати метаболічні зрушення які формуються при рекурентному перебігу та лімітувати оксидативний стресс у цих хворих.

### Висновки

Дослідження ролі мієлопероксидази та супероксиддисмутази у дітей з проявами гострих запальних реакцій виявило їх тісний



функціональний взаємозв'язок спрямований на усунення патологічної дії запалення. Так ферменти антиоксидантного захисту мієлопероксидаза та супероксиддимутиаза діючи узгоджено контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, лімітуючи прояви оксидативного стресу. У хворих з рекурентним перебігом го-

стрих запальних хвороб респіраторного тракту спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, з посиленням оксидативного стресу, де мієлопероксидаза уже виступає як прозапальний маркер, формуючи подальшу запальну реакцію дитячого організму.

## REFERENCES

1. Andrikevych II. Acute respiratory infections in children: current trends in antiviral therapy. *Modern pediatrics Ukraine*. 2021; 6(118): 61-66. doi 10.15574/SP.2021.118.61
2. Havrylenko AO, Smiyan OI, Moshchich OP, Reznichenko YuG, Vasylieva OG, Smiyan KO and others. Klinichni osoblyvosti ta kharakter perebihu hostroho bronkhitu v ditei doshkilnoho viku u poiednanni iz syndromom eutyreoidnoi patolohii ta bez noho [Clinical features and nature of the course of acute bronchitis in preschool children in combination with the syndrome of euthyroid pathology and without it]. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2021;8(120):47- 54. doi 10.15574/SP.2021.120.47 (in Ukrainian)
3. Fesenko ME, Fastovets MM, Zyuzina LS, Kalyuzhka OO, Melashchenko OI. Hostri respiratorni rekurentni infektsii u ditei [Acute respiratory recurrent infections in children]. *Visnyk Ukrainiskoi Medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2019, T19; 4(68):34-38. doi 10.31718/2077-1096.19.4.34 4 (in Ukrainian)
4. Daley D, Park JE, He JQ, et al. Association and interaction of genetic polymorphisms in innate immunity genes with early viral infections and susceptibility and asthma-related phenotypes *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012, Vol130:1284-1293
5. Hewitt R, Farne H, Richie A, [et al.] The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2016, Vol10(2): 158-174
6. han AA, Rahmani, AH, Aldebasi YH, Aly SH. Biochemical and pathological studies on peroxidases An updated review. *Glob. J. Health Sci*. 2014, 6: 87-98. doi.org/10.5539/gjhs.v6n5p87
7. Liu WQ, Zhang YZ, Wu Y et al. Myeloperoxidase-derived hypochlorous acid promotes ox-LDL induced senescence of endothelial cells through a mechanism involving  $\beta$ -catenin signaling in hyperlipidemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015, Nov 27;467(4):859-65. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.053.467: 859-865.
8. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005, Jun;25(6):1102-11. doi: 10.1161/01.ATV.0000163262.83456.6d. 25: 1102-1111.
9. Weiss SJ, Tissue destruction by neutrophils. *N. Engl. J. Med*. 1989 Feb 9;320(6):365-76. doi: 10.1056/NEJM198902093200606. 320: 365-376.
10. Chen Y, Hashiguchi N, Yip L, Junger WG. Hypertonic saline enhances neutrophil elastase release through activation of P2 and A3 receptors. *Am. J. Physiol*. 2006, April 290(4):1051-1059. doi.org/10.1152/ajpcell.00216.2005
11. Lacy P, Mechanism of degranulation in neutrophils. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2006, Sep 15;2(3):98-108. doi: 10.1186/1710-1492-2-3-98. 2: 98-108.
12. Naegelen N, Beaume N, Planço S, [et al]. Regulation of neutrophil degranulation and cytokine secretion: A novel model approach based on linear fitting. *J. Immunol. Res*. 2015, Oct 2015(6):817-838. doi: 10.1155/2015/817038.
13. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: Friend and foe. *J. Leukoc. Biol*. 2005, May;77(5):598-625. doi: 10.1189/jlb.1204697. 77: 598-625.
14. Yamaguchi R, Kawata J, Yamamoto T, [et al]. Mechanism of interferon- $\gamma$  production by monocytes stimulated with myeloperoxidase and neutrophil extracellular traps. *Blood Cells Mol. Dis*. 2015, Aug;55(2):127-33. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.05.012.
15. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu. Rev. Immunol*. 2005;23:197-223. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653.23:197-223.



УДК 616.248:616-022.6

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).82-88](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).82-88)

# КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19) У ДІТЕЙ (огляд літератури)

**Гечко Х. А.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Вивчення поширеності SARS CoV-2 серед дітей в Україні в перший пандемічний рік показало, що частка зареєстрованих випадків становила 0,7 %, а поширеність на 100 000 дитячого населення визначена як 688,64 випадку. Найбільш вразливою до SARS-CoV-2-інфікування віковою групою серед дитячого населення України були підлітки (63,8 %).

*Мета дослідження.* Дослідити стан проблеми коронавірусної інфекції у дітей, особливості клінічних проявів, перебіг, лікування та шляхи превенції за результатами інформаційного пошуку на основі українсько- та англомовних сучасних джерел.

*Матеріали та методи.* Було здійснено інформаційний пошук на основі актуальних даних журналів відкритого доступу DOAJ (Directory of Open Access Journals) – українсько- та англомовних, архівів, депозитаріїв.

*Результати досліджень.* За даними літератури у більшості дітей із SARS-CoV-2 спостерігалася безсимптомна презентація, яка реєструвалася у 15–42 % дітей. Серцево-судинні ускладнення на різних рівнях призводили до ішемії міокарда, аритмії, серцевої недостатності, міокардиту та мультисистемного запального синдрому, що є причиною більшості випадків педіатричної смертності від COVID-19. Шлунково-кишкові прояви COVID-19 у дітей простежуються часто, з поширеністю від 0 до 88 %. Госпіталізація та реанімаційна допомога потрібні лише невеликій частині дітей, позитивних на SARS-CoV-2. Діти, у яких розвивається тяжке захворювання, що потребує підтримки на рівні інтенсивної терапії, частіше мають ознаки та симптоми нижніх дихальних шляхів під час звернення.

*Висновки.* Упродовж пандемії накопичуються наукові дані про COVID-19 у дітей, проте питання особливостей імунологічної відповіді та морфологічних змін дихальних шляхів на інфікування SARS-CoV-2 та вакцинацію, порушення метаболічної адаптації дітей при респіраторній патології, все ще залишаються актуальною проблемою з необхідністю розширеного наукового пошуку

**Ключові слова:** COVID-19, SARSCoV-2, поширеність, перебіг, ускладнення, лікування, профілактика, діти.

## **Clinical and pathogenetic parallels of the Coronavirus disease (Covid-19) course in children**

*Hechko Kh.A.*

**Abstract.** *Introduction.* The study of the prevalence of SARSCoV-2 among children in Ukraine in the first year of the pandemic showed that the proportion of registered cases was 0.7%, and the prevalence per 100,000 children was determined as 688.64 cases. The age group most vulnerable to SARS-CoV-2 infection among children in Ukraine was teenagers (63.8%).

*The aim.* To investigate the state of the problem of coronavirus infection in children, the characteristics of clinical manifestations, the course, treatment and ways of prevention based on the results of an information search by modern Ukrainian and English-language sources.

*Material and methods.* An information search was carried out based on current data of open access journals DOAJ (Directory of Open Access Journals) - Ukrainian- and English-language, archives, depositories.

*Results.* Most children with SARS-CoV-2 had an asymptomatic presentation, which was registered in 15-42% of children, according to the literature. Cardiovascular complications at various levels have resulted in myocardial ischemia, arrhythmia, heart failure, myocarditis, and multisystem inflammatory syndrome, which accounts for the majority of pediatric deaths from COVID-19. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children are not uncommon, with a prevalence of 0 to 88%. Only a small proportion of children positive for SARS-CoV-2 require hospitalization and intensive care. Children who develop severe disease requiring intensive care support are more likely to have lower respiratory tract signs and symptoms at presentation.

*Conclusion.* During the pandemic, scientific data about COVID-19 in children are accumulating, however, the issues of the peculiarities of the immunological response and morphological changes of the respiratory tract to



SARS-CoV-2 infection and vaccination, impaired metabolic adaptation of children with respiratory pathology, still remain an urgent problem with the need for expanded scientific search.

**Key words:** COVID-19, SARSCoV-2, morbidity, course, complications, treatment, prevention, children.

### Вступ

Дані ВООЗ свідчать, що діти віком до 18 років становлять приблизно 8,5 % зареєстрованих випадків COVID-19 [1]. З точки зору вікових груп, серед >1,2 мільйона дітей віком до 18 років з інфекцією SARS-CoV-2 у США у період до кінця 2020 р. діти були розподілені таким чином: дошкільний вік (вік від 0 до 4 років) – 7,4 %; початкова школа (вік від 5 до 10 років) – 10,9 %; середня школа (вік від 11 до 13 років) – 7,9 %; діти від 14 до 17 років – 16,3 % [2].

Вивчення поширеності SARSCoV-2 серед дітей в Україні в перший пандемічний рік показало, що частка зареєстрованих випадків становила 0,7 %, а поширеність на 100 000 дитячого населення визначена як 688,64 випадку. Найбільш вразливою до SARS-CoV-2-інфікування віковою групою серед дитячого населення України були підлітки (63,8 %). Спостерігається схожість із результатами досліджень у США, де переважали діти віком старше 12 років [3].

При цьому нові варіанти SARS-CoV-2, наприклад Delta, створюють нові виклики, тому важливо продовжувати оцінювати існуючі парадигми і нові дані, що стосуються передачі та клінічної характеристики окремих варіантів SARS-CoV-2 [4]. Циркуляція варіантів SARS-CoV-2 призвела до великих хвиль COVID-19 у різних країнах світу [5]. Так, у зв'язку з появою варіантів Delta та Omicron захворюваність дітей 5–17 років стала значно вищою, ніж дорослих віком 18–49 років і старше [6]. Крім того, автори повідомляють про круп у дітей і підлітків, спричинений Omicron [7, 8].

### Мета дослідження

Дослідити стан проблеми коронавірусної інфекції у дітей, особливості клінічних проявів, перебіг, лікування та шляхи превенції за результатами інформаційного пошуку на основі україно- та англомовних сучасних джерел.

### Матеріали та методи

Було здійснено інформаційний пошук. Етапи інформаційного пошуку включали формулювання задач пошуку, структурно оформлених ключових слів. Стратегія пошуку визначалася згідно з поставленими завданнями, відповідно до об'єкту, методів дослідження,

тематичного спрямування. Реалізація пошуку на основі актуальних даних журналів відкритого доступу DOAJ (Directory of Open Access Journals) – україно- та англомовних, архівів, депозитаріїв.

### Результати досліджень

Понад 90 % дітей із COVID-19 мають легкий перебіг захворювання і не потребують госпіталізації. Це контрастує з іншими респіраторними вірусами, де прояви захворювання у дітей часто є більш серйозними. Серед найчастіших клінічних ознак COVID-19 у дітей – класичні грипopodobні симптоми, такі як гарячка, біль у горлі, закладеність носа та кашель. Окрім ураження верхніх дихальних шляхів, можуть постраждати й інші органи, наприклад, шлунково-кишкова та центральна нервова системи. Більшість дітей були безсимптомними, і лише деякі випадки були важкими, на відміну від дорослих пацієнтів [9]. При цьому встановлено, що безсимптомна інфекція реєструється у 15–42 % дітей [10,11]. Важливо зазначити, що це, ймовірно, недооцінка справжньої поширеності клінічно виражених форм COVID-19, оскільки діти без симптомів звертаються за тестуванням набагато рідше, ніж діти з симптомами [12]. З усіх дітей із COVID-19 в 25 країнах Європи 54 % мали ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів, а 25 % – нижніх дихальних шляхів [13]. Діти з симптоматичною інфекцією COVID-19 зазвичай мають один або кілька респіраторних симптомів, які неможливо відрізнити від симптомів сезонних респіраторних вірусних інфекцій, найчастіше це лихоманка (46–64 %) та кашель (32–56 %). Ринорея, біль у горлі, задишка реєструються у <10–20 %, відповідно. Тривалість хвороби збільшується з віком із середньою тривалістю 6 днів у когортах дітей шкільного віку [10,11]. Аносмія/агевзія нечасті у дітей [14,15], але це, а також нудота/блювота, головний біль і лихоманка є найсильнішими провісниками позитивного результату тесту на SARS-CoV-2 у дітей. Кашель, закладеність носа, біль у горлі та лихоманка є неспецифічними симптомами, оскільки вони часто трапляються як у дітей із COVID-19, так і при інших інфекційних захворюваннях [16].

COVID-19 впливає на серцево-судинну систему дитини, що часто має субклінічний і



здебільшого транзиторний характер [17]. Серед 471 випадку проведеної ЕКГ зміни виявлено у 402 пацієнтів (70,5 %). Найчастішими знахідками були неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (24,9 %) та синусова тахікардія (23,5 %). Також у дітей фіксували синусову аритмію (11,4 %) та брадикардію (4,9 %), підвищення біопотенціалів правого шлуночка (4,0 %) та вільну рідину в порожнині перикарда (1,8 %) [18].

Отже, серцево-судинні ускладнення на різних рівнях призводять до ішемії міокарда, аритмії, серцевої недостатності, міокардиту та мультисистемного запального синдрому, що є причиною більшості випадків педіатричної смертності від COVID-19. Здебільшого увага дослідників у педіатричній популяції прикута до тяжкої та окремої форми інфекції SARS-CoV-2, яка в англійській літературі позначається як Paediatric inflammatory multisystem syndrome-PIMS-TS; Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C [17]. У цих дітей часто спостерігалися кардіогенний шок (53 %), зміни ЕКГ (27 %), міокардіальна дисфункція (52 %) та розширення коронарних артерій (15 %). Більшість випадків вимагали госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (75 %) та інотропної підтримки (57 %), з рідкою потребою в екстракорпоральній мембранній оксигенації (4 %) [19,20]. Наявність проблем із здоров'ям, таких як хронічні респіраторні або серцево-судинні захворювання, ожиріння, діабет у дітей з активною інфекцією SARS-CoV-2 значно підвищує ризик важкого перебігу COVID-19 або госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Dong та співавт. (2020) виявили, що частка тяжких і критичних випадків становила 10,6; 7,3; 4,2; 4,1 і 3 % для вікових груп <1 року, 1–5 років, 6–10 років, 11–15 років і >15 років, відповідно [21]. Деякі діти з COVID-19 мають інші серйозні проблеми, такі як інвагінація або діабетичний кетоацидоз [22].

Шлунково-кишкові прояви COVID-19 у дітей трапляються часто, з поширеністю від 0 до 88 %, і широкий спектр проявів, включаючи діарею, блювоту та біль у животі, можуть розвинутися до, під час або після розвитку респіраторних симптомів. Також можуть з'явитися атипичні прояви, такі як апендицит або ураження печінки, особливо за наявності MIS-C [23].

Поширеність гастроентерологічних розладів свідчить, що шлунково-кишкових симп-

томам слід приділяти особливу увагу при діагностиці COVID-19 у дітей, враховуючи можливий помилковий діагноз, прогноз і фекально-оральний шлях передачі COVID-19, а також вплив шлунково-кишкових захворювань на мікробіом кишечника, харчування дітей та лікування захворювання [23,24]. Ramosaj-Mogina та співавт. (2023) вважають шлунково-кишковий тракт (ШКТ) переважаючою системою, залученою до розвитку MIS-C (мультисистемний запальний синдром) у дітей, асоційованого з COVID-19. При цьому, було кілька випадків неправильно діагностованого MIS-C у дітей із COVID-19, що проявлявся як гострий апендицит [25]. Існує низка повідомлень про випадки апендициту у дітей із COVID-19. Автори представляють нову асоціацію гострого апендициту у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, і припускають, що це може бути постінфекційне гіперзапальне ускладнення інфекції SARS-CoV-2, яке виникає через 2 тижні після гострої хвороби у дітей [26]. Серед пацієнтів, у яких розвинувся небезпечний для життя COVID-19, виявлено вроджені дефекти імунітету, багато в яких не були діагностовані до пандемії, що є додатковими детермінантами тяжкого перебігу захворювання [27]. Тяжкі педіатричні випадки виникають переважно у дітей із супутніми захворюваннями, такими як вроджені аномалії серця та кровообігу, цукровий діабет I типу та астма [28].

Рівень госпіталізації дітей із COVID-19 важко інтерпретувати, оскільки на нього сильно впливають супутні захворювання та інші фактори ризику, але повідомляється про певне перевищення кількості госпіталізованих дівчат. Для MIS-C – навпаки, в педіатричних когортах повідомлялося про невелику, але більшу кількість хлопців [29].

Дітей із легким або безсимптомним перебігом COVID-19 можна безпечно лікувати без госпіталізації. Адекватна гідратація та підтримуючий догляд є основними пріоритетами лікування цих дітей, як і при ураженні іншими респіраторними вірусами. У добре забезпечених ресурсами країнах послуги «лікарня вдома» мають додаткову підтримку, включаючи шлях медичної ескалації, який переважно працює через телемедицину [30].

Госпіталізація та реанімаційна допомога потрібні лише невеликій частині дітей, позитивних на SARS-CoV-2. Діти, у яких розвивається тяжке захворювання, що потребує підтримки на рівні інтенсивної терапії, частіше



мають ознаки та симптоми нижніх дихальних шляхів під час звернення. Показано, що як і в дорослих пацієнтів, госпіталізація у дітей відбувається приблизно через 1 тиждень після появи симптомів, а гостре легеневе ураження, якщо розвивається, проявляється на другому тижні [31].

Лабораторні показники включають підвищення маркерів запалення, таких як СРБ, підвищений приблизно у 50 % дітей. Сироватковий феритин і лактатдегідрогеназа також можуть бути підвищені. Рідше спостерігаються зміни прокальцитоніну, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та ІЛ-6 [32]. Високі середні пікові рівні запальних маркерів (феритин, СРБ, прокальцитонін, D-димер та ІЛ-6) були суттєво факторами, пов'язаними з необхідністю штучної вентиляції легень. У дітей із тяжким перебігом захворювання і без нього рівень СРБ становив 8,978 мг/дл порівняно з 0,64 мг/дл, а прокальцитоніну – 0,31 нг/мл проти 0,17 нг/мл при госпіталізації [33].

Більшість дітей із COVID-19 мають нормальний аналіз крові [34], з лімфопенією (16 %) і лейкоцитозом (10 %), на відміну від дорослих, у яких лімфопенія значно поширена [35]. Може бути підвищеним такий маркер коагулопатії, як D-димер, і рідше – такі біомаркери, як тропонін, показники функції печінки, натрійуретичний пептид типу В (proBNP) і креатинінкіназа-МВ [32]. Загалом аномальні результати лабораторних тестів при COVID-19 у дітей трапляються не так часто, як у дорослих [24]. Рекомендації щодо терапії COVID-19 у дітей переважно екстрапольовані з даних лікування дорослих, але майже жодне з досліджень не включало осіб молодше 18 років [30]. Кілька рекомендацій щодо лікування дітей із гострою формою COVID-19 пропонують противірусну терапію ремдесивіром та/або імуномодулюючу терапію кортикостероїдами (дексаметазон) або біологічними агентами (тоцилізумаб) на основі даних про їх ефективність у дорослих [30]. Дексаметазон та інші стероїди широко використовуються у дітей при інших станах і мають добре встановлений профіль безпеки та токсичності. Therapeutic Goods Administration схвалила терапію моноклональними антитілами Sotrovimab для використання у дітей віком від 12 років із факторами ризику прогресування тяжкої форми захворювання COVID-19 [30]. Найбільш часто використовуваним препаратом із противірус-

ною дією у дітей з 25 європейських країнах (n=582) був гідроксихлорохін (7 % пацієнтів), потім – ремдесивіром (3 %), лопінавір-ритонавір (1 %) і озельтамівіром (1 %). Використовувані імуномодулюючі препарати включали кортикостероїди (4 % пацієнтів), внутрішньовенний імуноглобулін (1 %), тоцилізумаб (1 %) і силтуксимаб (<1 % пацієнта) [12].

Найпоширенішим симптомом, про який повідомлялося, є втома (72,8 %), подібно до втоми після тяжкого гострого респіраторного синдрому [36]. Те, що відбувається після одужання, залежить від поширення та тяжкості вірусних атак у різних типів клітин і органів. І хоча COVID-19 є інфекційним захворюванням, яке переважно вражає легені, супутнє ураження багатьох органів вимагає міждисциплінарного підходу, який охоплює практично всі галузі внутрішньої медицини [37]. Віддалені post-COVID-19 симптоми виникають у пацієнтів із легкою та важкою формами COVID-19, але в даний час існує обмежена кількість даних про потенційні патофізіологічні механізми цього синдрому. Показано, що залучені 4 патофізіологічні категорії: специфічні для вірусу патофізіологічні варіації, окислювальний стрес, імунологічні відхилення та запальні ушкодження. Потрібні подальші дослідження, щоб з'ясувати патофізіологію, патогенез і довгострокові наслідки post-COVID-19 синдрому [38].

Висловлюються занепокоєння, що у дітей, які перенесли COVID-19, також можуть розвинути тривалі симптоми, тобто є можливість «post-COVID-19 синдрому», «Long COVID19» або «post acute COVID-19 (PASC)» [39]. Ці визначення відносяться до широкого спектру станів здоров'я, які інакше не пояснюються і які виникають через 3 місяці після зараження SARS-CoV-2 і тривають щонайменше 2 місяці, але через брак доступних даних усе ще невідомо, чи стосується це дітей і підлітків [40]. Крім того, віддалені наслідки інфекції SARS-Cov-2 у дітей і підлітків можуть значно відрізнитися від таких у дорослих [41]. Протягом пандемії накопичуються наукові дані про COVID-19 у дітей, проте питання особливостей імунологічної відповіді та морфологічних змін дихальних шляхів на інфікування SARS-CoV-2 та вакцинацію, порушення метаболічної адаптації дітей при респіраторній патології все ще залишаються актуальною проблемою з необхідністю розширеного наукового пошуку



### Висновки

1. За даними літератури у більшості дітей із SARS-CoV-2 спостерігається безсимптомний перебіг і лише деякі випадки були важкими. При цьому встановлено, що безсимптомна презентація реєструється у 15–42 % дітей.

2. Серцево-судинні ускладнення на різних рівнях призводять до ішемії міокарда, аритмії, серцевої недостатності, міокардиту та мультисистемного запального синдрому, що є причиною більшості випадків педіатричної смертності від COVID-19.

3. Шлунково-кишкові прояви COVID-19 у дітей спостерігаються нерідко, з поширеніс-

тю від 0 до 88 %, і широкий спектр проявів, включаючи діарею, блювоту та біль у животі, можуть розвинути до, під час або після розвитку респіраторних симптомів. Також можуть з'явитися атипові прояви, такі як апендицит або ураження печінки, особливо за наявності MIS-C.

4. Госпіталізація та реанімаційна допомога потрібні лише невеликій частині дітей, позитивних на SARS-CoV-2. Діти, у яких розвивається тяжке захворювання, що потребує підтримки на рівні інтенсивної терапії, частіше мають ознаки та симптоми нижніх дихальних шляхів під час звернення.

### REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Schools [Internet]. [updated 2022 May 21; cited 2023 Jan 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-schools>.
2. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 trends among persons aged 0-24 years - United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 22;70(3):88-94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1.
3. Antypkin YUH, Lapshyn VF, Umanets' TR, Kamins'ka TM, Banadyha NV, Koloskova OK, et al. in Analiz poshyrenosti COVID-19 sered dytyachoho naseleння Ukrainy v pershyy rik pandemiyi. Zdorov'ya dytyny. [Analysis of the prevalence of COVID-19 among children in Ukraine in the first year of the pandemic]. *Child's health*. 2023;18(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551>. (in Ukrainian)
4. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020 Mar;119(3):670-3. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
5. Thakur V, Bhola S, Thakur P, Patel SKS, Kulshrestha S, Ratho RK et al. Correction to: Waves and variants of SARS-CoV-2: understanding the causes and effect of the COVID-19 catastrophe. *Infection*. 2022 Apr;50(2):327. doi: 10.1007/s15010-021-01752-0.
6. Beijnen EMS, Odumade OA, Haren SDV. Molecular determinants of the early life immune response to COVID-19 infection and immunization. *vaccines (Basel)*. 2023 Feb 22;11(3):509. doi: 10.3390/vaccines11030509.
7. Brewster RC, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschild A et al. Croup in children. *Pediatrics*. 2022 Jun 1;149(6):e2022056492. doi: 10.1542/peds.2022-056492.
8. Tsoi K, Chan KC, Chan L, Mok G, Li AM, Lam HS. A child with SARS-CoV2-induced croup. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jul;56(7):2377-8. doi: 10.1002/ppul.25408.
9. Borrelli M, Corcione A, Castellano F, Fiori Nastro F, Santamaria F. Coronavirus disease 2019 in children. *Front Pediatr*. 2021 May 28;9:668484. doi: 10.3389/fped.2021.668484.
10. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2020 Dec 17;archdischild-2020-320972. doi: 10.1136/archdischild-2020-320972.
11. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol*. 2020 Sep-Oct;41(5):102573. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102573.
12. DeBiasi RL, Delaney M. Symptomatic and asymptomatic viral shedding in pediatric patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): under the surface. *JAMA Pediatr*. 2021 Jan 1;175(1):16-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3996.
13. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancellata L, Calò Carducci FI et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-61. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
14. Maltezou HC, Magaziotou I, Dedoukou X, Eleftheriou E, Raftopoulos V, Michos A et al. Children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: epidemiology, clinical course and viral loads. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec;39(12):e388-92. doi: 10.1097/INF.0000000000002899.



15. Mak PQ, Chung KS, Wong JS, Shek CC, Kwan MY. Anosmia and ageusia: not an uncommon presentation of COVID-19 infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):e199-200. doi: 10.1097/INF.0000000000002718.
16. Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. *CMAJ*. 2021 Jan 4;193(1):E1-9. doi: 10.1503/cmaj.202065.
17. Yevtushenko VV, Seryakova IYU, Kramar'ov SO, Kyrytsya NS, Shadrin VO, Voronov OO. Kardio-vaskuljarni porushennya u ditey z COVID-19. *Zdorovya dytyny*[Cardiovascular disorders in children with COVID-19] *Child's health*. 2023;18(5):352-404. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1613>. (in Ukrainian)
18. Seryakova IYU, Kramar'ov SO, Yevtushenko VV, Kyrytsya NS, Shadrin VO, Voronov OO ta in. Urazhennya sertsevo-sudynnoyi systemy u ditey z COVID-19. *Suchas. pediatriya. Ukrayina*. [Damage to the cardiovascular system in children with COVID-19] *Modern pediatrics. Ukraine*. 2023;(5):6-16. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped\\_2023\\_5\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2023_5_3). (in Ukrainian).
19. Abi Nassif T, Fakhri G, Younis NK, Zareef R, Al Amin F, Bitar F et al. Cardiac manifestations in COVID-19 patients: a focus on the pediatric population. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021 Jul 16;2021:5518979. doi: 10.1155/2021/5518979.
20. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2020 Nov 6;8(21):5250-83. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250.
21. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:246-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.163.
22. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA et al. Characteristics and outcomes of children with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):868-73. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
23. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, El-Sawaf Y. Paediatric gastrointestinal disorders in SARS-CoV-2 infection: Epidemiological and clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2021 Apr 28;27(16):1716-27. doi: 10.3748/wjg.v27.i16.1716.
24. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 16;100(15):e25230. doi: 10.1097/MD.00000000000025230.
25. Ramosaj-Morina A, Keka-Sylaj A, Baloku A, Gjaka P, Podrimaj A. Coincidental or mimicking acute appendicitis secondary to MIS-C associated with SARS-CoV-2: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023 Apr 20;11:2050313X231167375. doi: 10.1177/2050313X231167375.
26. Malhotra A, Sturgill M, Whitley-Williams P, Lee YH, Esochaghi C, Rajasekhar H et al. Pediatric COVID-19 and appendicitis: A gut reaction to SARS-CoV-2? *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Feb 1;40(2):e49-55. doi: 10.1097/INF.0000000000002998.
27. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
28. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
29. Preston LE, Chevinsky JR, Kompaniyets L, Lavery AM, Kimball A, Boehmer TK et al. Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e215298. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5298.
30. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*. 2022 Jan;58(1):46-53. doi: 10.1111/jpc.15811.
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
32. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021 Feb 16;106(5):440-8. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385.



33. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A et al. Clinical features, and disease severity in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020 Oct 1;174(10):e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.
34. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020 Jul;179(7):1029-46. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7.
35. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1057-69. doi: 10.1002/jmv.26398.
36. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021 Mar;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.
37. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Aug;32(8):1613-20. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x.
38. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res.* 2022 Mar-Apr 01;71(2):164-74. doi: 10.1097/NNR.0000000000000565.
39. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health.* 2021 Feb;41(1):36-55. doi: 10.1080/20469047.2020.1781356.
40. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 (No. WHO/2019-nCoV/Post\_COVID-19\_condition/Clinical\_case\_definition/2021.1) [Internet]. [updated 2023 May 11; cited 2023 Jan 11]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>.
41. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022 Feb;84(2):158-70. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011.

Отримано 02.04.2024 р.

УДК 616.36-003.826-02:613.27(Е621):616.36-004

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).89-94](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).89-94)

# НАДМІРНЕ СПОЖИВАННЯ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ, ЩО МІСТЯТЬ ГЛУТАМАТ НАТРІЮ - ПРЯМИЙ ШЛЯХ ВІД НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ДО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

**Горленко О. М.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. Дослідження особливостей харчової поведінки у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) є актуальним питанням сучасної медицини для розробки ефективних профілактичних заходів щодо запобігання вживання «шкідливих» харчових продуктів.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості харчової поведінки хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та у поєднанні із цирозом печінки (ЦП).

**Матеріали та методи.** Обстежено 56 хворих на НАЖХП. Хворих розподілено на дві групи: у 1 групу ввійшло 30 хворих на НАЖХП, а 2 група складала 26 пацієнтів на ЦП у поєднанні з НАЖХП. Хворим проведено анкетування за авторською методикою для визначення особливостей харчування.

**Результати досліджень.** Як вказують отримані дані, хворі 1 групи частіше вживали їжу (5–6 разів на добу великими порціями), тоді як у пацієнтів 2-ї групи переважав 1 або 2-разовий прийом їжі, особливо у вечірній час. Слід зауважити, що аналіз характеру переважання харчових продуктів у раціоні у хворих обох груп був майже ідентичним, а саме – хворі частіше вживали фастфуди (гамбургери, хот-доги, картопля фрі, тощо), їжу швидкого приготування (особливо макарони швидкого приготування), хлібобулочні продукти, чіпси та сухарики, а також – продукти «китайської» кухні. Як відомо, вищеперераховані харчові продукти відносяться до категорії «смітте-їжі», до складу яких часто добавляють харчові добавки, особливо глутамат натрію (Е 621).

**Висновки.** Серед хворих на НАЖХП та ЦП у поєднанні з НАЖХП переважають пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням різної ступені вираженості. У хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦП встановлено порушення харчової поведінки, а саме – переїдання, особливо у нічний період часу та вживання їжі швидкого приготування, фастфуди, чіпси, до складу яких входить глутамат натрію.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки; цироз печінки; ожиріння; харчова поведінка; глутамат натрію.

## **Excessive consumption of foods containing monosodium glutamate is a direct path from non-alcoholic fatty liver disease to liver cirrhosis**

*Horlenko O.M.*

**Abstract. Introduction.** The study of eating behaviour in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an urgent issue in modern medicine to develop effective preventive measures for “harmful” foods using.

**The aim.** To study the peculiarities of patients eating behaviour with diagnosed Non-alcoholic fatty liver disease separately and in combination with Liver Cirrhosis (LC).

**Materials and methods.** We examined 56 patients with NAFLD. Patients were divided into two groups: group 1 included 30 patients with NAFLD, and group 2 included 26 patients - in combination with Liver Cirrhosis. Patients were questioned according to the author’s methodology for the nutrition characteristics determination.

**Results.** According to the data obtained, patients in group 1 more often ate 5-6 meals per day in large portions, while patients in group 2 had 1 or 2 meals per day, especially in the evening time. It should be noted that the analysis of the nature of the predominance of food products in the patients diet in both groups were almost identical, namely, patients more often consumed fast food (hamburgers, hot dogs, french fries, etc.), instant noodles, bakery products, chips and crackers, as well as Chinese food. As you know, the above food products are classified as “junk food”, which often contain food additives, especially monosodium glutamate (E 621).



*Conclusions.* Patients with overweight and obesity of varying grades, predominate among patients with NAFLD and in combination with LC. Patients of both groups have eating disorders, namely overeating, especially at night, and eating fast food, chips containing monosodium glutamate.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease; Liver Cirrhosis; Obesity; eating behaviour; Monosodium Glutamate.

### Вступ

Цироз печінки (ЦП) – захворювання, що характеризується фіброзом і утворенням вузлів регенерації у печінці внаслідок хронічного пошкодження, призводить до зміни нормальної часточкової її організації [1]. Основні причини ЦП пов'язані зі зловживанням алкоголем, вірусними гепатитами В і С, порушенням обміну речовин і неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) [2].

Визначається глобальна поширеність НАЖХП, що становить близько 25,0 % і робить її найпоширенішою причиною хронічних захворювань печінки. Дослідження Global Burden of Disease доповнили ці дані і надали докази того, що НАЖХП є найбільш швидко зростаючим глобальним фактором, пов'язаним з ускладненнями хронічних дифузних захворювань печінки, включаючи цироз і рак печінки. Таке стрімке зростання зумовлене пандемією ожиріння та цукрового діабету 2 типу. У цьому контексті кількість метаболічних станів, які має людина, не тільки збільшує ризик розвитку НАЖХП, але й ризик прогресування захворювань печінки та смертності [3].

Глутамат натрію або мононатрієва сіль глутамінової кислоти (Е621) – одна з найпоширеніших харчових добавок, що використовується для посилення смакових відчуттів і поліпшення органолептичних властивостей їжі. Глутамат натрію в Китаї відомий як «смакова приправа», в Японії – як «чудовий порошок». У Японії смак глутамату називають «умаї», що є п'ятим різновидом смаку після кислого, гіркого, соленого та солодкого [4, 5, 6].

Тривале застосування глутамату натрію пов'язане із розвитком низки патологічних станів, зокрема метаболічного синдрому, цукрового діабету, дисліпідемії та ожиріння, гіпертензії та інших захворювань серцево-судинної системи, нейроендокринних порушень, депресії, тривожності, порушень із боку сечової та репродуктивної систем, захворювань печінки та алергічних реакцій [7]. В експерименті глутамат натрію призводить до вакуолізації та зменшення вмісту глікогену в ге-

патоцитах, лейкоцитарну інфільтрацію та фіброз у паренхімі печінки та порталних триадах. Глутамат натрію впливає на фізіологію шлунково-кишкового тракту, а саме – на всмоктування і подальше транспортування ліпідів з їжею в лімфу [8].

Отже, дослідження особливостей харчової поведінки у пацієнтів на НАЖХП є актуальним питанням сучасної медицини для розробки ефективних профілактичних заходів щодо запобігання вживання «шкідливих» харчових продуктів.

### Мета дослідження

Вивчити особливості харчової поведінки хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цироз печінки на фоні НАЖХП.

### Матеріали та методи

Наукове дослідження виконано відповідно з планом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і є фрагментом кафедральної науково-дослідної теми «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей різного віку при соматичній, інфекційній, ендокринній патології, шляхи корекції» Державний реєстраційний номер: 0122U200611, шифр 5A2022.

Обстежено 56 хворих з ураженням печінки, що проходили лікування у Комунальному некомерційному підприємстві (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), а також знаходились на систематичному спостереженні у сімейного лікаря за місцем проживання. Серед обстежених чоловіків було 34 (60,7 %), середній вік становив 46,8±5,4 року; жінок – 22 (39,7 %), середній вік для них склав 44,5±4,5 року.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік для чоловіків склав 46,3±4,7 року, для жінок – 44,8±4,2 року.

Проведені дослідження виконані за згодою пацієнтів: від усіх хворих отримано



письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування. Також дотримано усіх заходів для забезпечення анонімності даних, методика яких відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Обстежені хворі підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, лабораторними та інструментальними методами. Для виставлення діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу тіла з подальшим розрахунком показника індексу маси тіла (ІМТ). Відповідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворих розподілили залежно від показника ІМТ: ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [9].

Критеріями включення в дослідження було ураження печінки (НАЖХП та цироз печінки). 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 [10].

Критеріями виключення із дослідження були: вік обстежених до 18 років та більше 75 років, хворі з вірусним (віруси гепатитів В і С) та алкогольним ураженням печінки, позапечінковою портальною гіпертензією, синдромом Бадда-Кіарі, тромбозами ворітної та селезінкової вен, кардіальним ЦП, гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями, що супроводжується гепатоспленомегалією, цукровим діабетом 1 типу, цукровим діабетом 2 типу (стадія декомпенсації), ВІЛ-інфекція, онкологічні захворювання, вагітність, а також відсутність інформаційної згоди від пацієнта.

Ступінь ураження печінки визначено з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-

4 – Fibrosis 4 Score – проста формула на основі 4 показників), фібротесту, а також результатів еластометрії печінки. Усім обстеженим хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки, селезінки.

Важкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turkotte в модифікації Pugh (1973), враховуючи рівень білірубину, альбуміну, показник протромбінового часу, наявність або відсутність асцитів, ПЕ [11]. Обстеженим хворим із ЦП проведено фіброезофагогастродуоденоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для дослідження стану слизової оболонки та визначення ступеня варикозно розширених вен стравоходу чи шлунка.

У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину (ЗБ) та його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ)), показників ліпідного та вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), розраховано індекс інсулінорезистентності (IR-НОМА)).

Хворим проведено визначення особливостей харчової поведінки за допомогою авторського онлайн-опитувальника, що включало питання щодо кратності, кількості та якості вживання харчових продуктів.

Обстежених хворих розподілено на дві групи залежно від стадії НАЖХП, а саме: в 1 групу (n=30) ввійшли пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом (НСГ), а 2 групу (n=26) – хворі на ЦП, що формувалася на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки.

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

### Результати досліджень

Після оцінки результатів антропометричного дослідження хворих розподілено залежно від показника ІМТ (табл. 1).



Таблиця 1

## Розподіл обстежених залежно від показника ІМТ

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		1 група (n=30)	2 група (n=26)
Нормальна вага (ІМТ: 18,0–24,9)	85,0 %	6,6 %***	23,1 %**++
Надмірна вага (ІМТ: 25,0–29,9)	15,0 %	20,0 %	23,1 %*
Ожиріння I ст. (ІМТ: 30,0–34,9)	-	26,7 %	30,8 %
Ожиріння II ст. (ІМТ: 35,0–39,9)	-	36,7 %+	19,2 %
Ожиріння III ст. (ІМТ: 40,0 і більше)	-	10,0 %+	3,8 %

Примітка: різниця між показниками у хворих контрольної групи та пацієнтів 1 та 2 груп достовірна: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп достовірна: + -  $p < 0,05$ ; ++ -  $p < 0,01$ .

Як вказують отримані дані, серед хворих 1 групи (пацієнти з НАЖХП) частіше виявлено осіб з ожирінням II та I ст. (у 36,7 % та у 26,7 % відповідно). Ожиріння III ст. також частіше встановлено серед хворих 1 групи (у 10,0 % випадків -  $p < 0,05$ ). У пацієнтів на ЦП, що формувався на тлі НАЖХП, частіше виявлено осіб з ожирінням I ст. (30,8 % випадків), а також

хворих із надмірною вагою тіла та нормальною вагою тіла (23,1 % відповідно). Висока частота хворих із нормальною вагою тіла серед обстежених 2 групи пов'язано із порушенням синтетичної функції печінки (білково-синтетичної) та втратою м'язової маси.

Визначено показники функціонального стану печінки у обстежених пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

## Показник функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		1 група (n=30)	2 група (n=26)
АЛТ, ОД/л	23,4±1,1	128,6±3,2 *** ++	87,6±2,7 **
АСТ, ОД/л	22,1±0,9	83,5±2,4 ** +	56,9±0,8 **
ЗБ, ммоль/л	12,6±0,7	24,8±1,6 *	45,9±2,7 ** +
ЛФ, ммоль/л	68,3±2,4	128,5±4,9 **	144,8±5,1 ** +
ГГТ, ОД/л	35,4±2,6	72,8±2,1 **	98,5±3,4 ** +

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп до лікування різниця статистично достовірна: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп достовірна: + -  $p < 0,05$ ; ++ -  $p < 0,01$ .

У хворих обох груп при аналізі лабораторних показників крові встановлено ознаки цитолітичного синдрому, що більш виражено у хворих 1 групи (достовірне збільшення активності АЛТ та АСТ (у 5,5 ( $p < 0,001$ ) та 3,8 разу ( $p < 0,01$ ) порівняно з показниками контрольної групи). Проте гіпербілірубине-

мія, а також ознаки холестатиного синдрому більш виражено у хворих 2 групи. Водночас у хворих 2 групи діагностовано збільшення рівня ЗБ (у 1,9 разу порівняно з таким показником контрольної групи ( $p < 0,01$ ), а показники ЛФ та ГГТ - в 2,1 та 2,8 разу відповідно ( $p < 0,01$ ).



Проаналізовано особливості харчової поведінки у обстежених пацієнтів за допомогою авторського опитувальника (табл. 3).

Таблиця 3

### Особливості харчової поведінки у обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		1 група (n=30)	2 група (n=26)
<b>Частота прийому їжі на добу:</b>			
раціональне 3-разове харчування	80,0 %	-	-
1 або 2-разовий прийом їжі (переїдання особливо у вечірній час)	20,0 %	36,7 % *	65,4 % ** +
вживання їжі 5–6 разів на добу великими порціями	-	63,3 % +	34,6 %
<b>Переважаючі харчові продукти у раціоні:</b>			
збалансоване харчування (білки, жири, вуглеводи, клітковина)	75,0 %	-	-
хлібобулочні продукти	5,0 %	16,8 % **	11,5 % *
солодощі (цукерки, кондитерські вироби)	-	13,3 %	15,4 %
їжа швидкого приготування	15,0 %	23,3 % *	23,1 % *
чіпси, сухарики	-	13,3 %	15,4 %
фастфуди	5,0 %	23,3 % **	26,9 % **
продукти «східно-китайської» кухні	-	10,0 %	7,7 %

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп до лікування різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп достовірна: + –  $p < 0,01$ .

Як вказують отримані дані, хворі 1 групи частіше вживали їжі 5–6 разів на добу великими порціями, тоді як у пацієнтів 2-ї групи переважав 1 або 2-разовий прийом їжі, особливо у вечірній час. Слід зауважити, що аналіз характеру переважання харчових продуктів у раціоні у хворих обох груп був майже ідентичним, а саме: хворі частіше вживали фастфуди (гамбургери, хот-доги, картопля фрі тощо), їжу швидкого приготування (особливо вермішелі швидкого приготування), хлібобулочні продукти, чіпси та сухарики, а також продукти «китайської» кухні. Як відомо, вищепераховані харчові продукти відносяться до категорії «сміттє-їжі», до складу яких часто додають харчові добавки, особливо глутамат натрію (E 621).

Також слід зазначити, що хворі з НАЖХП та ЦП на фоні НАЖХП не займалися регулярними фізичними тренуваннями, вели малорухомий спосіб життя.

Отже, малорухомий спосіб життя, а також незбалансоване харчування, що включає переважно їжу швидкого приготування, фастфуди, чіпси та сухарики, входить до основного раціону пацієнтів із НАЖХП. При цьому, НАЖХП призводить до формування ЦП і його ускладнень

### Висновки

1. Серед хворих на НАЖХП та ЦП (на фоні НАЖХП) переважають пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням різного ступеня вираженості.

2. У хворих на НАЖХП та ЦП (на фоні НАЖХП) встановлено порушення харчової поведінки, а саме: переїдання, особливо у нічний період часу, та вживання їжі швидкого приготування, фастфуди, чіпси, до складу яких входить глутамат натрію.

**REFERENCES**

1. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>
2. Bruyneel M, Sersté T. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018 Nov 2; 10: 369-375. doi: 10.2147/NSS.S186665.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1; 77 (4): 1335-1347.
4. Bayram HM, Akgoz H, Kizildemir O, Ozturkcan A. Monosodium Glutamate: Review on Preclinical and Clinical Reports. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022; 13 (2): 149-149.
5. Tanaka S, Yoneoka D, Ishizuka A, Adachi M, Hayabuchi H, Nishimura T, Takemi Y, Uneyama H, Nakamura H, Lwin KS, Shibuya K, Nomura S. Modelling of salt intake reduction by incorporation of umami substances into Japanese foods: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2023 Mar 19;23(1):516.
6. Nomura S, Tanaka S, Eguchi A, Kawashima T, Nakamura H, Lwin KS, Yamasaki L, Yoneoka D, Tanoe Y, Adachi M, Hayabuchi H, Koganemaru S, Nishimura T, Sigel B, Uneyama H, Shibuya K. Salt intake reduction using umami substance-incorporated food: a secondary analysis of NHANES 2017-2018 data. *Public Health Nutr*. 2022 Dec 1:1-8.
7. Kayode OT, Rotimi DE, Kayode AAA, Olaolu TD, Adeyemi OS. Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. *Toxics*. 2020 Jan 22;8(1):7.
8. Kohan AB, Yang Q, Xu M, Lee D, Tso P. Monosodium glutamate inhibits the lymphatic transport of lipids in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Oct 1; 311 (4): G648-G654.
9. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388-1402.
11. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease. *Gastroenterology*. 2018; 52 (1): 13-18. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772 (in Ukrainian)

Отримано 03.04.2024 р.



УДК 616.341/.344:616.16-008.1:615.9:616.92.9

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).95-100](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).95-100)

## МОРФОЛОГІЯ ЗМІН У СУДИНАХ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СТІНКИ ТОНКОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ПРИ ДІЇ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ

**Мігляр В. Г.**

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

**Резюме.** Вступ. Дослідження морфологічних змін у судинах мікроциркуляторного русла стінки тонкої кишки білих щурів в експерименті при дії метилтретбутилового ефіру допоможуть з'ясувати механізми його впливу на структуру органа та стануть суттєвим внеском в ангіологію та гастроентерологію.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості структурних змін гемомікроциркуляторного русла тонкої кишки в нормі та при дії метилтретбутилового ефіру в експерименті у щурів.

**Матеріали та методи.** На базі кафедри анатомії людини та гістології проведено дослідження на 25 нелінійних статевозрілих білих щурах-самцях масою 200,0–220,0 г віком 7–8 місяців (4 експериментальні групи та контрольна група: 5 щурів у кожній групі), яким вводили різні дози (500 мг/кг, 50 мг/кг, 5 мг/кг, 0,5 мг/кг) метилтретбутилового ефіру.

**Результати досліджень.** Встановлено, що дія метилтретбутилового ефіру в дозах 500 мг/кг та 50 мг/кг упродовж усіх термінів спостереження призводить до дезорганізації елементів сполучної тканини стінки тонкої кишки щурів. При цьому у дозах 5 мг/кг та 0,5 мг/кг метилтретбутиловий ефір викликає достатньо помірні зміни слизової оболонки стінки тонкої кишки. У паренхіматозних елементах, тобто в ендотеліоцитах стінок судин, I–III експериментальних груп виявлено: 1) локальну руйнацію плазмолем (більш виразна люмінальній та біля контактній її ділянках); 2) перерозподіл мікрофіламентів; 3) «викривлення» напрямків руху мікропіноцитозних пухирців.

**Висновки.** Встановлена топографічна стратифікація єдиного цілісного гемомікроциркуляторного русла стінки тонкої кишки білих щурів. Дія метилтретбутилового ефіру на стінку призводить до альтеративних, а згодом і до некротичних процесів паренхіматозних елементів – епітелій знекротизований та частково десквамований у просвіт кишки. Складовою частиною некрозу є поява клазматозу в результаті втрати компенсаторної реакції, що є наслідком порушеного адаптивного прояву. Це забезпечує руйнування цитоплазми ендотеліоцитів. При цьому відбувається формування клазмосом. Встановлено, що різні дози метилтретбутилового ефіру приводять до різного ступеню пошкодження мітохондріальних крист та мітохондріальних мембран. Одночасно прилегла основна речовина сполучної тканини підлягає дезорганізації разом із нервовими волокнами та їх закінченнями. Серед зруйнованої тканинної маси з'являються клітинні елементи: макрофаги, базофіли, фібробласти, дегранульовані еозинофільні гранулоцити. Стінка кровоносних судин через вплив метилтретбутилового ефіру підлягає некротичним змінам. Виявлено порушення мікрогемодинаміки за рахунок формування коагулянтів.

**Ключові слова:** морфологія, тонка кишка, щурі, експеримент, ультраструктурні зміни, морфологічне дослідження, метилтретбутиловий ефір.

**Morphology of changes in vessels of the microcirculatory channel of the wall of the small intestine of white rats in an experiment under the action of methyl tertiary-butyl ether**

*Mihlyas V.G.*

**Abstract.** *Introduction.* Research on morphological changes in the vessels of the microcirculatory bed of the intestinal wall of white rats in the experiment under the action of methyl tert-butyl ether will help to clarify the mechanisms of its influence on the organ's structure and will be a significant contribution to angiology and gastroenterology.

*The aim of the study.* To study the peculiarities of structural changes in the hemomicrocirculatory bed of the small intestine under normal conditions and under the influence of methyl tert-butyl ether in an experiment on rats.



*Materials and methods.* Research was conducted at the Department of Human Anatomy and Histology on 25 non-linear sexually mature male white rats weighing 200,0-220,0 g, aged 7-8 months (4 experimental groups and 1 control group: 5 rats in each group), to which different doses (500 mg/kg, 50 mg/kg, 5 mg/kg, 0.5 mg/kg) of methyl tert-butyl ether were administered.

*Results of the study.* It has been established that the action of methyl tert-butyl ether at doses of 500 mg/kg and 50 mg/kg throughout all observation periods leads to the disorganization of the connective tissue elements of the intestinal wall of rats. At the same time, at doses of 5 mg/kg and 0.5 mg/kg, methyl tert-butyl ether causes moderately significant changes in the mucous membrane of the intestinal wall. In the parenchymal elements, i.e., in the endotheliocytes of vessel walls, of the I-III experimental groups, we note: 1) local destruction of the plasmalemma (more pronounced in the luminal and near-contact areas); 2) redistribution of microfilaments; 3) 'distortion' of the directions of movement of micropinocytotic vesicles.

*Conclusions.* The established topographic stratification of the integrated cohesive hemomicrocirculatory bed of the small intestine wall in white rats. The action of methyl tert-butyl ether on the wall leads to alternative, and subsequently necrotic processes of parenchymal elements - epithelium necrotized and partially desquamated into the lumen of the intestine. A component of the necrosis is the appearance of clasmolysis as a result of a loss of compensatory reaction, which is a consequence of disrupted adaptive manifestation. This ensures the destruction of the cytoplasm of endotheliocytes. This leads to the formation of clasmosomes. It has been established that different doses of methyl tert-butyl ether lead to different degrees of damage to mitochondrial crystals and mitochondrial membranes. At the same time, the adjacent stroma undergoes disorganization along with nerve fibers and their endings. Among the destroyed tissue mass, cellular elements appear: macrophages, basophils, fibroblasts, degranulated eosinophilic granulocytes. The wall of blood vessels undergoes necrotic changes due to the effect of methyl tert-butyl ether. There is a disturbance in microhemodynamics due to the formation of coagulants.

**Key words:** morphology, small intestine, rats, experiment, ultrastructural changes, morphological investigation, methyl tertiary-butyl ether.

## Вступ

За останній період на території України значно збільшилась кількість транспортних засобів з двигунами внутрішнього згорання карбюраторного типу, тобто бензинові (цикл Отта), отож потреба в паливі зростає. Кількість добавок, що знижують несприятливий екологічний вплив продуктів згорання та випаровування, зростає. Серед найвідоміших добавок можна назвати інгібітори детонації або добавки, які підвищують октанове число. На додаток до основної їх функції, ці добавки покращують згорання бензину та знижують утворення чадного газу та озону. Детонація та погані експлуатаційні характеристики – найбільш відомі проблеми, що виникають при використанні бензину з низьким октановим числом. У минулому підвищували октанове число, додаючи до нього алкіли свинцю (в основному тетраетилсвинець). Програма скорочення вмісту свинцю або його усунення викликана екологічними проблемами [1,2]. При виконанні програми з'явилась необхідність шукати інші методи підвищення октанового числа, наприклад, шляхом додавання до бензину кисневмісних сполук, зокрема, метилтретбутиловий ефір (МТБЕ), який отримують в результаті реакції метанолу з ізобутиленом у присутності кислотного каталізатора.

Актуальність даного дослідження зумовлена тим, що вивчення впливу складових бен-

зину на організм людини є необхідним для запобігання забруднення ґрунту продуктами згорання бензину, суміжних із ґрунтом середовищ, а головне для збереження здоров'я населення [3,4].

У 90-х роках, у відповідності з поправками до закону США про чистоту повітря (Clean Air Act Amendment), вважалося, що ці добавки покращують екологію, і з середини 90-х років вони стали обов'язковими присадками до бензину в тих регіонах США, де чистота повітря не відповідала вимогам за вмістом озону або чадного газу [5,6]. Однак до кінця 90-х років виявлення МТБЕ в поверхневих та ґрунтових водах заставило поставити питання про його безпечність. Причиною тривоги послужив дивний неприємний присмак води у водопроводах Каліфорнії. У результаті розслідування було висунуте припущення, що причиною став МТБЕ, який разом із бензином витік із погано герметизованих танкерів і внаслідок своєї доброї розчинності у воді потрапив у водоканали. Це повідомлення викликало національну паніку й заклики до заборони МТБЕ. Питання швидко опинилося в центрі уваги національної політики. Думки розділилися: нафтопереробні заводи та хімічні виробники виступали за подальше використання МТБЕ, широка спільнота й фермери наполягали на заміні його етанолом.

Проведені тести на токсичність за дани-



ми наукової літератури суперечливі та непереконливі [7,8,9,10].

У 2005 році більшість нафтопереробних заводів Каліфорнії добровільно перейшли на етанол у зв'язку зі спробами заборонити використання МТБЕ. Компанія «Oxygenated Fuel Association» заявила, що заборона МТБЕ несправедлива та антинаукова.

У США однією з причин зменшення використання МТБЕ (і, можливо, головною) стали необмежені можливості американського сільськогосподарства для виробництва етанолу (так як етанол можна отримувати із зернового крохмалю).

Європа перестала використовувати свинцеві добавки і тому сьогодні МТБЕ все більш популярний у європейських нафтопереробників. Слід зазначити, що сьогодні Східна Європа не є великим споживачем МТБЕ. Однак країни, що вступають у Європейський Союз, імовірно, значно підвищать попит на МТБЕ, намагаючись досягти європейських стандартів за якістю бензину. На сьогоднішній день перехід на інші технології збільшення октанового числа бензину, ще більше збільшить вартість самого бензину, що практично унеможливує заборону використання МТБЕ в Україні.

МТБЕ, внаслідок виділення з вихлопних труб автомобілів або після витікання з контейнерів, осідає в ґрунті, далі потрапляє у ґрунтові води, які використовуються для пиття. Тому існує загроза потраплянню МТБЕ в організм людини з водою. Зі збільшенням кількості МТБЕ (більше 200–300 мікрограм) у воді з'являється сильний присмак і сильний запах і, як результат, вода стає абсолютно непридатною для пиття.

На сьогодні в США вивчався вплив МТБЕ на легені, печінку, головний мозок методом інгаляційного введення МТБЕ. Так як МТБЕ може потрапити в організм людини безпосередньо через питну воду, необхідно вивчити характерні зміни перш за все травного тракту.

Хвороби органів травлення завжди знаходяться у центрі уваги лікарів у зв'язку з поширеністю їх серед населення. Але із цієї групи захворювань частота, соціальне та медичне значення уражень шлунку та тонкої кишки настільки значні, що перевершують усі інші патології шлунково-кишкового тракту [11,12,13].

Частота захворювань тонкої кишки людини за останні роки значно зросла, що певною мірою пов'язано зі станом екології.

Складна та різноманітна функція, морфологічна своєрідність тонкої кишки викликають широке зацікавлення науковців до вивчення фізіологічних процесів у нормі та під дією факторів довкілля.

Питання функціональної анатомії судинної системи, основи якої закладені М.І. Пироговим, П.Ф. Лесгафтом, В.Н. Тонковим, М.С. Спіровим, В.В. Купріяновим, знайшли свій плодотворний розвиток у працях І.І. Бобрика, В.Г. Черкасова, О.О. Шевченко та ін.

Зважаючи на складність і важливість функцій органів шлунково-кишкового тракту необхідна деталізація їх гістотопографічних особливостей та органної специфічності мікроциркуляторних сіток, основною задачею яких є матеріальне забезпечення цих органів, відповідно до їх фізіологічних властивостей та функціонального стану [14,15,16], як у нормі, так і в різних екстремальних умовах.

Вивчення будови судин, гістологічної структури їх стінок у нормі та під дією різноманітних факторів дозволяє глибоко дослідити значення судинного фактору у морфофункціональній недостатності внутрішніх органів. Загально визнано, що кожна функція базується на адекватній їй структурі [17,18,]. Вагоме місце займає дослідження судин шлунково-кишкового тракту та особливо тонкої кишки, як важливого й складного багатofункціонального органу травлення.

У складному комплексі морфологічних та патофізіологічних реакцій при захворюваннях тонкої кишки особливе місце належить порушенню мікроциркуляції, гемодинаміки та реології крові, які відіграють значну роль у патогенезі її захворювань [19,20,21,22]. Тому подальше вивчення особливостей будови мікросудин тонкої кишки людини за допомогою сучасних методів є актуальним.

### Мета дослідження

Метою даного дослідження є вивчення структурних змін гемомікроциркуляторного русла тонкої кишки в нормі та при дії метилтретбутилового ефіру в експерименті у щурів.

Данні дослідження стануть суттєвим внеском в ангіологію та гастроентерологію. Результати дослідження гемомікроциркуляторного русла тонкої кишки при дії метилтретбутилового ефіру допоможуть з'ясувати механізми впливу метилтретбутилового ефіру на структуру органу, а також встановити можли-



вість виникнення різних патологічних станів обумовлених дією цього чинника.

### Матеріали та методи

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Встановити структурні особливості стінки тонкої кишки білих щурів та її гемомікроциркуляторного русла за умов норми.

2. Виявити структурні зміни складових компонентів слизової оболонки тонкої кишки білих щурів та ланок її гемомікроциркуляторного русла за умов дії різних доз (500 мг/кг, 50 мг/кг, 5 мг/кг, 0,5 мг/кг) метилтретбутилового ефіру.

Дослідження проведено на 25 нелінійних статевозрілих білих щурах-самцях масою 200,0-220,0 г віком 7-8 місяців (4 експериментальні групи та контрольна група: 5 щурів у кожній групі), яких утримували у стаціонарних умовах віварію на стандартному раціоні. Тварин утримували у віварії ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Утримання, догляд за тваринами, маркування та усі маніпуляції проведено відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1985), а також у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Щурам I групи щоденно одноразово вводили метилтретбутиловий ефір в олійному розчині у дозі 500 мг/кг маси тіла тварини, II групи – 50 мг/кг, III групи – 5 мг/кг, IV групи – 0,5 мг/кг, щурам контрольної групи вводили тільки олію.

Забір матеріалу проводили під ефірним наркозом через 1, 3, 8, 15, 22, 60 діб (по 3 щури з кожної групи). Для вирішення поставлених завдань у тварини після декапітації робили розтин черевної порожнини та за допомогою леза вирізали шматочки тканини стінки тонкої кишки для гістологічного та електронно мікроскопічного досліджень. Матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації та заливали у парафін. Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-7 мм, які фарбували гематоксилін-еозином та азур II-еозином.

Із метою вивчення морфофункціонального стану ланок гемомікроциркуляторного русла та інших складових компонентів слизо-

вої оболонки тонкої кишки у нормі та під дією метилтретбутилового ефіру в експерименті у білих щурів були застосовані методи світлової мікроскопії та трансмісійної електронної мікроскопії.

### Результати досліджень

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що гемомікроциркуляторне русло слизової оболонки стінки тонкої кишки нелінійних статевозрілих білих щурів-самців представлено типовою п'яти ланковою системою, що складається з артеріоли, прекапіляру, капіляру, посткапіляру та збірної вени. Це стверджує думку про наявність топографічної стратифікації єдиного цілісного у своєму роді гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки стінки тонкої кишки. Свідченням цього є розподіл різних функціональних ланок гемомікроциркуляторного русла у слизовій оболонці, зокрема, мова йде про її підслизовий шар та її власну пластинку.

При умові дія метилтретбутилового ефіру на слизову оболонку стінки тонкої кишки призводить до альтеративних, а згодом до некробіотичних і разом з тим у подальшому і до некротичних процесів у паренхіматозних елементах. Наслідком цієї негативної дії є поява знекротизованого епітелію та частково злушеного епітелію, що з'являється у просвіті кишки. Складовою та невід'ємною частиною некротичного процесу є клазматоз, що пояснюється втратою компенсаторної реакції і загально порушеного адаптивного прояву. У певних ділянках слизової оболонки епітелій знаходиться не тільки у стані некротичних змін, але й у стані апоптозу. Цей процес забезпечує руйнування цитоплазми ендотеліоцитів, що відбувається із формуванням клазмосом. Встановлено, що дія метилтретбутилового ефіру у різних дозах призводить і до різного ступеню пошкодження мітохондріальної мембрани, мітохондріальних крист і мембран ультраструктурних елементів самих мітохондрій. Водночас прилегла сполучна тканина (першочергово її основна речовина та колагенові волокна) підлягає глибокій незворотного характеру дезорганізації разом із нервовими волокнами та їх закінченнями. Посеред цієї зруйнованої, некротично зміненої тканинної маси знаходять цілий ряд клітинних елементів. Серед них макрофаги, базофіли, фібробласти (до того ж лізисом їх цитоплазми). У великій кількості виявляють де-



гранульовані еозинофільні гранулоцити. Через вплив метилтретбутилового ефіру стінка кровоносних судин підлягає некротичним змінам. Просвіт кровоносних судин obtурований гемолізованими еритроцитами та тромбоцитами. Генез цього процесу свідчить про розвиток гіпоксії, що відображає зміни у порушенні коагуляції крові та її фібринолітичній системі. Формування та поява коагулянтів у кровоносному руслі приводить до порушення мікрогемодинаміки.

Встановлено, що дія метилтретбутилового ефіру у незначних дозах (5 мг/кг та 0,5 мг/кг) на слизову оболонку стінки тонкої кишки нелінійних статевозрілих білих щурів-самців досить помірна. Зміни, що відбуваються, мають ще зворотний характер, тобто простежується поступове відновлення пошкодженої слизової оболонки стінки кишки. А от щодо дії метилтретбутилового ефіру у великих дозах (500 мг/кг та 50 мг/кг) на слизову оболонку стінки, то цей процес приводить до значних прогресуючих змін деструктивного характеру із порушенням структурної цілісності як паренхіматозних так і сполучнотканинних елементів (основної речовини, волокнистих структур, клітин сполучної тканини, а також нервових волокон та їх закінчень). Власне найбільш вражається при цьому все ж сполучна тканина слизової оболонки стінки тонкої кишки білих щурів.

Так, виявлено зміни в ендотеліоцитах стінки судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки стінки тонкої кишки білих щурів I–III експериментальних груп у вигляді: осередкового руйнування плазмолем, перерозподілу мікрофіламентів та «зміни» напрямку руху мікропіноцитозних міхурців. До «змін» у напрямку приводить перегрупування мікрофіламентів, що спрямовують цей рух міхурців до ділянки розриву плазмолем.

Тим самим забезпечується латання плазмолемі через «вбудову» міхурця у цей розірваний проміжок. Таким чином відбувається процес відновлення плазмолемі. У випадку значного ураження плазмолемі ендотеліоциту відбувається формування мікропіноцитозних міхурців у ланцюжки з наступним «відшаруванням» ділянки цитоплазми (клязмосоми). Отже, таким чином відбувається відновлення неперервності плазмолемі ендотеліоциту судинної стінки.

### Висновки

Встановлена топографічна стратифікація єдиного цілісного гемомікроциркуляторного русла стінки тонкої кишки білих щурів. Дія метилтретбутилового ефіру на стінку призводить до альтеративних, а згодом і до некротичних процесів паренхіматозних елементів – епітелій знекротизований та частково десквамований у просвіт кишки. Складовою частиною некрозу є поява клязматозу в результаті втрати компенсаторної реакції, що є наслідком порушеного адаптивного прояву. Це забезпечує руйнування цитоплазми ендотеліоцитів. При цьому відбувається формування клязмосом. Встановлено, що різні дози метилтретбутилового ефіру приводять до різного ступеню пошкодження мітохондріальних крист та мітохондріальних мембран. Одночасно прилегла основна речовина сполучної тканини підлягає дезорганізації разом із нервовими волокнами та їх закінченнями. Серед зруйнованої тканинної маси з'являються клітинні елементи: макрофаги, базофіли, фібробласти, дегранульовані еозинофільні гранулоцити. Стінка кровоносних судин через вплив метилтретбутилового ефіру підлягає некротичним змінам. Спостерігається порушення мікрогемодинаміки за рахунок формування коагулянтів.

### REFERENCES

1. Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C. Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE) – a gasoline additive-causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Indust Health* 1995;11:119-149.
2. Lalith KS, Michael FE, Brittany NP, David LA, Víctor RDJ, Benjamin CB. Methyl Tertiary-Butyl Ether Exposure from Gasoline in the U.S. Population, NHANES 2001–2012. *Environ Health Perspect*. 2019 Dec;127(12):127003.
3. Borghoff SJ, Murphy JE, & Medinsky MA. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for methyl tertiary-butyl ether and tertiary-butanol in male Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1996;30:264-275.
4. Osama MS, Antrix J, Hamed MAM, Gamal HO, Sung YJ, Tawfik I, et al. Impact Effect of Methyl Tertiary-Butyl Ether “Twelve Months Vapor Inhalation Study in Rats”. *Biology (Basel)*. 2020 Jan;9(1):2.
5. Hakkola M, Honkasalo ML, Pulkkinen P. Neuropsychological symptoms among tanker exposed to gasoline. *Occup. Med*. 1996;46:125-130.



6. Daughtrey WC, Gill MW, Pritts IM, Douglas JF, Kness JJ, Andrews LS. Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats. *J. of Appl. Toxicol.* 1997 May;17(S1):S57-64.
7. Trachtenberg IM. Priopritetni aspekt fundamentaljnih doslidzhenj u toksikologii [Priority aspects of basic research in toxicology]. In: Prodanchuk MH, editor. Abstracts of the II Congress of Toxicologists of Ukraine; 2004 Okt 12–14; Kyiv. Kyiv, 2004, p. 8-9 [in Ukrainian].
8. Guo M, Li M, Chen L, Wang H, Wang J, Niu P et al. Glutaminase 1 isoform up-regulation associated with lipid metabolism disorder induced by methyl tertiary-butyl ether in male rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023 Apr 15;255:114763.
9. Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS. Oncogenicity studies of inhaled Methyl Tertiary-butyl Ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J. Appl Toxicol.* 1997;17(S1):S45-56.
10. Sens A, Rischke S, Hahnefeld L, Dorochow E, Schäfer SMG, Thomas D et al. Pre-analytical sample handling standardization for reliable measurement of metabolites and lipids in LC-MS-based clinical research. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab.* 2023 Feb 17;28:35-46.
11. Golubchikov MV. Statistichnij ogljad zahvorjuvanosti naseleennja Ukraini na hvorobi organiv travlenja [Statistical review of the morbidity of the population of Ukraine with diseases of the digestive system]. *Modern gastroenterology and hepatology.* 2000;1:17-20 [in Ukrainian].
12. Alkazmi Luay MMA, Zuhair Sahhaf, Hesham Malak, Hussein Abulreesh. Effects of Methyl Tert-butyl Ether (MTBE) on the Mucosal Immunity in the Small Intestine of the White Albino Mice. *Annual Research & Review in Biology.* 2017 January;15(4):1-11.
13. Delbaere Karen, Roegiers Inez, Bron Auriane, Durif Claude, Van de Wiele Tom, Blanquet-Diot Stephanie et al. The small intestine: dining table of host-microbiota meetings. *FEMS Microbiol Rev.* 2023 May;47(3):fuad022.
14. Bobryk II, Cherkasov VG. Zahalni zakonomirnosti angiogenezu mikrocirkuljatornoho rusla [General regularities of angiogenesis of the microcirculatory bed]. *Journal of Morphology.* 2002;1:1-4 [in Ukrainian].
15. Bobryk II, Shevchenko OO, Cherkasov VG. Etapi morphogenezu sudin mikrocirkuljatornoho rusla slunku ljudini [Stages of morphogenesis of vessels of the microcirculatory bed of the human stomach]. *Proceedings of the III National Congress of Gerontologists and Geriatricians of Ukraine.* 2000 Sep 26-28; Kyiv. Kyiv, 2000, p. 150 [in Ukrainian].
16. Dong DY, Suk JC, Ok-Hee K, Jin SS, Kyu-Seok H, Sang CL et al. Superior gallstone dissolubility and safety of tert-amyl ethyl ether over methyl-tertiary butyl ether. Published online. *World J Gastroenterol.* 2019 Oct 21;25(39):5936-5952.
17. Paltsev MA, Ivanov AA. Mezhkletochnye vzaymootnoshenya [Intercellular relationships]. M.: Medicine; 1995. 224 p. [in Russian].
18. Badr AA, Saadat M. Effects of Acute and Sub-chronic Exposure to Low Doses of Methyl-tertiary Butyl Ether on mRNA Levels of Three Members of Glutathione S-transferases in Liver and Testis of the Male Rats. *Iran J Public Health.* 2018 Jun;47(6):931-3.
19. Kuzmenko YuYu, Andrienko OP, Buyanova OV. Structurni aspekt rozvitku gemomikrocirkuljatornoho rusla v prenataljnomu periodi ontogenezu ljudini [Structural aspects of haemomicrocirculatory bed development in the prenatal period of human ontogeny]. *Bulletin of morphology.* 1998;4(2):191-2 [in Ukrainian].
20. Hrytsai LP, Moiseeva IB, Goloborodko VYu. Zakonomirnosti vtorinnoho angiogenezu krovonosnich mikrosudin ljudini v prenataljnomu ontogenezi [Patterns of secondary angiogenesis of human blood microvessels in prenatal ontogeny]. *Ukrainian medical almanac.* 2000;3(1):15-16 [in Ukrainian].
21. Cherkasov VG, Shevchenko OO. Zahalni zakonomirnosti angiogenesu mikrocirkuljatornoho rusla funkcionaljno riznomanjitnih organiv ljudini v prenataljnomu periodi ontogenezu [General patterns of angiogenesis of the microcirculatory bed of functionally diverse human organs in the prenatal period of ontogeny]. *Ukrainian medical almanac.* 2002;5:63 [in Ukrainian].
22. Inagami T, Naruse M, Hooven R. Endothelium as an endocrine organ *Annu. Rev. Physiol.* 1995;57:171-189.

Отримано 04.04.2024 р.



УДК 616.1:616.36-003.826+616.98:578.831.1]-053.6-036  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).101-106](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).101-106)

# ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ COVID-19

*Сірчак Є. С., Барані В. Є.*

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

**Резюме.** *Вступ.* Дослідження особливостей перебігу COVID-19 та зміни з боку різних органів і систем, в тому числі і серцево-судинної системи (ССС), особливо у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, у осіб підліткового віку є актуальним завданням сучасної медицини.

*Мета дослідження.* Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у підлітків на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

*Матеріали та методи.* Обстежено 52 підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу при COVID-19. Обстежених підлітків розподілено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ураження ССС до інфікування вірусом SARS-CoV-2: у I групу ввійшло 24 хворих на НАЖХП без ураження ССС, а II групу склало 24 хворих на НАЖХП та ураження ССС (нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом). У обстежених підлітків визначено динаміку показників функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обміну. Також визначено частоту та характер ураження ССС після COVID-19.

*Результати досліджень.* У обстежених підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу незалежно від наявності чи відсутності ураження ССС виявлено збільшення переважно рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові в гострому періоді інфікування вірусом SARS-CoV-2 (до  $128,7 \pm 4,1$  ОД/л у хворих I групи та до  $140,7 \pm 1,6$  ОД/л у пацієнтів II групи –  $p < 0,01$ ). Інфекція, спричинена гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2 індукує важкі порушення вуглеводного обміну у підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу, що важко піддається корекції, особливо у хворих із супутньої нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом. У хворих II групи частіше виявлено після перенесеної гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 міокардит, а також стійке підвищення артеріального тиску, що у 35,7 % поєднувалось із аритмією.

*Висновки.* У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом частіше ніж у групі підлітків без ураження ССС до COVID-19, після перенесеної гострої респіраторної інфекції визначається стійке підвищення артеріального тиску, міокардит та аритмії.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, COVID-19, ураження серцево-судинної системи (стійке підвищення артеріального тиску, міокардит, аритмія), нейроциркуляторна дистонія, підлітковий вік.

## **Tactics of administration of adolescent patients with alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in COVID-19**

*Sirchak Ye.S., Barani V.Ye*

**Abstract.** *Introduction.* The study of the peculiarities of COVID-19 and changes in various organs and systems, including the cardiovascular system (CVS), especially in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in adolescents, is an urgent task of modern medicine.

*The aim of the study.* To study the peculiarities of cardiovascular system damage in COVID-19 in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.

*Materials and methods.* We examined 52 adolescents with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in COVID-19. The examined adolescents were divided into two groups, depending on the presence or absence of CVS lesions before SARS-CoV-2 virus infection: group I included 24 patients with NAFLD without CVS lesions, and group II included 24 patients with NAFLD and CVS lesions (cardiac neurocirculatory dystonia). The dynamics of indicators of the functional state of the liver, lipid and carbohydrate metabolism was determined in the examined adolescents. The frequency and nature of CVD damage after COVID-19 were also determined.



*Results of the study.* In the examined adolescents with NAFLD and type 2 diabetes mellitus, regardless of the presence or absence of CVD lesions, an increase in serum alanine aminotransferases (ALT) levels was found in the acute period of SARS-CoV-2 infection (up to  $128.7 \pm 4.1$  U/l in patients of group I and up to  $140.7 \pm 1.6$  U/l in patients of group II -  $p < 0.01$ ). The infection caused by acute respiratory SARS-CoV-2 virus induces severe carbohydrate metabolism disorders in adolescents with NAFLD and type 2 diabetes mellitus, which is difficult to correct, especially in patients with concomitant cardiac neurocirculatory dystonia. In patients of group II, myocarditis and persistent high blood pressure, which in 35.7 % was combined with arrhythmia, were more often detected after acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2 virus.

*Conclusions.* In patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in combination with cardiac neurocirculatory dystonia, persistent high blood pressure, myocarditis and arrhythmias are more common than in the group of adolescents without CVS before COVID-16 after an acute respiratory infection..

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; COVID-19; cardiovascular disease (persistent high blood pressure, myocarditis, arrhythmia); neurocirculatory dystonia; adolescence..

## Вступ

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), спричинена новим РНК-бета-коронавірусом з оболонкою (коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 – SARS-CoV-2), є значною проблемою охорони здоров'я для всіх країн світу. Коронавірусна хвороба у першу чергу характеризується респіраторними симптомами, але відомо, що він також може спричинити низку позалегеневих проявів. Хоча більшість осіб, інфікованих SARS-CoV-2, не мають симптомів або спостерігаються помірно виражені симптоми, але у деяких осіб при інфікуванні SARS-CoV-2, може розвинути поліорганна дисфункція. При цьому, особи з хронічними захворюваннями мають більш важкий перебіг COVID-19, зокрема в осіб ураженням серцево-судинної системи, ожирінням, діабетом, метаболічним синдромом. А стеатоз печінки, який часто діагностується у хворих з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), був визнаний незалежним предиктором тяжкості перебігу COVID-19 [1,2,3,4].

Порушення функції печінки відносно часто трапляються у пацієнтів із COVID-19. Ураження печінки у пацієнтів із COVID-19 – це комплексний ефект, опосередкований багатьма факторами, включаючи пошкодження печінки, безпосередньо спричинене SARS-CoV-2, ушкодження печінки, спричинене ліками, гіпоксія, реперфузійна дисфункція, імунний стрес і дія запальних факторів. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, особливо хворі з алкогольною хворобою печінки, неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП), цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, мають підвищений ризик важкого перебігу захворювання після інфікування SARS-CoV-2, а COVID-19 посилює ураження печінки у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки [5,6].

Отже, дослідження особливостей перебігу COVID-19 та зміни з боку різних органів і систем, у тому числі й серцево-судинної системи (ССС), особливо у пацієнтів на НАЖХП та ЦД 2 типу в осіб підліткового віку є актуальним завданням сучасної медицини.

## Мета дослідження

Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у підлітків на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «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).

## Матеріал та методи

Нами обстежено 52 підлітків із підтвердженим діагнозом НАЖХП та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, що перехворіли COVID-19. Обстежені хворі за період 2020 р. по 2023 рр. мали підтверджений діагноз COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2). Серед обстежених підлітків хлопчиків було 30 (57,7 %), середній вік становив  $15,7 \pm 2,3$  року; дівчат було 22 (42,3 %), середній вік для них складав  $15,2 \pm 1,8$  року. Наукове дослідження проведено на амбулаторному етапі спостереження за пацієнтами підліткового віку після COVID-19.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб також підліткового віку (хлопчиків було 12 (60,0 %), дівчат – 8 (40,0 %). Середній вік хлопців складав  $15,1 \pm 2,7$  року, дівчат –  $14,9 \pm 3,2$  року.



Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів та їх батьків (від усіх хворих, а також їх батьків отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування) з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних, методика яких відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Критеріями включення в дослідження були: підлітковий період дитинства у обстежених; підтверджений діагноз НАЖХП та ЦД 2 типу; факт перенесеного COVID-19 протягом останніх 6 місяців, що задокументовано результатом позитивного ПЛР-тесту до РНК вірусу SARS-CoV-2; зміни з боку серцево-судинної системи (ССС), а саме – нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом.

Критеріями виключення із дослідження були: вік обстежених більше 19 років, хворі з позапечінковою порталною гіпертензією, синдромом Бадда-Кіарі, тромбозами ворітної та селезінкової вен, гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями, що супроводжується гепатоспленомегалією, вроджені вади серцево-судинної системи, онкологічні захворювання, а також відсутність інформаційної згоди від пацієнтів або їх батьків.

Обстеженим хворим на НАЖХП проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Human» (Німеччина) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті «Humareader» (Німеччина). Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки (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 [7].

Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, а також результатів еластометрії печінки. Усім обстеженим пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою.

Усім хворим у сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ) гама-глутамілтрансфераза (ГГТ)), показників ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпропротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)). Вищеперераховані аналізи у обстежених підлітків визначали на етапі гострого періоду інфікування вірусом SARS-CoV-2, а також через 1 місяць після COVID-19. Пацієнтам проведено лікування НАЖХП, проявів COVID-19 відповідно до існуючих протоколів МОЗ, а також локальних протоколів лікування даних пацієнтів.

Обстежених підлітків розподілено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ураження ССС до інфікування вірусом SARS-CoV-2: у I групу ввійшло 24 хворих на НАЖХП без ураження ССС, а II групу склало 24 хворих на НАЖХП та ураження ССС (нейроциркуляторна дистонія за кардіальним типом).

Відповідно до мети наукового дослідження, проведено аналіз ураження ССС у даних пацієнтів на фоні COVID-19 хвороби. Враховано скарги пацієнтів та клінічні симптоми, а також дані інструментального дослідження, а саме: електрокардіографії (ЕКГ), ЕХОкардіоскопії, при потребі – холтеровського моніторингу.

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**

Проведено аналіз показників функціонального стану печінки в період гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, а також після COVID-19 через 1 міс (негативний ПЛР-тест до вірусу SARS-CoV-2). Результати наведено у таблиці 1.



Таблиця 1

**Динаміка показників функціонального стану печінки в сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП при COVID-19**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		I група (n=28)		II група (n=28)	
		період COVID-19	після COVID-19	період COVID-19	після COVID-19
АЛТ, ОД/л	20,4±0,9	128,7±4,1**	86,2±2,2+	140,7±1,6**	90,5±2,1 ++
АСТ, ОД/л	22,7±1,8	64,7±2,2*	38,5±2,1	68,9±1,7*	40,7±3,5 +
ЗБ, ммоль/л	14,6±0,7	28,9±1,6 *	17,0±0,8	30,2±3,2*	18,0±2,1
ЛФ, ммоль/л	68,2±2,2	124,0±4,2*	93,1±4,5 +	126,0±3,1*	89,1±3,2+
ГГТ, ОД/л	38,8±2,0	67,8±2,7*	41,0±2,4	71,1±3,3*	39,9±4,0

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп в період COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих I та II групи в період COVID-19 різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ .

У обстежених підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу незалежно від наявності чи відсутності ураження ССС виявлено збільшення переважно рівня АЛТ у сироватці крові в гострому періоді інфікування вірусом SARS-CoV-2 (до 128,7±4,1 ОД/л у хворих I групи та до 140,7±1,6 ОД/л у пацієнтів II групи –  $p < 0,051$ ). Водночас слід зауважити, що такі показни-

ки холестатичного синдрому, як рівень ЗБ, ЛФ та ГГТ у сироватці крові також достовірно були вище у обстежених, ніж у контрольній групі на всіх етапах наукового дослідження (табл. 1).

У обстежених пацієнтів із НАЖХП та ЦД 2 типу спостерігалось порушення ліпідного профілю, що наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного обміну в сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП при COVID-19**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		I група (n=24)		II група (n=28)	
		період COVID-19	після COVID-19	період COVID-19	після COVID-19
ТГ, ммоль/л	1,15±0,03	2,35±0,18*	2,30±0,11	2,52±0,12*	2,36±0,26+
ЗХ, ммоль/л	4,23±0,21	6,89±0,23*	6,56±0,21	6,99±0,55**	6,62±0,16+
ЛПНЩ, ммоль/л	1,55±0,23	3,27±0,11**	3,08±0,27	3,32±0,20*	3,18±0,15
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52±0,09	1,87±0,07**	1,72±0,14	1,90±0,18**	1,85±0,23+
ЛПВЩ, ммоль/л	1,93±0,06	1,06±0,06	1,22±0,08	0,99±0,07*	1,17±0,08

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп у період COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих I та II групи в період COVID-19 різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ .

У обстежених хворих із НАЖХП та ЦД 2 типу діагностовано зміни ліпідного профілю крові, що проявлялося збільшенням рівня ТГ, ЗХ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ. При цьому слід зауважити, що навіть проведене протокольне лікування не приводить до суттєвої позитив-

ної динаміки показників ліпідного обміну в обстежуваних підлітків, котрі перехворіли на COVID-19.

Досліджено динаміку показників вуглеводного обміну в обстежуваних пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 3

**Динаміка показників вуглеводного обміну в сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП у поєднанні з ХП та ЦД 2 типу на фоні лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		I група (n=24)		II група (n=28)	
		період COVID-19	після COVID-19	період COVID-19	після COVID-19
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,55±0,18	9,44±0,13*	7,43±0,15	9,58±0,19*	7,52±0,15++
НьА1с, %	4,21±0,11	8,69±0,18**	7,17±0,14	8,65±0,20**	7,37±0,16 +
Інсулін, Од/л	8,77±0,44	21,14±0,67**	18,99±0,61	20,77±0,51**	22,17±0,41+
С-пептид, нг/мл	4,18±0,12	11,13±0,56**	9,42±0,33	12,08±0,48**	11,08±0,17++
НОМА-IR	1,64±0,18	6,12±0,41**	5,16±0,32	6,09±0,29**	5,74±0,12 +

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп у період COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих I та II групи в період COVID-19 різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ .

Інфекція, спричинена гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2, індукує важкі порушення вуглеводного обміну у підлітків із НАЖХП та ЦД 2 типу, що важко піддається корекції, особливо у хворих із супутньої нейро-

циркуляторною дистонією за кардіальним типом.

Проведено аналіз формування уражень з боку ССС у обстежених хворих в постковідному періоді (табл. 4).

Таблиця 4

**Частота і характер ураження ССС у обстежених після COVID-19**

Показник	Обстежені	
	I група (n=24)	II група (n=28)
Стійке підвищення артеріального тиску	33,3 %	42,9 % *
Аритмії	25,0 %	35,7 % *
Міокардит	41,7 %	57,1 % *

Примітка: між показниками у хворих I та II групи після COVID-19 різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ .

Як вказують отримані результати, у хворих II групи частіше виявлено після перенесеної гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 міокардит, а також стійке підвищення артеріального тиску, що у 35,7 % поєднувалось із аритмією. Отже, у хворих із метаболічними порушеннями, а саме – НАЖХП, ЦД 2 типу та нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом – уже до інфікування вірусом SARS-CoV-2 частіше у постковідному періоді визначаються стійке ураження ССС. Пацієнти підліткового віку із поєднанням декількох метаболічних порушень більш уразливі до вірусу SARS-CoV-2, а зміни в

організмі у даних підлітків мають більш виражений стійкий характер, що вимагає особливого спостереження за даним контингентом пацієнтів.

**Висновки**

У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу в поєднанні з нейроциркуляторною дистонією за кардіальним типом частіше ніж у групі підлітків без ураження ССС до COVID-16, після перенесеної гострої респіраторної інфекції визначається стійке підвищення артеріального тиску, міокардит та аритмії.

**REFERENCES**

1. Kurniawan A, Hariyanto TI. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Narra J.* 2023; 3 (1): e102.
2. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2020; 2: 2726–2729.
3. Miranda C, Garlatti E, Da Porto A, Rinaldo E, Grazioli S, Zanette G, Tonizzo M. Liver injury in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease: an update. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2023 Feb 23; 8: e1-e10.
4. Lia P, Liua Y, Chenga Z, Yua X, Li Y. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022; 154: 113568.
5. Huang Y, Wang X, Zhang L et al. Effect of Probiotics Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Comput Math Methods Med.* 2022; Article ID 7888076: 15 pages.
6. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1; 77 (4): 1335-1347
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388-1402.

Отримано 05.04.2024 р.



УДК 616.133.13:616.36-003.826+616.36-004:616.831+616.98:578.831.1  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).107-114](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).107-114)

# ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ПЕЧІНКОВУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ПРИ COVID-19

*Сірчак Є. С., Марошан М. Т.*

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

**Резюме.** Вступ. Дослідження особливостей зміни показників дисфункції ендотелію (ДЕ), а також визначення його ролі у формуванні змін екстракраніальних судин може розкрити нові патогенетичні аспекти формування печінкової енцефалопатії (ПЕ) у пацієнтів на цироз печінки (ЦП) після COVID-19.

**Мета дослідження.** Дослідити особливості зміни ДЕ та порушень швидкісних показників кровотоку по екстракраніальних судинах у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19.

**Матеріали та методи.** На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 95 хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19. Хворих розподілено на дві групи залежно від етіології формування ЦП: у I групі ввійшло 52 хворих на ЦП алкогольної етіології, II групу склали 43 пацієнтів на ЦП на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Проведено дослідження показників ДЕ та швидкісних показників кровотоку по екстракраніальних судинах.

**Результати досліджень.** Діагностовано зменшення діаметра плечової артерії (ПА) на 30 та 60 сек. дослідження, що більш виражено у пацієнтів із ЦП на фоні НАЖХП. У хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 виявлено зменшення показників ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) та ендотелінезалежної вазодилатації (ЕНВД) переважно у II групі (до  $9,02 \pm 0,65$  % та до  $17,02 \pm 0,72$  % відповідно –  $p < 0,05$ ). Лабораторний маркер ДЕ, що проявляє судинозвужувальні властивості (ЕТ-1), був підвищений в обох групах пацієнтів на ЦП та ПЕ при COVID-19, проте більш виражені зміни діагностовано при НАЖХП (його підвищення в 2,6 рази ( $p < 0,001$ )), проти 2,2 рази у хворих I групи –  $p < 0,01$ . Рівень ЕТ-1 був підвищений в обох групах пацієнтів, проте більш виражені зміни діагностовано при НАЖХП (його підвищення в 2,6 рази ( $p < 0,001$ )). Виявлено зниження показників середніх швидкостей кровотоку по обох зовнішніх і внутрішніх сонних артеріях у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19. Максимальні зміни виявлено у показниках кровотоку по загальній сонній артерії, що більш виражено у хворих II групи. При оцінці даних 3 та 4 сегментів вертебральної артерії встановлено дефіцит кровотоку з обох сторін у хворих на ЦП.

**Висновки.** У хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 діагностовано ДЕ, що більш виражено у пацієнтів на фоні НАЖХП. 2. У хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 встановлено зниження швидкісних показників кровотоку по екстракраніальних судинах головного мозку, що більш виражено по загальній сонній артерії, зовнішній сонній артерії та вертебральній артерії (3 сегмент), переважно у пацієнтів із НАЖХП.

**Ключові слова:** цироз печінки, печінкова енцефалопатія, неалкогольна жирова хвороба печінки, алкогольна хвороба печінки, COVID-19, дисфункція ендотелію, екстракраніальні судини.

## **Peculiarities of changes in extracranial cerebral vessels in patients with liver cirrhosis on the background of non-alcoholic fatty liver disease and hepatic encephalopathy in COVID-19**

*Sirchak Ye.S., Maroshan M.T.*

**Abstract.** *Introduction.* Studying the peculiarities of changes in endothelial dysfunction (DE), as well as determining its role in the formation of extracranial vascular changes, may reveal new pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy (HE) in patients with liver cirrhosis (LC) after COVID-19.

*The aim.* To investigate the peculiarities of changes in DE and abnormalities of blood flow velocity in extracranial vessels in patients with LC and HE in COVID-19.

*Materials and methods.* At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, 95 patients with LC and HE after COVID-19 were examined. Patients were divided into two groups depending on the etiology of LC: group I included 52 patients with LC of alcoholic etiology, group II included 43 patients with LC



in the setting of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The study of DE indicators and blood flow velocity in extracranial vessels was carried out.

**Results.** A decrease in the diameter of the brachial artery (BA) at 30 and 60 seconds of the study was diagnosed, which was more pronounced in patients with LC with NAFLD. In patients with LC and HE with COVID-19, a decrease in endothelium-dependent vasodilation (EDV) and endothelium-independent vasodilation (EIV) was found mainly in group II (to  $9.02 \pm 0.65$  % and  $17.02 \pm 0.72$  %, respectively -  $p < 0.05$ ). The laboratory marker of DE with vasoconstrictor properties (ET-1) was increased in both groups of patients with LC and HE in COVID-19, however, more pronounced changes were diagnosed in NAFLD (its increase by 2.6 times ( $p < 0.001$ )), compared with 2.2 times in patients of group I -  $p < 0.01$ . The level of ET-1 was increased in both groups of patients, however, more pronounced changes were diagnosed in NAFLD (its increase by 2.6 times ( $p < 0.001$ )). A decrease in the mean blood flow velocities in both external and internal carotid arteries was detected in patients with LC and HE with COVID-19. The maximum changes were found in the blood flow in the common carotid artery, which was more pronounced in patients of group II. When assessing the data of the 3rd and 4th segments of the vertebral artery, a blood flow deficit on both sides was found in patients with LC.

**Conclusions.** Patients with LC and HE in COVID-19 were diagnosed with DE, which is more pronounced in patients with NAFLD. 2. In patients with LC and PE with COVID-19, a decrease in blood flow velocity in the extracranial vessels of the brain was found, which is more pronounced in the common carotid artery, external carotid artery and vertebral artery (segment 3), mainly in patients with NAFLD.

**Key words:** liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; non-alcoholic fatty liver disease; alcoholic liver disease; COVID-19; endothelial dysfunction; extracranial vessels.

## Вступ

Перебіг COVID-19 при хронічних захворюваннях печінки вивчали в багатьох дослідженнях. Наразі відомо, що печінка є одним з органів, які серйозно уражаються при цьому захворюванні, проте вплив SARS-Cov-2 на печінку до кінця не з'ясований. Хоча проведені різні дослідження підтверджують гепатотропну дію вірусу, отримані докази є обмеженими [1]. Проте доведено, що пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, особливо з ЦП, та реципієнти печінкових трансплантатів є вразливими до більш важкого перебігу COVID-19.

Цироз печінки (ЦП) – поширене захворювання печінки, що загрожує життю і є одним з найбільших вагомих проблем у медицині. У світі за рік близько одного мільйона смертей пов'язано із ЦП і близько 31 мільйона осіб втрачають працездатність унаслідок ускладнень ЦП. Цироз печінки значно знижує якість життя (ЯЖ), що погіршується в міру прогресування захворювання. Клінічні прояви й ускладнення ЦП дуже варіабельні і включають асцит, жовтяницю, шлунково-кишкові кровотечі та печінкову енцефалопатію (ПЕ) [2, 3].

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) часто перебігає субклінічно у формі мінімальної печінкової енцефалопатії, що часто не діагностується своєчасно, але яка відіграє важливу роль у порушенні якості життя, оскільки знижує когнітивні та моторні здібності як амбулаторних, так і госпіталізованих пацієнтів [2, 3].

Основні причини ЦП пов'язані зі зловживанням алкоголем, вірусними гепатитами В і

С, порушенням обміну речовин і неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) [4], а також спадковій захворюванню або аутоімунні процеси [2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою [5].

Вважається, що центральне місце у розвитку НАЖХП відіграє інсулінорезистентність (ІР) [6]. Внаслідок ІР у хворих із метаболічним синдромом, ЦД 2 типу, НАЖХП та ін. формується ендотеліальна дисфункція, а також судинна резистентність до інсуліну в поєднанні з метаболічною резистентністю до інсуліну сприяє розвитку гіпертензії і серцево-судинних ускладнень [7].

Отже, дослідження особливостей зміни показників дисфункції ендотелію (ДЕ), а також визначення його ролі у формуванні змін екстракраніальних судин може розкрити нові патогенетичні аспекти формування ПЕ у пацієнтів, хворих на ЦП після COVID-19.

## Мета дослідження

Дослідити особливості зміни ДЕ та порушень швидкісних показників кровотоку по екстракраніальних судинах у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19.



Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «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).

### Матеріали та методи

Обстежено 95 хворих на ЦП та ПЕ, які перехворіли на COVID-19. Обстежені пацієнти з ЦП та ПЕ за період із 2020 р. по 2023 рр. проходили лікування у Кошарському некомерційному підприємстві (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОП), а також у КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОП із підтвердженим діагнозом COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2) і вижили внаслідок інфікування гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих чоловіків було 53 (55,8 %), середній вік становив  $48,3 \pm 4,2$  року; жінок було 42 (44,2 %), середній вік для них складав  $45,7 \pm 4,8$  року. Наукове дослідження проведено на амбулаторному етапі спостереження за хворими на ЦП та ПЕ після COVID-19.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0%), жінок – 9 (45,0%). Середній вік складав  $51,7 \pm 6,4$  року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів. Від усіх хворих отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних, 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.

Критеріями виключення із дослідження були: вік обстежених до 18 років та більше 75 років, хворі з позапечінковою портальною гіпертензією, синдромом Бадда-Кіарі, тромбозами ворітної та селезінкової вен, атеросклеротичним ураженням екстракраніальних судин головного мозку, застійною гепатопатією («кардіальний» ЦП), гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями, що супроводжується гепатоспленомегалією, а та-

кож відсутність інформаційної згоди від пацієнта, ВІЛ-інфекція, онкологічні захворювання, вагітність.

Важкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turkotte в модифікації Pugh (1973). При цьому врахували рівень білірубіну, альбуміну, показник протромбінового часу, наявність або відсутність асцити, ПЕ [5].

Усім пацієнтам на ЦП проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Human» (Німеччина) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті «Humareader» (Німеччина). При позитивних результатах ІФА аналізу для підтвердження наявності гепатотропних вірусів (В, С чи D) проводили ідентифікацію вірусу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Діагноз алкогольної хвороби печінки діагностували на основі факту тривалого зловживання алкоголем. Відповідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), високий рівень споживання алкоголю для жінок становить понад 840 мл 40 об% спиртних напоїв на тиждень; для чоловіків – понад 1260 мл 40 об% алкоголю на тиждень, що підтверджувалось результатами діагностичних тестів CAGE (загальна оцінка 2 бали і вище свідчила про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених зловживанням алкоголю) або AUDIT, що розроблено ВООЗ (оцінка  $\geq 8$  для чоловіків віком до 60 років, або  $\geq 4$  для жінок, підлітків або чоловіків старше 60 років вказує на позитивний результат скринінгу). Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) (метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) або стеатотичної хвороби печінки), як етіологічного фактора ЦП виставлено відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [8].

Ступінь ураження печінки визначали за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, а також результатів еластометрії печінки. Усім обстеженим пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки, селезінки. При УЗД також визначали швидкісні показники кровотоку по судинах портальної системи та



селезінки. Обстеженим хворим проведено фіброезофагогастроуденоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для дослідження стану слизової оболонки та визначення ступені варикозно розширених вен стравоходу чи шлунка.

Важкість ПЕ визначали за критеріями West-Haven, згідно з якими розрізняють 4 клінічні стадії, а також латентну ПЕ (0 ст.) [9]. Неврологічний статус, стан психічних, когнітивних функцій у хворих на ЦП при COVID-19 оцінювали перед випискою із стаціонару, а також на амбулаторному етапі спостереження за даними хворими за допомогою психометричного тестування (шкала MMSE (Mini-Mental State Examination), тест зв'язку чисел, тест копіювання ліній, символно-цифровий тест, методика «Числовий квадрат», тест Мюнстерберга, методика «Розстановка чисел», методика «Пам'ять на числа», методика «Пам'ять на образи»). Для підтвердження діагнозу ПЕ хворим проводили також електроенцефалографічне дослідження. Всім хворим на ЦП та ПЕ при COVID-19 проведено визначення рівня аміаку у сироватці крові (при виписці із стаціонару, а також через 1 місяць після COVID-19).

Ультразвукову оцінку стану судин голови проводили на апараті HDI-1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 МГц і 5–10 МГц – «Zonagaе» (США) та фазовий транскраніальний датчик 4–1 МГц. Стан кровотоку в екстракраніальних судинах головного мозку вивчали за допомогою ультразвукового дуплексного сканування екстракраніального відділу загальної сонної артерії (ЗСА), зовнішньої сонної артерії (ЗВСА), екстракраніального відділу внутрішньої сонної артерії (ВСА), середньої мозкової артерії (СМА), вертебральної артерії (ВА), очної артерії (ОА). Визначали пікову систолічну швидкість (ПСШ) та середню за часом максимальну швидкість кровотоку (ТАМХ) в досліджуваних судинах.

Для диференціальної діагностики атеросклеротичних змін у екстракраніальних судинах головного мозку в обстежених пацієнтів проводили вимірювання товщини комплексу інтима-медіа задньої стінки ЗСА, так як цей показник вважається маркером каротидно-

го атеросклерозу. Норма товщини комплексу інтима-медіа для всіх категорій пацієнтів має відповідати менше 1,0 мм. Якщо показник товщини комплексу інтима-медіа в обстежених задньої стінки ЗСА перевищував 1,0 мм, хворих виключали з дослідження, а результати розглядали як прояви атеросклеротичних уражень екстракраніальних судин головного мозку.

Для визначення стану судинного ендотелію та оцінки її дисфункції проведено аналіз ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) на плечовій артерії (ПА) за методикою D. Celermajer. Ультразвукове дуплексне сканування ПА виконували у двовимірному режимі сканування з одночасним записом електрокардіограми (ЕКГ) на апараті «HDI-1500» фірми «Philips» (США), використовуючи імпульсно-хвильовий доплерівський датчик 2,5, 5 та 10 МГц фірми Zonagaе» (США). оцінено діаметр ПА в В-режимі під час фази діастолі. Зміну швидкості кровотоку аналізували до і під час проби з реактивною гіперемією в доплер-режимі. Факт дисфункції ендотелію (ДЕ) встановлювали при меншому розширенні ПА на реактивну гіперемію, ніж на прийом нітроглицерину.

У сироватці крові методом ІФА проводили визначення показників ендотеліну-1 (ЕТ-1) – одного з лабораторних маркерів ДЕ з використанням тест-систем фірми «Biomedica» (Австрія), Р-селектину з використанням тест-систем фірми «eBioscience» (Австрія).

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

Після визначення етіології ураження печінки та формування ЦП обстежених хворих розподілено на дві клінічні групи. У I групу увійшло 52 хворих на ЦП алкогольної етіології, а II групу склали 43 хворих, у яких ЦП формувалася на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки.

Обстеженим пацієнтам проведено визначення показників ДЕ, що представлено у таблиці 1.



Таблиця 1

**Лабораторно-інструментальні показники ДЕ в обстежених**

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=20)	I група (n=52)	II група (n=43)
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	4,33±0,07	4,11±0,03	3,85±0,08 *+
Діаметр на 30 сек. реактивної гіперемії, мм	5,42±0,06	4,93±0,05 *	4,63±0,09 **+
Діаметр на 60 сек. реактивної гіперемії, мм	4,75±0,09	4,25±0,07 *	4,06±0,05 **+
Швидкість кровотоку по ПА, см/с	101,4±1,77	82,45±2,11 *	74,78±2,26 **
ЕЗВД,%	14,12±0,85	10,75±0,47	9,02±0,65 *
ЕНВД,%	25,08±0,92	19,03±0,64	17,02±0,72 *
ЕТ-1, фмоль/мл	0,33±0,07	0,72±0,08 **,+	0,86±0,09 ****+

Примітка: різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна: \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\* -  $p<0,001$ ; різниця між показниками у хворих I та II груп достовірна: + -  $p<0,05$ .

Діагностовано звуження діаметра ПА у пацієнтів на ЦП та ПЕ при COVID-19 уже на початку проведення дослідження в пробі з реактивною гіперемією. Також встановлено зменшення діаметра ПА на 30 та 60 сек. дослідження, причому більш виражені зміни діагностовано у пацієнтів, ЦП яких формувалася на фоні НАЖХП. Швидкість кровотоку по ПА максимально сповільнено у пацієнтів II групи (до 74,78±2,26 см/с -  $p<0,01$ ). У хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 також виявлено зменшення показників ЕЗВД та ендотелієнозалежної вазодилатації (ЕНВД) переважно II

групи (до 9,02±0,65 % та до 17,02±0,72 % відповідно -  $p<0,05$ ).

Лабораторний маркер ДЕ, що проявляє судинозвужувальні властивості (ЕТ-1), був підвищений в обох групах пацієнтів на ЦП та ПЕ при COVID-19, проте більш виражені зміни діагностовано при НАЖХП (його підвищення в 2,6 рази ( $p<0,001$ )), проти 2,2 рази у хворих I групи -  $p<0,01$ .

Хворим на ЦП та ПЕ при COVID-19 проведено визначення швидкісних показників кровотоку в екстракраніальних судинах головного мозку (табл. 2).

Таблиця 2

**Швидкісні показники кровотоку в екстракраніальних судинах головного мозку у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 та контрольної групи**

Показник			Обстежені		
Артеріальний сегмент			Контрольна група (n=20)	Група хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19	
				I група (n=52)	II група (n=43)
Загальна сонна артерія (ЗСА)	ПСШ (см/с)	справа	72,9±2,1	43,1±1,7**	38,6±1,7**+
		зліва	72,6±2,6	41,5±1,3**	36,0±1,5**+
	ТАМХ (см/с)	справа	44,5±1,8	30,7±1,5*	19,9±2,0**+
		зліва	45,3±2,2	27,1±1,1*	16,6±1,8**+
Зовнішня сонна артерія (ЗВСА)	ПСШ (см/с)	справа	61,7±1,9	53,2±1,3*	43,8±1,9*+
		зліва	62,0±1,5	52,5±1,7*	41,5±2,2*+
	ТАМХ (см/с)	справа	38,0±1,7	28,7±1,1*	22,4±1,7+
		зліва	38,4±2,0	27,9±1,8*	20,9±1,4+



Продовження табл. 2

Внутрішня сонна артерія (ВСА)	ПСШ (см/с)	справа	53,7±2,0	46,9±1,5*	42,1±2,4*
		зліва	54,1±1,9	45,1±2,0*	40,9±2,0*
	ТАМХ (см/с)	справа	34,0±1,4	27,7±1,5	25,0±1,3
		зліва	33,6±1,3	26,9±1,4	23,7±1,4
Середня мозкова артерія (СМА)	ПСШ (см/с)	справа	95,5±3,3	88,3±2,8*	82,7±2,0*
		зліва	94,3±3,9	88,9±3,6	82,3±1,6*
	ТАМХ (см/с)	справа	65,4±2,0	58,1±1,0	52,4±1,0
		зліва	65,5±2,6	56,4±1,4	50,0±0,7*
Вертебральна артерія (ВА), 3 сегмент	ПСШ (см/с)	справа	46,8±2,4	42,9±1,3	40,0±0,9
		зліва	46,2±2,1	42,1±1,9	38,7±0,7
	ТАМХ (см/с)	справа	27,5±1,4	22,1±1,0	17,1±1,0+
		зліва	27,2±1,7	21,0±1,2	15,8±1,2**+
Вертебральна артерія (ВА), 4 сегмент	ПСШ (см/с)	справа	57,6±2,1	46,8±1,7*	40,1±2,0*
		зліва	57,0±2,4	47,0±1,5*	39,6±1,7*
	ТАМХ (см/с)	справа	38,8±2,2	27,9±0,7*	19,2±1,1**+
		зліва	38,5±2,6	26,8±1,0*	17,7±0,8**+
Очна артерія (ОА)	ПСШ (см/с)	справа	47,2±1,4	42,3±1,2	41,5±1,7
		зліва	47,5±1,7	40,9±1,4	38,8±1,2*
	ТАМХ (см/с)	справа	24,9±0,8	23,7±0,9	23,1±1,0
		зліва	24,6±0,0	23,5±0,7	23,7±0,6

Примітка: різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих I та II груп достовірна: + -  $p < 0,05$ .

Встановлено зниження показників середніх швидкостей кровотоку в обох зовнішніх і внутрішніх сонних артеріях у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19. Водночас максимальні зміни виявлено у показниках кровотоку по ЗСА, що більш виражено у хворих II групи (зниження ПСШ до 38,6±1,7 см/с справа та до 36,0±1,5 см/с зліва -  $p < 0,01$ ). ТАМХ також була достовірно нижче у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 II групи. При оцінці даних 3 та 4 сегментів ВА встановлено дефіцит кровотоку з обох сторін у хворих на ЦП. Слід зазначити, при цьому більш значимі зміни у хворих II групи (табл. 2).

Привертає увагу асиметричне ураження судин головного мозку із більш вираженим

дефіцитом кровотоку зліва, що більш виражено у хворих II групи. Гемодинамічно найбільш значущі зміни встановлено по ЗСА та в 3 сегменті ВА, а саме виявлено зниження ПСШ до 38,1±2,3 см/с справа, та до 36,6±3,4 см/с зліва, зниження ТАМХ – до 20,4±2,1 см/с справа, та до 16,7±1,8 см/с зліва по Заг СА; зниження ПСШ до 40,1±2,2 см/с справа, та до 35,5±1,7 см/с зліва, зниження ТАМХ – до 18,4±1,0 см/с справа, та до 18,4±1,0 см/с зліва по 3 та 4 сегментах ВА.

Детальний статистичний аналіз дав змогу встановити залежність між порушенням кровотоку в судинах головного мозку та вираженістю ДЕ (табл. 3).

Таблиця 3

**Зіставлення показників кровотоку по магістральних судинах головного мозку та вираженості ДЕ у обстежених хворих**

Показники досліджуван- них судин		Показник ДЕ в обстежених			
		І група (n=52)		ІІ група (n=43)	
		ЕЗВД	ЕТ-1	ЕЗВД	ЕТ-1
ЗСА	ПСШ	r=0,52; p<0,05	r=0,70; p<0,05	r=0,86; p<0,01	r=0,90; p<0,01
	ТАМХ	r=0,60; p<0,05	r=0,76; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,90; p<0,01
ЗВСА	ПСШ	-	r=0,72; p<0,05	r=0,78; p<0,01	r=0,86; p<0,01
	ТАМХ	-	r=0,78; p<0,01	r=0,82; p<0,01	r=0,90; p<0,01
3 сегмент ВА	ПСШ	-	-	-	r=0,78; p<0,01
	ТАМХ	-	-	-	r=0,76; p<0,01
4 сегмент ВА	ПСШ	-	r=0,64; p<0,05	r=0,74; p<0,05	r=0,72; p<0,05
	ТАМХ	-	r=0,72; p<0,05	r=0,74; p<0,05	r=0,76; p<0,01

Кореляційний зв'язок частіше виявлено між порушенням кровотоку в судинах головного мозку (у ЗСА, ЗВСА та ВА (3, 4 сегмент)) та вираженістю ЕЗВД і рівнем ЕТ-1. У хворих ІІ групи залежність встановлена між усіма вищенаведеними судинами та показником ЕТ-1, а також із вираженістю ЕЗВД та швидкісними параметрами кровотоку по ЗСА, ЗВСА та ВА (4 сегмент) – таблиця 3. У хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 І групи ЕЗВД корелює лише із параметрами кровотоку по ЗСА. Отже, ДЕ, що більш виражено у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 на фоні НАЖХП має провідне значення у формуванні дефіциту кровотоку по магістральних судинах головного мозку. Зміни в судинах, що більш виражені у хворих ІІ групи, пов'язані зі зниженням функціональних резервів печінки, що зі свого боку сприяє зменшенню вироблення/деактивації судинно-активних біологічно ре-

човин і призводить до формування ДЕ. Отже, ДЕ лежить в основі ураження судинної системи, зокрема церебральної гемодинаміки, що сприяє прогресуванню ознак ПЕ при ЦП після COVID-19. Проте потрібні подальші дослідження для більш чіткого розуміння ролі судинного компоненту у прогресуванні ПЕ при ЦП після COVID-19.

**Висновки**

1. У хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 діагностовано ДЕ, що більш виражено у пацієнтів на фоні НАЖХП.

2. У хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 встановлено зниження швидкісних показників кровотоку по екстракраніальних судинах головного мозку, що більш виражено по загальній сонній артерії, зовнішній сонній артерії та вертебральній артерії (3 сегмент), переважно у пацієнтів із НАЖХП.

**REFERENCES**

1. Cabibbo G, Rizzo GEM, Stornello C, Craxì A. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat.* 2021 Jan; 28 (1): 4-11. doi: 10.1111/jvh.13440.
2. Bruyneel M, Sersté T. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep.* 2018 Nov 2; 10: 369-375. doi: 10.2147/NSS.S186665.
3. Haeger P, Bouchet A, Ossandon C, Bresky G. Treatment with Melatonin Improves Cognitive Behavior and Motor Skills in a Rat Model of Liver Fibrosis. *Ann Hepatol.* 2019 Jan-Feb; 18 (1): 101-108. doi: 10.5604/01.3001.0012.7867.
4. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>



5. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA. Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease. *Gastroenterology*. 2018; 52 (1): 13-18. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772 (in Ukrainian)
6. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Endocrinology*. 2013; 218 (3): 25-36. doi: 10.1530/JOE-13-0201.
7. Zheng C, Zhenqi L. Vascular Function, Insulin Action and Exercise: An Intricate Interplay. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015; 26 (6): 297-304. doi:10.1016/j.tem.2015.02.002
8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388-1402.
9. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 7 (9): 515-525. doi: 10.1038/nrgastro.2010.116.

Отримано 08.04.2024 р.

УДК [616.333-008.6+579.835.12]:616.12-005.4:616-056.52  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).115-119](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).115-119)

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У КОМОРБІДНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

**Товтин Р.-М. І., Дербак М. А.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) може вести до функціональних порушень серцево-судинної системи та бути пусковим механізмом каскаду патологічних процесів, які ініціюють дестабілізацію коронарного кровотоку та ішемію міокарда.

*Мета дослідження.* У хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) вивчити клініко-морфологічні особливості уражень слизової оболонки гастроудоденальної зони (ГДЗ) при ГЕРХ та частоту *Helicobacter pylori* інфекції.

*Матеріали та методи.* Під спостереженням знаходилось 140 хворих на ІХС, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «ЦМКЛ» м. Ужгорода у 2023 р. Серед хворих із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) було 98 осіб, ІХС+аритмії – 32, інші – 10. Чоловіків було 51 (36,4%), а жінок – 89 (63,7%). При розподілі за вагою встановлено, що нормальну масу тіла (НМТ) мали 48 (34,3%) хворих, підвищену масу тіла (ПМТ) – 64 (45,7%), а ожиріння – 28 (20,0%) осіб.

*Результати досліджень.* Аналізуючи отримані дані встановлено, що скарги характерні для ГЕРХ, мали 41,4% (58 із 140) хворих із хворобами серцево-судинної системи. Серед них хворі на ІХС+ГХ+ГЕРХ – 48 осіб, ІХС+аритмії+ГЕРХ – 10. Встановлено, що ГЕРХ достовірно частіше діагностується у хворих на ІХС з ПМТ та ожирінням, а ніж з НМТ (42,2%, 46,4% і 37,5%;  $p < 0,05$ ). При проведенні порівняльного аналізу даних фіброєзофагогастроудоденоскопії (ФЕГДС) у хворих з різним індексом маси тіла встановлено, що у хворих на ІХС з ПМТ і ожирінням частіше зареєстровано ступінь ураження слизової LA-B: 44,4% (12 із 27) та 61,5% (8 із 13), ніж у хворих на ІХС+НМТ – LA-A ( $p < 0,05$ ). Також виявлено високу частоту моторних порушень у хворих на ІХС, а саме дуодено-гастральний рефлюкс (ДГР), який зареєстровано у 39,7% (23 із 58) обстежених з переважанням у осіб з ПМТ проти хворих з НМТ ( $p < 0,05$ ). При проведенні швидкого уреазного тесту (CLO-test) під час ФЕГДС у 17 із 58 (29,3%) хворих з діагностованою ГЕРХ виявлено *Hp*-інфекцію.

*Висновки.* Встановлено, що у 41,4% хворих на ІХС діагностується ГЕРХ, яка у 32,3% хворих супроводжується ерозивно-виразковими ураженнями гастроудоденальної зони, з достовірним їх переважанням серед хворих з підвищеною масою тіла ( $p < 0,05$ ). У 39,7% хворих на ІХС має місце дуодено-гастральний рефлюкс, а у 29,3% осіб виявлено гелікобактер позитивний статус.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, ГЕРХ, ожиріння, підвищена маса тіла, гелікобактеріоз.

### **Clinical and morphological features of gastroesophageal reflux disease in comorbid patients with cardiac pathology**

*Tovtyn R.-M.I., Derbak M.A.*

**Abstract.** *Introduction.* Gastroesophageal reflux disease (GERD) can lead to functional disorders of the cardiovascular system and be the trigger for a cascade of pathological processes that initiate destabilization of coronary blood flow and myocardial ischemia.

*Aim.* In patients with coronary heart disease (CHD), study the clinical and morphological characteristics of lesions of the mucous membrane of the gastroduodenal zone in GERD and the frequency of *Helicobacter pylori* infection.

*Materials and methods.* Under observation were 140 patients with CHD who were treated in the cardiology department of the municipal non-commercial enterprise «Central city clinical hospital» of Uzhhorod city council in 2023. Among the patients with concomitant hypertension (H) there were 98 people, CHD+arrhythmias – 32, others – 10. Men there were 51 (36,4%), and 89 (63,7%) women. When dividing by weight, it was established that 48 (34,3%) patients had a normal body weight, 64 (45,7%) had an overweight, and 28 (20,0%) had obesity.



**Results.** Analyzing the received data, it was found that 41,4% (58 out of 140) of patients with diseases of the cardiovascular system had complaints characteristic of GERD. Among them, there are 48 patients with CHD+H+GERD, 10 people with CHD+arrhythmias+GERD. It was established that GERD is reliably diagnosed more often in patients with CHD with overweight and obesity than with normal body weight (42,2%, 46,4% and 37,5%;  $p<0,05$ ). When conducting a comparative analysis of the data of fibroesophagogastroduodenoscopy in patients with different body mass indexes, it was established that in patients with CHD with overweight and obesity, the degree LA-B of mucosa damage was more often registered: 44,4% (12 out of 27) and 61,5% (8 out of 13) than in patients with CHD with normal body weight – LA-A ( $p<0,05$ ). A high frequency of motor disorders was also found in patients with CHD, namely duodeno-gastric reflux, which was registered in 39,7% (23 out of 58) of the examined with a predominance in people with overweight compared to patients with normal body weight ( $p<0,05$ ). When conducting a rapid urease test (CLO-test) during fibroesophagogastroduodenoscopy, 17 out of 58 (29,3%) patients with diagnosed GERD were found to have Hp-infection.

**Conclusions.** It was established that GERD is diagnosed in 41,4% of patients with CHD, which in 32,3% of patients is accompanied by erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone, with a significant prevalence among patients with overweight ( $p<0,05$ ). 39,7% of patients with CHD have duodenal-gastric reflux, and 29,3% of people have Helicobacter positive status.

**Key words:** coronary heart disease, GERD, obesity, overweight, helicobacteriosis.

### Вступ

Епідеміологічні дослідження останніх років в країнах Західної Європи та США свідчать про те, що 40% осіб постійно страждають на печію, яка є основним симптомом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) [1,2,3]. Водночас ГЕРХ може вести до функціональних порушень серцево-судинної системи та бути пусковим механізмом каскаду патологічних процесів, які ініціюють дестабілізацію коронарного кровотоку та ішемію міокарда. У 35-70% хворих із захворюванням стравоходу ставиться помилковий діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС) і навпаки, у 50% хворих на ІХС захворювання стравоходу залишається не діагностованим [4]. Значна схожість за характером, локалізацією, іррадіацією пояснюється близьким анатомічним розташуванням та спільністю іннервації серця та стравоходу, що у разі патології стравоходу за типом вісцеро-вісцеральних рефлексів може провокувати аритмії та відігравати роль тригерного фактору у виникненні нових нападів стенокардії [2,5]. Поєднання ГЕРХ та ІХС спонукає до більш поглибленого вивчення клінічних проявів ГЕРХ, морфологічних її проявів і пошуку більш простих та уніфікованих методик діагностики ГЕРХ та застосування кислотосупресорної терапії – інгібіторів протонної помпи (ІПП).

### Мета дослідження

У хворих на ІХС вивчити клініко-морфологічні особливості уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони (ГДЗ) при ГЕРХ та частоту інфекції *Helicobacter pylori*.

### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 140 хворих на ІХС, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «ЦМКЛ» м. Ужгород у 2023 р. Вік хворих 25–70 років. Розподіл за діагнозами був таким: серед хворих із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) було 98 осіб, ІХС+аритмії – 32, інші – 10. Чоловіків було 51 (36,4%), а жінок – 89 (63,7%). При розподілі за вагою встановлено, що нормальну масу тіла (НМТ) мали 48 (34,3%) хворих, підвищену масу тіла (ПМТ) – 64 (45,7%), а ожиріння – 28 (20,0%) осіб. Дослідження проведено на кафедрі факультетської терапії за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження та спеціальні методи обстеження, які включали: електрокардіографію (ЕКГ) на електрокардіографі HeartScreen 112 Visit, ЕХО-кардіоскопію, ультразвукове обстеження екстракраніальних судин, органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) за допомогою ультразвукової системи CX50, Philips Ultrasound, глюкоза крові натще, глікований гемоглобін, інсулін крові та індекс інсулінрезистентності, загальний холестерин (ХС), ліпопротеїди низької та високої щільності (ЛПНЩ та ЛПВЩ), тригліцериди, сечова кислота, рівень калію в крові. Всі дослідження проведені в атестованих лабораторіях. Також усім хворим розраховували індекс маси тіла (ІМТ), який обчислювали за формулою:  $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}^2$  і вимірювали в  $\text{кг}/\text{м}^2$ . За нормальну масу тіла (НМТ) вважали  $ІМТ 18,5\text{--}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ . Значення  $ІМТ >24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  розцінювали як підвищена маса тіла (ПМТ).



Ожиріння було діагностовано при ІМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>: I ступінь ожиріння – ІМТ від 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>, II ступінь – 34,9–39,9 кг/м<sup>2</sup>, III ступінь – 39,9 й вище кг/м<sup>2</sup>. Усіх пацієнтів опитано за анкетною GerDQ. Під час анкетування визначали типові (печія, відрижка кислим) для GERX скарги. Опитувальник містив 6 запитань, кожне з яких оцінюється максимум у 3 бали. Якщо підсумковий бал дорівнював 8 та більше, значить у пацієнта висока вірогідність GERX. Діагноз GERX підтверджували за критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. №943) з урахуванням скарг та даних ендоскопічного дослідження ФЕГДС [6].

Для проведення ФЕГДС використовували гастроінтестинальний відеоскоп Olympus GIF-XP170N, Olympus GIF-N170 (2018). Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998). Інфекцію *Helicobacter pylori* інфекцію (Hр) діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), а також стул-тесту (CITO TEST, виробник ООО «Фармаско», США). Діагноз ІХС та ГХ ставили на основі протоколів №2857 (наказ МОЗ України від 23 грудня 2021 р.) [7] та №384 (наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року) [8].

Хворим була призначена терапія, направлена на лікування основного захворювання, згідно існуючих Стандартів надання медичної допомоги, яка включала антиангіналь-

ні/ антиішемічні препарати, бета-блокатори та/або блокатори кальцієвих каналів, антитромботичні препарати, гіполіпідемічні препарати, інгібітори АПФ, інгібітори ренін-ангіотензивної системи та за потреби інші.

Статистичну обробку та аналіз одержаних результатів виконували за допомогою програмного забезпечення Jamovi 2.2.5. з використанням критерію  $\chi^2$ -Пірсона. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

Аналізуючи отримані дані встановлено, що скарги характерні для GERX мали 41,4% (58 із 140) хворих із хворобами серцево-судинної системи. Серед них хворі на ІХС+ГХ+GERX – 48 осіб, ІХС+аритмії+GERX – 10. Встановлено, що GERX достовірно частіше діагностується у хворих на ІХС з ПМТ та ожирінням, а ніж з НМТ (42,2%, 46,4% і 37,5%;  $p < 0,05$ ).

Основними проявами GERX були печія у 72,4% (42 із 58) хворих, відрижка кислим у 51,7% (30 із 58) хворих, а також дисфагія у 19,0% (11 із 58). Незначна частина хворих – 12,1% (7 із 58) відзначала першіння у горлі, охриплість голосу та сухий, гавкаючий кашель – 6,9% (4 із 58). Загалом позастравохідні прояви GERX спостерігали у 27,6% (16 із 58) хворих, серед яких НМТ мали 11,1% (2/18) хворих та ПМТ і ожиріння 14,8% (4 із 27) і 76,9% (10 із 13) відповідно (16/20) хворих ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

### Клінічні прояви GERX

Ознака	Група, (абс./ %)			
	1 гр. хворі на ІХС+НМТ (n=48)	2 гр. хворі на ІХС+ПМТ (n=64)	3 гр. хворі на ІХС+ожиріння (n=28)	Всього (n=140)
<b>Наявність клінічних проявів GERX</b>	<b>18/37,5</b>	<b>27/42,2</b>	<b>13/46,4*</b>	<b>58/41,4</b>
<b>Стравохідні прояви GERX:</b>	16/88,9**	23/85,2	3/23,1	42/72,4
– печія	16/88,9**	23/85,2	3/23,1	42/72,4
– відрижка кислим	10/55,5	18/66,7*	2/15,4	30/51,7
– дисфагія (n=11)	3/16,6	2/7,4	6/46,2	11/19
<b>Позастравохідні прояви GERX</b>	2/11,1	4/14,8	10/76,9*	16/27,6

Примітка: Достовірність різниці: \* – порівняно з показником у гр. 1; \*\* - порівняно із показником у гр. 2 і 3,  $p < 0,05$ ).



Усім 58 хворим, які мали клінічні прояви ГЕРХ, було проведено ФЕГДС і у 46 осіб виявлені зміни слизової оболонки, що відповідали різного ступеня рефлюкс-езофагіту. У 32,3% (46 із 140) хворих на ІХС встановлено «ендоскопічно позитивну» ГЕРХ із різним ступенем ерозивно-виразкових уражень ГДЗ, із більшою частотою серед хворих із ПМТ. «Ендоскопічно негативну ГЕРХ» та морфологічно катаральне запалення дистального відділу стравоходу діагностовано у 8,5% осіб (12 із 140).

Ендоскопічна картина хворих на ІХС+ПМТ поєднаний із ГЕРХ відрізнялася від хворих з ІХС+НМТ. При цьому ендоскопічна картина ураження слизової оболонки у 62,1% (36 із 58) хворих відповідає LA-A. Проте при проведенні порівняльного аналізу даних ФЕГДС у хворих із різним індексом маси тіла встановлено, що у хворих на ІХС з ПМТ і ожирінням частіше зареєстровано ступінь ураження слизової LA-B: 44,4 % (12 із 27) та 61,5% (8 із 13), ніж у хворих на ІХС+НМТ – LA-A ( $p < 0,05$ ). Тобто у хворих із ПМТ ураження слизової оболонки є більш глибокими, аніж у хворих із НМТ. Також наші дані демонструють високу частоту моторних порушень у хворих на ІХС, а саме дуодено-гастральний рефлюкс (ДГР), який зареєстровано у 39,7% (23 із 58) обстежених

із переважанням у осіб із ПМТ проти хворих із НМТ ( $p < 0,05$ ).

При проведенні швидкого уреазного тесту (CLO-test) під час ФЕГДС у 17 із 58 (29,3%) хворих із ГЕРХ виявлено *Hp*-інфекцію. При оцінці ендоскопічної картини у пацієнтів з виявленою гелікобактерною інфекцією відзначено еритематозну гастропатію, набряк слизової антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки, нерідко спостерігалось подразнення слизової, підслизисті крововиливи або навіть блідість, згладження і витончення слизової оболонки з наявністю великої кількості слизу.

### Висновки

У 41,4% хворих на ІХС діагностується ГЕРХ, а у 32,3% встановлено різні форми ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, з достовірним їх переважанням серед хворих із підвищеною масою тіла ( $p < 0,05$ ). У 39,7% хворих на ІХС спостерігається дуодено-гастральний рефлюкс, а у 29,3% осіб виявлено гелікобактер позитивний статус.

Отже, важливими будуть подальші дослідження щодо вибору лікувальної тактики при ерозивно-виразкових процесах гастродуоденальної зони у хворих на ІХС.

### REFERENCES

1. Kharchenko NV. Hastroezofahealna refluksna khvoroba. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Gastroesophageal reflux disease. Adapted evidence-based clinical practice]. News of medicine and pharmacy. 2014;(489):34-47. [in Ukrainian] URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38147>
2. Prykhodko Vlu, Moreva Dlu. Osoblyvosti perebihu ta likuvannia arterialnoi hipertenzii u poiednanni z khronichnoiu ishemichnoiu khvoroboiu sertsia u khvorykh z hastroezofahealnoiu refluksnoiu khvoroboiu [Features of the course and treatment of arterial hypertension in combination with chronic coronary heart disease in patients with gastroesophageal reflux disease]. Family medicine. 2016(1):65-70. [in Ukrainian] URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed\\_2016\\_1\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2016_1_15)
3. Zheng Z, Shang Y, Wang N et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. International Journal of Biological Sciences. 2021;17(15):4154. DOI: 10.7150/ijbs.65066
4. Palii IH. Rol rabeprazolu v uspishnii antykhelikobakterunii ta kyslotosupresyvunii terapii u patsientiv iz kyslotozalezhnymy zakhvoriuvanniamy [The role of rabeprazole in successful anti-helicobacter and acid-suppressive therapy in patients with acid-dependent diseases]. Health of Ukraine. 2015;2(36):47-50. [in Ukrainian] URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/handle/123456789/937>
5. Prykhodko Vlu, Morieva Dlu. Osoblyvosti perebihu hastroezofahealnoi refluksnoi khvoroby u patsientiv z sertsevo-sudynnoiu patolohiieiu. Rol empyrychnoi kyslotosupresyvnoi terapii rabeprazolom v diahnozytsi ta likuvanni HERKh [Features of the course of gastroesophageal reflux disease in patients with cardiovascular pathology. The role of empiric acid-suppressive therapy with rabeprazole in the diagnosis and treatment of GERD]. Health of Ukraine. 2016;1(39):53-54. [in Ukrainian] URL: <https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/52-54.pdf>



6. Nakaz MOZ Ukrainy vid 31.10.2013 № 943 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Hastroezofahealna refliuksna khvoroba» [Gastroesophageal reflux disease]. Kyiv. 2013;32. [in Ukrainian] URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_943\\_ykpmg\\_gex.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_943_ykpmg_gex.pdf)
7. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.12.2021 № 2857 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia» [Stable coronary heart disease]. Kyiv. 2021;58. [in Ukrainian] URL: [https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn\\_2857\\_23\\_12\\_2021\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf)
8. Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 № 384 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, ekstrenoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Arterialna hipertenzia» [Arterial hypertension]. Kyiv. 2012;72. [in Ukrainian] URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384\\_2012ykpmg\\_ag.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012ykpmg_ag.pdf)

Отримано 10.04.2024 р.



УДК 616.98:578.834.1

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).120-128](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).120-128)

# КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ПЕДІАТРИЧНОГО ПОСТ-COVID-19-СИНДРОМУ: ВИВЧЕННЯ, РОЗУМІННЯ, КЕРУВАННЯ

*Томей А. І.<sup>1</sup>, Пушкаренко О. А.<sup>1</sup>, Кіш П. П.<sup>2</sup>*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, <sup>1</sup>кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами; <sup>2</sup>кафедра мікробіології, вірусології та епідеміології з інфекційних хвороб, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. Хоча тривалий COVID-19 широко відомий у дорослих, про цей стан у дітей відомо значно менше. Доступні на сьогодні дослідження характеризуються великою неоднорідністю, що ускладнює оцінку точної частоти пост-COVID-синдрому в дітей.

**Мета дослідження.** Вивчити та описати довгострокові, персистуючі симптоми постковідного синдрому в дітей, визначити потенційні фактори ризику, які можуть впливати на їхні біологічні системи.

**Матеріали та методи.** Проведено систематичний огляд та аналіз вмісту текстових джерел, присвячених вивченню коронавірусу (SARS-CoV2). Використано системний підхід до аналізу літератури з використанням баз даних наукових статей, медичних звітів, оглядів для визначення довгострокових, персистуючих симптомів постковідного синдрому в дітей та виявлення потенційних факторів ризику для їх біологічних систем.

**Результати досліджень.** Дослідження пост-COVID-синдрому та способів його визначення продовжуються. Існує кілька термінів, які використовуються для позначення тривалих симптомів після гострої фази інфекції SARS-CoV-2, зокрема «тривалий COVID», «пост-COVID-синдром», «стан після COVID-19» і «пост-гострі наслідки інфекції SARS-CoV-2» (в англійському варіанті – «long COVID», «post-COVID syndrome», «post-COVID-19 condition» та «post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection»).

Хоча деякі діти та підлітки можуть переносити гостре захворювання менш важко, ніж доросле населення, COVID-19 може спричинити різноманітні вторинні захворювання, які можуть варіюватися від легких до важких, а іноді ставати хронічними. Довгострокові наслідки інфекції SARS-CoV-2 можуть бути значними, незалежно від початкової тяжкості захворювання.

Симптоми, пов'язані виключно зі станом після COVID-19 у дітей, відрізняються в різних дослідженнях, але включають порушення смаку та/або нюху, безсоння, задишку, погану концентрацію, втрату ваги та постійний біль у м'язах. З іншого боку, основними симптомами, пов'язаними виключно з гострим захворюванням, є лихоманка, чхання, нудота/блювання, кон'юнктивіт та задишка.

**Висновки.** Розуміння стану після COVID-19 у дітей залишається обмеженим, оскільки дослідження різняться навіть у визначенні пост-COVID-синдрому, а велика неоднорідність досліджень ускладнює оцінку частоти синдрому у дітей.

Стан дітей після COVID-19 – це серйозна проблема, яка, можливо, є недостатньо оцінена та потребує подальшого дослідження. Із основних симптомів пост-COVID-синдрому в дітей можна виділити: утруднене дихання, нежить, зміни в смакових чи нюхових відчуттях, безсоння, зниження концентрації уваги, втому, головний біль і біль у м'язах.

Інформування пацієнтів (батьків пацієнтів) про можливі постковідні сценарії з описом найбільш поширених і попереджувальних симптомів, консультація лікаря через 12 тижнів після інфікування, на нашу думку, є важливим моментом контролю пост-COVID-синдрому. Діти з позитивним результатом тесту на інфекцію SARS-CoV-2 повинні мати принаймні одну контрольну бесіду або візит до свого медичного закладу первинної медичної допомоги – впродовж 2–4 тижнів після позитивного тесту на SARS-CoV-2. Це особливо важливо, якщо стан дитини після перенесеного COVID-19 впливає на здатність нею виконувати повсякденні дії або шкільні завдання. Діти віком від 6 років із постійними респіраторними симптомами повинні пройти дослідження для оцінки стану легеневої функції.

**Ключові слова:** діти, SARS-CoV2, COVID-19, персистенція, пост-COVID-синдром, персистуючі симптоми.

**Clinical and pathogenetic aspects of paediatric post-COVID-19 syndrome: research, understanding, management**

*Tomey A.I., Pushkarenko O.A., Kish P.P.*



**Abstract. Introduction.** Although long-haul COVID-19 is widely known in adults, much less is known about this condition in children. The studies available to date are characterised by great heterogeneity, which makes it difficult to estimate the exact incidence of post-COVID syndrome in children.

**Materials and methods.** A systematic review and analysis of the content of textual sources devoted to the study of coronavirus (SARS-CoV2) was conducted. A systematic approach to literature analysis using databases of scientific articles, medical reports, and reviews was used to identify long-term, persistent symptoms of post-COVID syndrome in children and to identify potential risk factors for their biological systems.

**Study results.** Research into post-COVID syndrome and how to define it is ongoing. There are several terms used to refer to the prolonged symptoms after the acute phase of SARS-CoV-2 infection, including “long COVID,” “post-COVID syndrome,” “post-COVID-19 condition,” and “post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection”.

Although some children and adolescents may experience less severe acute illness than adults, COVID-19 can cause a variety of secondary illnesses that can range from mild to severe and sometimes become chronic. The long-term consequences of SARS-CoV-2 infection can be significant, regardless of the initial severity of the disease.

Symptoms associated exclusively with the post-COVID-19 condition in children vary across studies, but include taste and/or smell disturbances, insomnia, shortness of breath, poor concentration, weight loss, and persistent muscle pain. On the other hand, the main symptoms associated exclusively with acute illness are fever, sneezing, nausea/vomiting, conjunctivitis and shortness of breath.

**Conclusions.** The understanding of the post-COVID condition in children remains limited, as studies differ even in the definition of post-COVID syndrome, and the large heterogeneity of studies makes it difficult to estimate the incidence of post-COVID syndrome in children.

The condition of children after COVID-19 is a serious problem that may be underestimated and requires further research. The main symptoms of post-COVID syndrome in children include difficulty breathing, runny nose, changes in taste or smell, insomnia, decreased concentration, fatigue, headache and muscle pain.

Informing patients (or parents of patients) about possible post-COVID scenarios with a description of the most common and warning symptoms, and consulting a doctor 12 weeks after infection, in our opinion, is an important point in the control of post-COVID syndrome. Children with a positive test result for SARS-CoV-2 infection should have at least one follow-up interview or visit to their primary care provider within 2-4 weeks of a positive SARS-CoV-2 test. This is especially important if the child's condition after COVID-19 affects their ability to perform daily activities or schoolwork. Children aged 6 years and older with persistent respiratory symptoms should undergo a pulmonary function test.

**Key words:** children, SARS-CoV2, COVID-19, persistence, post-COVID syndrome, persistent symptoms.

## Вступ

Чисельність людей, які перенесли важку форму гострого респіраторного синдрому, що був викликаний коронавірусом 2 типу (SARS-CoV-2), постійно збільшується. Переважна більшість дітей і дорослих із COVID-19 не відчують жодних змін і живуть нормально після перенесеної гострої інфекції, проте все більше з'являється повідомлень, що частина людей не можуть відновити своє попереднє здоров'я після зараження [1]. У таких пацієнтів, незалежно від віку, після одужання спостерігаються різноманітні постінфекційні симптоми. Такий стан, що триває упродовж  $\geq 4$  тижнів після перенесеної хвороби й не може бути пояснений іншими діагнозами, отримав різні назви, такі як «синдром тривалого COVID-19», «постковідний синдром», «постгострий синдром COVID-19», «хронічний COVID-19», «післягострі наслідки інфекції SARS-CoV-2» [2].

Персистуючі або нові симптоми після гострої коронавірусної хвороби (COVID-19) серед дорослого населення широко досліджені в наукових публікаціях. Глобальну поширеність цього синдрому оцінюють у 0,43 (95%

ДІ: 0,39, 0,46) [3,4]. Однак про цей стан у дитячого населення доступно значно менше інформації. Наявні на даний час дослідження характеризуються великою неоднорідністю (поширеність у різних вибірках дослідження коливається від 1% до 70%), що не дає можливості оцінити точну частоту пост-COVID-синдрому у дітей [5,6].

Чимало дослідників працюють над вивченням механізмів, які спричиняють тривалі симптоми у дорослих, але наразі небагато досліджень приділяють увагу дітям, які мають захворювання після COVID-19 [1]. Водночас пост-COVID-синдром у дітей, незалежно від початкового ступеня тяжкості, може стати значною проблемою і для дитячого організму через можливість ураження різних органів і широкий спектр клінічних проявів [3,5].

## Мета дослідження

Вивчити та описати довгострокові, персистуючі симптоми постковідного синдрому в дітей, визначити потенційні фактори ризику, які можуть впливати на їхні біологічні системи.



### Матеріали та методи

Проведено систематичний огляд та аналіз вмісту текстових джерел, присвячених вивченню коронавірусу (SARS-CoV). Використано системний підхід до аналізу літератури з використанням баз даних наукових статей, медичних звітів, оглядів для визначення довгострокових, персистуючих симптомів постковідного синдрому в дітей та виявлення потенційних факторів ризику для їх біологічних систем. Здійснена категоризація текстових джерел за певними критеріями, такими як опис симптомів, фактори ризику.

### Результати досліджень

Зростає визнання того, що пандемія COVID-19 призвела до проблеми, коли значна частина населення відчуває симптоми в довгостроковій перспективі. Окремі пацієнти різного віку потребують повторного клінічного обстеження на предмет персистуючих симптомів. Ці симптоми називають станом після COVID-19 або «Long COVID», при цьому перша термінологія вважається менш суперечливою і є рекомендованою Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [7].

Багато дослідників використовують й інші назви для позначення постійних симптомів після гострої фази інфекції SARS-CoV-2, а саме: «тривалий COVID», «пост-COVID-синдром», «стан після COVID-19» і «пост-гострі наслідки інфекції SARS-CoV-2» («Long COVID», «post-COVID syndrome», «post-COVID-19 condition» and «post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection») тощо [8,9].

У цьому дослідженні, щоб описати цей стан, ми будемо використовувати термін «пост-COVID-синдром».

Міжнародного узгодженого визначення пост-COVID-синдрому наразі не існує, проте більшість дослідників погоджуються, що це комплекс клінічних симптомів, які тривають щонайменше 3 місяці після COVID-19 і не пов'язані з іншим діагнозом. Stephenson T. та ін. (2022) у дослідженні використали процес Delphi, щоб розробити таке визначення: «Стан після COVID-19 виникає у молодих людей з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі, з принаймні одним постійним фізичним симптомом протягом мінімальної тривалості 12 тижнів після первинного тестування, що не можна пояснити альтернативним діагнозом [7].

Згідно з визначенням ВООЗ, пост-COVID-синдром виникає у осіб з анамнезом ймовір-

ної або підтвердженої інфекції SARS-CoV-2, як правило, через 3 місяці після початку COVID-19, з симптомами, які тривають протягом не менше 2 місяців і не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом [6,10].

CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) описує синдром як широкий спектр поточних, зниклих або тих, що повертаються, симптомів, які виникають у людей принаймні через чотири або більше тижнів після початку інфекції, незалежно від наявності, комбінації, тривалості, тяжкості або основних станів людини [11].

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) визначає пост-COVID-синдром як сукупність ознак і симптомів, які розвиваються під час або після інфекції, що відповідає COVID-19, що тривають більше 12 тижнів, не пояснюються альтернативним діагнозом і можуть коливатися або змінюватися з часом [2,12].

Нещодавно ВООЗ розробила консенсусне визначення педіатричного пост-COVID-синдрому, яке описується як наявність одного або кількох нових, стійких фізичних симптомів, що можуть змінюватися та рецидивувати, тривають щонайменше 12 тижнів після підтвердженої первинної інфекції SARS-CoV-2 та порушують повсякденну функцію [7].

Відповідно до наявних на сьогодні наукових джерел персистенція симптомів у перші 4–8 тижнів після інфікування є поширеною та багатофакторною, з тенденцією до прогресуючого зникнення, тому, хоча й довільно встановлені, часові рамки в 12 тижнів дозволяють окреслити більш диференційовану клінічну картину, пов'язану з COVID-19 [13].

Популяційні дослідження в Сполучених Штатах, які порівнюють когорти пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19, з пацієнтами, госпіталізованими з інших причин (включаючи когорти з вірусними інфекціями), демонструють більшу потребу в подальшій медичній допомозі, і навіть збільшення частоти повторної госпіталізації та смертності [13,14].

Люди з пост-COVID-синдромом можуть мати широкий спектр симптомів, що можуть тривати тижнями, місяцями або навіть роками після зараження, а іноді навіть призводити до інвалідності. Симптоми можуть зникати і знову повертатися.

Національний центр імунізації та респіраторних захворювань (NCIRD) США оприлюд-



нив симптоми, на які найчастіше скаржились люди, що перенесли пост-COVID-синдром (не повний список):

#### **Загальні симптоми**

- втома або втома, яка заважає повсякденному життю;
- симптоми, які посилюються після фізичних або розумових зусиль (також відомі як «нездужання після фізичного навантаження»);
- лихоманка.

#### **Респіраторні та серцеві симптоми**

- утруднене дихання або задишка;
- кашель;
- біль у грудях;
- прискорене серцебиття або стукіт серця (також відоме як прискорене серцебиття).

#### **Неврологічні симптоми**

- труднощі з мисленням або концентрацією уваги (іноді їх називають «мозковим туманом»);
- головний біль;
- проблеми зі сном;
- запаморочення, коли ви встаєте (запаморочення);
- почуття від шпильок і голок;
- зміна запаху або смаку;
- депресія або тривога.

#### **Симптоми з боку травної системи**

- діарея;
- біль у шлунку.

#### **Інші симптоми**

- біль у суглобах або м'язах;
- висип;
- зміни менструального циклу.

У людей із пост-COVID-синдромом можуть розвиватися або зберігатися симптоми, які важко пояснити та контролювати. При цьому клінічні оцінки та результати рутинних аналізів крові, рентгенографії грудної клітки та електрокардіограми можуть бути в нормі [11].

Існує кілька невизначеностей щодо педіатричного пост-COVID-синдрому. Його патогенез невідомий, хоча з'являється все більше доказів можливих відхилень в імунних реакціях, клітинному метаболізмі та кишковій мікробіоті, а також розвитку хронічного ендотеліту [15].

Повідомлена поширеність педіатричних захворювань після COVID-19 широко варіюється в медичній літературі. За деякими оцінками, від 2% до 66% дітей і підлітків, інфікованих SARS-CoV-2, відчувають нові стійкі або

тривалі симптоми після одужання від гострого захворювання [16]. Частина цих пацієнтів незалежно від віку потребують повторного клінічного обстеження на предмет персистуючих симптомів [2].

Нещодавній метааналіз, що охопив 21 дослідження та понад 80 000 дітей, визначив, що 25% дітей, які отримали позитивний результат на SARS-CoV-2, мали стійкі симптоми через 4 тижні після гострого COVID-19 [16,17].

Інші свіжі дослідження порівнювали поширеність стійких симптомів після COVID-19 у дітей із задокументованим COVID-19 порівняно з тими, хто не мав в анамнезі інфекції SARS-CoV-2 (контроль), і виявили, що поширеність педіатричного пост-COVID-синдрому (PASC) через 90 днів після інфікування становить від 2% до 5% [16,18,19].

Хоча деякі діти та підлітки можуть мати менш важке гостре захворювання, ніж доросле населення, COVID-19 може призвести до багатьох вторинних захворювань, які можуть варіюватися від легких до важких, а деякі стають хронічними. Довгострокові наслідки інфекції SARS-CoV-2 можуть бути значними, незалежно від початкової тяжкості захворювання [13,16].

Симптоми постковідного синдрому можуть проявлятися з боку практично будь-якої системи. Однак насамперед вони пов'язані із дихальною, нервовою та серцево-судинною системами.

Американська академія педіатрії в 2022 році описала посистемно тривалі залишкові симптоми, що виникають після інфекції SARS-CoV-2 у дітей або підлітків у рамках тривалого COVID.

**Дихальна симптоматика.** Оскільки легені є органом, який найчастіше уражається у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, стійкі респіраторні ознаки та симптоми після гострого COVID-19 не є рідкістю, хоча помітно рідше трапляються у педіатричних пацієнтів порівняно з дорослими. Симптоми включають біль у грудях, кашель і задишку. Час до поліпшення залежить від преморбідного стану та тяжкості хвороби. Деякі з цих симптомів можуть тривати 3 місяці, не виключаючи його збереження до 12 місяців [2,16].

**Серцеві симптоми.** Одним із найбільш тривожних аспектів інфекції SARS-CoV-2 є потенційний ризик ураження серця, який може бути частиною початкової картини хвороби, що спостерігається як наслідок захворюван-



ня або, набагато рідше, як потенційний ризик після мРНК-вакцини проти COVID-19. Міокардит може розвинутися після зараження COVID-19 з ознаками або симптомами, які включають біль у грудях, задишку, аритмію та втому. У більш важких випадках міокардит може призвести до серцевої недостатності, інфаркту міокарда, інсульту або раптової зупинки серця. Хоча етіологія ураження міокарда незрозуміла, воно, мабуть, пов'язане або з самим вірусом, або потенційно з імунною відповіддю хазяїна на вірус. Як правило, міокардит виникає в гострому або підгострому періоді після первинної інфекції SARS-CoV-2 [16].

**Аносмія та/або агеєзія.** COVID-19 може призвести до змін нюху та смаку, особливо у підлітків. У 1 з 4 осіб у віці від 10 до 19 років розвивається аносмія. Крім здатності виявляти небезпечні запахи, зниження або втрата нюху (аносмія) або смаку (агеєзія) або аномальний нюх/смак (паросмія) можуть вплинути на харчовий статус, настрій та якість життя у дітей і підлітків. Виявлення симптомів може бути складним у дуже маленьких дітей, але зменшення перорального споживання, зміни в харчовій поведінці або блювотні позиви/уникнення їжі, яка раніше добре переносилася, можуть вказувати на зміни запаху або смаку в результаті COVID-19 [16].

**Розлади нервової системи.** Гострий COVID-19 може призвести до нейрозапальних розладів, таких як інсульт або енцефаліт. Рекомендується збір анамнезу з урахуванням віку та оцінка порушень нервового розвитку, щоб виявити можливі зміни або затримки в когнітивній, мовній, академічній, моторній або настроєвій/поведінковій сферах [16].

**Когнітивна туманність.** «Мозковий туман» (загальний термін, який позначає неясне або «нечітке» мислення, неухважність, труднощі з концентрацією уваги або пам'яттю) є частою неврологічною скаргою у дорослих після інфекції SARS-CoV-2. Діти шкільного віку та підлітки також можуть скаржитися на нейрокогнітивні зміни після інфекції SARS-CoV-2 порівняно з вихідною функцією. Ці зміни можуть проявлятися неухважністю, яка може сприйматися як забудькуватість, повільнішим читанням або обробкою інформації, потребою у збільшенні повторень під час навчання, зменшенням витривалості та/або потреби у збільшенні кількості перерв під час читання або виконання інших когнітивних завдань [16].

**Фізична втома/погана витривалість.** Після інфікування SARS-CoV-2 діти та підлітки можуть скаржитися на легку стомлюваність, зниження витривалості та нездужання після навантаження або погіршення симптомів. Кардіологічне обстеження слід проводити пацієнтам зі значною втомою, у яких також спостерігаються будь-які «червоні прапорці» серцеві симптоми, такі як синкопе, іррадіючий біль у грудях або біль у грудях при фізичному навантаженні, перш ніж повертатися до будь-яких вправ [16].

Хоча частота втоми у дітей може коливатися в межах 3–87%, частіше трапляється у дітей старшого віку (23%). Він також регулярно реєструється у 30% підлітків до пандемії [20,21].

**Головний біль.** Головний біль є поширеним симптомом під час та після інфекції SARS-CoV-2. Анамнез, оцінка та лікування такі самі, як і у будь-якої дитини з головним болем – оцінка характеристик «червоних прапорців» (наприклад, вогнищевий або бічний головний біль, блювання, яке є постійним або погіршується, вогнищеві неврологічні симптоми тощо), пов'язані неврологічні знахідки та інші можливі причини головного болю. На додаток до потенційних основних патофізіологічних механізмів тривалого COVID, які все ще досліджуються, головний біль після COVID-19 може бути пов'язаний із ситуативними факторами, такими як зміна розпорядку дня, надмірне використання ліків, зміни гігієни сну, погана гідратація та/або харчування, відсутність аеробних вправ та інші стресові фактори [16].

Педіатри повинні знати і про вплив стресу та розладів адаптації під час діагностики та лікування нових симптомів у дітей, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2 та/або захворювання COVID-19. Після інфекції SARS-CoV-2 наслідки психічного здоров'я є дуже поширеними і, ймовірно, багатофакторними. У всьому світі 1 з 4 підлітків відчуває клінічно виражені симптоми депресії, а 1 з 5 відчуває тривогу. Ці оцінки вдвічі перевищують оцінки до пандемії. Діти та підлітки, які відчувають тривогу та депресію на початковому рівні, піддаються ще більшому ризику загострення цих симптомів [16].

Найбільш поширена симптоматика, про яку повідомляють ВОЗ та CDC, включає втому як найбільш характерний симптом (присутній у 60–70%), що визначається як сильна



втома, яка заважає повсякденній діяльності. Патолофізіологія невідома, його порівнюють із міалгічним енцефаломієлітом або синдромом хронічної втоми [11,22]. Що стосується нейрокognітивної сфери, то спостерігається зниження здатності до концентрації уваги (мозковий туман), зміни пам'яті, головний біль і персистенція агевзії та аносмії [13].

Для розуміння основних аспектів вивчення пост-COVID-синдрому наводимо декілька останніх наукових робіт, присвячених даній тематиці, що демонструють складнощі під час систематизації отриманої інформації.

Дослідження проведені Hahn LM, Manny E, Mamede F та ін. (2023) включало дітей віком 8–13 років. Дитина вважалася такою, що має пост-COVID-синдром, якщо повідомлялося про будь-що з наступного: позитивний результат тесту методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на інфекцію SARS-CoV-2, нові симптоми, які почалися протягом 3 місяців після позитивного результату ПЛР на COVID-19, і ці симптоми зберігалися впродовж мінімум 8 тижнів (4 звітні періоди). Симптоми вважалися такими, що зникли, якщо у дітей не було мінімум 4 тижнів (2 звітні періоди) без симптомів (тижні можуть бути непослідовними). Найпоширенішими симптомами після COVID-19 були риніт (62%), біль у горлі (68%), головний біль (52%), кашель (42%), лихоманка (41%) і втома (35%). Кожен із цих симптомів зникав протягом 10 тижнів після позитивного результату ПЛР-тесту. У більшості дітей симптоми зникли протягом 2 тижнів після зараження. Автори стверджують, що симптоми до COVID-19 були факторами симптомів після COVID-19 [6].

Проаналізувавши дані багатьох наукових досліджень Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. (2022), виділили найбільш поширені симптоми пост-COVID-синдрому в дітей і дорослих:

**Втома:** траплялася у 3–87% дітей та в 28–87% дорослих.

**Міалгії/артралгії:** фіксувалися у 1–61% дітей і в 3–25% дорослих.

**Ринорея:** траплялася у 20–52% дітей і в 1–10% дорослих.

**Головний біль:** був характерним у 5–26% дітей і в 5–20% дорослих.

**Депресія:** спостерігалася в 1–25% дітей і в 18–25% дорослих.

**Біль у горлі:** виникав у 19–25% дітей і в 4–10% дорослих.

**Аносмія:** реєструвалася у 17–23% дітей і в 11–20% дорослих.

**Тривога:** з'являлася у 1–20% дітей і в 20–23% дорослих.

**Задишка:** відстежувалася у 6–15% дітей і в 12–30% дорослих.

**Біль у грудях:** виникав у 5–12% дітей і в 5–22% дорослих.

**Проблема концентрації:** проявлялася у 4–10% дітей і в 16–34% дорослих.

**Порушення сну:** траплялося у 1–7% дітей і в 17–25% дорослих [2].

Подібні симптоми були виявлені в іншому дослідженні, заснованому на онлайн-опитуванні 3762 учасників, причому втома була домінуючим симптомом через 6 місяців після зараження. Цікаво, що 45,2% опитаних потребували коротшого робочого дня, ніж до хвороби, ймовірно, через тривалий вплив симптомів COVID-19.

У нещодавньому звіті [23] також було виділено втому, задишку, кашель, головний біль, втрату смаку та/або нюху, а також порушення когнітивних функцій або психічного здоров'я як найпоширеніші симптоми у людей із пост-гострими наслідками інфекції SARS-CoV-2 [1,23,24].

Дослідження, проведене в Італії за участю 129 дітей із діагнозом SARS-CoV-2, також продемонструвало докази стану після COVID-19. Найбільш стійкими симптомами у дітей були безсоння (18,6%), респіраторні симптоми (біль і стиснення в грудях) (14,7%), закладеність носа (12,4%), втома (10,8%), труднощі з концентрацією уваги (10,1%) і біль у м'язах (10,1%). Дослідження також показало, що 42,6% пацієнтів мали принаймні один симптом через 60 днів після гострої інфекції [2,25].

Дослідження, проведені Stephenson T. та ін. (2021), показали, що найпоширенішими постійними симптомами у дітей та підлітків, які отримали позитивний результат тесту на SARS-CoV-2, є біль у горлі, головний біль, втома та втрата нюху [27]. Аналогічні результати були зареєстровані в голландському дослідженні [26], де найпоширенішими скаргами були втома, задишка та труднощі з концентрацією уваги у 89 дітей із підозрою на пост-COVID-19 [1,27].

Симптоми після COVID-19 можуть бути специфічними для інфекції SARS-CoV-2 або являти собою спектр симптомів, які також можуть виникати в контексті одужання від



інших гострих інфекцій або хронічних станів [23].

У нещодавніх наукових повідомленнях виявлено цікаве порівняння між персистуючими симптомами після COVID-19 і тими, що пов'язані з інфекцією, не пов'язаною з SARS-CoV-2. Персистуючі симптоми 236 педіатричних пацієнтів із COVID-19 порівнювали з симптомами 142 дітей із вірусами, не пов'язаними з SARS-CoV-2. Було зроблено висновок, що стійкі симптоми є більш очевидними при COVID-19, ніж при будь-якій іншій інфекції SARS-CoV-2, що підкреслює важливість стану після COVID-19 у дітей [1,28].

Симптоми, пов'язані виключно зі станом після COVID-19 у дітей, відрізняються в різних дослідженнях, але включають порушення смаку та/або нюху, безсоння, задишка, погану концентрацію, втрату ваги та постійний біль у м'язах. З іншого боку, основними симптомами, пов'язаними виключно з гострим захворюванням, є лихоманка, чхання, нудота/блювання, кон'юнктивіт та задишка [1].

Незважаючи на те, що деякі симптоми пов'язані виключно зі станом після COVID-19, найпоширеніші симптоми є спільними з гострою інфекцією (рис. 1).

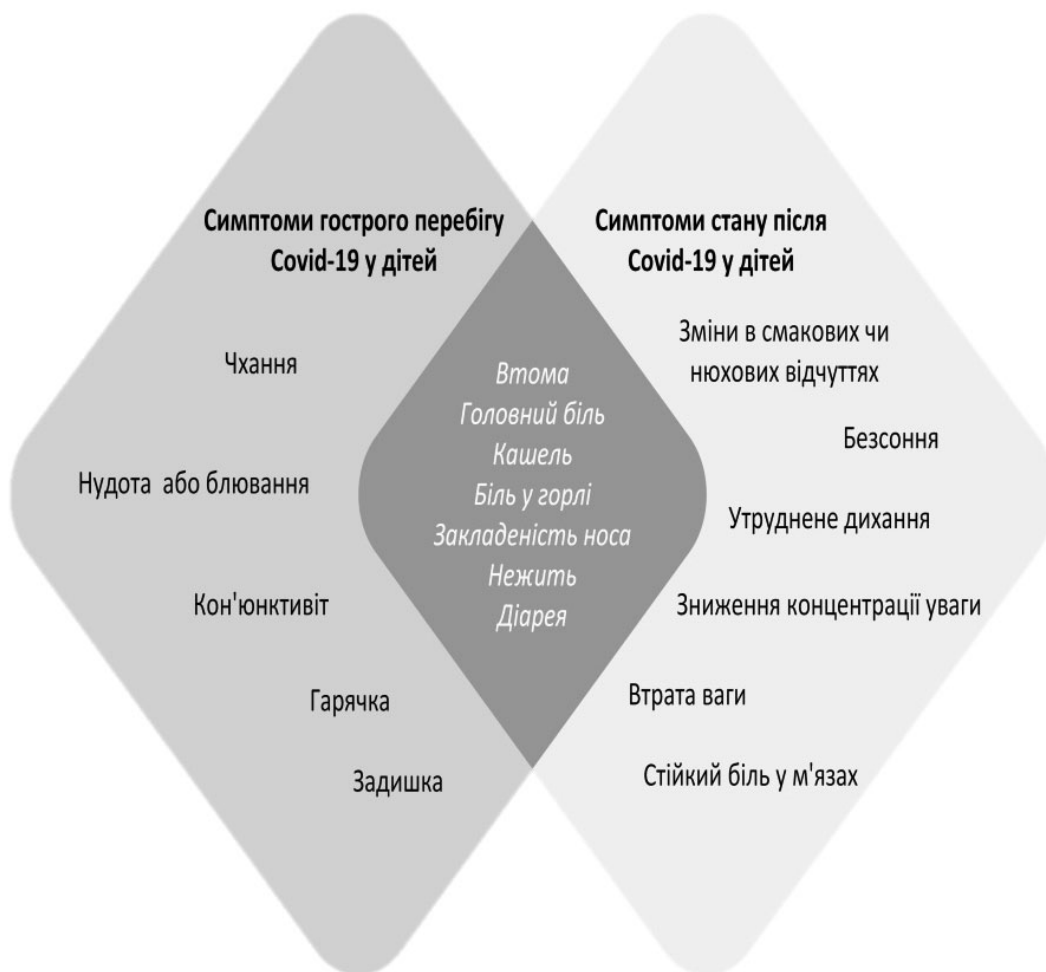


Рис. 1. Специфічні та спільні симптоми гострого та постковідного стану у дітей та підлітків [1].

Дуже важливо виявити диференціальні симптоми постковідного стану в дітей і підлітків для полегшення діагностики та вироблення подальшої терапевтичної тактики.

Американський Національний центр імунізації та респіраторних захворювань (NCIRD), базуючись на результатах сучасних наукових досліджень стверджує, що люди, які захворіли на COVID-19 після вакцинації, рідше пові-

домляють про пост-COVID-синдром порівняно з невакцинованими людьми [11].

### Висновки

Розуміння стану після COVID-19 у дітей залишається обмеженим, оскільки дослідження різняться навіть у визначенні пост-COVID-синдрому, а велика неоднорідність досліджень ускладнює оцінку частоти ПКС у дітей.



Стан дітей після COVID-19 – це серйозна проблема, яка, можливо, є недостатньо оцінена та потребує подальшого дослідження. Із основних симптомів пост-COVID-синдрому в дітей можна виділити: утруднене дихання, нежить, зміни в смакових чи нюхових відчуттях, безсоння, зниження концентрації уваги, втому, головний біль і біль у м'язах.

Інформування пацієнтів (батьків пацієнтів) про можливі постковідні сценарії з описом найбільш поширених і попереджувальних симптомів, консультація лікаря через 12 тижнів після інфікування, на нашу думку, є важливим моментом контролю пост-COVID-

синдрому. Діти з позитивним результатом тесту на інфекцію SARS-CoV-2 повинні мати принаймні одну контрольну бесіду або візит до свого медичного закладу первинної медичної допомоги – впродовж 2–4 тижнів після позитивного тесту на SARS-CoV-2. Це особливо важливо, якщо стан дитини після перенесеного COVID-19 впливає на здатність нею виконувати повсякденні дії або шкільні завдання. Діти віком від 6 років із постійними респіраторними симптомами повинні пройти дослідження для оцінки стану легеневої функції.

### REFERENCES

1. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, Gonzalez-Aumatell A, Carreras-Abad C, Mendez M, Rodrigo C, Martinez-Picado J. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr*. 2022 May 11;10:894204. DOI: 10.3389/fped.2022.894204
2. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. PostCOVID19 syndrome in children (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Aug 2;24(4):609. DOI: 10.3892/etm.2022.11547.
3. Kumar P, Jat KR. Post-COVID-19 Sequelae in Children. *Indian J Pediatr*. 2023 Jun;90(6):605-611. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9992903/> DOI:10.1007/s12098-023-04473-4. Epub 2023 Mar 8.
4. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593-1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
5. Seery V, Raiden S, Penedo JMG, Borda M, Herrera L, Uranga M et al. Persistent symptoms after COVID-19 in children and adolescents from Argentina. *Int J Infect Dis*. 2023 Apr;129:49-56. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.031. Epub 2023 Feb 2
6. Hahn LM, Manny E, Mamede F, Chikuma J, Dhaliwal G, Robinson JL et al. Post-COVID-19 Condition in Children. *JAMA Pediatr*. 2023;177(11):1226–1228. DOI:10.1001/jamapediatrics.2023.3239.
7. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E, Pinto Pereira S et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*. 2022 Jul;107(7):674-680. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323624. Epub 2022 Apr 1.
8. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Pediatric post-acute COVID-19 syndrome (PACS) and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) – what we know so far. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2022. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2021/05/wwksf-children-long-term-sequelae.pdf?la=en>
9. COVID-19 Real-Time Learning Network. Post COVID conditions (e.g., long COVID). Arlington, VA: Infectious Diseases Society of America; 2022 Mar 1 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations--complications/post-covid-syndrome/>
10. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID). Accessed December 5, 2022. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Long COVID or Post-COVID Conditions. CDC, Atlanta, GA, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. NICE, London, pp1-111, 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG191>
13. Boix V, Merino E. Post-COVID syndrome. The never ending challenge. *Med Clin (Engl Ed)*. 2022 Feb 25;158(4):178-180. DOI: 10.1016/j.medcle.2021.10.005. Epub 2022 Jan 31.



14. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:1–12. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/373/bmj.n1098.full.pdf>
15. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Current Opinion in Pediatrics*. 2023 Apr;35(2):184-192. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001221.
16. American Academy of Pediatrics. Clinical guidance: Post-COVID-19 conditions in children and adolescents. Available from: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/post-covid-19-conditions-in-children-and-adolescents/>
17. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo del Valle N, Perelman C, Sepulveda R et al. Long COVID in children and adolescents: a systemic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022;12(1):9950. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13495-5.pdf?fs=e&s=cl>
18. Funk A, Kupperman N, Florin T, Tancredi D J, Xie J, Kim K et al. Post-COVID-19 conditions among children 90 days after SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223253. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9308058/>
19. Rao S, Lee G, Razzaghi H, Lorman V, Mejias<sup>A.Pajor</sup> M et al. Clinical features and burden of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents: an exploratory EHR-based cohort study from the RECOVER program. *MedRxiv*. Preprint May 25 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9396470/>
20. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J, Kirsten C, Kahre E, Haag L, et al. Mental health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID19 or Long-Pandemic Syndrome? *MedRxiv*. Preprint May 11 2021. DOI: 10.1101/2021.05.11.21257037.
21. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes R C, Antonelliet M et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5:708–718. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
22. World Health Organization. Post COVID-19 condition: WHO supports standardization of clinical data collection and reporting (n.d.) [Accessed 3 September 2021]. Available from: <https://www.who.int/news/item/12-08-2021-post-covid-19-condition-who-supports-standardization-of-clinical-data-collection-and-reporting>.
23. Parker AM, Brigham E, Connolly B, McPeake J, Agranovich AV, Kenes MT et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1328–1341. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00385-4.
24. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
25. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021;110:2208–11. DOI: 10.1111/apa.15870.
26. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande L, Langereis EJ et al. Pediatric long-COVID: an overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:2495–502. DOI: 10.1002/ppul.25521
27. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Rojas N, Aiano F, Amin-Chowdhury Z et al. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open*. 2021;11:e052838. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052838
28. Roge I, Smane L, Kivite-Urtane A, Pucuka Z, Racko I, Klavina L et al. Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other non-SARS-CoV-2 infections in children. *Front Pediatr*. 2021;9:752385. DOI: 10.3389/fped.2021.752385

Отримано 11.04.2024 р.



УДК 616-71

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).129-134](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).129-134)

## СТЕАТОМЕТРІЯ ТА ЕЛАСТОГРАФІЯ: НОВІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ЧИ КЛІНІЧНА НЕОБХІДНІСТЬ?

*Пушкаренко О. А., Горленко О. М., Томей А. І., Симулик В. Д., Симочко Н. В., Поляк-Товт В. М.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород*

**Резюме:** *Вступ.* Тривалий час перешкодою до клінічного розуміння, діагностики та, відповідно, оцінювання ефективності лікування дифузних захворювань печінки, метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), була потреба у підтвердженні клінічних висновків біопсією печінковою тканини. Еластографія та стеатометрія, ультрасонографічні технології, які дають можливість діагностувати органічні зрушення печінки, завдяки чому вдається діагностувати ранні стадії захворювань гепатобілярної системи.

*Мета дослідження.* Дати оцінку діагностичній цінності та об'єктивності отриманих даних, отриманих із застосуванням сучасних неінвазивних методик обстеження печінки: ультразвукової стеатометрії та еластографії.

*Матеріали та методи.* Проведено аналіз масиву актуальної клінічної інформації щодо практичного використання стеатометрії та еластографії печінки з метою неінвазивної та вірогідної діагностики дифузних захворювань органу. Зокрема: неалкогольної жирової хвороби печінки, НАЖХП (за сучасною термінологією – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, МАСХП), фіброзних змін печінки.

*Результати досліджень.* Стеатометрія та еластографія дають можливість уникнути біопсії для визначення стеатозу печінки та часто взагалі відмовитися від цієї інвазивної процедури, оскільки визначено кількісні параметри ультрасонографічних методик, за якими можна визначити не лише наявність стеатозних, фіброзних змін у печінці, але й вірогідно встановити стадію циротичного процесу. Завдяки доступності УЗД, впровадження еластографії та стеатометрії в рутинну діагностику розширює коло пацієнтів, котрі отримують можливість виявляти дифузні захворювання печінки на ранніх етапах, а отже – мають більше часу на проведення відповідних терапевтичних заходів із застосування ультрасонографічних методик для моніторингу ефективності лікувальної тактики.

*Висновки.* Сучасні ультразвукові технології, такі як стеатометрія та еластографія, можуть і мусять застосовуватися в алгоритмі обстеження пацієнтів, котрі мають ознаки метаболічних розладів (мають підвищений артеріальний тиск, цукровий діабет, ожиріння тощо). Доступність еластографії та стеатометрії дає можливість виявляти ранні форми МАСХП на доклінічній стадії, коли для підтвердження діагнозу необхідна була би біопсія печінки. Безпека еластографії та наявність кількісних критеріїв визначення фіброзних змін, робить цю методику незамінною в схемі моніторингу лікування таких хворих, адже дає можливість, у більшості випадків, відмовитися взагалі від інвазивної біопсії печінки.

**Ключові слова:** педіатрія, ультразвук, еластографія, стеатометрія.

### **Steatometry and elastography: new diagnostic methods or a clinical need?**

*Pushkarenko O.A., Horlenko O.M., Tomey A.I., Symulyk V.D., Symochko N.V., Poliak-Tovt V.M.*

**Abstract.** *Introduction.* For a long time, an obstacle to clinical understanding, diagnosis, and, accordingly, evaluation of the effectiveness of treatment of diffuse liver diseases, metabolically associated steatotic liver disease (MASLD), was the need to confirm clinical findings by liver tissue biopsy. Elastography and steatometry, ultrasonographic technologies that make it possible to diagnose organic changes in the liver, thanks to which it is possible to diagnose the early stages of diseases of the hepatobiliary system.

*The aim of the study.* To evaluate the diagnostic value and objectivity of the data obtained using modern non-invasive methods of liver examination: ultrasonic steatometry and elastography.

*Research materials and methods.* An analysis of the mass of relevant clinical information on the practical use of steatometry and elastography of the liver for the purpose of non-invasive and reliable diagnosis of diffuse diseases of the organ was carried out. In particular: non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, (according to modern terminology – metabolically associated steatotic liver disease, MASHP), fibrotic liver changes.



*Research results.* Steatometry and elastography make it possible to avoid a biopsy to determine liver steatosis and, often, to abandon this invasive procedure altogether, since the quantitative parameters of ultrasonographic techniques have been determined, which can be used to determine not only the presence of steatotic, fibrous changes in the liver, but also to reliably establish the stage of the cirrhotic process. Thanks to the availability of ultrasound, the introduction of elastography and steatometry into routine diagnostics expands the range of patients who get the opportunity to detect diffuse liver diseases in the early stages, and therefore have more time to carry out appropriate therapeutic measures using ultrasonographic techniques to monitor the effectiveness of treatment tactics.

*Conclusions.* Modern ultrasound technologies, such as steatometry and elastography, can and should be used in the algorithm of examination of patients with signs of metabolic disorders (high blood pressure, diabetes, obesity, etc.). The availability of elastography and steatometry makes it possible to detect early forms of MASLD at a preclinical stage, when a liver biopsy would be necessary to confirm the diagnosis. The safety of elastography and the presence of quantitative criteria for the determination of fibrous changes make this technique indispensable in the monitoring scheme of the treatment of such patients, because it makes it possible, in most cases, to refuse invasive liver biopsy altogether.

**Key words:** pediatrics, ultrasound, elastography, steatometry.

### Вступ

Ультразвукова діагностика є одним із найдоступніших та найбезпечніших методів візуалізації. Завдяки вдосконаленню технологічних можливостей устаткування, ультразвукографія набуває статусу універсального діагностичного метода, який, за умови ефективного використання, часто дає можливість відмовитися від інвазивних дороговартісних обстежень, зокрема – від біопсії печінки, МРТ. Особливо відчутними стають ці переваги УЗД в аспекті педіатричної служби через необхідність у проведенні пункційних втручань. Натомість УЗД у режимі еластографії, стеатометрії мають усі перспективи замінити пункцію печінки при збереженні діагностичної цінності обстеження пацієнта.

### Мета дослідження

Проаналізувати діагностичні можливості стеатометрії та еластографії в діагностиці дифузних захворювань печінки, МАСХП. Визначити діагностичну цінність методик у дослідженні тих чи інших станів метаболічно спровокованого педіатричного пацієнта.

### Матеріали та методи

Автором було проаналізовано масив літературних джерел наукових баз: Web of Science, Scopus, Google Scholar, PubMed тощо. Увага приділялася сучасним публікаціям, котрі містили доказову інформацію щодо практичного застосування ультразвукографії в режимах стеатометрії та еластографії в педіатричній практиці.

### Результати досліджень

Безсумнівною перевагою ультразвукового обстеження є технологія стеатометрії: якісне та кількісне вимірювання вмісту жиру

в клітинах паренхіматозних органів, зокрема в печінці [60]. Адже останніми десятиріччями саме метаболічно асоційована стеатотична печінка (МАСХП) стає найбільш поширеною причиною гепатитів у дітей [1].

Поширеність захворювання серед дітей корелює із загальним збільшенням хворих на ожиріння в цілому. Є навіть дані, що ризик розвитку МАСХП у дитячому віці більший, ніж у дорослих, ймовірність стеатозу печінки збільшується від 7% у загальній дитячій популяції до 34% у дітей, хворих на ожиріння. Наслідком стає печінкова недостатність і потреба у трансплантації печінки пацієнтам дитячого та підліткового віку [2,3].

Так, «золотим стандартом» діагностики та оцінки важкості МАСХП вважається біопсія з наступним гістологічним дослідженням отриманих зразків тканин. Однак ця методика має низку недоліків, зокрема: інвазивність, залежність результатів від якості відбору зразків, може залежати від суб'єктивного сприйняття гістологічної картини лікарем-патоморфологом [4]. У якості альтернативного та більш об'єктивного методу діагностики.

МАСХП у дітей пропонується МРТ із протонною щільністю жирової фракції (PDFF) [4,5]. Проте коли обстеження потребують маленькі діти, не здатні виконувати команди, виникає потреба у застосуванні медикаментозної седації. До того ж технологія МРТ ще поступається УЗД за доступністю, отже, певний відсоток пацієнтів не матимуть доступу до діагностики стеатозу печінки.

Натомість УЗД, позбавлене недоліків як біопсії, так і МРТ: неінвазивне, без потреби в седації та доступне. Звичайно, треба мати на увазі, що В-режим ультразвукового дослі-



дження є недостатньо ефективним для визначення початкових стадій стеатозу печінки у педіатричних пацієнтів [6,7].

Через відносно низькі чутливість і специфічність, чинні настанови NASPGHAN та AASLD не рекомендують УЗД у якості скринінгового методу обстеження педіатричних пацієнтів щодо МАСХП. Водночас ці ж інституції визнають, що скринінгу щодо стеатотичної хвороби печінки потребують усі педіатричні пацієнти із зайвою масою тіла та/або рівнем АлТ понад 80 U/L [6]. Про ймовірний потенціал УЗД-методик у скринінгу МАСХП свідчать рекомендації ESPGHAN, котрі рекомендують застосовувати УЗ-методики для скринінгу дітей із ризиками захворювання на МАСХП [7].

Розкрити потенціал УЗД дає змогу застосування специфічних технологій, прикладом яких є стеатометрія – кількісне визначення ступеня стеатозу за допомогою виміру коефіцієнту затухання (ВКЗ, дБ/см).

За результатами дослідження на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Kharkov, Ukraine), конвексний датчик С1-5 МГц, проведеними у період 2014 – 2018 року і опублікованими у 2019 році, технологія ВЗК довела свою практичність.

Для оцінки ступеня стеатозу проводили ультразвукову стеатометрію печінки та вимірювання коефіцієнту затухання (ВКЗ). Стадіювання стеатозу проводили за такими критеріями:

- стадія S0 (без стеатозу) – при ВКЗ менше 2,2 дБ/см;
- стадія S1 (легкий стеатоз) – при жировій інфільтрації в 5–33% клітин печінки і ВКЗ від 2,20 до 2,25 дБ/см;

- стадія S2 (помірний стеатоз) – при жировій інфільтрації 33–66% клітин печінки і ВКЗ від 2,3 до 2,90 дБ/см;
- стадія S3 (тяжкий стеатоз), коли понад 66% клітин печінки інфільтровано жиром, ВКЗ на цій стадії більше 2,9 дБ/см.

Методика є більш чутливою за УЗД у В-режимі щодо виявлення легких форм стеатозу печінки у дітей. Доступна опануванню лікарем-діагностом за кілька годин, сама процедура триває 1–3 хвилини, що є беззаперечною перевагою у роботі з педіатричними пацієнтами [7,8,9].

Отже, доступність і неінвазивність УЗД із вимірюванням ВКЗ дає можливість розраховувати на те, що технологія може застосовуватися для скринінгу захворювання, контролю за ефектом від лікування та перебігом МАСХП.

Еластографія (фіброеластометрія, соноеластометрія) печінки із використанням технології Fibroscan та більш сучасних методик з успіхом застосовується для оцінки кількісних та якісних параметрів фіброзу паренхіматозних органів у дорослих. Але останні дослідження вказують на цінність цієї діагностичної методики й у пацієнтів дитячого віку, котрі мають патологічні зміни в печінці та селезінці [9].

«Золотим» стандартом діагностики фіброзних змін печінки цілком обґрунтовано вважається біопсія. Однак через інвазивність і високі вимоги до проведення процедури, ця методика не завжди підходить для обстеження пацієнтів дитячого віку і малопридатна для моніторингу патологічних змін (табл. 1).

Таблиця 1

**Кореляція фіброзних змін печінкової тканини за результатами біопсії та відповідність результатів шкалі METAVIR**

Клінічна характеристика	Ступінь фіброзу за шкалою METAVIR	Кількісне вимірювання фіброзу
Фіброзу немає, норма	F0	1,9%
Виявлення ознак фіброзного розширення портальних трактів ± короткі фіброзні септи	F1	3,0–3,6%
Виявлення фіброзних змін у більшості портальних трактів із поодинокими мостоподібними портопортальними септами	F2	6,5%
Фіброзне розширення портальних трактів із вираженими мостовидними і портоцентральною септами	F3	13,7–24,3%
Вірогідний цироз, цироз	F4	27,8%



Неінвазивною альтернативою біопсії розглядається еластографія печінки – технологія УЗД печінки із визначенням жорсткості її тканин. Компресійна – потребує поштовхів датчиком, що надає методу значної суб'єктивності та створює дискомфорт (іноді критичний) для педіатричного пацієнта. Транз'єнтна більш об'єктивна, бо «поштовхи» створюються приладом, самим датчиком. Можливість проведення УЗД із застосуванням технології транз'єнтної еластографії (ТЕ) реалізована на значній кількості платформ, добре стандартизована. Це дає змогу застосувати ТЕ у клінічній практиці для обстежень дорослих пацієнтів і дітей шкільного віку, підлітків.

Щодо застосування транзиторної еластографії дітям дошкільного віку, то така можливість поки що обмежена через недостатню апаратну складову (мало мікроковексних датчиків мають технологічну спроможність до ТЕ). Тому в деяких дослідженнях, для вимірювання жорсткості печінки у дітей дошкільного віку міг застосовуватися лише датчик для дорослих – М [11]. Накопичених даних щодо ТЕ у дітей дошкільного віку ще недостатньо для створення певних стандартів фіброзних змін печінки і формулювання впевнених діагностичних висновків. Тому транз'єнтну еластографію щодо таких пацієнтів застосовувати не варто [11,12].

Дослідження показали, що результати ТЕ залежать від кількох чинників: стан свідомості дитини, вживання їжі перед обстеженням, місце на тілі, з якого знімалися параметри та параметр датчика [12].

Для досягнення більш об'єктивних результатів ТЕ, педіатричним пацієнтам потрібна певна підготовка: припинення застосування лікарських засобів на 2–3 доби, 8-годинний період голодування перед обстеженням, упродовж якого можна лише пити воду. Такі вимоги саме для дітей створюють дискомфортні умови й інколи стають перепорою для діагностики, наприклад, якщо дитина мусять регулярно приймати ліки з приводу інших хвороб. Також на результати обстеження впливає ступінь ожиріння [12, 14, 16].

До обмежень еластографії в педіатричній практиці також можна віднести можливу потребу в загальній анестезії. Це також може впливати на результати: у разі застосування пропофолу, показники жорсткості печінки збільшувалися [14].

Певної діагностичної цінності, транз'єнтна еластографія у дітей набуває за діагностики патології селезінки на тлі захворювань печінки. У таких пацієнтів через збільшення тиску в системі портальної вени відбувається варикозне розширення вен стравоходу. Паралельно виникає спленомегалія, яка зазвичай спричиняється наповненістю органу кров'ю, підвищує жорсткість селезінки. Результати одного з обмежених досліджень свідчать, що підвищення жорсткості селезінки корелює із варикозним розширенням стравохідних вен, що варто очікувати за жорсткості селезінки більш ніж 60 кПа. При цьому показник 75 кПа свідчить про ризик кровотеч із варикозних вен стравоходу [16]. Користь цих показників у тому, щоб шляхом неінвазивного методу еластографії відбирати групу пацієнтів, котрим потрібно проводити ендоскопічне обстеження, уникаючи зайвих процедур дітям, у кого жорсткість селезінки менше 60 кПа, що свідчить про менший ризик розвитку ускладнень портальної гіпертензії.

Привертає увагу інша методика еластографії, зсувнохвильова еластографія/еластометрія (ЗХЕ) у режимі реального часу – неінвазивний метод оцінки хронічних дифузних захворювань печінки, що ґрунтується на якісному кольоровому картуванні та кількісному вимірюванні жорсткості паренхіми печінки (ЖПП) [17].

В основі методики лежить властивість УЗ-променя збуджувати поперечні (бічні) його напрямку механічні хвилі зсуву. Швидкість поширення цих хвиль через тканину залежить від її жорсткості або в'язкоеластичних властивостей. Цей метод сприяє більш точній оцінці стадії фіброзу порівняно з транзиторною еластографією завдяки навігації в В-режимі та охопленню більшого обсягу тканини печінки через формування двовимірного конуса Маха [19].

Методика ЗХЕ може проводитися в двох режимах: точковому (pSWE) та двовимірному (2D-SWE та 3D-SWE). Точкова зсувнохвильова еластографія дає змогу виміряти швидкість зсувної хвилі (SWS) в обстежуваній ділянці органа у м/с, на підставі чого обчислюється щільність, фіброзні зміни в паренхімі. Обстеження зберігає інформативність навіть за наявності асцити. До переваг також можна віднести наявність стандартизованих алгоритмів обчислення SWS, завдяки чому користувач отримує повідомлення



у разі, якщо результати не можна вважати адекватними [19].

Технологія багатовимірної зсувнохвильової еластографії (2D-SWE та 3D-SWE) заснована на вимірюванні коефіцієнта згасання ультразвуку в кількох ділянках досліджуваного органу послідовно. По суті ми отримуємо численну кількість даних формату SWS, з яких потім генерується площинна або тривимірна візуалізація.

Чим щільніша тканина, тим більше зсувається, втрачається сигнал, котрий повертається до датчика. Цей параметр обчислюється комп'ютером та видається на екран у вигляді сірошкального або кольорового зображення, шкала котрого має чітку градацію.

Також сучасні системи для зсувнохвильової еластографії хоча і використовують методи створення та вимірювання зсувної хвилі за дещо різними принципами, проте мають системи контролю якості отриманих даних, що значно зменшує ймовірність неправильного трактування отриманої інформації.

Перевагою еластографії на основі ресстрації поперечних хвиль зсуву є те, що технологія не потребує додаткової компресії тканин (додаткова компресія може бути навіть шкідлива), але чутлива до сторонніх рухів, розміру акустичного вікна та залежна від анізотропії тканин [19].

Для проведення обстежень за методикою зсувнохвильової еластографії потрібне обладнання, яке вже реалізовано на суттєвій кількості діагностичних платформ для УЗ-діагностики з конвексним датчиком 1-6 МГц. Це робить обстеження більш доступними, хоча метод дещо поступається за специфічністю та чутливістю МРТ [20]. Але завдяки перевагам (доступність, швидкість, відсутність потреби в седації), може застосовуватися для проведення діагностики фіброзних змін у печінці та селезінці у дітей. А в перспективі – й під час обстеження інших паренхіматозних органів (нирок, щитоподібної залози тощо).

Результат отримуємо у вигляді об'єктивних показників (кПа або м/с), завдяки чому усувається ймовірність неправильного трактування сигналу внаслідок «людського чинника». Головне – дотримуватися вимог проведення дослідження.

#### Висновки

Впровадження в клінічну практику методик еластометрії та стеатометрії дає змогу розширити коло пацієнтів, котрим своєчасно та вірогідно буде встановлено діагноз дифузного захворювання печінки, МАСХП. При цьому, за умови кваліфікованої діагностики, результати обстежень не поступаються за вірогідністю більш вартісним методикам: біопсії, МРТ печінки.

#### REFERENCES

1. Sassaroli E, Crake C, Scorza A, Kim DS, Park MA. Image quality evaluation of ultrasound imaging systems: advanced B-modes. *J Appl Clin Med Phys*. 2019 Mar;20(3):115–124. doi: 10.1002/acm2.12544. PMID: 30861278; PMCID: PMC6414140[in English]
2. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-555. doi: 10.1053 / j.gastro.2014.11.039[in English]
3. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020;69(3):564-568[in English]
4. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:319. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482[in English]
5. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;5:16-8. doi: 10.21037 / tgh.2019.09.08[in English]
6. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA et al. NASH Clinical Research Network. Agreement between magnetic resonance imaging proton density fat fraction measurements and pathologist-assigned steatosis grades of liver biopsies from adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2017; 153:753–761 [Crossref] [Medline] [Google Scholar] [in English]
7. Middleton MS, Van Natta ML, Heba ER et al. NASH Clinical Research Network. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 67:858–872 [Crossref] [Medline] [Google Scholar] [in English]



8. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54:1082–1090 [Crossref] [Medline] [Google Scholar] [in English]
9. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009; 51:1061–1067 [Crossref] [Medline] [Google Scholar] [in English]
10. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54:1082–1090 [Crossref] [Medline] [Google Scholar] [in English]
11. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009; 51:1061–1067 [Crossref] [Medline] [Google Scholar] [in English]
12. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer JB, Sundaram SS, Xanthakos SA. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482. PMID: 28107283; PMCID: PMC5413933[in English]
13. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 May;54(5):700-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f. PMID: 22395188[in English]
14. Dynnyk OB, Marunchyn NA, Fedusenko O.A, Kovalerenko LS, Zakrevska SO, Oraievskia II, Zhaivoronok MM. Kontseptsiiia skryninha nealkoholnoi zhyrovoy khvoroby pechinky (NAZhKhP) metodom UZ-steatometrii [The concept of screening for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by the ultrasound steatometry method], TOV «Instytut elastohrafiï» [LLC “Institute of Elastography”], Kyiv, 2019 [in Ukraine]
15. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, Dietrich CF, Cantisani V, Amy D, Bachmann-Nielsen M, Bob F, Bojunga J, Brock M, Calliada F, Clevert DA, Correias JM, D’Onofrio M, Ewertsen C, Farrokh A, Fodor D, Fusaroli P, Havre RF, Hocke M, Ignee A, Jenssen C, Klauser AS, Kollmann C, Radzina M, Ramnarine KV, Sconfienza LM, Solomon C, Sporea I, Ștefănescu H, Tanter M, Vilmann P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med.* 2019 Aug;40(4):425-453. English. doi: 10.1055/a-0838-9937. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238377[in English]
16. Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr* 2012; 171:353–360[in English]
17. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009; 29:1500–1506[in English]
18. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 169-184[in English]
19. Dynnyk OB, Kobyliak NM, Mishanych OM, Korychenskyi OM, Makarova OO. Ultrazvukova elastohrafiia: riznomanitnist ta pastky (VI Konhres Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z ultrazvukovoi diahnostyky, 2022) [Ultrasound elastography: diversity and pitfalls, VI Congress of the Ukrainian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics]. Instytut fiziologii im. O.O. Bohomoltsia NAN Ukrainy, m. Kyiv Natsionalnyi medychnyi universytet im. O.O. Bohomoltsia, m. Kyiv, Medychno naukovo-praktychne ob’iednannia «Medbud», m. Kyiv, Ukrainskyi medychnyi tsentr reabilitatsii ditei z orhanichnym urazhenniam nervovoi systemy MOZ Ukrainy, m. Kyiv [Institute of Physiology named after O.O. Bogomolets National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Medical Scientific and Practical Association “Medbud”, Kyiv, Ukrainian Medical Center for Rehabilitation of Children with Organic Damage of the Nervous System, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv] [in Ukraine]
20. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology* 2013; 267:767–775 [Crossref] [Medline] [Google Scholar] [in English]

## 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 (аббревіатури), 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 та методи, результати досліджень, висновки, література, REFERENCES.

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

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

## Оформлення літератури

1. Список використаних джерел (література) розміщується в кінці статті після основного тексту, наведений мовою оригіналу, відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності в ньому англомовних джерел.

2. Джерела нумеруються та організовуються в порядку згадування в тексті. Це означає, що перше джерело, яке згадується в тексті, отримує номер [1], друге джерело - [2] і так далі.

3. В списку цитованих джерел використовуються квадратні дужки для позначення номерів джерел. Наприклад, [1] чи [2-4] для позначення одного джерела або діапазону джерел.

4. Розділ REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами).

5. У REFERENCES потрібно 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).

6. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами) із зазначенням мови оригіналу, наприклад: [in Ukrainian].

6. Джерела журналів, монографій, книг латиницею НЕ ПОТРІБНО транслітерувати.

### Книги

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

### Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

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

### Електронні ресурси

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 СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

### REFERENCES:

Illiashenko SM., Stupina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii 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.2012; 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), **pictures** - 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 pictures (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, pictures 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 reviews- 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages).

A separate file is required to provide information about the authors in two languages (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 key words** (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Introduction, Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

## References

1. The list of resources is placed at the end of the article after the main text.
2. Resources are numbered and organized in order of mentioning in the text. This means that the first source mentioned in the text receives the number [1], the second source - [2], and so on.
3. In the list of cited sources, square brackets are used to indicate resource numbers. For example, [1] or [2-4] to indicate a single resource or a range of resources.
4. The REFERENCES section is presented in a completely separate block, repeating the list of references. The names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated in Latin letters).
5. In REFERENCES, the following structure of bibliographic references must be followed:
  - Names of 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 [ ];
  - name of the resource (transliteration) and translation of the name of the resource in English [ ];
  - initial data with designations in English or digital only (the latter - depending on the used description standard).
6. Names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated with Latin letters) with an indication of the original language, for example: [in Ukrainian].
7. Resources of journals, monographs, books DO NOT need to be transliterated in Latin.

## Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

## Periodicals (journals, 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:*

Ілляшенко СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

## *REFERENCES:*

Illiashenko SM., Stupiina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii u marketynhu naukovosvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations. 2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

On the <http://ukrlit.org/transliterations> site you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.