

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*

№ 2 (64) 2024

Ужгород – 2024

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64))

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), Kaczmarski 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 02.07.2024 р. протокол № 8.

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення № 2178 від 27.06.2024 року.

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 05.07.2024 р.
Зам. № 2527. Умов. друк. арк. 16. Тираж 200 прим. Гарнітура Cambria.

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

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64))

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), Kaczmariski 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 02.07.2024, № 8.

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television
and Radio Broadcasting of Ukraine: Decision № 2178 as of 27.06.2024.

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 05.07.2024.
Order № 2527. Conditional Printing Sheets 200. Cambria headset

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



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відновлювальне лікування дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями та рецидивуючими бронхітами: віддалені результати та їх значення <i>Лукашук С. В., Лемко О. І.</i>	6
Особливості клінічного перебігу гострих респіраторних інфекцій серед дітей шкільного віку в умовах гуманітарної кризи <i>Ростока-Резнікова М.В., Товт-Коршинська М.І.</i>	14
Модель прогнозування результату програми управління масою тіла <i>Абатуров Олександр, Нікуліна Анна</i>	22
Прогнозування розвитку харчової інтолерантності/пізнього некротизуючого ентероколіту в передчасно народжених дітей <i>Абатуров О.Є., Товарницька А.О.</i>	33
Рекурентні респіраторні захворювання у дітей молодшого шкільного віку: клінічна маніфестація, морфофункціональне підтвердження, шляхи корекції <i>Березовська О.М.</i>	41
Порушення вмісту вітамінів групи В при компресійних нейропатіях у хворих на хронічний панкреатит <i>Мигович В.В., Смоланка А.В.</i>	55
Функціональний стан печінки та дисбіоз товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при гострому коронарному синдромі <i>Матій В.В., Рішко М.В.</i>	61
Імунометаболізм та запальна відповідь у дітей із коронавірусною інфекцією <i>Горленко О.М., Гечко Х.А.</i>	69
Резекція нижньої порожнистої вени при пухлинному тромбозі з інвазією її стінки <i>Сима О.В.</i>	78
Рання діагностика ураження нирок у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та неспецифічний виразковий коліт <i>Сірчак Є.С., Корнаш В.В., Устич О.В., Росола Т.Ф., Заячук І.П.</i>	84
Оксидативний стрес – патогенетична компонента сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції <i>Колоскова О.К., Крецу Н.М.</i>	91
Нутритивний статус у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння при переломах вертлюгової кістки <i>Канзюба А.І., Попюрканич П.П.</i>	97
Хірургічне лікування олеогранульоми чоловічих статевих органів: 15-річний досвід одного центру <i>Бойко С.О., Бойко С.Ш.С.</i>	103
COVID-19 у дітей: особливості перебігу та ризики для здоров'я <i>Сірчак Є.С., Томей А.І.</i>	110



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

- Recovery treatment of children with frequent acute respiratory diseases and recurrent bronchitis: long-term results and their significance**
Lukashchuk S.V., Lemko O.I. 6
- Acute respiratory infections clinical course among school children in humanitarian crisis conditions**
Rostoka-Reznikova M.V., Tovt-Korshynska M.I. 14
- Model for predicting the outcome of a weight management program**
Abaturov Oleksandr, Nikulina Anna 22
- Prediction of food intolerance/late necrotizing enterocolitis development in premature infants**
Abaturov O.Ye., Tovarnytska A.O. 33
- Recurrent respiratory diseases in children of younger school age: clinical manifestation, morphofunctional confirmation, ways of correction**
Berezovska O.M. 41
- Disturbances in the content of vitamins of the group B in compression neuropathy in patients with chronic pancreatitis**
Myhovykh V.V., Smolanka A.V. 55
- Functional state of the liver and colon dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in acute coronary syndrome**
Matiy V.V., Rishko M.V. 61
- Immunometabolism and inflammatory response in children with Coronavirus infection**
Horlenko O.M., Hechko Kh.A. 69
- Resection of the inferior vena cava in tumor thrombosis with invasion of its wall**
Syma O.V. 78
- Early diagnosis of kidney damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease and ulcerative colitis**
Sirchak Ye.S., Kornash V.V., Ustych O.V., Rosola T.F., Zayachuk I.P. 84
- Oxidative stress – a pathogenetic component of sepsis-induced myocardial dysfunction**
Koloskova O.K., Kretsu N.M. 91
- Nutritional status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity with acetabular fractures**
Kanziuba A.I., Popyurkanych P.P. 97
- Surgical treatment of male genital augmentation: 15-year experience of one center**
Boiko S.O., Boiko S.Sh.S. 103
- Covid-19 in children: course features and health risks**
Sirchak E.S., Tomey A.I. 110



УДК 616.2-053.2-085+616.233-002-039.35
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).6-13](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).6-13)

ВІДНОВЛЮВАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ ЧАСТИМИ ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТА РЕЦИДИВУЮЧИМИ БРОНХІТАМИ: ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ

Лукащук С. В.^{1,2}, Лемко О. І.^{1,2}

¹ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України»;

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Часті гострі респіраторні захворювання у дитячому віці можуть стати підґрунтям подальшого прогресування патологічного процесу з розвитком імунної дисфункції, метаболічних порушень і поступовим формуванням хронічної патології. Медикаментозне лікування не завжди забезпечує повноцінне функціональне відновлення організму. Тому постає питання про підвищення ефективності комплексного лікування частих та рецидивуючих респіраторних захворювань у дитячому віці, яке б включало програми реабілітації. Одним із таких визнаних методів є використання спелеотерапії та її штучного аналогу галоаерозольтерапії (ГАТ), яка завдяки впливу сухих аерозольних середовищ кам'яної солі з певними параметрами концентрації та дисперсності забезпечує сануючий та протизапальний ефекти на бронхо-легеневу систему, а також веде до опосередкованого імуномодуючого впливу. Бажаним є збереження досягнутих результатів у віддаленому періоді.

Мета дослідження. Вивчити віддалені результати впливу різних комплексів відновлювального лікування з використанням галоаерозольтерапії на дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів і рецидивуючим бронхітом та розробити на цій основі рекомендації для їх диференційованого призначення.

Матеріали та методи. Віддалені результати вивчалися шляхом анкетування 122 дітей віком 8–14 років, із них 62 дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) верхніх дихальних шляхів та 60 пацієнтів із рецидивуючим бронхітом (РБ).

Відновлювальне лікування проводилося за трьома лікувальними комплексами (ЛК). Основним методом лікування було застосування ГАТ із заданою концентрацією та дисперсністю. При ЛК-1 призначали 18 сеансів ГАТ, а при ЛК-2 13 сеансів ГАТ поєднувались із призначенням синглетно-кисневої терапії (СКТ). ЛК-3 включав 13 сеансів ГАТ, які доповнювались СКТ (12 процедур) та віброакустичною терапією (10 процедур). Для оцінки віддалених результатів лікування були розроблені спеціальні карти спостереження. Оцінювали такі показники: тривалість «світлого періоду» без ГРЗ або ж проявів бронхіту після завершення курсу лікування; окрім того за рік до курсу відновлювального лікування і протягом року після нього враховували частоту гострих епізодів, їх тривалість та кількість днів, упродовж яких дитина не відвідувала навчальний заклад.

Результати досліджень. При аналізі анамнезу уточнено, що ГРЗ у віці до року мала половина пацієнтів обох груп, причому у дітей першої групи дещо частіше були прояви риніту і фарингіту, а у дітей з РБ – бронхіт і пневмонія ($p_{1-2} < 0,05$). Більша частина хворих не зверталися щоразу за медичною допомогою при гострих проявах ГРЗ чи бронхіту, що, зі свого боку, через неналежне лікування, могло сприяти частому рецидивуванню та затяжному перебігу захворювання.

Аналіз віддалених результатів комплексного лікування із застосуванням ГАТ підтвердив певну стабілізацію перебігу патологічного процесу в обох групах дітей, що проявлялося передусім зниженням частоти ГРЗ верхніх дихальних шляхів або рецидивів бронхіту та зменшенням тривалості їх перебігу. Причому у групі частих ГРЗ досягнутий ефект не залежав суттєво від застосованого ЛК, а у групі з РБ ЛК-1 та ЛК-3 були більш ефективними як безпосередньо після завершення лікування, так і у віддаленому періоді.

Висновки. Після курсу відновлювального лікування з використанням галоаерозольтерапії у дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та у пацієнтів з рецидивуючим бронхітом простежується певна стабілізація перебігу патологічного процесу, що проявляється зниженням частоти гострих респіраторних захворювань, або ж рецидивів бронхіту, а також зменшенням тривалості гострого періоду та кількості днів, протягом яких дитина не відвідувала навчальний заклад.



У групі дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів не виявлено суттєвої різниці в ефективності застосованих лікувальних комплексів. У дітей із рецидивуючим бронхітом використання стандартного курсу галоаерозольтерапії (ЛК-1), який включає 18 її сеансів або ж скороченого ЛК-3 (13 сеансів галоаерозольтерапії, поєднаної з синглетно-кисневою терапією та віброакустичним впливом), є більш ефективними порівняно з ЛК-2.

Ключові слова: діти, часті гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, рецидивуючий бронхіт, відновлювальне лікування, віддалені результати.

Recovery treatment of children with frequent acute respiratory diseases and recurrent bronchitis: long-term results and their significance

Lukashchuk S. V., Lemko O. I.

Abstract. Introduction. Frequent acute respiratory diseases in childhood may be the basis for further progression of pathological process with the development of immune dysfunction, metabolic disorders and the gradual formation of chronic pathology. Medical treatment does not always ensure complete functional recovery of the organism. Therefore, the question arises about increasing the effectiveness of complex treatment of frequent and recurrent respiratory diseases in childhood, which should include rehabilitation programs. One of such recognized methods is the use of speleotherapy and its artificial analogue - haloaerosoltherapy (HAT), which, due to the influence of rock salt dry aerosol media with certain parameters of concentration and dispersion, provides sanative and anti-inflammatory effects on the bronchopulmonary system, and also promotes non-direct immunomodulative effect. It is desirable to preserve the achieved results in the long-term period.

The aim. To study the long-term results of various recovery treatment complexes using haloaerosoltherapy at children with frequent acute respiratory diseases of the upper respiratory tract and recurrent bronchitis and to develop on this basis recommendations for their differentiated use.

Materials and methods. The long-term results were studied with the help of a questionnaire, which was used at 122 children aged 8-14 years, including 62 children with frequent acute respiratory diseases (ARD) of the upper respiratory tract and 60 patients with recurrent bronchitis (RB).

Recovery treatment was carried out according to three treatment complexes (TC). The main method of treatment was the use of HAT with a given concentration and dispersion. Within TC-1, 18 seances of HAT were prescribed, and within TC-2, 13 seances of HAT were combined with singlet oxygen therapy (SOT). TC-3 included 13 seances of HAT, which were supplemented with SOT (12 procedures) and vibroacoustic therapy (10 procedures). To study long-term results of treatment, a special questionnaire was developed. The following data were evaluated: the duration of the "light period" (symptoms-free period) without acute ARD symptoms or bronchitis manifestations after the course of treatment; the frequency of acute episodes, the average duration of one acute period, and the number of days during which the child did not attend an educational institution, were taken into account during a year before and after the course of recovery treatment.

Results. When analyzing the anamnesis, it was clarified that half of the patients of both groups in the age less than one year had ARD. It must be noted that children of the first group had somewhat more frequent manifestations of rhinitis and pharyngitis, and children with RB - bronchitis and pneumonia ($p_{1,2} < 0.05$). The majority of patients did not always ask for medical help in connection with ARD or bronchitis. Due to this situation and absence of adequate treatment, frequent recidives and prolonged course of the disease may be developed.

The analysis of long-term results of complex treatment with the use of HAT confirmed a certain stabilization in the pathological process course in both groups of children. It was manifested, first of all, by a decrease in the frequency of ARD of the upper respiratory tract or recidives of bronchitis and by decrease of the acute episodes duration. Moreover, in the group of frequent ARD, the achieved effect did not depend significantly on the applied TC, and in the RB group TC-1 and TC-3 were more effective immediately after the end of treatment and in the long-term period.

Conclusions. After a course of recovery treatment using haloaerosoltherapy in children with frequent acute respiratory diseases of upper respiratory tract and in patients with recurrent bronchitis, a certain stabilization of the pathological process is noted. It was manifested by a decrease in the frequency of acute respiratory diseases, or recidives of bronchitis, as well as a decrease in the duration the acute period and the number of days during which the child did not attend the educational institution.

In the group of children with frequent acute respiratory diseases of the upper respiratory tract no significant difference in the effectiveness of the applied treatment complexes was found. In children with recurrent bronchitis, the use of a standard course of haloaerosoltherapy (TC-1), which includes 18 seances, or shortened TC-3 (13 seances of haloaerosoltherapy in combination with singlet oxygen therapy and vibroacoustic therapy) are more effective compared to TC-2.

Key words: children, frequent acute respiratory diseases of the upper respiratory tract, recurrent bronchitis, recovery treatment, long-term results.



Вступ

Загально визнаним є факт, що часті гострі респіраторні захворювання у дитячому віці можуть бути підґрунтям подальшого прогресування патологічного процесу з розвитком імунної дисфункції, метаболічних порушень і поступовим формуванням хронічних захворювань як у дитячому, так і в дорослому віці [1–3].

Фармакотерапія в таких випадках, без сумніву, дає позитивний ефект, але далеко не завжди забезпечує повноцінне функціональне відновлення організму [4, 5]. Водночас дитячий організм є достатньо пластичним і має добрі резервні можливості та, за умов адекватної системи реабілітаційного лікування, здатний відновлювати порушені функції [6, 7].

ВООЗ відзначає неухильне зростання частоти хронічної патології бронхо-легеневої системи у дорослих [8], а часті гострі респіраторні захворювання у дітей як у вигляді ураження верхніх дихальних шляхів, так із проявами рецидивуючого бронхіту чи повторних пневмоній, є однією з основних причин даної ситуації. Особливої уваги заслуговує рецидивуючий бронхіт (РБ), який протікає не просто з повторними епізодами гострого бронхіту, а супроводжується «скомпроментованим фоном» і високим ризиком формування хронічної патології [9]. Тому, з позицій клінічної медицини, виділення РБ як перехідної форми є необхідним і дієвим заходом, яке дозволяє забезпечити персоніфікований підхід у веденні таких дітей. Враховуючи вищенаведене, постає питання про підвищення ефективності комплексного лікування даних захворювань у дитячому віці, яке б включало і програми реабілітації та супроводжувалось адекватним відновленням дитячого організму в цілому.

Відновлювальне лікування, що проводиться поза гострим періодом хвороби, базується насамперед на використанні немедикаментозних методик. Одним із таких визнаних методів є використання спелеотерапії та її штучного аналогу галоаерозольтерапії (ГАТ) як у хворих на бронхіальну астму, так і при іншій респіраторній патології [10]. Використання даних методик завдяки впливу сухих аерозольних середовищ кам'яної солі з певними параметрами концентрації та дисперсності забезпечує сануючий та протизапальний ефекти на бронхо-легеневу систему, зменшує активність оксидантного стресу та запального процесу в цілому, а також веде до

опосередкованого імуномодуючого впливу [10–12]. Постає питання про розробку диференційованих підходів і комплексного лікування на основі ГАТ з урахуванням патогенетичних особливостей певних респіраторних нозологій. Водночас недостатньо досягнути позитивних ефектів безпосередньо під кінець курсу лікування. Бажаним є збереження досягнутих результатів і в більш віддаленому періоді.

Мета дослідження

Вивчити віддалені результати впливу різних комплексів відновлювального лікування з використанням галоаерозольтерапії на дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) верхніх дихальних шляхів і рецидивуючим бронхітом (РБ) та розробити на цій основі рекомендації для їх диференційованого призначення.

Матеріали та методи

Віддалені результати відновлювального лікування вивчалися шляхом анкетування. Дослідження проведено у 122 дітей віком 8–14 років, із них 62 дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та 60 пацієнтів із рецидивуючим бронхітом.

У першу групу включали дітей, які впродовж попереднього календарного року до курсу реабілітації мали п'ять і більше епізодів ГРЗ із переважним ураженням верхніх дихальних шляхів та тривалістю кожного епізоду не менше восьми днів. До другої групи дітей із рецидивуючим бронхітом відносили пацієнтів, у яких прояви бронхіту спостерігалися 2 і більше разів упродовж попереднього року, причому перебіг захворювання відповідав загально визнаним критеріям [9, 13]. На момент поступлення для проведення реабілітаційного лікування всі діти були поза гострим періодом.

Відновлювальне лікування проводилося за трьома лікувальними комплексами (ЛК). Основним методом лікування було застосування ГАТ із заданою концентрацією та дисперсністю. Концентрація аерозолі кам'яної солі (галоаерозолі) коливалася протягом сеансу від 40 мг/м³ на початку до 35 мг/м³, в кінці 30-хвилинного сеансу, а аерозольні частинки розміром до 6 мкм склали 70–75%. Використання галоаерозолів із наведеними параметрами концентрації та дисперсності



забезпечує вплив на всі відділи дихальних шляхів, супроводжується гіперосмолярною стимуляцією, муколітичним, антибактеріальним та протизапальним ефектами [12, 14].

Стандартний курс відновлювального лікування (ЛК-1), який використовується і при бронхіальній астмі, передбачає 18 сеансів ГАТ. Він включає період адаптації до лікувального галоаерозолу – 2–3 дні, протягом яких щоденно відбувалося поступове наростання тривалості процедур від 10 до 30 хвилин (10 хв, 20 хв та 30 хв). Це дає можливість виявити індивідуальні реакції дітей на галоаерозоль і попереджувати виражені бальнеореакції. Основний лікувальний період включає щоденні сеанси ГАТ (крім неділі) тривалістю 30 хвилин кожен.

При ЛК-2 застосовувався скорочений режим ГАТ (13 процедур), згідно з описаним вище методом, що доповнювався призначенням синглентно-кисневої терапії (СКТ), у вигляді вживання кисневої пінки, яку 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 лікування. Її призначали з метою корекції дисбалансу в системі перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист, що в свою чергу сприяє зниженню активності запального процесу та підвищенню захисних сил організму [15].

ЛК-3 також включав скорочений курс ГАТ (13 процедур) і СКТ, які поєднувалися з додатковим призначенням віброакустичної терапії (10 процедур на курс, по 10 хвилин кожна). Віброакустична терапія спрямована на покращення мікроциркуляції, венозного і лімфатичного відтоку, а також опосередковано здійснює протизапальну дію.

Поєднання фізіотерапевтичних чинників, які мають різні механізми впливу на запальний процес і дитячий організм у цілому, сприяє взаємному потенціюванню їх лікувальної дії і дозволяє підвищити загальну ефективність лікування.

Для оцінки віддалених результатів лікування були розроблені спеціальні карти спостереження. Оцінювали наступні показники: тривалість «світлого періоду» без ГРЗ або ж проявів бронхіту після завершення курсу лікування; окрім того за рік до курсу відновлювального лікування і впродовж року після нього враховували частоту ГРЗ для першої групи та частоту рецидивів бронхіту для хворих на РБ, середню тривалість гострого періоду та кількість днів, впродовж яких дитина не відвідувала навчальний заклад.

Дані карти заповнювалися кожні три місяці, впродовж року після курсу відновлювального лікування з наступним розрахунком річних показників.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету програм «Statistica 6.0 for Windows».

Результати досліджень

При аналізі анамнезу обстежених дітей уточнено, що ГРЗ у віці до року мала половина пацієнтів обох груп, і лише в поодиноких випадках перші прояви виникли після трьох років (табл. 1). Тобто за часом виникнення першого ГРЗ обстежені групи суттєво не відрізнялися. Водночас показано, що у дітей 1-ої групи дещо частіше були прояви риніту і фарингіту ($p_{1-2} < 0,3$), а у дітей із РБ – бронхіт і пневмонія ($p_{1-2} < 0,05$). Це може вказувати на більш виражені ураження бронхо-легеневої системи у дітей із РБ.

Таблиця 1

Наявність респіраторних захворювань в анамнезі

Анамнестичні дані	Часті ГРЗ (1-а група) (n=62)		РБ (2-а група) (n=60)	
	n	%	n	%
Час виникнення першого гострого респіраторного захворювання:				
- до року	31	50,0	33	55,0
- від 1 до 3 років	27	43,5	26	43,3
- після 3 років	4	6,5	1	1,7



Продовження табл. 1

Респіраторні захворювання до року життя				
Мали перебіг із проявами:				
- риніту, фарингіту	19	30,6	13	21,7
- бронхіту, пневмонії	4	6,5	12	20,0
- інші	8	12,9	8	13,3
Причини частих гострих респіраторних захворювань, на думку батьків:				
- відвідування дитячого садка	36	58,1	31	51,7
- перенесені пневмонія чи бронхіт	5	8,0	15	25,0
- інше	21	33,9	14	23,3

Появу респіраторних захворювань більш ніж у половини випадків батьки пов'язували з відвідуванням дитячого садка (табл. 1). Однак перше ГРЗ у половини випадків виникло до одного року, коли діти не відвідували колективні заклади. Імовірно мають значення також певні особливості (дефекти) резистентності дитячого організму.

У групі дітей із частими ГРЗ верхніх дихальних шляхів 5 епізодів ГРЗ на рік мали 74,2% пацієнтів (46 осіб), а 6 і більше епізодів – 25,8% (16) дітей. Найчастішими проявами таких захворювань були риніт і назофарингіт – у 53,2% випадків (33 дітей), тонзиліт і ларингіт – у 25,8% випадків (16 дітей), трахеїт – у 21,0% (13) дітей. Зауважимо, що основна частина (74,2%) пацієнтів відвідувала медичний заклад лише 2–3 рази на рік. Тобто в половині випадків ГРЗ батьки дітей не звертались до спеціалістів, що також могло сприяти затяжному перебігу захворювань та неповному функціональному відновленню організму.

При аналізі даних дітей із РБ виявлено, що 2–3 епізоди бронхіту протягом року відмічали більшість обстежених (75,0%), а у 25% випадків спостерігалось більше 3 епізодів бронхіту. Слід зауважити, що більша частина хворих з РБ (55,0% випадків) не звертались щоразу за медичною допомогою при гострих проявах бронхіту. Враховуючи це, можна припустити, що діти не отримували належного лікування та медичного нагляду, що, зі свого боку, могло сприяти частому рецидивуванню та затяжному перебігу захворювання.

Аналіз анкет щодо віддалених результатів лікування підтвердив певну стабільність у досягнутому терапевтичному ефекті в обох групах дітей. Так, у групі з частими ГРЗ із переважним ураженням верхніх дихальних шляхів тривалість «світлого періоду» до першого епізоду ГРЗ склала майже три місяці і була більш тривалою ($3,37 \pm 0,30$ місяця) при комплексному лікуванні за ЛК-3 із застосуванням трьох лікувальних чинників (ГАТ, СКТ, віброакустичний вплив) (табл. 2).

Таблиця 2

Віддалені результати відновлювального лікування у дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Показники	ЛК-1 (n=21)	ЛК-2 (n=19)	ЛК-3 (n=22)
Тривалість «світлого періоду» після лікування, місяці р'	$2,81 \pm 0,27$	$2,90 \pm 0,19$ $p_{2-3} < 0,2$	$3,37 \pm 0,30$ $p_{1-3} < 0,2$
Частота ГРЗ за рік р	$5,30 \pm 0,40$ $3,69 \pm 0,39$ <0,01	$5,10 \pm 0,39$ $3,62 \pm 0,37$ <0,01	$5,12 \pm 0,36$ $3,46 \pm 0,29$ <0,001
Тривалість ГРЗ, дні р	$9,67 \pm 0,90$ $6,93 \pm 0,50$ <0,02	$9,65 \pm 0,78$ $6,82 \pm 0,32$ <0,01	$9,47 \pm 0,87$ $6,32 \pm 0,41$ <0,01



Продовження табл. 2

Кількість днів, упродовж яких дитина не відвідувала навчальний заклад	$26,8 \pm 1,50$ $19,0 \pm 1,56$	$25,2 \pm 1,16$ $17,7 \pm 1,20$	$25,5 \pm 1,67$ $15,1 \pm 1,22$
p	<0,01	<0,001	<0,001
p'			$p_{1-3} < 0,1$

Примітки тут і далі:

1) у чисельнику показники за 1 рік до лікування, у знаменнику – показники впродовж року після лікування;

2) p – достовірність змін показників до і після лікування;

3) p' – достовірність змін показників між різними ЛК.

Частота ГРЗ та середня тривалість кожного епізоду протягом року після курсу реабілітації достовірно знижувалась, але без суттєвої різниці між ЛК. Кількість днів, протягом яких дитина не відвідувала навчальний заклад (за один рік до і після курсу лікування), також достовірно знижувалась в 1,4 разу після ЛК-1 та ЛК-2 і дещо більш суттєво – після ЛК-3 (в 1,7 разу).

Отже, у групі з частими ГРЗ із переважним ураженням верхніх дихальних шляхів суттєвої різниці в ефективності застосованих ЛК не виявлено.

Дещо інша ситуація спостерігалася у дітей із РБ (табл. 3).

Таблиця 3

Віддалені результати комплексного відновлювального лікування у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт

Показники	ЛК-1 (n=20)	ЛК-2 (n=21)	ЛК-3 (n=19)
Тривалість «світлого періоду» після лікування, місяці	$5,70 \pm 0,29$	$4,06 \pm 0,16$	$5,80 \pm 0,22$
p'		$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$
Частота загострень РБ за рік	$2,94 \pm 0,13$ $1,71 \pm 0,14$	$2,88 \pm 0,12$ $2,00 \pm 0,17$	$2,85 \pm 0,13$ $1,55 \pm 0,14$
p	<0,001	<0,001	<0,001
p'		$p_{1-2} < 0,2$	$p_{2-3} < 0,05$
Тривалість одного періоду загострення РБ, дні	$16,06 \pm 0,68$ $10,53 \pm 0,50$	$15,35 \pm 0,87$ $11,65 \pm 0,64$	$15,75 \pm 0,60$ $10,25 \pm 0,32$
p	<0,001	<0,01	<0,001
p'		$p_{1-2} < 0,2$	$p_{2-3} < 0,1$
Кількість днів, упродовж яких дитина не відвідувала навчальний заклад	$29,4 \pm 2,53$ $17,6 \pm 1,66$	$29,5 \pm 1,98$ $20,2 \pm 1,57$	$30,3 \pm 2,39$ $16,9 \pm 1,44$
p	<0,001	<0,01	<0,001
p'		$p_{1-2} < 0,2$	$p_{2-3} < 0,2$

Позитивні зміни спостерігалися після всіх трьох ЛК. Однак при ЛК-2, який включав лише 13 сеансів ГАТ і СКТ, вони були менш вираженими. Так, тривалість «світлого періоду» до першого рецидиву бронхіту після ЛК-2 складала $4,06 \pm 0,16$ місяця, а після ЛК-1 (18 сеансів ГАТ) та ЛК-3 (13 сеансів ГАТ у поєднанні з СКТ і віброакустичним впливом) – більше п'яти місяців ($p < 0,001$).

Частота рецидивів, їх середня тривалість та кількість днів, протягом яких дитина не

відвідувала навчальний заклад, також більш суттєво знижувались після ЛК-1 та ЛК-3.

Отже, у дітей із РБ скорочення курсу ГАТ можливе тільки за умови приєднання ще двох фізіотерапевтичних впливів або ж необхідне призначення стандартного курсу ГАТ, який включає 18 процедур. Данна ситуація опосередковано вказує на більш глибокі патофізіологічні порушення в організмі дитини при РБ порівняно з частими ГРЗ, що потребує більш інтенсивного фізіотерапевтичного впливу.



Висновки

Після курсу відновлювального лікування з використанням галоаерозольтерапії у дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями з переважним ураженням верхніх дихальних шляхів та у пацієнтів із рецидивуючим бронхітом простежується певна стабілізація перебігу патологічного процесу, що проявляється зниженням частоти гострих респіраторних захворювань, або ж рецидивів бронхіту, а також зменшенням середньої тривалості гострого періоду та кількості днів, упродовж яких дитина не відвідувала навчальний заклад. Це, зі свого боку, сприяє пев-

ному функціональному відновленню дитячого організму в цілому та попереджує розвиток хронічної патології.

У групі дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів не виявлено суттєвої різниці в ефективності застосованих лікувальних комплексів. У дітей із рецидивуючим бронхітом використання стандартного курсу галоаерозольтерапії (ЛК-1), який включає 18 її сеансів або ж скороченого ЛК-3 (13 сеансів галоаерозольтерапії, поєднаної з синглетно-кисневою терапією та віброакустичним впливом), є більш ефективним порівняно з ЛК-2.

REFERENCES

1. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, et al. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362-e369. doi:10.1097/INF.0000000000001304
2. Lemko OI, Lukashchuk SV. Rekurentni respiratorni zaxvoryuvannya u praktyci simejnogo likarya ta pediatria: 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. Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, et al. When the Cough Does Not Improve: A Review on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Front Pediatr*. 2020;8:433. doi:10.3389/fped.2020.00433
4. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(4):502-510. doi:10.1111/coa.13335
5. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. doi:10.1186/s13052-021-01150-0
6. Esposito S, Jones MH, Feleszko W, et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms*. 2020;8(11):1810. doi:10.3390/microorganisms8111810
7. Hounkpatin H, Stuart B, Zhu S, et al. Post-consultation acute respiratory tract infection recovery: a latent class-informed analysis of individual patient data. *Br J Gen Pract*. 2023;73(728):e196-e203. doi:10.3399/BJGP.2022.0229
8. World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027053>
9. Makyan SV, Maidannyk VG, Harhaun VA. Klinichni osoblyvosti perebihu retsydyvnoho ta khronichnoho bronkhitu u ditei. [Clinical features of recurrent and chronic bronchitis duration in children]. *Problemy klinichnoi pediatrii*. [Problems of clinical pediatrics]. 2016;3-4(33-34):38-43.
10. Lemko OI, Lemko IS. Speleoterapiia, haloterapiia, haloaerazolterapiia: definitsii, mekhanizmy vplyvu, perspektyvy vykorystannia, chastyna I. [Speleotherapy, halotherapy, haloaerosoltherapy: definitions, mechanisms of influence, perspectives of usage (part I)]. *Astma ta alerhiia*. [Asthma and Allergy]. 2017;3:50-63.
11. Lemko OI, Lemko IS. Speleoterapiia, haloterapiia, haloaerazolterapiia: definitsii, mekhanizmy vplyvu, perspektyvy vykorystannia, chastyna I. [Speleotherapy, halotherapy, haloaerosoltherapy: definitions, mechanisms of influence, perspectives of usage (part II)]. *Astma ta alerhiia*. [Asthma and Allergy]. 2018;3:34-41.
12. 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



13. Karymdzhanov YA, Zakyrova UY. Retsydyvyvryuiushchy bronkhyt u detei. [The recurrent bronchitis in children]. In Proceedings of International Conference on Modern Science and Scientific Studies. 2023;2(5):70-87.
14. Lemko OI. Artificial analogies of speleotherapy and their medical use Proceedings of the 18th Congress of Speleology. Volume VI "Techniques & Society": Savoie Mont-Blanc, 2022. P. 365-368.
15. 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 klinichnoi pediatrii. [Problems of clinical pediatrics]. 2016;3-4(33-34):128-133.

Отримано 28.05.2024 р.



УДК 616-08-039.71: 616-084

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).14-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).14-21)

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕРЕД ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ В УМОВАХ ГУМАНІТАРНОЇ КРИЗИ

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

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Інфекції дихальних шляхів є найпоширенішими захворюваннями серед дітей, і сприйнятливість до респіраторних вірусів може зростати у шкільному віці, особливо якщо дитина не відвідувала дошкільний дитячий заклад. Однією із найбільш вразливих категорій школярів можуть бути діти внутрішньо переміщених осіб, серед яких особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій практично не вивчалися.

Мета дослідження. Вивчити особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій серед дітей шкільного віку в умовах гуманітарної кризи.

Матеріали та методи. Проведене опитування батьків 250 дітей шкільного віку (з них 150 – внутрішньо переміщені особи, що тимчасово проживають у гуртожитках). Діти були розподілені на дві групи за віком: до 10 років і старші 10 років. Проводився також аналіз первинної документації (епізоди в медичній інформаційній системі, амбулаторні картки) із встановленням особливостей перебігу інфекцій дихальних шляхів (частота, структура, тривалість, супутні хвороби тощо).

Результати досліджень. Серед дітей шкільного віку виявлено достовірно вищу частоту гострих респіраторних захворювань (як гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, так і бронхітів, пневмоній, синуситів) і їх важчий перебіг у дітей внутрішньо переміщених осіб порівняно з місцевими в обох вікових групах. При цьому частота рекурентних респіраторних інфекцій у групах дітей 6–9 років була вдвічі вищою порівняно з групами 10–14 років, незалежно від фактора внутрішньо переміщених осіб, що може бути пов'язано з більш вираженою незрілістю імунної системи у дітей молодшого шкільного віку порівняно з віковою групою після 10 років. Серед дітей із рекурентними респіраторними інфекціями найчастішими супутніми хворобами були алергічні захворювання, особливо серед дітей 6–9 років. При цьому серед дітей із рекурентними респіраторними інфекціями і алергіями порівняно з відсутністю алергії, частота гострих респіраторних інфекцій, зокрема інфекцій верхніх дихальних шляхів і бактеріальних тонзилітів була достовірно вищою, а їх перебіг – важчим, вказуючи на доцільність розробки комплексних реабілітаційно-профілактичних заходів для дітей молодшого шкільного віку з алергічними хворобами і рекурентними гострими респіраторними захворюваннями.

Висновки. 1. Виявлено вищу частоту і важчий перебіг гострих респіраторних інфекцій серед дітей шкільного віку в групах внутрішньо переміщених осіб порівняно з місцевими, особливо у віковій групі 6–9 років.

2. Рекурентні респіраторні інфекції спостерігалися майже вдвічі частіше у групах дітей 6–9 років порівняно з групами 10–14 років, без суттєвої різниці серед дітей внутрішньо переміщених осіб або місцевих.

3. Алергічні хвороби були найпоширенішими в структурі супутньої патології дітей із рекурентними респіраторними інфекціями, зокрема серед дітей 6–9 років. Група дітей 6–9 років із рекурентними респіраторними інфекціями та алергією характеризувалися суттєвим обтяженням перебігу респіраторних інфекцій і вищою частотою бактеріального тонзиліту порівняно з групою без алергії.

Ключові слова: гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, алергії, діти, шкільний вік, рекурентні респіраторні інфекції, внутрішньо переміщені особи.

Acute respiratory infections clinical course among school children in humanitarian crisis conditions

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

Abstract. *Introduction.* Respiratory tract infections are the most common among children, and susceptibility to respiratory viruses may increase in schoolchildren, especially if the child hasn't attended kindergarten. One of the most vulnerable schoolchildren categories can be the internally displaced persons' children, and the course of acute respiratory infections features in these children are under investigated.



Objective. Features of acute respiratory infections course among schoolchildren in the conditions of a humanitarian crisis.

Materials and methods. Parents of 250 schoolchildren (including 150 internally displaced persons living in hostels) had been interviewed. Children were divided into two age groups: under 10-year-old and over 10-year-old. The primary documentation (episodes in the medical information system, outpatient records) was analyzed as well as the features of respiratory tract infections course (frequency, structure, duration, concomitant diseases, etc.).

Results. In schoolchildren of internally displaced persons compared to local schoolchildren, a significantly higher frequency of acute respiratory diseases (both acute upper and lower respiratory tract infections) with more severe course were found in both age groups. The same time, recurrent respiratory infections frequency was significantly higher among 6-9-year-old children vs 10-14-year-old ones, without relevant difference between the children of internally displaced persons vs local ones, that may be related to more pronounced immune system immaturity in children of primary-school-age compared to the age group after 10-year-old. Allergies were the most frequent concomitant diseases in children with recurrent respiratory infections, especially in the group of 6-9-year-old children, where prevalence of allergies was twofold higher vs any other concomitant condition revealed. Among children with allergic diseases, the frequency of recurrent respiratory tract infections was higher, and their course was more severe compared to children who did not suffer from allergies, regardless of belonging or not to the group of internally displaced persons. Higher susceptibility to acute respiratory diseases in case of allergy indicates an advisability of complex rehabilitation and preventive measures development for schoolchildren with allergies and recurrent respiratory infections.

Conclusions. 1. In the groups of internally displaced persons' schoolchildren compared to local ones, a higher frequency and more severe course of acute respiratory infections, especially in the age group of 6-9-year old children, had been revealed.

2. Recurrent respiratory infections prevalence was almost two fold higher in 6-9-year-old children aged vs 10-14-year-old ones, without a significant difference among children of internally displaced persons or local children.

3. Allergies were the most common concomitant diseases in children with recurrent respiratory infections, especially in the group of 6-9-year-old children. 6-9-year-old children with recurrent respiratory infections and allergies vs without allergies were characterized by a significantly higher respiratory infections clinical course severity and higher frequency of bacterial tonsillitis, indicating an advisability of complex therapeutic and preventive measures development for immune response optimization in such children.

Key words: acute upper respiratory tract infections, allergy, children, schoolchildren, recurrent respiratory infections, internally displaced persons.

Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є найбільш поширеними в дитячому віці, причому частота рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ) зростає з кожним роком, особливо серед дітей шкільного віку, зокрема якщо дитина не відвідувала дитячий дошкільний заклад. Підвищена схильність до ГРІ у таких дітей зумовлена, з одного боку, незрілістю імунної системи, з іншого – посиленням контактом із новими мікроорганізмами за умов відвідування організованого колективу [1, 2].

Згідно з даними літератури, зростанню частоти РРІ сприяють як медичні, так і соціальні фактори, особливо шкідливі екологічні умови, несприятливий сімейний анамнез, відсутність грудного вигодовування, наявність супутньої патології та багато інших чинників [3]. Підвищена увага приділялася також оцінці умов проживання дітей із РРІ, таких як підвищена скупченість у помешканні, пасивне куріння, режим і особливості харчування тощо [4].

Не останню роль у поглибленні проблеми ГРІ серед дітей, особливо РРІ, відіграли гуманітарні кризи останніх десятиліть, які призвели до підвищеної міграції населення зі зростанням кількості вимушено переміщених осіб, включаючи дітей. Дослідження останніх років у США та Європі для посилення інфекційного контролю в притулках для переміщених осіб називають ГРІ основним викликом для системи медичної допомоги таким дітям [5, 6]. Водночас особливості перебігу ГРІ у дітей внутрішньо переміщених осіб (ВПО), зокрема в Україні, практично не вивчалися.

Пілотне дослідження можливого впливу гуманітарної кризи в Україні на поширеність ГРІ серед дітей було проведене нами в 2022 – 2023 рр. Встановлено значне переважаєння гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів (ГРВІ) та бронхітів, а також респіраторних алергозів серед дітей ВПО порівняно з місцевими, причому поширеність пневмоній і синуситів була достовірно вищою в дітей із малозабезпечених родин порівняно



із забезпеченими. При цьому середній вік обстежених дітей відповідав шкільному [7], вказуючи на доцільність більш детального вивчення проблеми ГРІ серед дітей шкільного віку, включаючи ВПО.

Мета дослідження

Вивчити особливості перебігу респіраторних інфекцій серед дітей шкільного віку в умовах гуманітарної кризи.

Матеріали та методи

Проводилося обстеження 250 дітей шкільного віку (з них 150 – діти ВПО, котрі проживають у гуртожитках та інших притулках) на базі клініки «Інтерфемілі» м. Ужгород протягом року. Під час первинного аналізу були створені дві групи: групу 1 склали ВПО (130 дітей, 61 хлопчик і 69 дівчаток), групу 2 – місцеві мешканці (120 дітей, 60 хлопчиків і 60 дівчаток). Згодом кожна група була поділена на 2 підгрупи: до 10 років (6–9 років) і старші 10 років (10–14 років). Таким чином, підгрупу ВПО 6–9 років склали 62 дітей (30 хлопчиків і 32 дівчаток, середній вік $8,05 \pm 1,57$ року), 10–14 років – 68 дітей (30 хлопчиків і 28 дівчаток, середній вік $12,45 \pm 1,25$ року). Підгрупу місцевих 6–9 років склали 56 дітей (24 хлопчики, 32 дівчаток, середній вік $7,89 \pm 1,62$ року), відповідно 10–14 років – 64 дітей (36 хлопчиків, 28 дівчаток, середній вік $11,57 \pm 1,16$ року). Групи були зіставні за віком і статтю, а також рівнем прибутку в сім'ї та умовами проживання.

Під час першого етапу дослідження проведено опитування батьків зі встановленням загальних відомостей про сім'ю (склад, житлово-побутові умови тощо). Крім того, зібрано відомості про ГРІ (хвороба, частота за останній рік, тривалість кожного епізоду, проведення лікування і його тривалість, зокрема при-

значення антибактеріальної терапії тощо) та інші хвороби. Проведено також аналіз наявної первинної документації (амбулаторні карти дітей, епізоди в медичній інформаційній системі). Виконано стандартне обстеження з уточненням скарг і анамнезу, об'єктивним обстеженням, загальноклінічними лабораторними та інструментальними методами дослідження (загальні аналізи крові та сечі, за показами – рентгенографія органів грудної клітки, додаткових пазух носа, спірометрія, мікробіологічне дослідження зішкрібу з носа і горла, консультації суміжних спеціалістів тощо). Не включалися в дане дослідження діти із супутніми важкими хронічними хворобами (вроджені вади і генетичні хвороби; ендокринні розлади, зокрема цукровий діабет, порушення функції щитоподібної залози тощо; аутоімунні та онкопроцеси тощо).

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Office Excel 2020 та Statistica 10.0. Використовувалися методи перевірки правильності розподілу за Шапіро-Уілкі, критерій Стьюдента, розрахунок середньої величини M і похибки m , а також відносних показників.

Результати досліджень

Виявлено достовірно вищу частоту ГРІ в обох вікових групах ВПО порівняно із місцевими (табл. 1), що свідчить про вищу сприйнятливості цих дітей до збудників респіраторних інфекцій. При цьому виявлено істотне переважання частоти ГРВІ та бронхітів у підгрупах 6–9 років порівняно з підгрупами дітей у віці 10–14 років (як ВПО, так і місцевих), вказуючи на вищу сприйнятливості до збудників респіраторних інфекцій у молодшому шкільному віці.

Таблиця 1

Частота та структура гострих респіраторних інфекцій і їх ускладнень у дітей шкільного віку ($M \pm m$), разів / рік

Хвороба / частота (разів / рік)	ВПО		Місцеві	
	6–9 років	10–14 років	6–9 років	10–14 років
ГРІ	$8,45 \pm 0,5^+$	$6,22 \pm 0,43^*$	$7,32 \pm 0,25^+$	$5,8 \pm 0,44$
ГРВІ	$7,14 \pm 0,36^+$	$5,43 \pm 0,25$	$6,25 \pm 0,13^+$	$5,72 \pm 0,31$
Бронхіт	$2,95 \pm 0,14^+$	$2,02 \pm 0,12$	$2,21 \pm 0,3^+$	$1,8 \pm 0,18$
Тонзиліт	$2,8 \pm 0,32^*$	$2,1 \pm 0,21^*$	$1,63 \pm 0,31$	$1,56 \pm 0,26$
Пневмонія	$1,35 \pm 0,22$	$1,14 \pm 0,57$	$1,28 \pm 0,33$	$0,72 \pm 0,45$



Продовження табл. 1

Синусит	1,55±0,15	1,67±0,6	1,22±0,11	1,04±0,32
Отит	2,45±0,35	1,82±0,24	2,24±0,43	0,76±0,25

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою місцевих; + – $p < 0,05$ порівняно з підгрупою 10–14 років; ГРІ – гострі респіраторні інфекції; ГРВІ – гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів.

Під час оцінки частоти різних ГРІ у порівнюваних групах виявлено достовірно вищу частоту тонзиліту серед дітей ВПО порівняно з місцевими в обох вікових групах. Разом із тим, частота ГРВІ та бронхіту була вірогідно вищою серед дітей ВПО порівняно з місцевими тільки у віковій групі 6–9 років і достовірно не відрізнялася в групах дітей 10–14 років, що може бути пов'язано з більш зрілою імунною системою в цьому віці порівняно з дітьми молодшого шкільного віку. При цьому частота пневмоній, синуситів і отитів достовірно не відрізнялася серед дітей ВПО порівняно з місцевими та у підгрупах 6–9 років проти 10–14 років, що може вказувати на вчасне звертання по медичну допомогу батьків і достатньо ефективне лікування ГРІ на первинній ланці,

що імовірно запобігало розвитку бактеріальних ускладнень.

Під час оцінки клінічного перебігу ГРІ у порівнюваних групах (таблиця 2) виявлено, що в групах ВПО порівняно з місцевими дітьми обох вікових категорій тривалість епізоду ГРІ та перебування в стаціонарі за умов госпіталізації були достовірно вищими, вказуючи на важчий перебіг респіраторних інфекцій серед дітей ВПО шкільного віку. Водночас спостерігалася достовірно вища частота госпіталізацій у віковій групі 6–9 років порівняно з групою 10–14 років як серед ВПО, так і місцевих дітей. При цьому нами не виявлено істотної різниці частоти госпіталізації у підгрупах ВПО порівняно з місцевими дітьми відповідного віку.

Таблиця 2

Особливості клінічного перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей шкільного віку протягом року (M±m)

Ознака / група	ВПО		Місцеві	
	6–9 років	10–14 років	6–9 років	10–14 років
Тривалість епізоду ГРІ, днів	19,22±0,43 ⁺ *	14,35±0,25 [*]	13,51±0,38	10,21±0,28
Частота госпіталізацій, разів / рік	0,93±0,12 ⁺ *	0,41±0,16	0,55±0,43 ⁺ *	0,17±0,3
Тривалість госпіталізації, днів / рік	10,67±0,54 ⁺ *	6,43±0,12 [*]	8,42±0,26 ⁺ *	5,21±0,16
Призначення антибактеріальної терапії, курсів / рік	2,31±0,18 ⁺ *	1,42±0,37 [*]	1,85±0,23 ⁺ *	0,74±0,26
Тривалість антибактеріальної терапії, днів / рік	18,72±0,26 ⁺ *	10,23±0,66 [*]	14,28±0,55 ⁺ *	8,15±0,62

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою місцевих; + – $p < 0,05$ порівняно з підгрупою 10–14 років; ГРІ – гострі респіраторні інфекції; ГРВІ – гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів.

Слід зазначити, що частота призначення та загальна тривалість антибактеріальної терапії, а також кількість прийнятих курсів антибіотиків за останній рік були достовірно вищими в групах ВПО порівняно з місцевими, що могло свідчити про недостатність імунної відповіді на вірусну інфекцію, а відтак і вищу

сприйнятливості до бактерій із частішим розвитком бактеріальних ускладнень серед ВПО шкільного віку порівняно з місцевими. При цьому середня загальна тривалість антибактеріальної терапії / рік у групах дітей 6–9 років перевищувала 2 тижні, що потребує уточнення можливих причин.



Оцінка частоти РРІ не виявила достовірної різниці їх поширеності серед ВПО порівняно з місцевими дітьми шкільного віку. Так, виявлено РРІ у 103 (79%) дітей групи ВПО проти 72 (60%) місцевих дітей ($p>0,05$). При цьому РРІ в підгрупах 6–9 років спостерігалися у 39 (63%) дітей групи ВПО і 37 (66%) місцевих дітей ($p>0,05$), у підгрупах 10–14 років – серед 24 (35%) і 22 (34%) дітей відповідно ($p>0,05$).

Водночас звертає на себе увагу майже в 1,5 разу вища розповсюдженість РРІ у віковій групі 6–9 років порівняно з групою 10–14 ро-

ків, що була як серед ВПО, так і місцевих, підкреслюючи вищу схильність до ГРІ дітей молодшого шкільного віку з менш розвиненою імунною системою порівняно з дітьми 10–14 років. У той же час ця різниця не була істотною, що може бути пов'язано з обмеженістю досліджуваної вибірки.

Оцінка наявності супутньої патології (табл. 3) показала, що серед дітей, які хворіли на РРІ, супутні хвороби спостерігалися в 1,5 разу частіше. При цьому супутні хвороби спостерігалися в більше половини дітей із РРІ віком 6–9 років, як ВПО, так і не ВПО.

Таблиця 3

Поширеність супутніх хвороб серед дітей шкільного віку з / без рекурентними респіраторними інфекціями, %

Група	Наявність супутніх хвороб	
	Рекурентні ГРЗ	Без рекурентних ГРЗ
ВПО 6–9 років	58%	30%
ВПО 10–14 років	42%	24%
Місцеві 6–9 років	55%	32%
Місцеві 10–14 років	38%	22%

Примітка: ВПО – внутрішньо переміщені особи; РРІ – рекурентні респіраторні інфекції.

Оскільки в групах дітей ВПО порівняно з місцевими обох вікових категорій не встановлено суттєвих відмінностей як частоти РРІ, так і поширеності супутньої патології за наявності та відсутності РРІ, в той час як більш значуща різниця простежувалася серед дітей

6–9 років порівняно з дітьми 10–14 років, у подальшому аналіз РРІ проводився в групах 6–9 років і 10–14 років.

Структура супутньої патології серед дітей шкільного віку з / без РРІ зображена на рисунках 1–2.

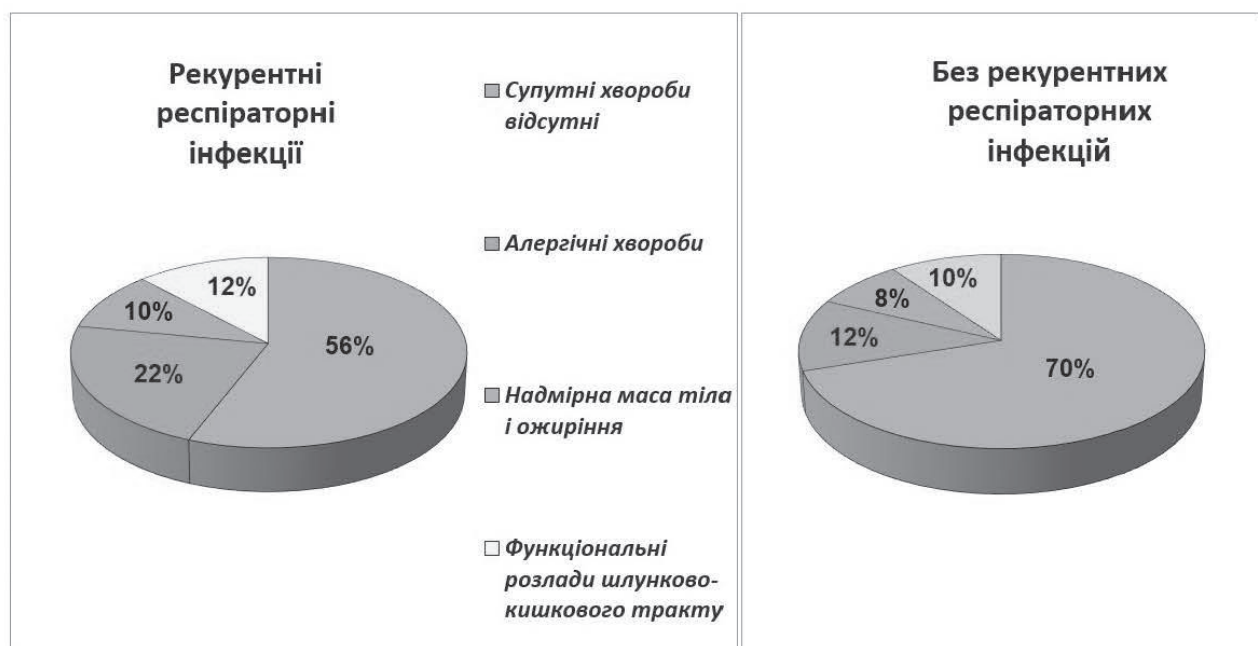


Рис. 1. Структура супутньої патології у дітей 6–9 років з / без рекурентних респіраторних інфекцій.

У групі дітей 6–9 років із РРІ найбільш поширеними були алергічні захворювання (АЗ), частота яких виявилася практично вдвічі вищою, ніж надмірної маси тіла (НМТ) і ожиріння, а також функціональних розладів шлун-

ково-кишкового тракту (ФРШКТ), чого не спостерігалось в групі без РРІ, де поширеність АЗ порівняно з НМТ і ожирінням або ФРШКТ суттєво не відрізнялися.

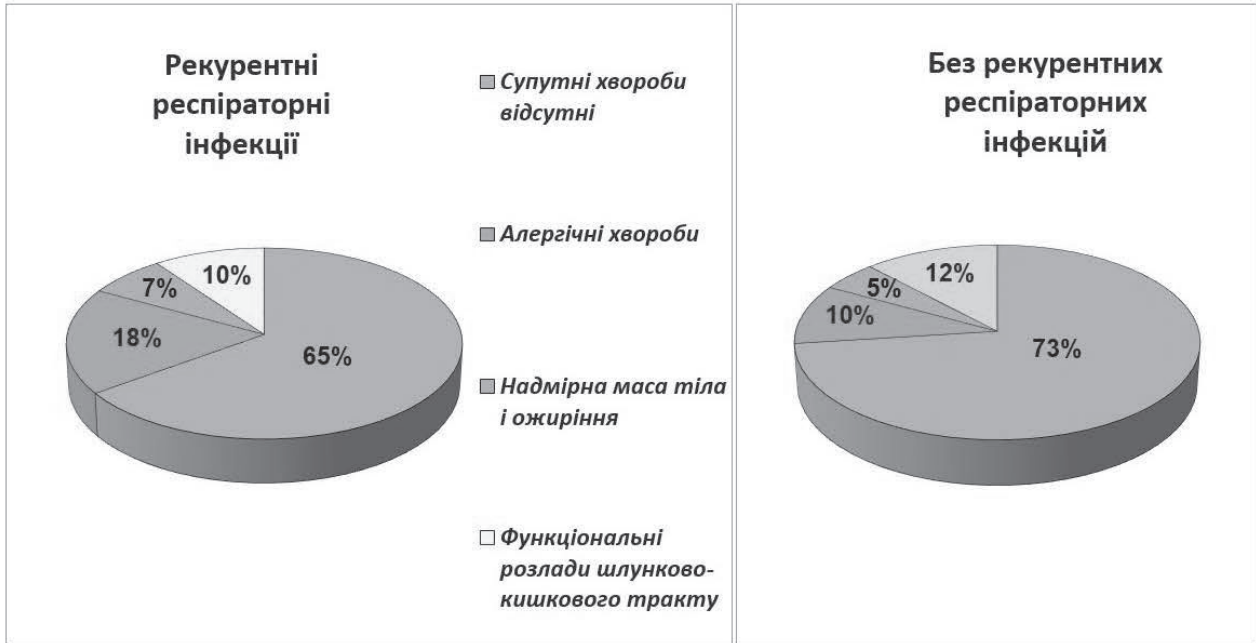


Рис. 2. Структура супутньої патології у дітей 10–14 років з / без рекурентних респіраторних інфекцій.

Оскільки АЗ виявилися найпоширенішими супутніми хворобами серед обстежених дітей із РРІ, особливо у віковій групі 6–9 років,

проаналізовано структуру і клінічний перебіг ГРІ серед дітей із РРІ з / без АЗ (табл. 4, 5).

Таблиця 4

Частота та структура гострих респіраторних інфекцій і їх ускладнень за рік у дітей шкільного віку з / без алергії, котрі хворіють на рекурентні респіраторні інфекції (M±m), разів / рік

Хвороба / частота (разів / рік)	6–9 років		10–14 років	
	Алергія	Без алергії	Алергія	Без алергії
ГРІ	9,43±0,4 ⁺	7,56±0,46 ⁺	7,15±0,32 [*]	5,7±0,21
ГРВІ	9,06±0,61 ⁺	7,48±0,22 ⁺	5,47±0,36	5,32±0,17
Бронхіт	3,68±0,75 [*]	2,14±0,2 ⁺	3,43±0,28	1,58±0,47
Бактеріальний тонзиліт	3,6±0,25 [*]	1,21±0,11	3,18±0,32 [*]	1,67±0,25
Пневмонія	1,22±0,1	1,13±0,28	1,05±0,75	0,65±0,59
Синусит	1,38±0,23	1,45±0,16	1,57±0,36	1,05±0,21
Отит	2,38±0,42	2,12±0,14	1,65±0,33	0,57±0,18

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою без алергії; + – $p < 0,05$ порівняно з підгрупою 10–14 років; ГРІ – гострі респіраторні інфекції; ГРВІ – гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів.

Серед дітей 6–9 років із РРІ та АЗ порівняно з підгрупою РРІ без АЗ виявлено достовірно вищу частоту ГРІ в цілому, а також ГРВІ, бронхітів і тонзилітів. При цьому частота зазначених захворювань була достовірно ви-

щою серед дітей 6–9 років порівняно з віковою групою 10–14 років як за наявності, так і відсутності алергії, що може бути пов'язано з фізіологічним розвитком імунної системи та кращою імунною відповіддю на інфекцію се-



ред дітей 10–14 років порівняно з віком 6–9 років.

Звертає на себе увагу достовірно вища частота бактеріальних тонзилітів у групах дітей із РРІ та алергією порівняно з групами РРІ без алергії як у віці 6–9 років, так і 10–14 років, що може вказувати на вищу сприйнятливність до бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів за наявності супутніх АЗ. Вища схильність до бактеріальних інфекцій за наявності

ті алергії узгоджується з даними літератури про активне хронічне запалення мінімальної інтенсивності у дітей із АЗ, що знижує як системну імунну відповідь на інфекцію, так і місцевий імунітет слизових оболонок [2].

Аналіз особливостей клінічного перебігу ГРІ серед дітей із РРІ з / без алергії (табл. 5) показав обтяження перебігу респіраторних інфекцій за наявності алергії порівняно з її відсутністю в обох вікових групах.

Таблиця 5

Особливості клінічного перебігу гострих респіраторних інфекцій за останній рік у дітей шкільного віку з / без алергії, котрі хворіли на рекурентні респіраторні інфекції (M±m)

Ознака / група	6–9 років		10–14 років	
	Алергія	Без алергії	Алергія	Без алергії
Тривалість епізоду ГРІ, днів	18,34±0,32 ⁺	14,22±0,46 ⁺	16,28±0,15 [*]	12,02±0,33
Частота госпіталізацій, разів / рік	1,67±0,25 ⁺	0,84±0,17 ⁺	0,58±0,16 [*]	0,32±0,11
Тривалість госпіталізації, днів / рік	10,48±0,24 ⁺	7,79±0,63 ⁺	5,93±0,69	5,68±0,47
Призначення антибактеріальної терапії, курсів / рік	3,97±0,13 ⁺	2,63±0,52	2,5±0,2	2,38±0,62
Тривалість антибактеріальної терапії, днів / рік	14,43±0,55	13,86±0,75	12,85±0,35	12,47±0,24

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою без алергії; + – $p < 0,05$ порівняно з підгрупою 10–14 років; ГРІ – гострі респіраторні інфекції; ГРВІ – гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів.

Встановлено достовірно вищу тривалість епізоду ГРІ та частоту госпіталізацій серед дітей із РРІ та алергією порівняно з групою РРІ без алергії в обох вікових категоріях, вказуючи на значущість фактора алергії для обтяження перебігу ГРІ. Крім того, у віці 6–9 років за наявності РРІ та алергії простежувалося істотно частіше призначення антибактеріальної терапії порівняно з підгрупою РРІ без алергії, очевидно вказуючи на вищу сприйнятливність до бактеріальних інфекцій серед дітей 6–9 за наявності супутнього АЗ.

Висновки

1. Виявлено вищу частоту і важчий перебіг гострих респіраторних інфекцій серед дітей шкільного віку в групах внутрішньо пере-

міщених осіб порівняно з місцевими, особливо у віковій групі 6–9 років.

2. Рекурентні респіраторні інфекції спостерігалися майже вдвічі частіше у групах дітей 6–9 років порівняно з групами 10–14 років, без суттєвої різниці серед дітей внутрішньо переміщених осіб або місцевих.

3. Алергічні хвороби були найпоширенішими в структурі супутньої патології дітей із рекурентними респіраторними інфекціями, зокрема серед дітей 6–9 років. Група дітей 6–9 років із рекурентними респіраторними інфекціями та алергією характеризувалися суттєвим обтяженням перебігу респіраторних інфекцій і вищою частотою бактеріального тонзиліту порівняно з групою без алергії.



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* 2023. 13: 19763. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47035-6>
2. Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomed.* 2020 Nov 10;91(4):e2020179. doi: 10.23750/abm.v91i4.8585. PMID: 33525273; PMCID: PMC7927520.
3. Lemko OI, Lukashchuk SV. Rekurentni respiratorni zakhvoryuvannya u praktytsi simeynoho likarya ta pediatra: osnovni pytannya (ohlyad literatury) [Recurrent respiratory diseases in the practice of a family doctor and pediatrician: main issues (literature review)] *Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal [Zaporizhzhya Medical Journal]*. 2019; T. 21, 6(117):835–842. in Ukraine.
4. 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
5. 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.
6. Shetty AK. Infectious Diseases among Refugee Children. *Children.* 2019; 6(12):129. <https://doi.org/10.3390/children6120129>
7. Rostoka-Reznikova MV, Tovt-Korshyn'ska MI. Hostri respiratorni infektsiyi ta alerhichni zakhvoryuvannya sered ditey v umovakh humanitarnoyi kryzy [Acute respiratory infections and allergic diseases among children in conditions of a humanitarian crisis] *Problemy klinichnoyi pediatriyi [Problems of clinical pediatrics]*, 2024; 1(63): 70–75.

Отримано 11.06.2024 р.



UDC 613.25-053.2:[616-08:615.8+613.24]-036.8-037
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).22-32](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).22-32)

MODEL FOR PREDICTING THE OUTCOME OF A WEIGHT MANAGEMENT PROGRAM

Abaturov Oleksandr, Nikulina Anna

Dnipro State Medical University, Dnipro

Abstract. Introduction. The approach to the problem of childhood obesity requires the use of an interdisciplinary weight management program (weight management program – WMP), accompanied by ongoing group educational activities and family support, which include healthy nutrition and physical activity.

The aim of the study: to predict the probability of an effective result of the body weight management program in the treatment of obesity in children aged 6-18 years at the initial visit.

Materials and methods. To predict the effective result of the body weight management program, 84 clinical and anamnestic parameters were analyzed with the determination of the relative risk (RR) and predictive coefficient (PC) after a 6-month follow-up of 350 children with an effective WMP result (first group, n =123) and an ineffective consequence of WMP (second group, n=227). Research methods: immunochemical (certified laboratory «Sinevo», city of Dnipro, Ukraine), psychological, bioimpedancemetry.

Results. The effective result of non-drug treatment of obesity with the help of WMP was diagnosed in 35.14% of treated children aged 6 to 18 years. 13 factors with sufficiently informative prognostic significance ($I \geq 0.5$) were identified as predictors of the development of an effective outcome of obesity treatment in children using WMP: age 6-9 years ($I=3$); time spent watching TV, computer, phone < 180 minutes/day ($I=2.5$); high-intensity physical activity ≥ 240 minutes/day ($I=2$); positive food history — daily consumption of fresh vegetables and fruits ($I=1.9$); abdominal type of obesity ($I=1$); relative body fat content <90 percentiles ($I=0.95$); diastolic blood pressure in the range of 40-59 percentiles ($I=0.9$); body mass index <99 percentiles ($I=0.8$); physical development in the range of 4-69 percentiles ($I=0.7$); consumption of high-calorie foods less than once a week ($I=0.64$); average meal duration > 20 minutes ($I=0.62$); systolic blood pressure in the range of 40-59 percentiles ($I=0.6$); female gender ($I=0.5$).

Conclusions. The effectiveness of the treatment of obese children at the ambulatory stage is highly related to non-pharmacological methods of therapy: moderate-intensity physical activity of the aerobic type (more than 240 minutes/day) and compliance with the nutritional regime.

Key words: obesity, children, non-drug treatment, prediction of treatment effectiveness, predictors, Wald analysis.

Модель прогнозування результату програми управління масою тіла

Абатуров Олександр, Нікуліна Анна

Резюме. Вступ. Підхід до проблеми дитячого ожиріння вимагає застосування міждисциплінарної програми менеджменту маси тіла (weight management program – WMP), що супроводжуються постійними груповими освітніми заходами та підтримкою сім'ї, які включають раціональне харчування та фізичну активність.

Мета дослідження: спрогнозувати вірогідність ефективного результату програми менеджменту маси тіла в лікуванні ожиріння в дітей 6–18 років при первинному візиті.

Матеріали та методи. Для прогнозування ефективного результату програми менеджменту маси тіла за допомогою послідовного аналізу Вальда було проаналізовано 84 клініко-анамнестичні параметри із визначенням відносного ризику (ВР) та прогностичного коефіцієнта (ПК) після катамнестичного спостереження протягом 6 місяців 350 дітей із ефективним результатом WMP (перша група, n=123) та неефективним наслідком WMP (друга група, n=227). Методи дослідження: імунохімічні (сертифікована лабораторія «Сінево», місто Дніпро, Україна), психологічні, біоімпедансометрія.

Результати досліджень. Ефективний результат немедикаментозного лікування ожиріння за допомогою WMP діагностовано в 35,14 % пролікованих дітей від 6 до 18 років. Предикторами розвитку ефективного результату лікування ожиріння в дітей за допомогою WMP було визначено 13 факторів із достатньою інформативною прогностичною значимістю ($I \geq 0,5$): вік 6–9 років ($I=3$); час, проведений за переглядом телевізора, комп'ютером, телефоном <180 хвилин/добу ($I=2,5$); фізична активність високої інтенсивності ≥ 240 хвилин/добу ($I=2$); позитивний харчовий анамнез – щоденне вживання свіжих овочів та фруктів ($I=1,9$); абдомінальний тип ожиріння ($I=1$); відносний вміст жирової маси тіла <90 перценти-



лів ($I=0.95$); діастолічний артеріальний тиск у діапазоні 40–59 перцентилів ($I=0.9$); індекс маси тіла <99 перцентилів ($I=0.8$); фізичний розвиток у діапазоні 4–69 перцентилів ($I=0.7$); вживання висококалорійних продуктів харчування рідше 1 разу на тиждень ($I=0.64$); середня тривалість прийому їжі >20 хвилин ($I=0.62$); систолічний артеріальний тиск в діапазоні 40–59 перцентилів ($I=0.6$); жіноча стать ($I=0.5$).

Висновки. Ефективність лікування дітей з ожирінням на амбулаторному етапі високо пов'язана з немедикаментозними методами терапії: з фізичною активністю середньої інтенсивності за аеробним типом (понад 240 хвилин/добу) та дотримання режиму харчування.

Ключові слова: ожиріння, діти, немедикаментозне лікування, прогнозування ефективності лікування, предиктори, аналіз Вальда.

Introduction

Obesity is a multifactorial chronic disease associated with environmental, social, behavioral, physiological, psychological, and genetic factors. The high prevalence of childhood obesity is a serious health problem. In high-income countries, almost 25% of boys and girls are overweight or obese. Obesity, especially metabolically unhealthy obesity (MUO), which arose in childhood often continues to persist in adulthood, predisposing to comorbid conditions such as arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes and/or heart disease [1,2]. The approach to the problem of childhood obesity requires interdisciplinary interventions of several directions, accompanied by constant group educational activities and family support, which include rational nutrition and physical activity. These complex interventions can improve the evolution of BMI and components of metabolic risk if they are used in a structured and gradual manner to reduce or eliminate the risk of recurrence [3,4].

Given that obesity is a chronic disease that begins in childhood, all efforts should be focused on this age group in order to prevent it and prevent further progression.

Aim: to predict the effective result of a weight management program in the treatment of obesity in children aged 6-18 years at an early diagnostic stage.

Materials and methods

Ethical approval

Participants provided written informed consent, and research protocols and procedures were approved according to the ethical standards of the Helsinki Declaration 2013 and by the Human Research Ethics Committee (ethical approval DSMU/EC/1/10.02.2020 and DSMU/EC/18/17.04.2024). Time of data collection: January 2020 – March 2024.

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

Study design. Clinical prognostic study assessing the risk of bias of the PROBAST prediction model [5]: 1). A clear definition or description of 'Prognostic Factor' is provided; 2). Method of prognostic factor measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias; 3). Continuous variables are reported or appropriate cut-points (i.e., not data-dependent) are used; 4). The method and setting of measurement of prognostic factor is the same for all study participants; 5). Adequate proportion of the study sample has complete data for prognostic factor variable; 6). Appropriate methods of imputation are used for missing 'Prognostic Factor' data; 7). Prognostic factor is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias.

Inclusion criteria: children with polygenic obesity ($BMI \geq 95$ th percentiles) 6-18 years old.

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

Setting. At the Children's Endocrinology Department of the Communal Non-profit Enterprise "Dnipro City Clinical Hospital No. 6" of the Dnipro City Council, 350 children of the Caucasian group aged 6-18 years with a diagnosis of obesity were examined. To verify the diagnosis, the classification of obesity recommended in clinical practice was used: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1732 of 24.09.2022 About the approval of Standards medical assistance "Obesity in children."

Non-drug treatment was prescribed to all obese children aged 6-18 years under a comprehensive interdisciplinary WMP during 6 months of observation. A 4 week standardized lifestyle modification program in the hospital (daily physical activity, calorie-restricted diet, and behavioral therapy). All children who participated in the observation received 25 consultation hours. Each lesson included theoretical and prac-



tical sections with didactic and experimental exercises for training content, including topics such as healthy eating (importance of breakfast, classification of foods, diversification of diet), managing eating at odd hours, physical activity (physical activity in daily life, planned exercise), hours in front of screens, misleading advertising, self-control, body image, communication, assertiveness and self-esteem. In addition, hands-on, one-hour interactive healthy cooking workshops led by nutritionists and a chef were conducted for parents and children [6].

The goal of the non-pharmacological intervention in children with obesity was a gradual weight loss to normal body weight at a rate of 4% per month from baseline BMI greater than the 95th percentile before treatment, or a weight loss of 0.45 kg/month for children in aged 6 to 11 years and 0.9 kg/month – for children aged 12 to 18 years.

The presence of various influences on predicting the effective outcome of the weight management program in the non-pharmacological treatment of obesity in children required its evaluation at the early diagnostic stage and during 6 months of observation by a combination of factors. to build a mathematical model for predicting the probability of an effective result of the weight management program in the treatment of obesity in children, 2 observation groups were formed.

- The first group (n=123) is represented by children with an effective WMP result.

- The second group (n=227) was formed by children in whom we received an ineffective WMP result.

The presence of abdominal obesity and two of the presented criteria were considered for inclusion in the MUO group: 1). Fasting glycemia ≥ 5.6 mmol/L [7]; 2). High-density lipoprotein (HDL) ≤ 1.03 mmol/L or less than 10th percentile of the age norm [8]; 3). TG ≥ 1.7 mmol/L or more than the 90th percentile of the age norm [9]; 4) Systolic blood pressure (SBP) above the 90th percentile for a given age, gender and height; 5). Diastolic blood pressure (DBP) above the 90th percentile for a given age, gender and height [10].

Anthropometric measurements

Anthropometric data were measured by a nurse in the admission department, the child was in underwear and without shoes. Height (m) was measured using Heightronic Digital Stadiometer® to the nearest 0.01 m. Weight (kg) was measured using Tefal Bodysignal body compo-

sition analyzer (France). Waist circumference (WC), hip circumference (HC) was measured using a standardized anthropometric tape, measuring the circumference at the midpoint between the top of the iliac crest and the lower part of the lateral rib cage to the nearest 0.01 m [11]. As recommended by the United States Preventive Services Task Force (USPSTF), we used BMI (Level of Evidence B) as an indicator of obesity. BMI can be easily calculated using a link on the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website: <https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html>. By abdominal obesity, we understood an increase in WC ≥ 90 th percentile according to the Criteria of the International Diabetes Federation (IDF) and the National Educational Program on Cholesterol (NCEP-ATP) [12].

Immunochemical examination

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

To study carbohydrate metabolism disorders, the level of basal glycemia and insulinemia was determined by immunochemical testing with electrochemiluminescent detection (ECLIA). Obese children were included in the main group with a glycemic level equal to or greater than 5.6 mmol/L and/or they had an increase in insulinemia > 90 th percentile according to the percentile curves recommended by the IDEFICS consortium for the European population according to age and gender of the child [13; 14].

To study lipid metabolism disorders, the level of high-density lipoproteins (HDL-C) and triglycerides (TG) was determined by the enzymatic-colorimetric method using kits from Roche Diagnostics (Switzerland) on the analyzer Cobas 6000. Obese children were included in the main group with HDL-C ≤ 1.03 mmol/L or less than 10th percentile of the age norm or an increase in ≥ 1.7 mmol/L or more than the 90th percentile of the age norm [8].

Leptin was determined using ELISA. Analyzer and test system: Tecan Sunrise, LDN (Germany). The reference value of leptin level for boys was 2-5.6 ng/ml, for girls - 3.7-11.1 ng/ml. Adiponectin was tested using ELISA. Analyzer and test system: Mediagnost GmbH (Germany). Interpretation of the results was carried out as follows: low cardiovascular risk - more than 10 $\mu\text{g/ml}$; moderate cardiovascular risk - 7-10 $\mu\text{g/ml}$; high cardiovascular risk - 4-7 $\mu\text{g/ml}$; very high cardiovascular risk - less than 4 $\mu\text{g/ml}$.



Bioimpedancemetry

The study of disorders of fat metabolism was carried out by the method of bioimpedancemetry on electronic floor scales “Tefal Bodysignal” (France), with the determination of bioelectrical impedance (Ohm) - the resistance of tissues during the passage of a safe electric current (50 kHz, 800 μ A) between the contact electrodes located in the places of contact with the child’s feet on the weighing platform. The calculation of body fat percentage or body fat mass index (FMI) was performed automatically with a resolution of 0.1%, according to the requirements of “Tefal Bodysignal”, with an evaluation of the results according to unified centile scales for children of a certain age [15,16].

Manometry

Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were measured using a digital oscillimetric device, Dinamap ProCare (GE Healthcare) [17].

Psychological methods

The level of physical activity and time spent in a sedentary lifestyle were determined using the short IPAQ questionnaire [18,19]. The intensity of physical activity was assessed in metabolic equivalent task [MET] hours/week.

In order to highlight the predominant modalities of taste preferences for the five most important categories (sweet, sour, umami, salty and bitter), a questionnaire was conducted using an adapted version of IDEFICS (Identification and prevention of Dietary and lifestyle-induced health Effects In Children and infants Study) *Food and Beverage Preference Questionnaire* (FBPQ) on a 5-point scale with calculation of the average value of the level of taste preferences and analysis of food diaries. The questionnaire consisted of 63 photographs of individual foods (e.g., banana, spinach), mixed foods (e.g., hot dog, kebab), sauces (e.g., jam, mayonnaise), and beverages (e.g., Coca-Cola, lemonade). The estimated time for filling out the questionnaire about taste preferences for food and drinks was 7 minutes. Each subject rated their own taste preferences for the corresponding food or drink on a 5-point Likert scale (represented as “emoticons”), where “1” meant “not at all liked” and “5” meant “extremely liked” [20].

Statistical analysis

Algorithms based on the Bayes theorem (theorem of the inverse probability of an event)

were used to build a prognostic model, and a sequential (sequential) Wald analysis was carried out by the method of processing 84 clinical and anamnestic parameters with the calculation of weighted prognostic coefficients. The informativeness of each of the prognostic coefficients was calculated according to the Kullback formula, with the calculation of weighted prognostic coefficients (PC) according to formula 1:

$$PC = 10 \times \lg P_1/P_2 \quad (1)$$

where PC is the diagnostic coefficient; P_1 is the relative frequency of the characteristic in the first verified state, expressed in fractions of a unit; P_2 is the relative frequency of the characteristic in the second verified state, expressed in fractions of a unit.

The relative risk criterion (RR) was calculated according to formula 2:

$$RR = P_1(1 - P_2)/P_2(1 - P_1) \quad (2).$$

The informativeness of each of the diagnostic coefficients was calculated according to Kullback’s formula according to formula 3:

$$I = \sum I_j \quad (3)$$

where I is the informativeness of the diagnostic coefficient.

I_j is the informativeness of the range (gradation) of the feature, according to formula 4:

$$I_j = 0,5 \times PC \times (P_1 - P_2) \quad (4).$$

Statistical processing of the research results was carried out using Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) and the STATISTICA 6.1 software product (StatSoftInc, No. AGAR909E415822FA) using parametric or non-parametric methods, depending on the compatibility of their distribution with the Gaussian curve using the Shapiro-Wilk test. Quantitative data are presented using indicators of variation statistics. Categorical variables are presented using frequencies and percentages. Only significant relationships ($p < 0.05$) were considered.

Results and discussion

Comparative characteristics of clinical parameters in children with obesity in observation groups during the implementation of the body weight management program is presented in table 1.



Table 1

Comparative characteristics of clinical parameters in children with obesity in observation groups at WMP

Parameter	Children with an effective outcome of WMP (n=123)	Children with an ineffective outcome (n=227)	P
Child's age, years	10.9±0.3	12.1±0.2	0.004
Share of boys in observation groups, %	46.0	50.0	0.05
Growth in percentiles before treatment	70.6 ±2.5	76.7 ±1.9	0.05
BMI in percentiles before treatment	96.9 ±0.2	97.7 ±0.1	0.002
Obesity rate relative to the 95th percentile before treatment	110.2 ±1.2	121.4±1.5	0.0000001
Waist circumference, WC (percentile) before treatment	86.1 ±1.3	94.1 ± 0.7	0.0000001
Obesity rate relative to 95th percentile after treatment	105.1 ±1.2	120.8±1.5	0.0000001
History of physical activity (over the past month) — high-intensity physical activity, minutes/day	105.6 ±4.4	42.3 ±2.9	0.0000001
Duration of outdoor walks, hours/day	3.5 ±0.1	2.1 ±0.1	0.0000001
Time spent watching TV, computer, phone, hours/day	3.0 ±0.2	5.2 ± 0.1	0.0000001
Daily consumption of fresh vegetables and fruits, %	62.0±1.1	22.0±0.9	0.001
Daily consumption of high-calorie foods	14.0±0.4	50.0±0.5	0.001
Average duration of meals, minutes	13±0.2	22± 0.1	0.05
SBP in percentiles before treatment	90.0 ±1.2	81.6±1.2	0.000002
DBP in percentiles before treatment	65.6±1.7	81.9±1.3	0.0000001
Relative body fat content, percentile	81.0±1.6	97.0±1.2	0.001

Note: WMP+ - presence of a positive result of non-drug treatment; WMP- - the presence of a negative result.

On the basis of the conducted sequential analysis and the selection of 13 factors with a statistically significant level ($p \leq 0.05$), a model was built for predicting the probability of an effective WMP result at the early diagnostic stage (at the initial outpatient visit to a general practitioner or pediatrician) in children with obesity.

Dietary predictors

In our study, a high relative risk of an effective WMP result was found with a positive dietary history characterized by daily consumption of fresh vegetables and fruits (RR=2.85; PC=4.6), while no effect of WMP was predicted by consumption of fresh vegetables and fruits less than 1 time per week (RR=0.5; PC= -6.1).

A negative dietary history of foods high in fat, salt, and sugar (HFSS), such as margarine, chips, fast food, sweets, sweet drinks, was assessed by the frequency of HFSS consumption per week, namely it is possible to expect a positive effect from WMP if the frequency of their use is less than once a week (RR=2.6; PC=4.2), while with daily use of HFSS the prediction of an effective effect is reduced (RR=0.9; PC= -5.7). The formed skill of extended meal time also increased the probability of an effective WMP result: with a fixed meal time of more than 20 minutes, the relative risk of a positive effect increased by 3.8 times (RR=3.8; PC=6.9), while a decrease in meal time of less than 20 minutes was characterized by the absence



expected effect of non-drug treatment (RR=1; PC=-4.5). According to the review by S. Boushey et al. [21] in relation to nutrition, evidence suggests that children's and adolescents' diets, which are lower in fruits, vegetables, whole grains, and low-fat dairy products, but higher in sugar, refined grains, fried potatoes, and processed meats, are associated with higher body fat indices, BMI in later adolescence, which coincided with the results of our study.

Balance of active and passive recreation

The anamnesis of the child's physical activity was assessed for the last month preceding the visit to the doctor. The effective effect of non-drug treatment was more often observed in children with aerobic type of high-intensity physical activity exceeding 120 minutes/day (RR=4.62; PC=6.6), while its duration was less than 120 minutes/day (RR=0.5; PC= -3.2). Also, total screen time using gadgets less than 180 minutes/day had a high relative risk of an effective outcome of non-pharmacological treatment (RR=3.78; PC=5.8) with a gradual decrease in the effect on the outcome when increasing the screen time using gadgets up to 360 minutes/day (RR=0.5 ; PC= -3.8) and more than 360 minutes/day (RR=0.5; PC= -9.7). Numerous studies have demonstrated the beneficial effects of physical activity, especially of moderate and vigorous intensity, on MUO, bone strength, physical fitness and mental health in children and adolescents [22; 23].

Thus, in the study conducted by J. Bangsbo et al. [22] the following results were obtained: physical activity, measured in MET-hours/week, ranged from 5.4 to 36.0 (median 6.0). Each MET hour per week was associated with a reduction in BMI and body weight of 0.13 kg/m² (95% CI 0.08–0.19) and 0.33 kg (95% CI 0.08–0.59) respectively. In our study, the average level of physical activity associated with an effective outcome of non-pharmacological treatment was 28 MET-hours/week. Unlike previous works to monitor trends in physical activity, study the relationship between physical activity and health indicators, and evaluate the effectiveness of measures that increase physical activity, we conducted an analysis of the balance between active and passive rest in 350 children, determining the contribution of each of these factors in the effectiveness of the treatment, evaluating the effectiveness of the treatment by reducing the BMI, which was expressed in percentiles according to the age and gender of the child.

Age predictors

The eating habits of obese children gradually deteriorate as they grow older and transition from childhood to adolescence, namely from a positive characteristic containing the organization of rational nutrition to a negative one. The data we obtained coincided with the results of other researchers [24]. The effective result of non-pharmacological treatment was observed more often in children aged 6-9 years (RR=1.88; PC=2.8), with a gradual decrease in adulthood, namely at the age of 10-13 years (RR=0.75; PC= -1.3) with the lowest probability the effective result of WMP was observed at the age of 14-18 years (RR=0.7; PC= -1.53).

Gender predictors

The effective result of WMP was registered more often in girls (RR=1.8; PC=0.5), while in boys the effectiveness of non-drug treatment was lower (RR=0.92; PC= -0.5). According to the study of K.D. Tambalis et al. [25], also in childhood, girls had healthier eating habits than boys; however, during adolescence, boys appear to reverse the data.

Peculiarities of physical development

The effective effect of non-pharmacological treatment was more often noted in children with physical development in the range from 4 to 69 percentiles (RR=1.81; PC=2.8) and decreased with the indicator of physical development over 70 percentiles and a tendency to tallness (RR=0.5; PC= -3). In the population-based LIFE Child cohort and the Leipzig Obesity Childhood Cohort (8,629 children, 37,493 measurements) recruited between 1999 and 2018 in Germany, E. Kempf et al. [26] compared growth and endocrine parameters between normal weight and obese children (0–20 years). Based on an independent German registry, CrescNet (12,703 children), it was also demonstrated that obese children were significantly taller than their normal-weight peers, with a maximum difference of 7.6 cm (height 1.4, standard deviation, or SDS) at ages 6–8 years. Already at birth, obese children were slightly taller, and then their growth rate increased to 1.2 cm/year. This growth spurt was unrelated to parental growth, but was accompanied by increased levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin, and leptin. During puberty, children with obesity showed a decrease in SDS growth.

Excess body weight

The effective result of non-pharmacological treatment was observed more often in children with BMI < 99 percentiles at the initial visit to the



doctor (RR=1.61; PC=2.1), while an increase in BMI \geq 99 percentiles at the initial visit to the doctor was characterized by a significant decrease in the effect of treatment (RR=0.9; PC= -0.7).

Excess body fat mass and type of its distribution

Among children with an effective WMP outcome, the relative amount of body fat did not exceed the 90th percentile (RR=2.1; PC=3.2), whereas among children with an ineffective WMP outcome, the relative amount of body fat exceeded the 90th percentile (RR= 1.61; PC = -9.3). Abdominal type of adipose tissue distribution in a child was associated with an ineffective outcome of WMP (RR=0.7; PC= -1.9), while the presence of a waist circumference indicator in a child less than the 90th percentile for age and sex was characterized by an effective prognosis (RR=5.2; PC= 7.2). Unlike previous studies [27] effectiveness of a childhood obesity treatment program that focused on weight

control and metabolic disorders, our work only included stratified anthropometric and metabolic measures expressed as percentiles.

Physiological parameters according to manometry data

The effective result of non-pharmacological treatment was observed more often in children with SBP in the range of 40-59 percentiles (RR=2.9; PC=4.6), with a gradual decrease in the positive effect at the SBP level in the range of 60-79 percentiles (RR=1; PC= 1.4) and the absence of an effect at a SBP level within the 80-99 percentiles (RR=0.5; PC= -3.6).

The effective result of non-pharmacological treatment was noted more often in children with a blood pressure index in the range of 40-59 percentiles (RR=2.12; PC=3.4), with a gradual decrease in the positive effect at a SBP level in the range of 60-79 percentiles (RR=2; PC=3.1) and the lack of effect at the SBP level within the 80-99 percentiles (RR=0.5; PC= -3.6), Table 2.

Table 2

WMP effective outcome prediction model

Parameter	Gradation	PC	I	Rank
History of physical activity (over the last month) — physical activity of high intensity, minutes/day	\leq 120	-3.2	2.00	3
	\geq 240	+6.6		
Abdominal type of obesity according to WC, percentiles	<90	+7.2	1.00	5
	\geq 90	-1.9		
Positive food history is the frequency of weekly consumption of fresh vegetables and fruits	Daily	+4.6	1.90	4
	Less than once a week	-6.1		
Negative food history according to the HFSS is the frequency of consumption of high-calorie foods per week	Daily	-5.7	0.64	10
	Less than once a week	+4.2		
Average duration of meals, minutes	<10	-4.5	0.62	11
	10 - 20	+0.6		
	>20	+6.9		
Time spent watching TV, computer, phone, minutes/day	<180	+5.8	2.50	2
	180-360	-3.8		
	>360	-9.7		
Child's age, years	6-9	+2,8	3.00	1
	10-13	-1.3		
	14-18	-1.5		
BMI, percentiles	<99	+2.1	0.80	8
	\geq 99	-0.7		
Child's height, percentiles	4-69	+2.8	0.70	9
	>70	-3		



Table 2

Sex	Women'	+0.5	0.50	13
	Male	-0.5		
SBP in percentiles	40-59	+4.6	0.60	12
	60-79	+1.4		
	80-99	-3.6		
DBP in percentiles	40-59	+3.4	0.90	7
	60-79	+3.1		
	80-99	-3.6		
FMI in percentiles	<90	+3.2	0.95	6
	≥90	-9.3		

The selection of diagnostic thresholds (sums of diagnostic coefficients) that make it possible to predict the appearance of pathology is carried out using errors of the 1st and 2nd type, and in order to achieve a 95% probability of an error-free forecast, they focus on the range $\sum PC \geq 13.0$ – the presence of an effective WMP result is predicted, or $\sum PC \leq -13.0$ – прогнозується відсутність ефективного результату WMP. Accordingly, to achieve a 99% probability of an error-free forecast, focus on the range $\sum PC \geq 20.0$ and $\sum PC \leq -20.0$, respectively. If the amount was in the range between the defined diagnostic thresholds, it is concluded that the available information is insufficient to make a decision with a given level of errors.

You can use the developed prediction table according to the above principle of operation, which is considered a classic approach.

To demonstrate the use of the model for predicting metabolically unhealthy obesity, here is a clinical case:

The parents of a girl, Maria K., 6 years and 7 months old, turned to a pediatrician with complaints about the child's excess body weight.

During the subjective examination of the girl Maria K., 6 years and 7 months old, whose parents contacted her about the child's excess body weight against the background of regular swimming training at the «Olympic Reserve School» (seven times a week for more than 240 minutes/day). The viewing time of only educational TV programs under the control of parents is no more than 120 minutes/day. When analyzing the food diary and the FBPQ questionnaire, it was found that the girl daily consumes fresh vegetables and fruits and toast with margarine, the average duration of meals is 22 minutes. During an objective examination of the child, it was found that the body weight is 42.1 kg, height - 1.34 m (95th percentile), BMI = 23.39 (98th percentile, or obesity level 113% over the 95th percentile), WC – 0.61 m (95th percentile), BMI – 19 kg (85th percentile), SBP – 90 mm Hg. Art. (45th percentile), DBP - 60 mm Hg. Art. (50th percentile).

The model for forecasting the effective result for this child is presented in Table 3.

Table 3

A model for forecasting the effective result of the WMP

Parameter	Gradation	PC	Indicators	Score in points
History of physical activity (over the last month) — physical activity of high intensity, minutes/day	≤120	-3.2	240	+6.6
	≥240	+6.6		
Abdominal type of obesity according to WC, percentiles	<90	+7.2	95	-1.9
	≥90	-1.9		
Positive food history is the frequency of weekly consumption of fresh vegetables and fruits	Daily	+4.6	Daily	+4.6
	Less than once a week	-6.1		



Table 3

Negative food history according to the HFSS is the frequency of consumption of high-calorie foods per week	Daily	-5.7	Daily	-5.7
	Less than once a week	+4.2		
Average duration of meals, minutes	<10	-4.5	22	+6.9
	10-20	+0.6		
	>20	+6.9		
Time spent watching TV, computer, phone, minutes/day	<180	+5.8	120	+5.8
	180-360	-3.8		
	>360	-9.7		
Child's age, years	6-9	+2,8	6 years and 7 months	+2,8
	10-13	-1.3		
	14-18	-1.5		
BMI, percentiles	<99	+2.1	98	+2.1
	≥99	-0,7		
Child's height, percentiles	4-69	+2.8	95	-3
	>70	-3		
Sex	Women's	+0.5	Women's	+0.5
	Male	-0.5		
SBP in percentiles	40-59	+4.6	45	+4.6
	60-79	+1.4		
	80-99	-3.6		
DBP in percentiles	40-59	+3.4	60	+3.1
	60-79	+3.1		
	80-99	-3.6		
FMI in percentiles	<90	+3.2	85	+3.2
	≥90	-9.3		
Result	ΣPC=29.6 The probability of an effective WMP result is very high			

Having chosen diagnostically significant indicators for the girl Maria K., 6 years and 7 months old (Table 3), we obtained a total diagnostic value of 28.39 points, which corresponds to a very high probability of an effective result of non-drug treatment of obesity.

During further laboratory screening of metabolic disorders, which was prescribed by an endocrinologist, the following clinical and statistical parameters associated with a favorable outcome of treatment were determined for the girl: basal glycemia 4.18 mmol/l (I=0.95; RR=1.2; PC=0.6); basal insulin 12.63 μU/ml (I=0.5; RR=1; PC=0.6); HOMA index 2.35 (I=0.5; RR=3.22; PC=5.1); leptin 6.68 ng/ml (I=0.95; RR=2.06; PC=3.14); adiponectin 14 μg/ml

(I=2.25; RR=4.02; PC=6); HDL-C 1.28 mmol/l (30th percentile), I=1.2; RR=1.8; PC=2.6; TG 0.56 mmol/l (60th percentile) with I=0.52; RR=2 and PC=2.91.

The presence of an effective result of non-pharmacological treatment of obesity was confirmed by a decrease in BMI by 5% already after 1 month of follow-up (I=2.6; RR=2.73; PC=4.4) with the transition to the category of children with excess body weight and the absence of metabolic disorders during secondary laboratory screening according to such indicators of metabolically unhealthy obesity as fasting hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia gave us the opportunity to determine the girl's metabolically healthy obesity (I=2; RR=3.34;



PC=5.9) and obtain an effective result of non-drug treatment after 6 months of observation and the final loss of excess weight body mass of 13% with transition to the category of children with physiological body weight.

The performance indicators of the mathematical forecasting model proposed by us, when used with the involvement of 350 patients, were: negative result prediction test - 88.1%. The share of correct prediction of the patient's actual belonging to one or another group (has an effective prognosis of non-drug treatment or not) was 87.9%, which indicates a high agreement between the real distribution of observations based on the presence of an effective WMP result and the distribution based on the predictive model.

Conclusions

The effectiveness of the outcome of the treatment of children with metabolically healthy obesity at the outpatient stage according to our proposed prediction model is highly related to non-pharmacological methods: 1) physical activity of medium intensity according to the aerobic type (more than 240 minutes/day or 28 MET hours/week) and 2) adherence to the diet. One of the conditions for the high efficiency of non-drug treatment of children is the presence of

metabolically healthy obesity. Factors that reduce the effectiveness of treatment are children's daily consumption of excessive amounts of sugar, unsaturated fats, dietary salt and processed food products, which lead to the redistribution of adipose tissue and the development of abdominal obesity. It should be noted that as children grow older, especially during the transition period between childhood and adolescence, the negative contribution of disordered eating patterns increases.

To prevent repeated weight gain in children with a genetic predisposition to obesity without metabolic disorders, only non-pharmacological methods of treatment, such as dosed physical activity and rational nutrition, are recommended. At the same time, it is necessary to consider the expediency of prescribing pharmacotherapy in children with obesity, which is accompanied by metabolic disorders.

Funding: The work is a fragment of the research work of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the DSMU "Precise approaches to the diagnosis and treatment of somatic and endocrine diseases in children", state registration number 0123U105100.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Abaturov A, Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2021; 64(3): 158-164. doi: 10.14712/18059694.2021.27.
2. Heitkamp M, Siegrist M, Molnos S, et al. Obesity Genes and Weight Loss During Lifestyle Intervention in Children With Obesity. *JAMA Pediatr*. 2021 Jan 1;175(1):e205142. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5142.
3. Alexandrou C, Henriksson H, Henström M, et al. Effectiveness of a Smartphone App (MINISTOP 2.0) integrated in primary child health care to promote healthy diet and physical activity behaviors and prevent obesity in preschool-aged children: randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2023 Feb 21;20(1):22. doi: 10.1186/s12966-023-01405-5.
4. Abaturov A, Stepanov Yu, Nikulina A. Treatment of lactase deficiency in children's obesity with genotype C/C 13910 of lactase gene. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 1 (72): 17-21.
5. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):51-58. doi: 10.7326/M18-1376.
6. Zanini B, Benini F, Marullo M, et al. Mediterranean-Oriented Dietary Intervention Is Effective to Reduce Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from an Italian Clinical Trial. *Int J Clin Pract*. 2024 Jan 25;2024:8861126. doi: 10.1155/2024/8861126.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* Jan 2019, 42 (Suppl. 1): 13-28; doi: 10.2337/dc19-S002.
8. Elkins C, Fruh Sh, Jones L, et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019; 33(4):494-504. doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.02.009.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.



10. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
11. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006 Apr; 450:76-85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
12. Weihe P, Weihsrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019 Dec;8(4):472-479. doi: 10.1007/s13679-019-00357-x.
13. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):83-96. doi: 10.2337/dc22-S006;
14. Peplies J, Börnhorst C, Günther K, et al. IDEFICS consortium. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016 Sep 2;13(1): 97. doi: 10.1186/s12966-016-0424-4.
15. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Apr. N 30 (4):598-602. doi: 10.1038/sj.ijo.0803232.
16. Hurtado B, Colina E, Gonzalez-Correa CH. Concordance between dual indirect methods for assessing fat percentage. *J Electr Bioimpedance*. 2024 Apr 4;15(1):26-32. doi: 10.2478/joeb-2024-0004.
17. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
18. Yu H, Zhu T, Tian J, et al. Physical activity and self-efficacy in college students: the mediating role of grit and the moderating role of gender. *Peer J*. 2024 May 24;12:e17422. doi: 10.7717/peerj.17422.
19. Stoner L, Beets MW, Brazendale K, et al. Exercise Dose and Weight Loss in Adolescents with Overweight-Obesity: A Meta-Regression. *Sports Med*. 2019 Jan;49(1):83-94. doi: 10.1007/s40279-018-01040-2.
20. Jilani HS, Intemann T, Bogl LH et al.; I.Family consortium. Familial aggregation and socio-demographic correlates of taste preferences in European children. *BMC Nutr*. 2017 Dec 6;3:87. doi: 10.1186/s40795-017-0206-7.
21. Boushey C, Ard J, Bazzano L, et al. Dietary Patterns and Growth, Size, Body Composition, and/or Risk of Overweight or Obesity: A Systematic Review [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Jul. doi: 10.52570/NESR.DGAC2020.SR0101.
22. Bangsbo J, Krstrup P, Duda J, et al. The Copenhagen Consensus Conference 2016: children, youth, and physical activity in schools and during leisure time. *Br J Sports Med*. 2016 Oct;50(19):1177-8. doi: 10.1136/bjsports-2016-096325.
23. Gooley M, Skouteris H, Betts J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention of childhood obesity: A systematic review of quality and content. *Obes Rev*. 2022 Oct;23(10):e13492. doi: 10.1111/obr.13492.
24. Dietary 2020 Guidelines Advisory Committee, Dietary Patterns Subcommittee. Dietary Patterns and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Jul 15. PMID: 35294140.
25. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS. Dietary habits among 177,091 Greek schoolchildren by age, sex, weight status, region, and living area. A cross-sectional study. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2024 doi.org/10.1016/j.hjc.2024.04.004.
26. Kempf E, Vogel M, Vogel T, et al. Dynamic alterations in linear growth and endocrine parameters in children with obesity and height reference values. *EclinicalMedicine*. 2021 Jun 23;37:100977. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100977.
27. Zuluaga NA, Osorno A, Lozano A, et al. Clinical and metabolic effect of a multidisciplinary intervention through a comprehensive care program for children and adolescents with obesity. *Biomedica*. 2020 Mar 1;40(1):166-184. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.4593.



УДК 616.34-002.4:613.2]-07-037-053.32

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).33-40](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).33-40)

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ХАРЧОВОЇ ІНТОЛЕРАНТНОСТІ/ПІЗЬОГО НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ В ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Абатуров О. Є.¹, Товарницька А. О.²

¹Дніпровський державний медичний університет;

²ТОВ «Європейський медичний університет», м. Дніпро

Резюме. Вступ. Некротизуючий ентероколіт (НЕК) – одна з найчастіших загрозливих патологій шлунково-кишкового тракту серед новонароджених немовлят. Неспецифічність клінічних проявів та брак неінвазивних прогностично цінних методів лабораторної діагностики сприяє гіпердіагностиці та/або невчасному встановленню діагнозу НЕК в передчасно народжених дітей. Фактори транскрипції T-bet та FOXP3 – прямі внутрішньоклітинні трансдуктори запальної та протизапальної реакції в імунocyтах, що можуть бути використані для ранньої діагностики розвитку запалення кишечника.

Мета дослідження: на основі визначення рівня фактору транскрипції FOXP3 та T-bet розробити прогностичну модель ранньої діагностики харчової інтолерантності (ХІ)/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи. Нами обстежено 62 новонароджених, які лікувалися в неонатальних відділеннях. Із них 32 дитини перебували виключно на грудному вигодовуванні (ГВ), 30 – на штучному вигодовуванні (ШВ). Серед обстежених новонароджених 12 мали клінічні прояви ХІ/ НЕК. Усім дітям проведено визначення рівня експресії факторів транскрипції T-bet, FOXP3 імунocyтів зіскрібку букальної слизової оболонки. За допомогою параметричних і непараметричних статистичних методів, алгоритму Вальда, визначення відносного ризику (ВК), діагностичних коефіцієнтів (ДК) виділені найінформативніші клініко-анамнестичні та лабораторні фактори розвитку ХІ/пізнього НЕК. Діагностично достовірні порогові значення показників знаходили за допомогою ROC-аналізу.

Результати досліджень. Значущими прогностично несприятливими факторами розвитку ХІ, пізнього НЕК визначено: рівень експресії T-bet >1,76 ум.од., FOXP3 <0,07 ум.од., штучне вигодовування, маса при народженні ≤1490 г, необхідність проведення неінвазивної штучної вентиляції легень, зокрема СРАР-терапії протягом перших 2 годин після народження, тривалість часткового парентерального харчування та інфузійної підтримки >8 днів, оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині ≤6, початок ентерального годування на другий день життя і пізніше. При значеннях T-bet >1,76 ум. од. ризик розвитку ХІ/пізнього НЕК майже підвищується в 2 рази (ВР=1,91, ДК=2,8, p=0,006), при значенні FOXP3 <0,07 ум. од. – в 5,3 рази (ВР=5,33; ДК=7,3; p<0,001). Представлена математична модель прогнозування ХІ/пізнього НЕК.

Висновки. Висока прогностична цінність моделі, неінвазивність методів і простота забору матеріалу дозволяють рекомендувати її в практичній діяльності неонатальних відділень.

Ключові слова: НЕК, прогнозування, модель, T-bet, FOXP3.

Prediction of food intolerance/late necrotizing enterocolitis development in premature infants

Abaturov O.Ye., Tovarnytska A.O.

Abstract. Introduction. Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most frequent life-threatening gastrointestinal tract pathologies among newborn babies. The non-specificity of clinical manifestations and the lack of non-invasive prognostic valuable methods of laboratory diagnostics contribute to overdiagnosis and/or untimely-established diagnosis of NEC in prematurely born children. Transcription factors T-bet and FOXP3 are direct intracellular signal transducers of the inflammatory and anti-inflammatory response in immunocytes, which can be used for early diagnosis of the development of intestinal inflammation.

The purpose of the study: was to develop a prognostic model for the early diagnosis of food intolerance (FI)/late NEC in premature children based on the determination of the level of the transcription factor FOXP3 and T-bet.

Materials and methods. We have examined 62 newborns who underwent the treatment in the neonatal units. 32 newborns were exclusively breast-fed, and 30 children received formula. 12 of the examined neonates had clinical manifestations of FI/NEC. All children were determined to express the level of transcription factors T-bet,



and FOXP3 of immunocytes from scrapings of the buccal mucosa. The most informative clinical anamnestic and laboratory factors of the development of XI/late NEC were selected with the help of parametric and non-parametric statistical methods, the Wald algorithm, determination of relative risk (RR), and diagnostic coefficients (DC). We determined the diagnostically reliable values of indicators using ROC analysis.

Results. Significant prognostic unfavorable factors for the development of FI/late NEC are defined as T-bet expression levels >1.76 units., FOXP3 expression levels <0.07 con. un.; artificial feeding, birth weight ≤ 1490 g; the need for non-invasive artificial lung ventilation, incl., and CPAP therapy within the first 2 hours after birth; duration of partial parenteral nutrition and infusion support >8 days; the Apgar score at the first minute ≤ 6 , the start of enteral feeding on the second day of life and later. The risk of FI/late NEC development increases almost 2 times (RR=1.91, DC=2.8, $p=0.006$) with T-bet values >1.76 units, and 5 times with FOXP3 values <0.07 con. unit. (RR=5.33; DC=7.3; $p<0.001$). Consequently, we presented a mathematical model for FI/late NEC predictio.

Conclusions. The high prognostic value of the model, the non-invasiveness of the methods, and the simplicity of the material collection make it possible to recommend it in the practice of neonatal departments.

Key words: NEC, prognosis, model, T-bet, FOXP3.

Вступ

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) – одна з найчастіших загрозливих патологій шлунково-кишкового тракту серед новонароджених немовлят [1]. Розповсюдженість патології варіює і становить 0,3–2,4 випадку на 1000 живонароджених немовлят. Близько 70% усіх випадків фіксують серед передчасно народжених новонароджених. Симптоми НЕК неспецифічні, варіабельні, важкі для розпізнавання [2]. Клінічна картина може маніфестувати повільно і підступно, починатися із харчової інтолерантності (XI) із наступним блискавичним розвитком до фульмінантного НЕК із характерними симптомами інтестинального пневматозу та/або газу в порталній вені [3]. Літературні дані свідчать про 23,5-відсоткову смертність серед дітей із стадією НЕК II А. Найвища смертність спостерігається серед немовлят із масою тіла при народженні до 1000 г, які вимагали оперативного лікування [4]. Більшість випадків НЕК припадають на 7–23 добу життя, так званій «пізній НЕК» [5, 6]. Розвиток «пізнього» НЕК асоціюють із цілою низкою факторів ризику перебування в стаціонарі, зокрема порушенням харчування, дисбалансом мікрофлори кишечника, тривалою ентеральною паузою та приєднанням «пізньої» інфекції [5, 7]. Неспецифічність клінічних проявів та брак неінвазивних прогностично цінних методів лабораторної діагностики сприяє гіпердіагностиці та/або невчасному встановленню діагнозу пізнього НЕК у передчасно народжених дітей [8, 9, 10].

Фактори транскрипції T-bet та FOXP3 – прямі внутрішньоклітинні трансдуктори запальної та протизапальної реакції в імунocyтах [11, 12]. T-bet сприяє диференціюванню Th1-клітин, регулює продукцію прозапального цитокіна IL-1 α , хемокіна CCL3 (MIP-1 α) дендрит-

ними клітинами, потенціює цитотоксичну активність натураних кілерів та вивільнення ними IFN γ [13, 14, 11]. Активна T-bet-експресія на поверхні Treg-клітин супроводжує Th1-імунну відповідь навіть на ранніх стадіях запалення кишечника [15]. FOXP3 – важливий фактор імунної толерантності, що перешкоджає розвитку надмірних запальних реакцій проти харчових антигенів та коменсальних бактерій у кишечнику [16]. FOXP3 опосередковано блокує вивільнення прозапальних цитокінів IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α [17, 18, 19, 20, 21]. Результати попередніх досліджень свідчать про зниження кількості FOXP3 T-клітин у тканині кишечника при доведеному НЕК [22]. Зниження рівня FOXP3 у T-reg клітинах асоціюється з тривалішою запальною відповіддю [23].

На сьогодні немає запропонованих моделей на основі визначення рівня експресії FOXP3 та T-bet для ранньої діагностики запалення кишечника у дітей.

Мета дослідження

На основі визначення рівня фактора транскрипції FOXP3 та T-bet розробити прогностичну модель ранньої діагностики XI/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324) кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. Дослідження проведено згідно з сучасними науковими стандартами, передбачено заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнту, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гель-



сінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Загальної декларації про біоетику та права людини ЮНЕСКО, відповідних законодавчих актів України (Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Дослідження проводили на базі відділення для постінтенсивного догляду та виходження новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР та відділенні для недоношених новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» Дніпровської міської ради за 2021 – 2022 роки.

Для досягнення поставленої мети залучено 62 дитини.

Критеріями включення були: виключно грудне або виключно штучне вигодовування дітей, перебування на стаціонарному лікуванні в неонатальному відділенні, вік на момент обстеження до 28 дня; наявність інформованої згоди з боку їхніх батьків чи опікунів.

Критерії виключення: клінічно важкий та нестабільний стан новонароджених (сепсис, шок); вроджені вади розвитку; змішане харчування або зміна харчування в анамнезі; вік немовляти старше 28 дня; наявність запальних захворювань матері, що потребували медикаментозного втручання на момент дослідження; наявність ознак запалення слизової оболонки ротової порожнини, носо- і ротоглотки немовлят.

Нами було відібрано 2 групи дітей:

- перша група – 32 дитини, котрі народилися передчасно і мали виключно грудне вигодовування, та відповідно їхні 32 матері (ГВ);
- друга група – 30 дітей, котрі народилися передчасно і годувалися виключно адаптованими сумішами (ШВ).

Серед новонароджених груп обстеження спостерігали:

- 12 дітей із клінічними проявами XI/ пізнього НЕК;
- 50 дітей без клінічних ознак патології ШКТ.

Причиною початку ШВ у всіх випадках була гіпогалактія матері; важкий стан матері після пологів; резус-конфлікт; прийом матер'ю медикаментів, при якому грудне вигодовування було протипоказане; психічні за-

хворювання матері; відмова від грудного вигодовування.

Молекулярно-генетичні методи дослідження включали визначення експресії генів фактора транскрипції FOXP3 та T-bet у зіскрібку букальної слизової оболонки новонароджених методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Забір епітелію для дослідження проводився на 8 (6; 11) добу життя. Процедуру забору проводили через 2–3 години після останнього годування дитини.

Для статистичного аналізу розраховано нормалізовані рівні експресії FOXP3 та T-bet слизових оболонок немовлят першої та другої груп дослідження щодо групи контролю, де рівень експресії визначених факторів прийнято за 1.

Молекулярно-генетичні методи дослідження проведено в сертифікованій лабораторії «PCR lab Interdepartmental Training and Research Laboratory (ITRL)» of Ternopil National Medical University. Head of Laboratory Alexandr Kamyshny, PhD, MD, Professor Department of Microbiology, Virology and Immunology Ternopil National Medical University.

Для визначення вагомих клініко-лабораторних прогностичних факторів вірогідності розвитку XI/НЕК було проведено статистичне порівняння частот (за допомогою критерію згоди Пірсона (χ^2), точного критерію Фішера при значеннях, близьких до 0 або 100), визначення кореляційних зв'язків (коефіцієнт кореляції Спірмена (r)), послідовний (секвенційний) аналіз Вальда. Розрахунок проводився на основі показника відносного ризику (ВР) та діагностичного коефіцієнту (ДК). Інформативність критичних значень фактора оцінювали за коефіцієнтом Кульбака (I). Рівень статистичної значущості при перевірці усіх гіпотез приймався за $p < 0,05$.

Значення розділяючого порогу (точку відсікання) при найкращій діагностичній цінності тесту знаходили за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic). Кількісну інтерпретацію ROC-аналізу відображали за допомогою показника AUC (Area Under Curve, площі під кривою) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Гранично допустимим вважали значення AUC більше 0,5, що відповідало допустимій якості моделі. Точки відсікання знаходили за допомогою індексу Юдена (J). Також були розраховані статистичні показники діагностичної цінності запропо-



нованих тестів: чутливість (Se) та специфічність (Sp).

Результати досліджень

1. Формування окремих монофакторних моделей.

Визначення прогностичної значущості досліджуваних параметрів дозволило виділити найбільш інформативні клініко-анамнестичні та лабораторні фактори ризику розвитку пізнього XI/НЕК у передчасно народжених дітей. У рамках проведеного дослідження найбільше статистичне значення мали: рівень експресії T-bet, FOXP3 у новонароджених, тип вигодовування (штучне чи грудне), маса при народженні, необхідність проведення неінвазивної штучної вентиляції легень, зокрема СРАР-терапії протягом перших 2 годин після народження, тривалість

часткового парентерального харчування та інфузійної підтримки, оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині, початок ентерального годування.

Рівень експресії T-bet. За результатами ROC-аналізу було встановлено найбільш інформативне діагностичне значення рівня експресії T-bet, що становило 1,76 ум. од. При прогнозуванні розвитку XI/пізнього НЕК новизначення данного фактора має високу чутливість (Se=91,7%), проте помірну специфічність (Sp=52,1%). Значення AUC при $p < 0,05$ відповідало 0,641 (0,506–0,760) (рис. 1). За результатами нашого дослідження, зростання показника T-bet вище 1,76 ум.од. підвищувало відносний ризик розвитку XI/пізнього НЕК майже в 2 рази (BP=1,91, ДК=2,8, $p=0,006$), що також корелювало з підвищенням числа пацієнтів із XI/НЕК: $r=0,353$; $p=0,006$.

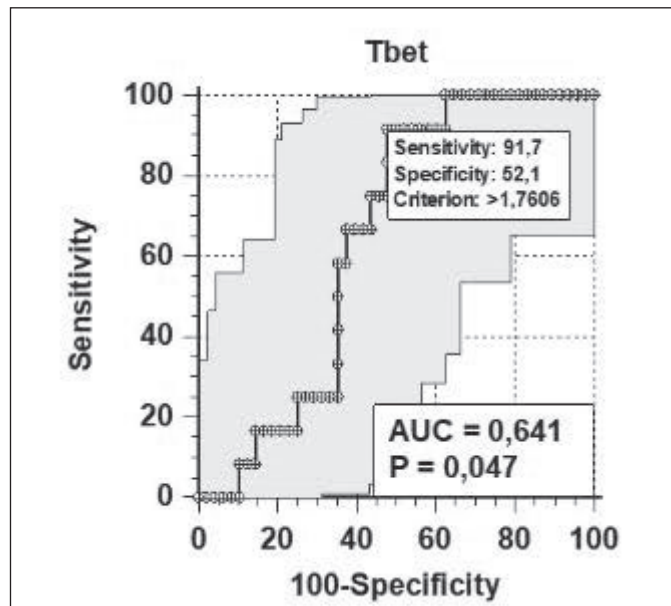


Рис. 1. Дані ROC-аналізу щодо визначення прогностичної цінності рівня експресії T-bet для розвитку харчової інтолерантності/пізнього некротизуючого ентероколіту в передчасно народжених дітей.

Рівень експресії FOXP3. Точкою відсічення для рівня експресії FOXP3, нижче якої суттєво підвищувалася вірогідність розвитку XI/пізнього НЕК у немовлят, став показник $\leq 0,07$ ум. од. При цьому значення AUC становило 0,686 (0,553–0,799) $p < 0,05$ (рис. 2). Дана модель характеризується високою специ-

фічністю (Sp=87,5%), проте помірною чутливістю (Se=66,7%). Значення показника FOXP3 $\leq 0,07$ ум. од. було пов'язане зі збільшенням кількості випадків XI/пізнього НЕК у новонароджених $r=0,512$, $p < 0,001$. Відносний ризик розвитку цієї патології зростав у 5,3 рази (BP=5,33; ДК=7,3; $p < 0,001$).

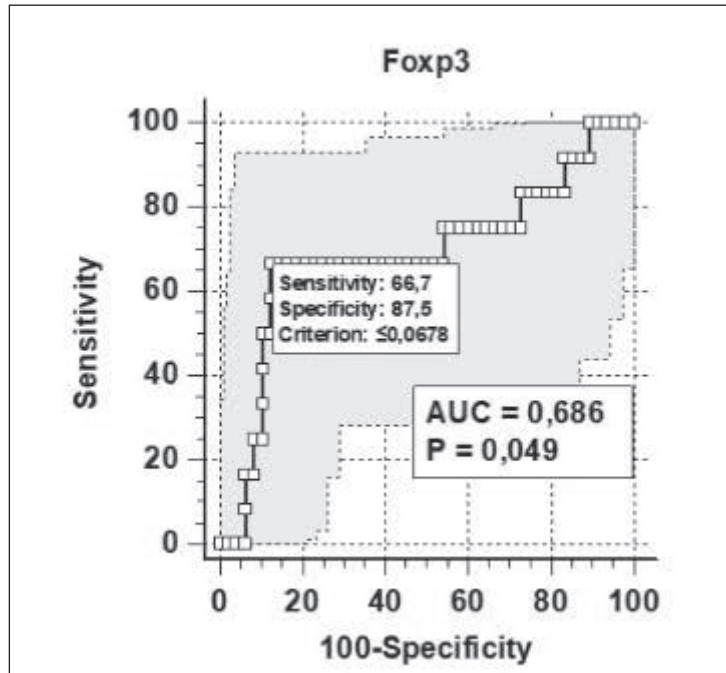


Рис. 2. Дані ROC-аналізу щодо визначення прогностичної цінності рівня експресії FOXP3 для розвитку харчової інтолерантності/пізнього некротизуючого ентероколіту в передчасно народжених дітей.

Маса тіла при народженні. Визначене нами порогове значення маси тіла при народженні становило ≤ 1490 г, що збігається з результатами раніше проведених досліджень. Йому відповідає площа $AUC=0,668$ ($0,537-0,783$); $p=0,050$. Оцінка лише за даним критерієм має відносну високу специфічність ($Sp=82\%$), але характеризується низькою чутливістю ($Se=50,0\%$). Проведений аналіз вказує на збільшення відносного ризику розвитку XI/пізнього НЕК у 2,8 разу при дуже малій масі тіла при народженні ($BP=2,78$; $DK=4,4$; $p=0,02$).

Результати нашого дослідження підтверджують суттєве значення результатів **оцінки за шкалою Апгар (ОША) на першій хвилині життя** при прогнозуванні розвитку XI/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей. Ризик підвищується при ОША ≤ 6 балів. При цьому $AUC=0,679$ ($0,548-0,792$) при $p=0,016$. Даному показнику притаманна висока чутливість ($Se=91,7\%$), але низька специфічність ($Sp=40,0\%$). Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між зниженням показника ОША нижче 6 на першій хвилині життя і розвитком XI/пізнього НЕК: $r=0,264$, $p=0,037$. Таким чином, при помірній асфіксії при народженні відносний ризик розвитку XI/пізнього НЕК зростав у 1,5 разу ($BP=1,53$; $DK=1,84$; $p=0,037$).

Розвитку даного патологічного стану також достовірно сприяла необхідність про-

ведення **неінвазивної штучної вентиляції легень** (у тому числі CPAP-терапії) протягом перших 2 годин після народження ($AUC=0,687$ ($0,556-0,799$); $p=0,005$). Чутливість даної моделі відповідає 83,3%, проте специфічність є низькою – 54,0%. Проведення нШВЛ/CPAP протягом 2 годин після народження асоціювалось з підвищенням ймовірності розвитку XI/пізнього НЕК в 1,8 разу ($BP=1,81$; $DK=2,6$; $p=0,02$).

Виявлено значний вплив часу та способу вигодовування на розвиток патології ШКТ. У нашому дослідженні частота випадків XI/пізнього НЕК підвищувалася серед дітей, які перебували на **штучному вигодовуванні** ($AUC=0,665$ ($0,534-0,780$); $p=0,026$, $Se=75,0\%$, $Sp=58,0\%$). Спостерігалось 1,8-разове підвищення BP у дітей, які отримували суміш ($BP=1,79$; $DK=2,5$; $p=0,04$).

Відтермінування початку ентерального годування (в тому числі і трофічного вигодовування) пізніше 2 доби життя і довшо достовірно асоціювалось із суттєвим підвищенням частоти випадків XI/пізнього НЕК ($r=0,736$; $p<0,001$). Визначено високі показники чутливості та специфічності діагностики для даного критерію – 75,0% та 96,0% відповідно. BP за такої умови зростав більше ніж у 18 разів ($BP=18,75$; $DK=12,7$; $p<0,001$).



Встановлено, що значущим фактором ризику виступає тривала необхідність у **частковому парентеральному харчуванні та інфузійній підтримці** після народження. Дані ROC-аналізу вказують на достовірне підвищення ризику при проведенні інфузійної терапії понад 8 днів (AUC=0,725 (0,575–0,845), $p=0,013$). Даний критерій має високі показники прогностичної цінності (Se=72,7 % та Sp=72,2 %). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між тривалою інфузійною терапією та

розвитком ХІ/ пізнього НЕК: $r=0,392$; $p=0,007$. Таким чином, при необхідності проведення інфузійної терапії понад 8 днів ВР підвищувався в 2,6 рази (ВР=2,62; ДК=4,2; $p=0,007$).

2. Формування багатфакторної прогностичної моделі.

З урахування вищенаведених інформативних клініко-анамнестичних і лабораторних показників розроблено таблицю прогнозування розвитку ХІ/пізнього НЕК у передчасно народжених дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Прогностична модель ХІ/пізнього НЕК у передчасно народжених немовлят

Ознака	Критичне значення	Діагностичний коефіцієнт (ДК)	Коефіцієнт Кульбака (I)*
Початок ентерального харчування (дні)	>2	12,7	6,59
	≤2	-5,8	
Рівень експресії FOXP3 (ум.од.)	<0,07	7,3	3,10
	≥0,07	-4,2	
Рівень експресії T-bet (ум.од.)	>1,76	2,8	2,36
	≤1,76	-7,9	
Тривалість часткового парентерального харчування та інфузійної терапії (дні)	>8	4,2	1,89
	≤8	-4,2	
Проведення нШВЛ (в т.ч. СРАР) після народження	так	2,6	1,44
	ні	-5,1	
Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя	≤6	1,8	1,37
	>6	-6,8	
Маса при народженні (г)	≤1490	4,4	1,05
	>1490	-2,1	
Штучне вигодовування	так	2,5	1,02
	ні	-3,7	

*Примітка: нШВЛ – неінвазивної штучної вентиляції легень, СРАР – терапія постійним позитивним тиском кисню; * – показники упорядковані (ранжовані) за значенням коефіцієнта Кульбака для позитивного ДК.*

Модель побудована на основі ДК, що були визначені за допомогою алгоритму Вальда. Ймовірність розвитку ХІ/НЕК оцінюють за допомогою алгебраїчної сумачії ДК до моменту досягнення діагностично значущого порогу. При значенні суми ДК 6 балів ймовір-

ність розвитку ХІ/пізнього НЕК становить 80%, при 9,5 бала – 90 %, при 13 бала – 95 % (табл. 2). Усім варіантам притаманні високі показники прогностичної цінності: специфічність (96,0–98,0 %), чутливість (83,3%).

Таблиця 2

Інтерпретація результатів підрахунку за прогностичною моделлю XI/пізнього НЕК у передчасно народжених немовлят

Показники моделі	Вірогідність розвитку XI/пізнього НЕК		
	80%	90%	95%
Кількість балів ДК	6	9,5	13
Чутливість, %	83,3	83,3	83,3
Специфічність, %	96,0	96,0	98,0
Хибно негативний результат, %	16,7	16,7	16,7
Хибно позитивний результат, %	4,0	4,0	2,0
Точність прогнозу, %	93,5	93,5	95,2
Прогностична цінність позитивного результату, %	83,3	83,3	90,9
Прогностична цінність негативного результату, %	96,0	96,0	96,1

Висновки

1. Найбільш прогностично інформативними клініко-анамнестичними факторами, що сприяють розвитку XI/ пізнього НЕК у передчасно народжених дітей, є: відтермінування початку ентерального вигодовування, тривала необхідність в інфузійній підтримці, необхідність проведення нШВЛ (у т. ч. СРАР), помірна та важка асфіксія при народженні, мала маса тіла при народженні, штучне вигодовування.

2. При прогнозуванні розвитку XI/пізнього НЕК значущим є визначення рівня факто-

рів транскрипції FOXP3 та T-bet в зіскрібку букальної слизової оболонки. При підвищенні рівня T-bet >1,76 ум. од. ризик розвитку XI/ пізнього НЕК підвищується майже в 3 рази. При зниженні рівня FOXP3 <0,07 ум. од. відносний ризик розвитку цієї патології зростає в 5 разів.

3. Простота використання моделі, високі показники її валідності та неінвазивність запропонованої лабораторної діагностики дозволяють рекомендувати її для практичного застосування в щоденній практиці неонатальних і педіатричних відділень.

REFERENCES

1. KIM JH. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathology and pathogenesis. UpToDate. Updated Mar 2023. <https://www.uptodate.com>.
2. Gingen JG, Butki N. Necrotizing Enterocolitis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30020729.
3. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med* (Maywood). 2020 Jan;245(2):85-95. doi: 10.1177/1535370219891971. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31810384; PMCID: PMC7016421.
4. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020 May;220:86-92.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.11.011. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31982088.
5. Hong KY, Zhu Y, Wu F et al. Chinese Multicenter EUGR Collaborative Group. The role of nutrition in analysis of risk factors and short-term outcomes for late-onset necrotizing enterocolitis among very preterm infants: a nationwide, multicenter study in China. *BMC Pediatr*. 2024 Mar 8;24(1):172. doi: 10.1186/s12887-024-04611-7. PMID: 38459440; PMCID: PMC10921728.
6. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255-64
7. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr*. 2012;129:e298-304
8. Gunasekaran A, Devette C, Levin S, Chaaban H. Biomarkers of Necrotizing Enterocolitis: The Search Continues. *Clin Perinatol*. 2022 Mar;49(1):181-194. doi: 10.1016/j.clp.2021.11.011. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35210000.



9. Neu J. Necrotizing enterocolitis: an editorial. *Pediatr Med* 2024;7:1. <https://dx.doi.org/10.21037/pm-23-29>.
10. Juhl, S., Hansen, M., Fonnest, G et al. (2016). Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatrica*, 106(3), 394–398. doi:10.1111/apa.13541
11. Lazarevic V, Glimcher LH, Lord GM. T-bet: a bridge between innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Nov;13(11):777-89. doi: 10.1038/nri3536. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113868; PMCID: PMC6290922.
12. Vent-Schmidt J, Han JM, MacDonald KG, Levings MK. The role of FOXP3 in regulating immune responses. *Int Rev Immunol*. 2014 Mar;33(2):110-28. doi: 10.3109/08830185.2013.811657. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23947341.
13. Huang C, Bi J. Expression Regulation and Function of T-Bet in NK Cells. *Front Immunol*. 2021 Oct 5;12:761920. doi: 10.3389/fimmu.2021.761920. PMID: 34675939; PMCID: PMC8524037.
14. Lazarevic V, Glimcher LH. T-bet in disease. *Nat Immunol*. 2011 Jun 20;12(7):597-606. doi: 10.1038/ni.2059. PMID: 21685955; PMCID: PMC6290474.
15. Di Giovangiulio M, Rizzo A, Franzè E et al. Tbet Expression in Regulatory T Cells Is Required to Initiate Th1-Mediated Colitis. *Front Immunol*. 2019 Sep 11;10:2158. doi: 10.3389/fimmu.2019.02158. PMID: 31572375; PMCID: PMC6749075.
16. Koshida K, Ito M, Yakabe K, Takahashi Y, Tai Y, Akasako R, Kimizuka T, Takano S, Sakamoto N, Haniuda K, Ogawa S, Kimura S, Kim YG, Hase K, Harada Y. Dysfunction of Foxp3⁺ Regulatory T Cells Induces Dysbiosis of Gut Microbiota via Aberrant Binding of Immunoglobulins to Microbes in the Intestinal Lumen. *Int J Mol Sci*. 2023 May 10;24(10):8549. doi: 10.3390/ijms24108549. PMID: 37239894; PMCID: PMC10218244.
17. Bettelli E, Dastrange M, Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF-kappa B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Apr 5;102(14):5138-43. doi: 10.1073/pnas.0501675102. Epub 2005 Mar 24. PMID: 15790681; PMCID: PMC555574.
18. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023-. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23. Epub 2017 Jul 14. PMID: 29158945; PMCID: PMC5661633.
19. Ono M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes. *Immunology*. 2020 May;160(1):24-37. doi: 10.1111/imm.13178. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: *Immunology*. 2020 Aug;160(4):393. PMID: 32022254; PMCID: PMC7160660.
20. Vaeth M, Schliesser U, Müller G et al. Dependence on nuclear factor of activated T-cells (NFAT) levels discriminates conventional T cells from Foxp3⁺ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 2;109(40):16258-63. doi: 10.1073/pnas.1203870109. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22991461; PMCID: PMC3479579.
21. Wu Y, Borde M, Heissmeyer V, et al. FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell* 2006;126(2):375–387.
22. Zuiderwijk MO, van der Burg M, Bekker V, Schoenaker MHD. Regulatory T Cells in Development and Prediction of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Scoping Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 18;23(18):10903. doi: 10.3390/ijms231810903. PMID: 36142816; PMCID: PMC9504949.
23. Saleh QW, Mohammadnejad A, Tepel M. Lower levels of FOXP3 are associated with prolonged inflammatory responses in kidney transplant recipients. *Front Immunol*. 2023 Sep 13;14:1252857. doi: 10.3389/fimmu.2023.1252857. PMID: 37771580; PMCID: PMC10525697.

Отримано 29.05.2024 р.

УДК 616.21/24-085.001.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).41-54](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).41-54)

РЕКУРЕНТНІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ: КЛІНІЧНА МАНІФЕСТАЦІЯ, МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЕ ПІДТВЕРДЖЕННЯ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Березовська О. М.

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

Резюме. *Вступ.* Рекурентні респіраторні захворювання є поширеною патологією, особливо серед дітей молодшого шкільного віку та становлять діагностичну та терапевтичну проблему для педіатрів.

Мета дослідження. Проаналізувати та оцінити причини розвитку, клінічну маніфестацію, морфофункціональне підтвердження та шляхи корекції рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел як зарубіжної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років із тематики рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку на основі інформаційного пошуку в бібліографічних базах даних: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Physicians (ACP).

Результати досліджень. Респіраторні інфекції є найбільш частими причинами звернень за медичною допомогою серед дітей. Близько 10–15% дітей страждають від рекурентних респіраторних інфекційних захворювань. Пік захворюваності збігається з початком відвідування дитячих колективів. Досі нема єдиного консенсусу щодо визначення поняття рекурентних респіраторних захворювань. Часті епізоди спричинюють негативний вплив на стан здоров'я та якість життя дітей та їх сімей. До основних причин, які призводять до розвитку рекурентних респіраторних захворювань, відносять: незрілість імунної системи у дітей, відсутність грудного вигодовування, пасивне куріння, забруднення навколишнього середовища, неправильне харчування, наявність вад розвитку та хронічних захворювань, дефіцит вітаміну D. Із клінічної точки зору, важливим є з'ясування частоти епізодів респіраторних захворювань протягом року, їхньої тривалості, наявності супутніх симптомів та факторів ризику. Характерним є те, що в проміжках між епізодами відхилень у стані здоров'я дітей немає. Питання профілактики рекурентних респіраторних захворювань не до кінця вивчене і потребує подальших наукових досліджень.

Висновки. Роль факторів ризику, як вагомий чинник, доведена у розвитку рекурентних респіраторних захворювань і потребує превенції патологічних впливів. Використання профілактичної корекції шляхом імуномодуючої терапії (бактеріальних лізатів, вітамінів та мікроелементів) демонструє позитивні впливи у попередженні розвитку рекурентних респіраторних захворювань.

Ключові слова: рекурентні респіраторні захворювання, інфекційний фактор, діти, імунітет, профілактика, вітамінотерапія.

Recurrent respiratory diseases in children of younger school age: clinical manifestation, morpho-functional confirmation, ways of correction

Berezovska O.M.

Abstract. *Introduction.* Recurrent respiratory disease is common pathology, especially among children of primary school age and constitute diagnostic and therapeutic problem for pediatricians.

The aim of the study. To analyze and evaluate the causes of development, clinical manifestation, morphofunctional confirmation and ways of correction of recurrent respiratory diseases in children of primary school age.

Materials and methods. The analysis of literary sources of both foreign and domestic scientific literature over the past ten years on the topic of recurrent respiratory diseases in children of primary school age was carried out based on an information search in bibliographic databases: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Physicians (ACP).

Results. Respiratory infections are the most frequent reasons for seeking medical help among children. About 10-15% of children suffer from recurrent respiratory infectious diseases. The peak of morbidity coincides with



the beginning of visits to children's groups. There is still no consensus on the definition of recurrent respiratory diseases. Frequent episodes have a negative impact on the health and quality of life of children and their families. The main reasons that lead to the development of recurrent respiratory diseases include: immaturity of the immune system in children, lack of breastfeeding, passive smoking, environmental pollution, improper nutrition, the presence of developmental defects and chronic diseases, vitamin D deficiency. From a clinical point of view, it is important to find out the frequency of episodes of respiratory diseases during the year, their duration, the presence of accompanying symptoms and risk factors. It is characteristic that there are no deviations in the children's health in the intervals between the episodes. The issue of prevention of recurrent respiratory diseases has not been fully studied and requires further scientific research.

Conclusions. The role of risk factors, as a significant factor, has been proven in the development of recurrent respiratory diseases and requires the prevention of pathological effects. The use of preventive correction through immunomodulating therapy (bacterial lysates, vitamins and trace elements) shows positive effects in preventing the development of recurrent respiratory diseases.

Key words: recurrent respiratory diseases, infectious factor, children, immunity, prevention, vitamin therapy.

Вступ

Рекурентні респіраторні інфекційні захворювання є досить поширеними, особливо серед дітей. Згідно з даними, близько 25% дітей віком до 1 року та 6% дітей до 6-річного віку страждають від рекурентних захворювань дихальних шляхів. У більшості випадків вони перебігають з легкими клінічними проявами, хоча не завжди. З віком, ближче до 12 років, частота епізодів зменшується. Проте вони негативно впливають на стан здоров'я та якість життя дітей і їх сімей у цілому [1].

На сьогодні немає загальноприйнятого консенсусу щодо визначення поняття рекурентних респіраторних захворювань у дітей. При підрахунку кількості епізодів респіраторних захворювань (для визначення рецидивуючого характеру) важливим є врахувати їх важкість, тривалість і локалізацію патологічного процесу. Одні з авторів пропонують таке визначення рекурентних респіраторних захворювань: 8 або більше респіраторних захворювань протягом року у дітей до трирічного віку, та 6 або більше – у дітей старше трьох років, причому обов'язковою умовою є відсутність будь-яких патологічних станів, які могли б стати причиною рецидивуючого перебігу захворювань [2].

Деякі автори вважають, що нормою можна вважати таку кількість легких випадків респіраторних інфекційних захворювань: у дітей до 4 років – 11 епізодів на рік; у дошкільнят (3–5 років) – 8; у школярів (6–12 років) – 4 [3].

Інфекційний риніт вважається рецидивуючим, якщо реєструється більше п'яти епізодів протягом року; фарингіт або тонзиліт – більше трьох епізодів; середній отит – три епізоди протягом шести місяців, або чотири епізоди протягом року. Бронхіт, пневмонія ви-

значаються як рецидивуючі, якщо трапляється більше трьох епізодів за рік [4].

Згідно з даними, близько 10–15% дітей страждають від рекурентних респіраторних інфекційних захворювань [2].

Респіраторні інфекції є найпоширенішими причинами звернень за первинною медичною допомогою серед дітей. Зростання кількості епізодів повторних інфекцій спостерігається з початком відвідування дитячих колективів [5]

Гострі респіраторні вірусні інфекції є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, оскільки вони є основною причиною захворюваності та смертності дітей у всьому світі [6].

Рецидиви респіраторних інфекційних захворювань створюють додатковий соціально-економічний тягар як на сім'ю, так і на систему охорони здоров'я в цілому. Крім того, часті рецидиви можуть бути причиною виникнення загострень у дітей з алергією, зокрема астми [7].

Інфекції нижніх дихальних шляхів посідають перше місце серед інфекційних причин смерті та п'яте місце серед всіх причин смерті у дітей молодше 5 років [8].

Мета дослідження

Проаналізувати та оцінити причини розвитку, клінічну маніфестацію, морфофункціональне підтвердження та шляхи корекції рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел зарубіжної наукової літератури за останні десять років з тематики рекурентних респі-



раторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку, вивчено питання клінічної маніфестації та морфофункціонального підтвердження даної патології. Також розглянуто шляхи корекції щодо попередження розвитку рекурентних респіраторних захворювань.

Результати досліджень

Імунологічна незрілість вважається однією з основних причин розвитку рекурентних респіраторних інфекційних захворювань у дітей. Розвиток імунної системи в дитинстві відбувається поступово. У внутрішньоутробному періоді імунна система має бути толерантною до антигенів матері. Дитина народжується з незрілою імунною системою, яка поступово дозріває. Ранній захист від інфекцій забезпечується материнськими антитілами, які передаються трансплацентарно та з молоком. Після завершення грудного вигодовування, діти стають більш чутливими до інфекцій, але в цей час вже краще розвинута вроджена та адаптивна імунна система, що розвивається. Додатковому захисту сприяє вакцинація. З віком захист імунної системи зростає, і молоді дорослі хворіють значно рідше [9].

Кількість епізодів респіраторних інфекційних захворювань залежить від багатьох факторів. Найважливішими серед них можна виділити вік, контакт з іншими дітьми в дитячих колективах (дошкільних навчальних закладах та школах), пасивне куріння, неправильне харчування, проживання в місцевості з забрудненим повітрям, наявність atopії в анамнезі, наявність вад розвитку та хронічних захворювань [10].

Проведені епідеміологічні дослідження вказують на те, що факторами ризику, які сприяють виникненню рекурентних респіраторних захворювань є: відвідування дитячого колективу, короткотривале грудне вигодовування або його відсутність, наявність братів чи сестер, низький соціально-економічний статус родини, погані житлові умови, пасивне куріння, відсутність вакцинації, чоловіча стать і неправильне харчування. Частота та важкість перебігу респіраторних інфекцій на пряму залежать від функціонування імунної системи, а також від наявності супутніх хронічних захворювань [11].

Дослідження, яке проводилося серед дітей 3–17 років із повторними респіраторними симптомами, підтвердило, що в розвитку рекурентних респіраторних захворювань най-

більше значення мають: шкідливі фактори зовнішнього середовища (вплив шерсті тварин, погані житлові умови, зокрема наявність плісняви, вплив тютюнового диму), алергія в сімейному анамнезі, недоношеність, короткий період грудного вигодовування, народження шляхом кесаревого розтину. Найчисельнішою виявилася група дітей дошкільного віку (3–5 років). Більш ніж у половини дітей підвищення частоти респіраторних захворювань збіглося з початком відвідування дошкільного закладу чи школи. У кожній третій дитині було виявлено супутнє захворювання (гіпертрофія аденоїдів, бронхіальна астма, алергічний риніт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дефіцит вітаміну D чи імунодефіцит), яке може збільшувати сприйнятливість дитини до респіраторної інфекції [3].

Іншими науковцями було проведено дослідження, яке мало на меті визначити фактори ризику респіраторних інфекцій у дітей віком до 3-х років, які відвідували центри денного догляду. Згідно з отриманими даними, ризик розвитку інфекцій верхніх дихальних шляхів зростав у міру зменшення площі на одну дитину та посиленні щоденної дезінфекції, а також при застосуванні назальних аспіраторів. При перебуванні на виключно грудному вигодовуванні ризик інфекцій нижніх дихальних шляхів був низьким і зростав при зменшенні тривалості грудного вигодовування. Також сприятливими факторами для розвитку інфекцій були зменшення розміру домогосподарств та відсутність братів і сестер. Ризик розвитку гострого середнього отиту зростав із збільшенням ваги та індексу маси тіла дитини при народженні, а також при використанні назальних аспіраторів [11].

До повторних інфекцій також призводить вибагливість деяких дітей у харчуванні. Такі діти їдять обмежену кількість продуктів, вони не хочуть куштувати нові страви, обмежено споживають овочі та фрукти. Це має негативний вплив на захист від інфекцій. Самі інфекційні захворювання ще більше посилюють погане харчування та дефіцит харчових нутрієнтів, через зменшене споживання та підвищення потреби в поживних речовинах та енергії [12].

У більшості випадків, наявність у дитини рекурентних респіраторних захворювань пов'язана з феноменом імунного навчання, і не приховує інших серйозних захворювань. Ознакою цього є, якщо інфекція перебігає у



вигляді риніту, ринофарингіту чи бронхіту. Періодичність не повинна перевищувати 5–6 інфекцій протягом року (в деяких випадках не більше 10), із тенденцією до зменшення з віком. Щодо сезону, то протягом літа інфекції повинні повністю або частково зникати. Між епізодами загальний стан дитини має бути задовільним. На рентгенограмі органів грудної клітки відсутні патологічні зміни [13].

Імунодефіцит є нечастою причиною виникнення рекурентних респіраторних захворювань. Незважаючи на це, наявність у дитини рецидивуючих та важких інфекційних респіраторних захворювань потребує виключення діагнозу первинного імунодефіциту. Згідно з останніми дослідженнями, поширеність первинного імунодефіциту є значно вищою, ніж досі вважалося. Це зумовлено тим, що діагноз часто не встановлюється через те, що легкі та помірні прояви захворювання не викликають занепокоєння у лікарів, а діти з важкими формами хвороби помирають у досить ранньому віці без встановлення діагнозу [14].

Причиною більшості важких випадків інфекції нижніх дихальних шляхів є бактеріальні збудники, найчастіше це *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу b [15]. Також важливу роль в етіології відіграють атипові патогени, включаючи нозокоміальні інфекції (*Staphylococcus aureus*), або внутрішньоклітинні патогени (*Mycoplasma pneumoniae*) [16]. Щороку в рамках дослідження «Глобальний тягар захворювань, травм і факторів ризику» (the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study) проводиться аналіз тягаря інфекцій нижніх дихальних шляхів у 195 країнах. Використовуючи ці та додаткові дані, іншими дослідниками було проведено вивчення смертності від інфекцій нижніх дихальних шляхів, захворюваності та етіології (для вірусних і бактеріальних патогенів). Згідно з отриманими даними, пневмонія, викликана *Streptococcus pneumoniae*, спричинила 392965 випадків смертей (55,8%) серед дітей віком до 5 років, Ніб – 58736 (8,3%), респіраторно-синцитіальний вірус – 36363 (5,2%), грип – 10151 (1,4%). Також серед факторів ризику інфекцій нижніх дихальних шляхів було виділено недоїдання в дитинстві, забруднення повітря та неоптимальне грудне вигодовування [8].

Донедавна вважали, що вітамін D бере участь лише у метаболізмі кальцію та кісткової тканини, проте дедалі більше з'являється

наукових праць, які підтверджують його позакісткову дію [17]. Вітамін D відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи. Він сприяє елімінації патогенів, а також пригнічує запальні реакції [18]. Імунні клітини та дихальні шляхи містять рецептори вітаміну D. Доведено, що вітамін D сприяє продукції антимікробних пептидів, таких як кателіцидин і дефензин у відповідь на вірусні та бактеріальні впливи [6]. У дослідженні, яке проводилося *in vitro*, проводили інфікування клітин епітелію бронхів людини риновірусом та респіраторно-синцитіальним вірусом разом із застосуванням вітаміну D або без нього. Ефект застосування вітаміну D проявлявся у зменшенні реплікації та вивільнення риновірусу, посиленні індукованих риновірусом генів (стимульованих інтерфероном і кателіцидином) [18].

Вітамін D має вплив на розвиток легень та їх функцію. В експерименті на мишах було доведено, що в ранньому постнатальному періоді в мишей з дефіцитом вітаміну D експресія білків у легенях була знижена, а виробництво колагену було підвищене. Результати досліджень показали, що вітамін D впливає на дозрівання легень шляхом моделювання диференціації альвеолярних клітин типу II та стимулювання синтезу і вивільнення сурфактанту [19]. Отже, достатній пренатальний рівень 25(OH)D позитивно впливає на функцію легень, а також сприяє зниженню реактивності до тригерів зовнішнього середовища [20].

1 α , 25-дигідроксивітамін D – імунологічно активна форма вітаміну D. Він, взаємодіючи з власними рецепторами, опосередковує проліферацію та диференціювання епітеліоцитів. У досліджах *in vitro* було доведено, що під час респіраторних вірусних інфекцій вітамін D підвищує противірусні властивості імунних клітин шляхом індукції експресії антимікробних пептидів (кателіцидину та дефензину) і вроджених інтерферонів. Вітамін D знижує прозапальні цитокіни типу 1 (IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлин- α), IL-17 і підвищує протизапальні цитокіни типу 2 (IL-4, IL-5, IL-10) [21].

Було проведено чимало досліджень стосовно зв'язку між рівнем вітаміну D у крові та частотою виникнення респіраторних захворювань, а також впливу добавок вітаміну D на гострі респіраторні захворювання. Одне з проведених досліджень підтвердило, що у дітей, які хворіли на інфекційні захворювання



нижніх дихальних шляхів, частіше траплявся дефіцит 25(OH)D [17].

Розвиток респіраторної та імунної системи відбувається в основному внутрішньоутробно та в ранньому дитинстві. Тому важливим є вплив у цей період [20]. Був проведений метааналіз обсерваційних досліджень, який встановив, що чим нижчою є внутрішньоутробна концентрація 25(OH)D у матері (визначали рівень 25-гідроксिवітаміну D у крові матері під час вагітності або в пуповинній крові під час народження), тим вищий ризик виникнення респіраторних інфекційних захворювань у дитини. І навпаки, пренатальний вплив вищих рівнів 25(OH)D проявлявся зниженням ризику респіраторних інфекцій в дитинстві. Також простежувалося статистично незначне підвищення легеневої функції у дітей шкільного віку [22].

Результати більшості досліджень демонстрували зворотний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та ризиком гострих респіраторних інфекційних захворювань. Також був виявлений зворотний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та важкістю респіраторного захворювання, яка вимірювалася тривалістю захворювання, госпіталізацією та індексом важкості [23]. Результати досліджень стосовно застосування добавок вітаміну D для профілактики гострих респіраторних інфекцій у дітей є суперечливими. Одні з них підтверджують позитивний вплив, тоді як інші його заперечують [24].

Був проведений метааналіз, який включав рандомізовані контрольовані клінічні випробування стосовно прийому добавок вітаміну D у дітей віком до 18 років. Отримані результати свідчать про недостатність доказів щодо застосування вітаміну D із метою профілактики гострих респіраторних захворювань. Те саме стосується і впливу на зниження частоти госпіталізацій через респіраторні інфекції та смертності [24].

Науковцями був проведений систематичний огляд і метааналіз обсерваційних досліджень з метою вивчення зв'язку між концентрацією 25(OH)D в сироватці крові та ризиком і тяжкістю гострих респіраторних інфекцій. В огляд були включені 24 дослідження, у метааналіз ризику гострих респіраторних інфекцій – 14, у метааналіз тяжкості – 5. Ризик розвитку респіраторних інфекційних захворювань і їх важкість зростали у міру зменшення концентрації 25(OH)D у сироватці

крові. При зниженні концентрації 25(OH)D на кожні 10 нмоль/л ймовірність респіраторних захворювань зростала на 1,02 (0,97–1,07). При рівні 25(OH)D нижче 37,5 нмоль/л виявлено найвищий ризик. Тривалість респіраторних інфекційних захворювань також була обернено пропорційна рівню 25(OH)D. [23].

Причин розвитку рекурентних респіраторних захворювань є багато, проте їх можна згрупувати в чотири категорії: рекурентні респіраторні захворювання у здорових дітей; у дітей з atopією; у дітей із хронічним захворюванням; у дітей з імунodefіцитом [25].

Симптоми респіраторних інфекційних захворювань включають: лихоманку, нежить, утруднене носове дихання, біль у горлі, кашель, задишку, біль у вусі. Тривалість їх від двох-трьох днів і більше. Між епізодами має бути період без симптомів. Найбільш поширеними гострими респіраторними захворюваннями є застуда і грип. Під час епідемічних спалахів, на грип може хворіти від 20% до 50% населення у світі. Найбільш частими захворюваннями нижніх дихальних шляхів є бронхіт і пневмонія. Респіраторні інфекції поділяють на інфекції верхніх дихальних шляхів та інфекції нижніх дихальних шляхів. Інфекції верхніх дихальних шляхів проявляються у вигляді застуди, тонзиліту, фарингіту, ларингіту, риносинуситу та середнього отиту. Інфекції нижніх дихальних шляхів – у вигляді трахеїту, бронхіту, бронхіоліту, пневмонії [4].

На етапі збору анамнезу необхідно з'ясувати декілька основних моментів. По-перше, частоту епізодів рекурентного респіраторного захворювання, а також сезонність виникнення. По-друге, тривалість (слід враховувати нормальну тривалість гострого респіраторного захворювання). Застуда у дітей зазвичай триває 15 днів, тоді як гострий кашель – 25 днів. По-третє, тип кашлю. Одним із проявів рекурентних респіраторних вірусних захворювань є рецидивуючий гострий кашель, який характеризується наявністю періодів без кашлю, тривалістю щонайменше тиждень. У разі наявності у дитини хронічного продуктивного кашлю, разом з поганим самопочуттям необхідне подальше обстеження [26]. Рекомендації Британського торакального товариства визначають хронічний кашель як кашель, який триває більше восьми тижнів. Інші джерела хронічним називають кашель, який триває більше чотирьох тижнів. По-четверте наявність супутніх симптомів, таких як задиш-



ка, гарячка, втома, втрата ваги. І останнє – наявність факторів ризику. Недоношеність, атопія, відвідування дитячого колективу можуть підвищену частоту та важкість респіраторних інфекцій у дітей. При проведенні медичного огляду необхідно оцінити загальний стан дитини. Особливо ретельним має бути обстеження системи органів дихання. У дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями відхилень у стані здоров'я у проміжках між епізодами хвороби немає. Загальний стан пацієнта під час епізоду рекурентного респіраторного захворювання зазвичай є задовільним. Одним із симптомів може бути кашель. Обов'язково слід проводити пальпацію та перкусію грудної клітки, не покладаючись лише на дані аускультатції. Було проведено дослідження серед 70 дітей із рецидивуючою пневмонією. Основними симптомами були кашель (100%), лихоманка (86%), задишка (63%), свистяче дихання (46%) та затримка розвитку (22%) [27].

Науковцями було проведено дослідження, яке оцінювало розвиток хронічного кашлю у дітей та його наслідки. У 20% пацієнтів зберігався хронічний кашель на 28 день від початку гострого респіраторного захворювання. Ці діти оглядалися пульмонологом, і у третини з них було діагностовано нове основне хронічне респіраторне захворювання (бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, аспірація, обструктивне апное уві сні, трахеобронхомалія), а 47% з них мали затяжний бактеріальний бронхіт [26].

Іншими науковцями було проведено проспективне дослідження, у яке було включено 100 дітей із рецидивуючою інфекцією, віком $6,2 \pm 4,0$ роки. Рецидивуюча інфекція включала два або більше випадків важкої інфекції у дитини впродовж одного року, три або більше бактеріальних респіраторних інфекцій (синусит, отит, пневмонія) протягом року, або потреба в прийомі антибіотиків протягом двох місяців за рік. У 21 дитини (21%) був встановлений діагноз первинного імунодефіциту. Науковці дійшли висновку, що рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів зазвичай трапляються у здорових дітей (46,7% серед дітей, у яких не було виявлено патології). Тоді як рецидивуючі інфекції нижніх дихальних шляхів частіше трапляються при наявності анатомічних чи функціональних розладів у дитини (66,6% серед дітей із функціональними або анатомічними порушеннями). Первин-

ний імунодефіцит був виявлений у 3 дітей із рекурентними інфекціями верхніх дихальних шляхів, і в 5 дітей із рекурентними інфекціями нижніх дихальних шляхів [10].

Фонд імунодефіциту (Immune Deficiency Foundation) проводив визначення типів інфекцій, які є попереджувальними для пацієнтів із рецидивуючими інфекціями. Діти з рецидивуючими інфекціями, перебіг яких є важким, тривалим, незвичайним, рецидивуючим, або має місце в інших членів родини, повинні бути обстежені на предмет наявності первинного імунодефіциту. Необхідним є проведення лабораторного обстеження для дослідження імунної системи. Фонд Джеффри Моделла (Jeffrey Modell Foundation) розробив критерії, які можуть бути ознакою несправності імунної системи пацієнта. Вони виділили десять тривожних ознак первинного імунодефіциту для дітей і дорослих. Для педіатричних пацієнтів ці ознаки включали 4 або більше отитів протягом одного року, 2 або більше синуситів протягом одного року, два або більше місяців прийому антибіотиків з незначним ефектом, 2 або більше пневмоній протягом одного року, нездатність дитини набирати вагу або нормально рости, повторні глибокі абсцеси шкіри та органів, тривала молочниця ротової порожнини чи грибкова інфекція шкіри, необхідність внутрішньовенного введення антибіотиків для усунення інфекцій, 2 або більше глибоких інфекцій, включаючи септицемію, сімейний анамнез рекурентних інфекцій [28].

Із метою вивчення рекурентних інфекційних захворювань, під якими маскуються первинні імунодефіцити, науковцями було проведено дослідження. Діти, в анамнезі яких були рекурентні та важкі інфекції респіраторного тракту або іншої локалізації, скеровувалися лікарями загальної практики або педіатрами на подальше дообстеження. Було зібрано 60 таких пацієнтів. Проводився збір анамнезу, фізикальне обстеження та лабораторне дослідження. Первинне лабораторне дослідження включало визначення рівня імуноглобулінів сироватки крові, кількості лейкоцитів, тромбоцитів, субпопуляцій лімфоцитів та компонентів системи комплементу. Критеріям первинного імунодефіциту відповідали 32 пацієнти, інші були виключені з дослідження. З 32 пацієнтів у 13 (40,6%) спостерігалися рекурентні інфекційні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Першими проявами первинного імунодефіциту були: у 16 паціє-



ентів (50%) – пневмонія, у 9 (28,1%) – рецидивуючий синусит, у 6 (18,8%) – середній отит, у 3 (9,4%) – лімфаденопатія, у 7 (21,9%) – абсцеси, у 6 (18,8%) – діарея, у 2 (6,3%) – омфаліт, у 2 (6,2%) – енцефаліт, у 1 (3,1%) – кандидоз, у 1 (3,1%) – гепатоспленомегалія [14].

Якщо причиною рекурентних респіраторних захворювань є імунodefіцит, то найчастіше це буде не клітинний, а гуморальний імунodefіцит. Прояви його починаються після 7–9 місяця життя новонародженого, оскільки до цього часу наявні материнські IgG. Найпоширенішим є дефіцит IgA. Також можлива асоціація з дефіцитом IgG, що свідчить про більш важкий стан. Було проведено ретроспективне дослідження, яке включало 53 випадки рекурентних респіраторних інфекцій у дітей віком від 5 місяців до 12 років, госпіталізованих у педіатричне відділення лікарні Марокко. З 11 пацієнтів, яким проводилося визначення IgA і IgG, в 3 було виявлено дефіцит IgA, і в 1 – дефіцит IgA та IgG. Також у 25 пацієнтів було виявлено мікроцитарну гіпохромну анемію (залізодефіцитну – у 18 пацієнтів). У 21 пацієнта був виявлений лейкоцитоз (у 16 з них – нейтрофілоз). У 3 пацієнтів була еозинofілія [13].

Близько 9% первинних імунodefіцитних захворювань спричинені Т-клітинними розладами. Т-клітини CD4+ необхідні для захисту від внутрішньоклітинних патогенів, грибків та найпростіших, а Т-клітини CD8+ беруть участь у захисті від вірусних інфекцій. Дефекти Т-клітин є причиною частих респіраторних інфекційних захворювань. Т-клітини є важливими для нормального функціонування В-клітин. Тому більшість Т-клітинних розладів супроводжуються також В-клітинними розладами. Селективний дефіцит Т-клітин (наприклад, Т-клітин CD4+) може бути присутнім навіть за умови нормальної кількості лімфоцитів. Тому для діагностики важливим є проведення імунofенотипування лімфоцитів. Отримані результати слід порівнювати зі значеннями, скоригованими за віком. Більш інформативною є абсолютна кількість клітин, на відміну від відсоткового значення, тому саме її треба використовувати для діагностики [29].

Було проведено ретроспективне дослідження, у якому взяло участь 25 дітей із рецидивуючими респіраторними інфекціями віком $4,1 \pm 2,3$ року, яким досліджували хемілюмінесценцію гранулоцитів та імунofено-

типування лімфоцитів. Згідно з отриманими результатами, хемілюмінесцентна реакція на стимулятори була знижена в одинадцяти досліджуваних. Кількість Т-клітин була зниженою у семи досліджуваних (включаючи зниження CD4+ та CD8+), а кількість В-клітин – у п'яти. У дітей зі зниженою хемілюмінесцентною реакцією частіше спостерігалася нейтропенія [29].

Науковцями було проведено перехресне дослідження в Індії, за участю 99 дітей віком від 6 місяців до 5 років із симптомами рекурентних респіраторних інфекційних захворювань. Як показали результати, спостерігалася підвищення рівня IgE у дітей, які не перебували на виключно грудному вигодовуванні (78,04%). Також у 85% дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями в анамнезі, рівень IgE був значно підвищений [25].

Рівень вітаміну D вимірюють шляхом визначення в сироватці крові концентрації 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D). Його концентрація змінюється залежно від сезону і є найнижчою взимку та навесні. Вона залежить від впливу сонця та споживання вітаміну D. Достатнім вважається рівень 25-гідроксивітаміну D вище 20 нг/мл (50 нмоль/л). На думку товариства ендокринологів, нижнім порогом рівня 25(OH)D є 30 нг/мл (75 нмоль/л). Ця концентрація є достатньою для кісткової системи. Оптимальних рівнів 25(OH)D для функціонування імунної системи ще не встановлено [21].

Діагноз рекурентного респіраторного захворювання – це діагноз виключення інших патологічних станів, таких як генетичні патології, муковісцидоз, вроджені імунodefіцити, вади розвитку дихальних шляхів тощо [30].

Ретельний збір анамнезу має надзвичайно важливе значення. Наявність певних ознак дозволить запідозрити основне захворювання, яке стало причиною рекурентних респіраторних інфекцій. Зокрема, вологий кашель протягом більше 4–8 тижнів може свідчити про бактеріальний бронхіт або бронхоектатичну хворобу. Неонатальний респіраторний дистрес, рання поява симптомів у новонародженої дитини або тривала оторея, ринорея – ознака первинної циліарної дискінезії. При раптовій появі респіраторних симптомів необхідно виключити аспірацію стороннього тіла. Затримка розвитку та об'ємний стілець наводить на думку про кістозний фіброз. Важкі, стійкі, незвичайні або рецидивуючі інфек-



ції свідчать про імунодефіцит. Постійний кашель, втомлюваність, втрата ваги вказують на туберкульоз. Не менш важливим є ретельний медичний огляд пацієнта. Виявлення наступних симптомів має нашоствхнути на думку про такі захворювання: виражена деформація грудної клітки – важкі хронічні захворювання легень; стійкі легеневі хрипи – бронхоектатична хвороба або туберкульоз; фіксовані монофонічні або асиметричні хрипи – вдихання стороннього тіла або локалізована бронхіальна обструкція; виділення з носа або вух з неприємним запахом – первинна циліарна дискінезія; поліпи носа – кістозний фіброз; лімфаденопатія, кандидоз – імунодефіцит; ознаки серцевого або системного захворювання – серцеві або системні захворювання. При наявності тривалого вологого кашлю потрібно виключити такі захворювання, як бактеріальний бронхіт, бронхоектатична хвороба, туберкульоз, кашлюк, астма, стороннє тіло дихальних шляхів [27].

Диференційну діагностику у дітей із рецидивуючими інфекціями проводять із кістозним фіброзом, циліарною дискінезією, дефіцитом α 1-антитрипсину, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та ВІЛ. ГЕРХ може призвести до повторних інфекцій верхніх дихальних шляхів та середнього отиту. Муковісцидоз слід запідозрити у дітей із затримкою розвитку, поганим набором ваги, респіраторними інфекціями та діареєю в анамнезі. Для діагностики муковісцидозу використовують скринінгові тести, такі як тест поту або генетичне тестування. Циліарна дискінезія проявляється рецидивуючим середнім отитом або синуситом, які не піддаються лікуванню антибіотиками. Можуть розвиватися бронхоектази. Для діагностики використовують біопсію війок. У пацієнтів із дефіцитом α 1-антитрипсину спостерігаються рекурентні респіраторні інфекції, такі як пневмонія, порушення згортання крові та захворювання печінки. Доцільним є вимірювання рівня α 1-антитрипсину з подальшим скринінгом фенотипу та генотипу. Пацієнти з ВІЛ страждають від частих рекурентних інфекцій, здебільшого вірусних та грибкових. У дітей із ВІЛ основним симптомом є опортуністичні інфекції. У разі наявності у дитини повторних респіраторних інфекційних захворювань, обов'язковим є проведення диференційної діагностики з первинними імунодефіцитами [28].

Респіраторні вірусні інфекційні захворювання мають гострий перебіг. Пік реплікації вірусу збігається з появою клінічних проявів або передує їм. Тому часу для верифікації збудника, для визначення тактики лікування практично немає. Також проблемою є часті мутації, велика кількість генотипів та структурні варіації вірусних білків. Дія противірусних препаратів спрямована на блокування приєднання та входження до клітини-господаря, реплікації, транскрипції та трансляції [31].

Був проведений метааналіз, у який включили 29 рандомізованих контрольованих досліджень. Науковці мали на меті оцінити ефективність та безпеку підотимоду для лікування респіраторних інфекційних захворювань серед дітей молодше 14 років. Як показали результати, призначення підотимоду викликало: зниження тривалості кашлю та лихоманки, зменшення кількості призначень антибіотиків, покращення рівнів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) і субтипів Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+). Підвищення ризику розвитку побічних ефектів не виявлено. Хоча підотимод продемонстрував безпеку і ефективність при лікуванні респіраторних інфекцій у дітей, для отримання достатніх доказів, потрібні подальші високоякісні дослідження [30].

Профілактика респіраторних захворювань полягає у відсутності контакту зі збудником або у зміцненні імунітету (специфічно – вакцинація, неспецифічно – використання імуностимуляторів). Імуностимулятори – сполуки рослинного, мікробного або синтетичного походження, які використовують для модуляції або посилення імунної відповіді. Їх ефективність є помірною, тому це тільки допоміжні засоби. Але не потрібно їх недооцінювати. До препаратів мікробного походження відноситься OM-85 BV, який досить досліджений. Відносну ефективність для профілактики респіраторних інфекційних захворювань показав підотимод (синтетична сполука). Пробиотики в дослідженнях теж проявляли імуномодуючу дію. Вони зменшували частоту, тривалість і важкість респіраторної патології. Визначенню ефективності добавок вітаміну D у профілактиці респіраторних захворювань присвячена велика кількість досліджень. Також є багато робіт стосовно ефективності застосування вітаміну С та цинку [31].

Із метою поліпшення профілактики рекурентних респіраторних інфекційних захворю-



вань у дітей було розроблено Міжсупільний консенсусний документ, в якому розглянуто питання визначення, діагностики та заходів профілактики рекурентних респіраторних інфекційних захворювань. Для запобігання рекурентним респіраторним захворюванням у дітей подано рекомендації щодо використання таких заходів: синтетичних молекул, пробіотиків, пребіотиків, постбіотиків, лізатів і бактеріальних екстрактів, вітамінів і мікроелементів, альтернативних ліків, щеплень, назальної терапії гіалуроновою кислотою, термальними водами та ресвератролом, адено-, тонзилоектомії, антибіотикопрфілактики. На основі наявних на сьогодні досліджень, рутинне використання синтетичних молекул не рекомендується. Підотимод може бути рекомендований у вибраних популяціях дітей, хоча теж потребує більш якісних досліджень. Оскільки поки що відсутні якісні докази їх ефективності, пероральні пробіотики, назальні спреї з вмістом *Streptococcus salivarius*, пребіотики, симбіотики та постбіотики не можуть бути рекомендовані для профілактики. Рутинне використання бактеріальних лізатів із метою профілактики не рекомендується. Але OM-85 у вибраних популяціях дітей може бути рекомендованим. У зв'язку з низькою якістю наявних досліджень, гетерогенністю і незначним розміром досліджуваних популяцій, різноманітністю дозувань і тривалості лікування, – цинк, вітамін А, Е, С та D не можуть бути поки що рекомендованими для профілактики. Хоча вітамін D може бути з більшою ймовірністю ефективним для профілактики у популяціях з низьким соціально-економічним статусом і недостатнім рівнем вітаміну D, та у пацієнтів із рецидивуючим гострим отитом. Доступні на сьогодні дослідження не дозволяють рекомендувати використання гомеопатії, природних речовин та фітотерапії з метою профілактики. Щеплення проти грипу та пневмококової інфекції для профілактики рекурентних респіраторних захворювань рекомендуються для педіатричних пацієнтів, хоча доказів щодо їх ефективності саме з цією метою мало. Використання назальної терапії гіалуроновою кислотою, термальними водами та ресвератролом не рекомендується. Також не рекомендується використання адено-, тонзилоектомії та антибіотикопрфілактики. Наявні на сьогодні дані стосовно модифікації факторів ризику рекурентних респіраторних захворювань з метою їх профілактики недо-

статні для формування рекомендацій. Проте доцільним є зменшення забруднення навколишнього середовища та обмеження пасивного куріння [1].

Було проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження серед дітей віком 3–6 років, які страждали від рекурентних респіраторних захворювань. Згідно з отриманими результатами, кількість днів із застудою у дітей, які приймали лише підотимод або в комбінації з біфідобактеріями, була меншою [32].

Серед дітей 2–10 років із рекурентними респіраторними інфекційними захворюваннями було проведено дослідження: вони отримували підотимод у дозі 400 мг двічі на день протягом 15 днів, а в подальшому – один раз на день до 2 місяців. Протягом 6 місяців оцінювали частоту епізодів респіраторних інфекційних захворювань. Результати дослідження показали, що в групі дітей, яким призначали підотимод, частота епізодів респіраторних захворювань була нижчою, також вона була нижчою порівняно з кількістю епізодів за попередній рік [7].

З метою оцінки ефективності та безпеки пробіотиків для профілактики гострих респіраторних інфекційних захворювань було проведено систематичний огляд (оновлення огляду, який вперше був опублікований в 2011 році та оновлений в 2015 році). Більшість досліджень, включених до огляду, проводилися за участі дітей. При аналізі підгруп дітей різного віку було виявлено, що пробіотики зменшували: кількість дітей, у яких діагностувалися респіраторні захворювання; рівень захворюваності респіраторною патологією; середню тривалість епізоду; кількість учасників, яким призначались антибіотики. Усі докази мали помірний або низький рівень достовірності [33].

Для визначення можливостей бактеріотерапії у профілактиці рекурентних інфекцій верхніх дихальних шляхів, науковцями було проведено дослідження. Дітям призначали назальний спрей (*Streptococcus salivarius* 24SMB і *Streptococcus oralis* 89a) двічі на день курсами протягом 3 місяців. Результати показали, що бактеріотерапія знизила кількість епізодів респіраторних захворювань, порівняно з минулим роком, та привела до зменшення пропусків навчання [34].

OM-85 – це лізат 21 поширеного бактеріального респіраторного патогену. З метою



оцінки його значення для профілактики рекурентних респіраторних інфекційних захворювань у дітей було проведено рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, одноцентрове дослідження IV фази. у дослідженні взяли участь діти віком від 1 до 6 років, у яких виявлено рецидивуючі інфекції дихальних шляхів. Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів, які отримували OM-85, кількість випадків респіраторних інфекційних захворювань була значно нижчою, ніж в групі плацебо. Те саме стосується і пропусків відвідування дитячого садка та відсутності батьків на роботі. Більший ефект був серед дітей із частими рецидивами в анамнезі [35].

Також щоб дослідити ефективність OM-85 у профілактиці рецидивів респіраторних інфекцій, науковці провели дослідження серед дітей 3–6-річного віку з рекурентними респіраторними інфекційними захворюваннями в анамнезі. Діти отримували OM-85 (Broncho-Vaxom®) 3,5 мг один раз на день 10 днів упродовж 3 місяців кожного року. Результати показали, що у групі прийому препарату кількість дітей без жодного епізоду респіраторного захворювання, а також кількість епізодів, лікарських візитів і призначень антибіотика були значно нижчими, ніж у контрольній групі. Це простежувалося як у перший, так і в другий рік прийому препарату [36].

З метою оцінки впливу харчових добавок, зокрема препарату ONS (суміш вітамінів, макро- та мікроелементів) та дієтичного консультування на частоту респіраторних інфекцій у дітей, вибагливих у харчуванні, було проведено проспективне рандомізоване контрольоване дослідження серед дітей 2–6 років. Як показали результати, частота респіраторних інфекційних захворювань у групі втручання була в 2,01 разу нижча, ніж у контрольній групі [12].

Науковці мали на меті дослідити, як впливає дієтичне харчування, а саме – середземноморська дієта, на дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями та їх ускладненнями. Вони провели проспективне порівняльне дослідження серед дітей віком від 1 до 5 років. Отримані результати продемонстрували позитивний вплив середземноморської дієти, зокрема зменшилися: кількість епізодів респіраторних захворювань, вираженість симптомів, кількість госпіталізацій, кількість призначень антибіотиків [5].

Поширеність дефіциту вітаміну D серед населення Європи сягає 37%. Природним способом надходження вітаміну D в організм є вплив сонячного випромінювання. Але сьогодні 90% свого часу людина проводить у приміщенні, для захисту шкіри від сонця люди використовують одяг, сонцезахисні креми. Це зменшує вироблення вітаміну D у шкірі. Тому для забезпечення потреб доцільним є споживання добавок вітаміну D до раціону [38].

Згідно з проведеним систематичним оглядом, для оптимізації неспецифічного імунітету і запобігання розвитку респіраторних інфекційних захворювань, доцільним є споживання 1000 МО вітаміну D щодня [37].

Більш ефективним є щоденний прийом вітаміну D, ніж періодичний прийом високих доз. У одному з досліджень проводили одноразове болюсне введення вітаміну D (250000 МО). Через 5 днів фіксувалося значне підвищення рівня 25(OH)D, але через 90 днів ефект втрачався [39].

Вітамін D знижує ризик розвитку гострих респіраторних інфекцій, що підтверджує проведений метааналіз. Причому, кращий ефект спостерігався при вживанні вітаміну D щоденно або щотижня, на відміну від болюсного дозування [40].

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому взяли участь вагітні жінки та їх немовлята, які отримували плацебо, низькі (1000 МО/400 МО) або високі дози вітаміну D (2000 МО/800 МО). Реєструвалися випадки респіраторних захворювань у дітей від народження до 18 місяців. Кількість епізодів була найвищою в групі плацебо, трохи нижчою в групі, яка приймала низькі дози вітаміну D і найнижчою в групі, яка приймала високі дози [41]. Також в одному з досліджень було доведено, що внутрішньоутробний вплив вітаміну D знижує ризик респіраторних захворювань нижніх дихальних шляхів [42].

На сьогоднішній день існують різноманітні вакцини, які захищають від респіраторних вірусів. Насамперед це живі ослаблені вакцини, а також інактивовані вакцини. Також використовуються вакцини, які складаються з вірусних білків або нуклеїнових кислот. Перспективними вважаються вакцини з використанням синтетичних полімерів, віросом, ліпосом, ліпідних наночастинок, вірусоподібних частинок, емульсій та імуностимулюючих комплексів [43].



Одним із шляхів поширення респіраторних інфекцій є контакт рука-обличчя. Тому миття рук є засобом запобігання передачі інфекції. Було проведено дослідження, яке мало на меті визначити, як впливає автоматизоване втручання через інтернет (спрямоване на збільшення частоти та модифікацію миття рук, позитивного ставлення до нього, відстеження поведінки миття рук) на частоту респіраторних інфекційних захворювань. Результати показали позитивний ефект: у групі втручання епізоди респіраторних інфекційних захворювань були у меншій кількості осіб, ніж у контрольній. Крім того, кількість епізодів у групі втручання була нижчою, прояви захворювання – легшими, тривалість епізоду – коротшою, а кількість призначень антибіотиків – меншою [44].

Висновки

1. Рекурентні респіраторні захворювання досить часто трапляються у дітей. Значне зростання кількості епізодів повторних інфекцій спостерігається з початком відвідування дитячих колективів. Досі немає загальноприйнятого консенсусу щодо того, яка кількість епізодів респіраторних захворювань різної локалізації, відповідає визначенню рекурентних.

2. Кількість епізодів рекурентних респіраторних захворювань залежить від дії багатьох факторів, які в різній мірі можуть впливати на окрему дитину. Найважливішими серед них є незрілість імунної системи в ранньому ди-

тинстві, відвідування дитячих колективів, пасивне куріння, забруднення навколишнього середовища, нераціональне харчування, відсутність грудного вигодовування, наявність вад розвитку та хронічних захворювань тощо.

3. Рекурентні респіраторні захворювання можуть перебігати з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів. Вони включають загальні симптоми, характерні для більшості респіраторної патології та специфічні, які залежать від локалізації інфекційного процесу. Першочерговим є з'ясування кількості епізодів протягом року, їхньої тривалості, наявності супутніх симптомів та факторів ризику. Важливим є наявність періодів повного здоров'я в проміжках між епізодами захворювання.

4. У діагностиці рекурентних респіраторних інфекцій інформативним є загальний аналіз крові, оцінка клітинного імунітету (підрахунок кількості субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, НК-клітин) та гуморального імунітету (визначення рівня сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM, IgE). При виявленні відхилень у цих показниках, слід проводити подальше лабораторне дослідження.

5. Лікування рекурентних респіраторних захворювань передбачає використання симптоматичних та патогенетичних засобів. Питання профілактики не до кінця з'ясоване та потребує більш якісних подальших наукових досліджень. Перспективним підходом є вплив на фактори ризику, які піддаються корекції.

REFERENCES

1. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 25;47(1):211. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-021-01150-0>
2. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. Recurrent respiratory tract infections in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Aug 22;49:260–6.
3. Kleszyk M, Mizgała-Izworska E, Góra A, Przybył M, Machura E. Multifactorial aetiology of recurrent respiratory tract infections in children. *Paediatrics and Family Medicine*. 2021;17(3):227.
4. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2016;4(1):e31039. Available from: <https://brieflands.com/articles/apid-20283.html>
5. Calatayud FM, Calatayud B, Gallego JG, González-Martín C, Alguacil LF. Effects of Mediterranean diet in patients with recurring colds and frequent complications. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2017;45(5):417–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054616301173>
6. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(6):4240–70. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/6/4240>
7. Das D, Narayanan V, Rathod R, Barkate H V, Sobti V. Efficacy Of Pidotimod in Reducing Recurrent Respiratory Tract Infections In Indian Children. *Journal of the Pediatrics Association of India*



- [Internet]. 2017;6(2). Available from: https://journals.lww.com/jpai/fulltext/2017/06020/efficacy_of_pidotimod_in_reducing_recurrent.6.aspx
8. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 1;17(11):1133–61. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
 9. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. Available from: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
 10. Yousefzadegan S, Tavakol M, Abolhassani H, Nadjafi A, Mansouri S, Yazdani R, et al. Systematic investigation for underlying causes of recurrent infections in children: surveillance of primary immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Nov 1;50(02):72. Available from: <http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/569/volume-systematic-investigation-underlying-causes-recurrent.asp>
 11. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract* [Internet]. 2016 Apr 1;33(2):161–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw002>
 12. Ghosh AK, Kishore B, Shaikh I, Satyavrat V, Kumar A, Shah T, et al. Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial. *Journal of International Medical Research* [Internet]. 2018 Apr 3;46(6):2186–201. Available from: <https://doi.org/10.1177/0300060518757355>
 13. El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, Atmani S, Bouharrou A, Hida M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2016;24:53. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/24/53/full/>
 14. Linares NA, Bouchard M, Gutiérrez NS, Colmenares M, Cantor-Garcia A, Gabaldon-Figueira JC, et al. Immunological features in pediatric patients with recurrent and severe infection: Identification of Primary Immunodeficiency Diseases in Merida, Venezuela. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019;47(5):437–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054619300412>
 15. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2016 Jul 13;29(3):525–52. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00058-15>
 16. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016;17(12). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2120>
 17. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct* [Internet]. 2017 Jan 10;47(1):77–84. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0049475516644141>
 18. Telcian AG, Zdrengha MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res* [Internet]. 2017;137:93–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354216303692>
 19. Chen L, Wilson R, Bennett E, Zosky GR. Identification of vitamin D sensitive pathways during lung development. *Respir Res* [Internet]. 2016;17(1):47. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0362-3>
 20. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018 May 1;29(3):243–53.
 21. Zdrengha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol* [Internet]. 2017 Jan 1;27(1):e1909. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.1909>
 22. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018 May 1;29(3):243–53.



23. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16(17). Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/17/3020>
24. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2015/08/27. 2015 Oct 14;114(7):1026–34. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S000711451500207X/type/journal_article
25. Rao K, Gandhi S, Kokiwar P. Clinical study of recurrent respiratory tract illness among pediatric patients. *Int J Contemp Pediatrics* [Internet]. 2016 Jan 28;3:210–3. Available from: <http://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/364>
26. O'Grady KAF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM, et al. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2017 Nov 1;102(11):1044. Available from: <http://adc.bmj.com/content/102/11/1044.abstract>
27. de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ* [Internet]. 2018 Jul 12;362:k2698. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k2698>
28. Hernandez-Trujillo VP. Approach to Children with Recurrent Infections. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov;35(4):625–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856115000545>
29. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepiela O. Clinical immunology Recurrent respiratory tract infections in children – analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology* [Internet]. 2015;2(2):167–73. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2015.52830>
30. Niu H, Wang R, Jia Y ting, Cai Y. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2019;67:35–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918309603>
31. Papadopoulos NG, Megremis S, Kitsioulis NA, Vangelatou O, West P, Xepapadaki P. Promising approaches for the treatment and prevention of viral respiratory illnesses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 Oct 1;140(4):921–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917311132>
32. Santamaria F, Montella S, Stocchero M, Pirillo P, Bozzetto S, Giordano G, et al. Effects of pidotimod and bifidobacteria mixture on clinical symptoms and urinary metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;58. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85069547015&doi=10.1016%2fj.pupt.2019.101818&partnerID=40&md5=8a4b09169187012b99315748cea24c56>
33. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022;(8). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>
34. Tarantino V, Savaia V, D'Agostino R, Silvestri M, Ciprandi G. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. *Otolaryngol Pol* [Internet]. 2018;72(3):33–8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/29989557>
35. Esposito S, Bianchini S, Bosis S, Tagliabue C, Coro I, Argentiero A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J Transl Med* [Internet]. 2019;17(1):284. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2040-y>
36. Esposito S, Bianchini S, Polinori I, Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16(6). Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/6/1065>
37. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res* [Internet]. 2016;21(1):14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0208-y>
38. Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D dosing for infectious and immune disorders. *Thorax* [Internet]. 2015 Oct 1;70(10):919–20. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2015-207334>



39. Kearns MD, Binongo JNG, Watson D, Alvarez JA, Lodin D, Ziegler TR, et al. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2015;69(2):193–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.209>
40. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [Internet]. 2017 Feb 15;356:i6583. Available from: <http://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583.abstract>
41. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Apr 1;104(4):396–404. Available from: <https://doi.org/10.1111/apa.12819>
42. Fried DA, Rhyu J, Odato K, Blunt H, Karagas MR, Gilbert-Diamond D. Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: a systematic review. *Nutr Rev* [Internet]. 2016 Jun 1;74(6):387–410. Available from: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv108>
43. Gomes AC, Mohsen M, Bachmann MF. Harnessing Nanoparticles for Immunomodulation and Vaccines. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2017;5(1). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/5/1/6>
44. Little P, Stuart B, Hobbs FDR, Moore M, Barnett J, Popoola D, et al. An internet-delivered handwashing intervention to modify influenza-like illness and respiratory infection transmission (PRIMIT): a primary care randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 Oct 24;386(10004):1631–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60127-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60127-1)

Отримано 12.06.2024 р.



УДК 577.164.1:616.37-002.2:616.85

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).55-60](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).55-60)

ПОРУШЕННЯ ВМІСТУ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В ПРИ КОМПРЕСІЙНИХ НЕЙРОПАТІЯХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Мигович В. В., Смоланка А. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Дослідження рівня вітамінів групи В при ушкодженні периферійних нервів, а саме – при компресійних нейропатіях (КН), особливо у осіб із захворюваннями, що можуть супроводжуватися порушенням процесів розщеплення та всмоктування продуктів у травному тракті, таких як хронічний панкреатит (ХП), є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета дослідження. Визначити особливості забезпечення вітамінами групи В при компресійних нейропатіях у хворих на хронічний панкреатит за наявності дисбіозу товстої кишки (ТК).

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії обстежено 102 хворих КН та ХП. Проведено загальноклінічні та лабораторні методи обстеження, визначено вітаміни групи В (вітамін В1, В6, В9, В12), а також оцінено вираженість дисбіозу в товстій кишці.

Результати досліджень. Серед хворих із КН та ХП переважали особи з надмірною масою тіла (39,2 % випадків), а також хворі із нормальною масою тіла (24,5 % обстежених). Аналіз ступеня важкості дисбіозу товстої кишки вказує, що переважна більшість (40,2 %) хворих із КН та ХП мали дисбіоз II ст. Дисбіоз III ст. встановлено у 30,4 % хворих, а в 25,5 % випадків виявлено дисбіоз I ст. Лише у 3,9% обстежених діагностовано дисбіоз IV ступеня. Діагностовано виражене зниження рівня всіх вітамінів групи В у хворих із КН та ХП. Найбільш виражене зниження виявлено у показниках вітаміну В9 та В12 – їх зменшення в 4,8 та у 3,7 разу порівняно з таким показником контрольної групи ($p < 0,001$). Показники вітамінів В6 та В1 також були нижчими порівняно із такими у осіб контрольної групи – у 2,9 та у 2,2 разу відповідно ($p < 0,01$).

Висновки. У хворих із КН та ХП встановлено дисбіоз товстої кишки переважно II та III ступенів (у 40,2 % та у 30,4 % обстежених). У хворих із КН та ХП діагностовано зниження рівнів вітамінів В12, В9, В6, В12, що прямо залежать від вираженості дисбіозу товстої кишки у даних пацієнтів.

Ключові слова: компресійна нейропатія, хронічний панкреатит, вітаміни групи В, індекс маси тіла, надмірна вага тіла, ожиріння.

Disturbances in the content of vitamins of the group B in compression neuropathy in patients with chronic pancreatitis

Myhovich V.V., Smolanka A.V.

Abstract. *Introduction.* The study of the level of B vitamins in peripheral nerve damage, namely, in compression neuropathy (CN), especially in people with diseases that may be accompanied by impaired breakdown and absorption of products in the digestive tract, such as chronic pancreatitis (CP), is an urgent task of modern medicine.

The aim of the study. To determine the peculiarities of B vitamins supply in CN in patients with chronic pancreatitis in the presence of colon dysbiosis (CD).

Materials and methods. On the clinical basis of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 102 patients with CN and CP were examined. General clinical and laboratory methods of examination were performed, as well as B vitamins (vitamin B1, B6, B9, B12), and the severity of dysbiosis in the colon was assessed.

Results of the study. Among the patients with CN and CP, overweight individuals (39.2 % of cases) and patients with normal body weight (24.5 % of subjects) predominated. The analysis of the severity of colon dysbiosis indicates that the vast majority (40.2 %) of patients with CN and CP had grade II dysbiosis. Grade III dysbiosis was found in 30.4 % of patients, and in 25.5 % of cases grade I dysbiosis was detected. A pronounced decrease in the level of all B vitamins was diagnosed in patients with CN and CP. The most pronounced decrease was found in vitamin B9 and B12 levels - their decrease by 4.8 and 3.7 times compared to the control group ($p < 0.001$). Vitamin B6 and B1 levels were also lower compared to those in the control group - by 2.9 and 2.2 times, respectively ($p < 0.01$).



Conclusions. In patients with CN and CP, colon dysbiosis of predominantly II and III degrees was found (in 40.2 % and 30.4 % of the examined). Patients with CN and CP were diagnosed with decreased levels of vitamins B12, B9, B6, B12, which directly depend on the severity of colon dysbiosis in these patients.

Key words: compression neuropathy, chronic pancreatitis, B vitamins, body mass index, overweight, obesity.

Вступ

Ушкодження периферичних нервів – це термін, який використовується для опису ушкоджень, що виникають у нервових волокнах периферичної нервової системи (ПНС). Такі пошкодження можуть бути спричинені травмою, інфекцією або аберантною імунологічною реакцією [1]. Ушкодження периферичних нервів – це гетерогенна та окрема група розладів, які є вторинними щодо різних причин, що найчастіше включають автомобільні аварії, падіння, нещасні випадки на виробництві, побутові випадки та проникаючі травми [2].

Після травми периферичного нерву починається складний репаративний процес, спрямований на усунення пошкодження та відновлення структури і функції. На відміну від клітинної репарації в інших ділянках людського тіла, пошкодження периферичних нервів не супроводжується мітозом і клітинною проліферацією. З розвитком молекулярної біології все більше уваги приділяється процесу регенерації периферичних нервів. Реакція периферичного нерву на пошкодження виходить за межі місця ушкодження, але включає нейронні клітини спинного мозку та ганглії. У цьому складному каскаді беруть участь шванівські клітини, макрофаги, запальні клітини та нейротрофічні фактори. Пошкоджений периферичний нерв намагається компенсувати втрачені функції шляхом зміцнення та перепрограмування неушкоджених шляхів [3].

Весь процес регенерації та відновлення після травми периферичних нервів до кінця не вивчений. Периферичні нерви здатні до регенерації після травми самостійно завдяки активації їхньої внутрішньої здатності до росту [4].

Комплекс вітамінів групи В (вітамін В1 (тіамін), вітамін В6 (піридоксин) у поєднанні з вітаміном В12) допомагає полегшити дегенерацію нервової системи. Ці вітаміни, зокрема вітамін В12, відіграють важливу роль у різних біологічних процесах для підтримки нормальних нейронних функцій. Показано, що застосування комплексу вітамінів В або вітаміну В12 збільшує кількість шванівських клітин і

мієлінізованих нервових волокон та діаметр аксонів, і тим самим сприяє регенерації мієлінізованих нервових волокон і проліферації шванівських клітин. Лікування комплексом вітамінів В або вітаміном В12 підвищує експресію нейротрофічного фактора головного мозку (BDNF) у пошкоджених нервах як на рівні мРНК, так і на рівні білка, але не впливає на експресію нейротрофічного фактора гліальних клітин, нейротрофіну-3 та інтерлейкіну-6. Показано, що комплекс вітамінів В і вітамін В12 сприяють регенерації та функціональному відновленню пошкоджених сідничних нервів за рахунок збільшення експресії BDNF [5, 6].

Отже, дослідження рівня вітамінів групи В при ушкодженні периферичних нервів, а саме – при компресійних нейропатіях, особливо у осіб із захворюваннями, що можуть супроводжуватись порушенням процесів розщеплення та всмоктування продуктів у травному тракті, таких як хронічний панкреатит (ХП), є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета дослідження

Визначити особливості забезпечення вітамінами групи В при компресійних нейропатіях у хворих на хронічний панкреатит за наявності дисбіозу товстої кишки (ТК).

Наукове дослідження є фрагментом наукової теми кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії, що зосереджена на вивченні особливостей клініки, перебігу, діагностики та лікування основних захворювань нервової системи та психічної сфери.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 102 хворих із компресійною нейропатією переважно верхньої кінцівки, які проходили лікування на клінічних базах кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії за 2019 – 2024 рр.

Серед обстежених переважали чоловіки – 72 (70,6 %), жінок було – 30 (29,4 %). Середній вік становив $39,3 \pm 4,8$ року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (7 чоловіків (70,0%), 3 жінок (30,0%). Середній вік складав $40,1 \pm 5,6$ року.



Дослідження проведені за згодою пацієнтів, що включено у наукове дослідження. Від усіх обстежених (пацієнтів та осіб із групи контролю) отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних. Методика проведення досліджень відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання.

Діагноз компресійної нейропатії (КН) верифіковано за допомогою ультразвукового методу дослідження периферійних нервів, а також проведено електроміографію. При ультразвуковому дослідженні оцінено ультразвукові зображення ураженого нерву (нервів) та його оточуючої (анатомічної) структури. При цьому, досліджено ознаки компресії нерву, аномальна морфологія, а також судинна динаміка. Визначено площа поперечного перерізу зап'ястя, периметр зап'ястя, відношення площі поперечного перерізу зап'ястя до третини дистального відділу передпліччя, відношення периметра зап'ястя до третини дистального відділу передпліччя, різниця площі поперечного перерізу від зап'ястя до третини дистального відділу передпліччя. При електроміографії досліджено нервову провідність із визначенням таких параметрів: НС, як DML (мс), SMAP (мВ) і швидкість рухової провідності (м/с), DSL (мс), SNAP (мВ) і швидкість сенсорної провідності (м/с).

Усім пацієнтам також виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження. При антропометричному дослідженні у пацієнтів оцінено зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому 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 [8].

Діагноз хронічного панкреатиту (ХП) виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньосекреторної функції (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень фекальної еластази-1, а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазний дихальні тести (^{13}C -АДТ).

Обстеженим хворим у сироватці крові визначали забезпечення вітамінами групи В, а саме – вітаміну В1 та вітаміну В6 за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC-System 1100, Aqilent with fluorescence detection) із використанням тест-систем (Recipe complet Kit, Німеччина); вітаміну В9 (фолієва кислота) – за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA – Cobas 6000), використовуючи тест системи Roche Diagnostics (Швейцарія), вітаміну В12 (ціанкобаламін – голотранскобаламін) – за допомогою імунохімічної хемілюмінесцентної детекції (CLIA – Architect), використовуючи тест системи Abbot Diagnostics (США).

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (МТК) проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу товстої кишки оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

У всіх обстежених хворих із компресійною нейропатією (КН) діагностовано ХП за даними результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, що проявлялося порушенням ЗСН ПЗ за даними копрологічного дослідження, змін рівня амілази у сироватки крові та еластази-1 у калі, а також даних ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ.

Дані антропометричного дослідження вказують на зміни у показниках ІМТ у обстежених хворих із ХП. Як наведено на рисунку



1, серед хворих із КН та ХП переважали особи з надмірною масою тіла (39,2 % випадків), а також хворі із нормальною масою тіла (24,5 % обстежених). У 11,8 % пацієнтів при визна-

ченні показника ІМТ встановлено недостатність ваги. Проте звертає увагу, що у 17,6 % хворих із ХП виявлено ожиріння I ст., а у 6,9 % хворих – ожиріння II ст.

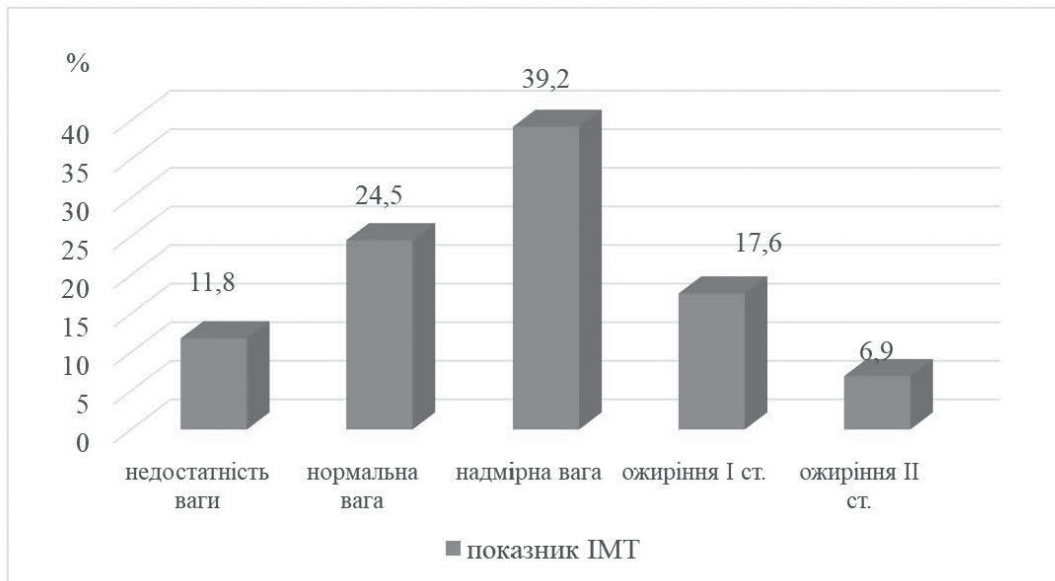


Рис. 1. Розподіл обстежених пацієнтів залежно від показника ІМТ.

При оцінці результатів мікробіологічного обстеження калу у хворих із КН та ХП виявлено виражені змінами в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки. У всіх пацієнтів діагностовано зниження кількості біфідобактерій нижче 10^7 та лактобактерій нижче 10^6 , що відповідно супроводжувалося підвищенням кількості представників патогенної мікрофлори у просвіті товстої кишки, а саме – підвищен-

ня кількості *Klebsiella* (до $3,92 \pm 0,46$ lg КОЕ/г), *Proteus* (до $2,88 \pm 0,51$ lg КОЕ/г), *Clostridium* (до $5,60 \pm 0,20$ lg КОЕ/г), *Staphylococcus* (до $5,06 \pm 0,21$ lg КОЕ/г), а також грибів роду *Candida* (до $4,22 \pm 0,30$ lg КОЕ/г). Таким чином, аналіз даних порушень мікробного складу в товстій кишці у хворих із КН та ХП підтверджує дисбіоз товстої кишки у всіх хворих, які знаходилися під нашим спостереженням (рис. 2).

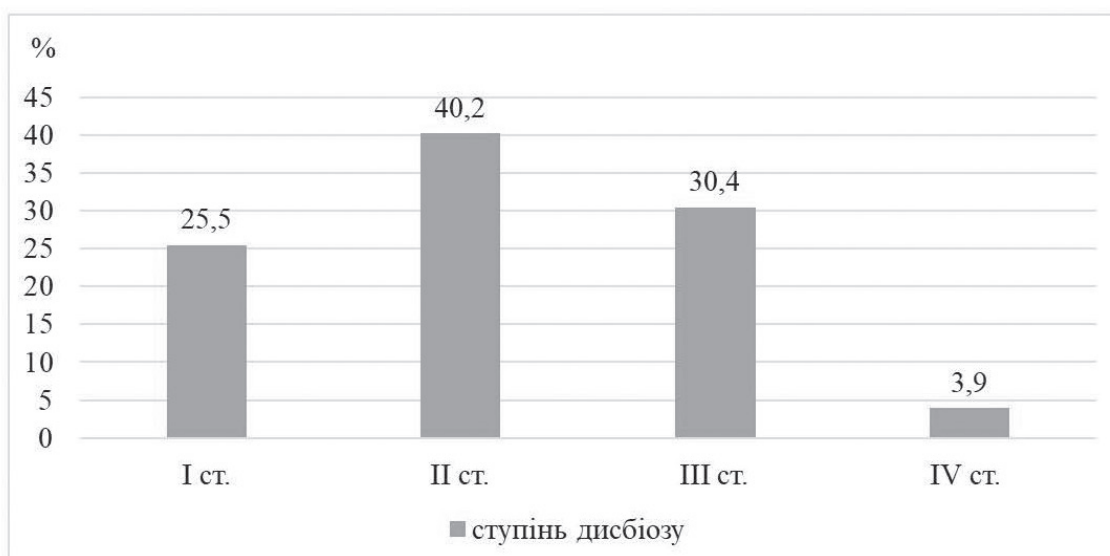


Рис. 2. Розподіл обстежених хворих із КН та ХП за ступенем важкості дисбіозу товстої кишки.



Аналіз ступеня важкості дисбіозу товстої кишки вказує, що переважна більшість (40,2 %) хворих із КН та ХП мали дисбіоз II ст. Дисбіоз III ст. встановлено у 30,4 % хворих, а в 25,5

% випадків виявлено дисбіоз I ст. Лише у 3,9 % обстежених діагностовано дисбіоз IV ступеня.

Усім хворим із КН та ХП визначено забезпечення вітамінами групи В (табл. 1.).

Таблиця 1

Рівень вітамінів групи В у хворих на ХП та ЦД 2 типу та контрольної групи

Показник	Референтні значення	Обстежені	
		Контрольна група (n=20)	Хворі з КН та ХП (n=82)
Вітамін В1, мкг/л	більше 49	77,6±3,1	35,6±2,6 *
Вітамін В6, мкг/л	8,7-27,2	20,3±1,2	6,9±0,8 *
Вітамін В9, нг/мл	4,6-18,7	15,4±0,7	3,2±0,5 **
Вітамін В12, пг/мл	197,0-771,0	612,1±10,7	164,8±7,7 **

Примітка: відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірні: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$.

Діагностовано виражене зниження рівня всіх вітамінів групи В у хворих із КН та ХП. Найбільш виражене зниження виявлено у показниках вітаміну В9 та В12 – їх зменшення в 4,8 та у 3,7 разу порівняно з таким показником контрольної групи ($p < 0,001$). Показники вітамінів В6 та В1 також були

нижчими порівняно з такими у осіб контрольної групи – у 2,9 та у 2,2 разу відповідно ($p < 0,01$).

Проведено статистичний аналіз для визначення залежності між рівнями вітамінів групи В та ступенем дисбіозу товстої кишки (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння ступенів дисбіозу товстої кишки та показників вітамінів групи В у хворих із КН

Показник крові	Ступінь дисбіозу товстої кишки у обстежених хворих		
	I ступінь	II ступінь	III ступінь
Вітамін В1	-	$r = 0,56; p < 0,05$	$r = 0,72; p < 0,05$
Вітамін В6	-	$r = 0,58; p < 0,05$	$r = 0,76; p < 0,01$
Вітамін В9	$r = 0,44; p < 0,05$	$r = 0,74; p < 0,05$	$r = 0,88; p < 0,01$
Вітамін В12	$r = 0,56; p < 0,05$	$r = 0,80; p < 0,01$	$r = 0,90; p < 0,01$

Встановлено сильну залежність між III ступенем дисбіозу товстої кишки та рівнями вітамінів В12, В9, В6 у обстежених пацієнтів. Слід зауважити, що найбільш сильні кореляційні зв'язки встановлено для рівня вітаміну В12 переважно при дисбіозі II та III ступенів.

Отже, у хворих із КН та ХП при порушенні зовнішньосекреторної функції ПЗ встановлено дисбіотичні зміни товстої кишки, при цьому – це дисбіоз переважно II ступеня. Дисбіотичні зміни у даних хворих супроводжуються зменшенням показника вітамінів групи В (ціанокобаламіну, фолієвої кислоти, піридоксину та тіаміну). Таким чином, ЗСН ПЗ, що проявляється малябсорбцією, сприяє зменшенню

рівня вітамінів групи В, що обов'язково слід враховувати у пацієнтів із ураженням периферійних нервів. Додаткове призначення вітамінів групи В може бути передумовою щодо кращої регенерації нервів при компресійних нейропатіях, особливо у хворих із ХП.

Висновки

1. У хворих із КН та ХП встановлено дисбіоз товстої кишки переважно II та III ступенів (у 40,2 % та у 30,4 % обстежених).

2. У хворих із КН та ХП діагностовано зниження рівнів вітамінів В12, В9, В6, В12, що прямо залежать від вираженості дисбіозу товстої кишки у даних пацієнтів.



REFERENCES

1. Kamble N, Shukla D, Bhat D. Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurol India*. 2019 Nov-Dec; 67 (6): 1419-1422. doi: 10.4103/0028-3886.273626.
2. Rahimian S, Najafi H, Webber CA, Jalali H. Advances in Exosome-Based Therapies for the Repair of Peripheral Nerve Injuries. *Neurochem Res*. 2024 Aug; 49 (8): 1905-1925. doi: 10.1007/s11064-024-04157-1.
3. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2016 May;11 (5): 842-845. doi: 10.4103/1673-5374.177150.
4. Rishal I, Fainzilber M. Retrograde signaling in axonal regeneration. *Exp Neurol*. 2010 May;223(1):5-10. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.08.010.
5. Hobbenaghi R, Tavassoli M, Alimehr M, Shokrpour S, Ghorbanzadeghan M. Histopathological study of the mite biting (*Dermanyssus gallinae*) in poultry skin. *Vet Res Forum*. 2012 Summer; 3 (3): 205-208. PMID: 25610570; PMCID: PMC4299984.
6. Sun Y, Campisi J, Higano C, Beer TM, Porter P, Coleman I, True L, Nelson PS. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nat Med*. 2012 Sep; 18 (9): 1359-68. doi: 10.1038/nm.2890.
7. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

Отримано 14.06.2024 р.



УДК 616.36-003.826:616.345-008.87:616.127-0054-036.1
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).61-68](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).61-68)

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ДИСБІОЗ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

Матій В. В., Рішко М. В.

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

Резюме. *Вступ.* Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) та ішемічна хвороба серця мають спільні патогенетичні зв'язки. Докази зв'язку НАЖХП із гострими коронарними синдромами (ГКС), складним багатосудинним ураженням коронарних артерій та підвищеним ризиком смертності у пацієнтів з ГКС усе ще знаходяться на стадії вивчення.

Мета дослідження. Дослідити зміни функціонального стану печінки та вираженість дисбіозу товстої кишки (ТК) у хворих на НАЖХП при ГКС.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри госпітальної терапії обстежено 96 хворих після ГКС. Хворих розподілено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ураження печінки: в I групу ввійшло 50 хворих після ГКС у поєднанні з НАЖХП, а II групу склало 46 пацієнтів після ГКС без НАЖХП. Проведено загальноклінічні та лабораторні методи обстеження.

Результати досліджень. У I групі хворих встановлено переважання осіб з ожирінням, а саме – з ожирінням I та II ст. (у 28,0 % та 18,0 % хворих – $p < 0,05$). У хворих I групи ураження печінки характеризується лабораторними ознаками цитолітичного та холестатичного синдромів (більш виражене достовірне підвищення рівня лужної фосфатази та гама-глутамілтрансферази, а також амінотрансфераз у сироватці крові). Аналіз показників вуглеводного обміну вказує на інсулінорезистентність у обстежених після ГКС у поєднанні з НАЖХП. У всіх хворих із ГКС встановлено дисбіотичні зміни у ТК. У хворих I групи діагностовано достовірне зменшення кількості *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, що супроводжувалося достовірним збільшенням кількості *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus* та *Candida* при дослідженні фекалій. У хворих I групи достовірно частіше діагностовано дисбіоз ТК III ст. (у 58,0 % обстежених), тоді як у пацієнтів II групи – дисбіоз ТК II ст. (у 30,0 % обстежених) – $p < 0,01$. Тільки у хворих I групи встановлено дисбіоз ТК IV ст. (у 4,0 % пацієнтів), тоді як дисбіоз ТК I ст. на 18,1 % частіше діагностовано у хворих II групи – $p < 0,01$.

Висновки. У хворих після ГКС та НАЖХП при антропометричному дослідженні визначається переважно ожиріння різного ступеня вираженості. Порушення функціонального стану печінки у пацієнтів після ГКС та НАЖХП лабораторно проявляється ознаками цитолітичного, холестатичного синдромів, а також гіпербілірубінемією у поєднанні з дисбалансом в показниках ліпідного обміну, інсулінорезистентністю. Оцінка кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих після ГКС та НАЖХП вказує на виражені дисбіотичні зміни, а саме – дисбіоз ТК переважно III та II ст. (у 58,0 % та у 30,0 % обстежених – $p < 0,01$).

Ключові слова: гострий коронарний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, діагностика, фіброз, дисбіоз товстої кишки, ожиріння, інсулінорезистентність.

Functional state of the liver and colon dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in acute coronary syndrome

Matiy V.V., Rishko M.V.

Abstract. *Introduction.* Both nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and ischemic heart disease have common pathogenic links. Evidence for the association of NAFLD with acute coronary syndromes (ACS), complex multivessel coronary artery disease, and increased mortality risk in ACS patients is still under investigation.

The aim of the study. To investigate changes in the functional state of the liver and the severity of colon dysbiosis (CD) in patients with NAFLD with ACS.



Materials and methods. On the clinical basis of the Department of Hospital Therapy, 96 patients after ACS were examined. Patients were divided into two groups depending on the presence or absence of liver damage: group 1 included 50 patients after ACS in combination with NAFLD, and group 2 included 46 patients after ACS without NAFLD. General clinical and laboratory methods of examination were performed.

Results of the study. In group 1, the prevalence of obese patients was found, namely, obesity of I and II degree (28.0% and 18.0% of patients - $p < 0.05$). In patients of group 1, liver damage is characterised by laboratory signs of cytolytic and cholestatic syndromes (more pronounced significant increase in the level of alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase, as well as aminotransferases in the blood serum). The analysis of carbohydrate metabolism indicates insulin resistance in patients after ACS in combination with NAFLD. Colon dysbiosis were found in all patients with ACS. In patients of group 1, a significant decrease in the number of Lactobacillus, Bifidobacterium, Escherichia was diagnosed, accompanied by a significant increase in the number of Enterobacter, Citrobacter, Staphylococcus, Klebsiella, Clostridium, Proteus and Candida in the faecal examination. In patients of group 1, dysbiosis of the third degree was diagnosed significantly more often (in 58.0% of the subjects), while in patients of group 2 - dysbiosis of the second degree (in 30.0% of the subjects) - $p < 0.01$. Only patients of group 1 were diagnosed with grade IV dysbiosis (4.0% of patients), while grade I dysbiosis was 18.1% more often diagnosed in patients of group 2 - $p < 0.01$.

Conclusions. In patients after ACS and NAFLD, anthropometric examination reveals predominantly obesity of varying severity. Impaired liver function in patients after ACS and NAFLD is manifested in the laboratory by signs of cytolytic, cholestatic syndromes, as well as hyperbilirubinaemia in combination with imbalance in lipid metabolism and insulin resistance. The assessment of the quantitative and qualitative composition of the colon microflora in patients after ACS and NAFLD indicates pronounced dysbiotic changes, namely, colon dysbiosis mainly of the III and II stages (in 58.0% and 30.0% of the subjects - $p < 0.01$).

Key words: acute coronary syndrome; nonalcoholic fatty liver disease; diagnosis; fibrosis; colon dysbiosis; obesity; insulin resistance.

Вступ

За оцінками експертів, чверть населення Земної кулі хворіє на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). НАЖХП вже є причиною гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), що найбільш швидко зростає, у США, Франції та Великобританії. Хоча частота виникнення ГЦК, пов'язаної з НАЖХП, нижча, ніж частота виникнення ГЦК іншої етіології, на НАЖХП хворіє більше людей, ніж на інші захворювання печінки. Це вимагає вжити термінових заходів, спрямованих на підвищення глобальної обізнаності та боротьбу з метаболічними факторами ризику [1,2,3].

У патогенезі НАЖХП значна роль відводиться порушенню функціонального стану товстої кишки (ТК) і, як наслідок – накопичення продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, ендотоксинів. НАЖХП асоціюється з підвищеною проникністю кишкового бар'єру та транслокацією бактерій або бактеріальних продуктів у кровообіг [4,5]. Дані літератури на сьогодні вказують на значний вплив кишкової флори та кишкового бар'єру на патогенез НАЖХП та інших метаболічних порушень [6].

Неалкогольна жирова хвороба печінки та ішемічна хвороба серця мають спільні патогенетичні зв'язки. Докази зв'язку НАЖХП з гострими коронарними синдромами (ГКС), складним багатосудинним ураженням коронарних артерій та підвищеним ризиком смерт-

ності у пацієнтів з ГКС все ще знаходяться на стадії вивчення [7]. Тому дослідження функціонального стану печінки, а також зміни мікрофлори товстої кишки у хворих після ГКС та НАЖХП є актуальним питанням сьогодення.

Мета дослідження

Дослідити зміни функціонального стану печінки та вираженість дисбіозу товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при гострому коронарному синдромі.

Наукове дослідження є фрагментом теми госпітальної терапії «Регіональні особливості розповсюдження, клінічних проявів та ефективність лікування захворювань внутрішніх органів у хворих з різних висотних зон Закарпаття», №0115U005285).

Матеріали та методи

На клінічній базі госпітальної терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (Комуніальне некомерційне підприємство «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Закарпатської обласної ради) за 2011 – 2024 рр. обстежено та проліковано 96 хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) із елевацією сегменту ST. Наукове дослідження проведено на етапі амбулаторного спостереження за хворими після перенесеного ГКС (у середньому до $4,2 \pm 0,9$ місяця). Усім хворим, котрі вижили після ГКС



із елевацією сегменту ST і включені в дане наукове дослідження, на етапі стаціонарного лікування проведено стентування чи шунтування коронарних артерій. Хворим після виписки призначено індивідуально підібрану медикаментозну терапію, що спрямовано на нормалізацію артеріального тиску, порушень ритму і провідності, лікування/профілактика прогресування хронічної серцевої недостатності, а також включало прийом антикоагулянтів та статинів.

Діагноз ГКС із елевацією сегменту ST виставлено відповідно до уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації, а також клінічної настанови, заснованої на доказах «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (наказ МОЗ України від 14.09.2021 р. № 1936). При цьому, хворим проведено електрокардіографічне обстеження (ЕКГ), ЕХО-кардіоскопію та КТ-коронарографію, а також визначено біомаркери інфаркту міокарда (рівень тропонінів у крові).

Середній вік хворих після ГКС становив $52,7 \pm 8,1$ року. Серед обстежених переважали чоловіки, а саме – 72 (75,0 %), а жінок було 24 (25,0 %). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (чоловіків було 16 (80,0%), жінок – 4 (20,0%). Середній вік склав $51,1 \pm 7,4$ року.

Усі дослідження були виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини» за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини (1964 – 2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України.

Хворих після перенесеного ГКС поділено на дві групи. У I групу увійшло 50 хворих після ГКС і НАЖХП, а II групу склали 46 хворих після ГКС без ураження печінки (відсутність діагнозу НАЖХП із анамнезу). Усі обстежені хворі на ГКС та НАЖХП підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання.

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за

загальноприйнятою методикою. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВОЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому 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 [8].

У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну (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, %)).

Діагноз НАЖХП встановили 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 [9]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів, а саме – NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест. Також хворим проведено еластометрію печінки.

Дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) до та після лікування проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу товстої кишки (ТК) оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Критеріями виключення хворих із дослідження були: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу (важкий ступінь – із вираженими проявами діабетичної ангіонейропатії), хронічний гепатит алкогольної, вірусної (вірус гепатитів В, С, D) етіологій, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз.



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

Результати досліджень

Лабораторно-інструментальне обстеження хворих після ГКС і НАЖХП проводилося з визначенням вищенаведених методів обстеження. Результати антропометричного дослідження вказують на збільшення ІМТ у

переважної більшості обстежених пацієнтів з НАЖХП. При цьому, як наведено у таблиці 1, у групі хворих на НАЖХП переважали особи з ожирінням, а саме – з ожирінням I та II ст. (у 28,0 % та 18,0 % хворих відповідно – $p < 0,05$), тоді як в II групі пацієнтів – особи із надмірною вагою тіла (43,5 % хворих – $p < 0,01$). Слід зазначити, що у хворих після ГКС у поєднанні з НАЖХП достовірно частіше встановлено ожиріння III ст. – в 2,5 разу ($p < 0,01$), проте недостатня маса тіла простежувалася лише в II групі пацієнтів (у 6,5 % обстежених відповідно).

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих залежно від показника ІМТ

Показник	Обстежені хворі після ГКС	
	I група (n=50)	II група (n=46)
Недостатня маса тіла (ІМТ: 16,0–18,5)	–	6,5 %
Нормальна вага (ІМТ: 18,0–24,9)	22,0 %	23,9 %
Надмірна вага (ІМТ: 25,0–29,9)	20,0 %	43,5 % **
Ожиріння I ст. (ІМТ: 30,0–34,9)	28,0 % *	15,2 %
Ожиріння II ст. (ІМТ: 35,0–39,9)	18,0 % *	8,7 %
Ожиріння III ст. (ІМТ: 35,0–39,9)	12,0 % **	2,2 %

Примітка: різниця між показниками у хворих I та II груп достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

У хворих після ГКС визначено показники функціонального стану печінки (табл. 2).

Таблиця 2

Показники функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		I група (n=50)	II група (n=46)
АЛТ, ОД/л	20,4±0,8	125,3±2,6 **, ++	48,1±3,2 *
АСТ, ОД/л	18,6±1,1	106,0±1,4 **, ++	53,8±2,0 *
ЗБ, ммоль/л	12,5±0,7	28,7±1,5 *	18,2±0,6
ЛФ, ммоль/л	66,3±1,8	127,9±3,0 **, ++	71,1±2,4
ГГТ, ОД/л	38,9±2,4	81,9±2,2 **, +	44,6±1,8

Примітка: різниця між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Із отриманих результатів встановлено, що у хворих після ГКС II групи встановлено достовірне підвищення активності АСТ та АЛТ у сироватці крові порівняно з показниками контрольної групи, проте ці результати лише незначно перевищили верхні допустимі межі референтних значень. У хворих I групі

виявлено достовірне підвищення активності АЛТ та АСТ порівняно із показниками хворих II групи (в 2,6 та 2,0 разу, відповідно – $p < 0,01$). Також у групі хворих після ГКС у поєднанні НАЖХП діагностовано достовірне збільшення рівня ЗБ, ЛФ та ГГТ у сироватці крові.

Аналіз отриманих даних вказує на порушення показників ліпідного обміну в сироватці крові в обох групах досліджуваних хворих (табл. 3).

ватці крові в обох групах досліджуваних хворих (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну в сироватці крові в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		I група (n=50)	II група (n=46)
ТГ, ммоль/л	1,12±0,07	3,21±0,18 **,++	1,90±0,27 *
ЗХ, ммоль/л	4,56±0,44	7,08±0,35 **,+	5,90±0,26 *
ЛПНЩ, ммоль/л	1,70±0,21	3,21±0,30 **,+	2,26±0,24 *
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,09	1,76±0,11 **,++	0,94±0,14 *
ЛПВЩ, ммоль/л	1,84±0,09	1,07±0,07 **,+	1,52±0,11 *

*Примітка: різниця між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.*

Визначалося статистично достовірне підвищення всіх показників ліпідного обміну в сироватці крові у хворих після ГКС обох груп. Проте, слід зауважити, що у пацієнтів I групи (ГКС у поєднанні з НАЖХП) рівень ТГ, ЗХ ЛПНЩ та ЛПДНЩ у 1,7 (p<0,01), у 1,2 (p<0,05), у 1,4 (p<0,05) та в 1,9 (p<0,01) рази перевищували такі дані у пацієнтів II групи.

Оцінено показники вуглеводного обміну у пацієнтів після ГКС (табл. 4). Встановлено статистично достовірне підвищення рівнів глюкози, інсуліну, С-пептиду, індексу НОМА-IR у хворих I групи порівняно з такими даними у пацієнтів II групи.

Таблиця 4

Показники вуглеводного обміну у сироватці крові в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		I група (n=50)	II група (n=46)
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,88±0,17	6,84±0,23 *	6,44±0,16 *
НbA1c, %	4,32±0,36	6,70±0,31 *	6,05±0,38 *
Інсулін, Од/л	8,44±0,21	20,77±0,92 **,+	13,23±0,77 *
С-пептид, нг/мл	4,12±0,18	9,86±0,44 **,+	7,08±0,21 *
НОМА-IR	1,69±0,27	8,61±0,26 ***,++	3,89±0,26 **

*Примітка: різниця між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.*

Отже, порушення функціонального стану печінки у хворих I групи (поєднання ГКС із НАЖХП) супроводжується метаболічними порушеннями в організмі, на що вказують достовірні більш виражені порушення вуглеводного та ліпідного обміну в даних пацієнтів.

Аналіз мікробного складу фекалій у обстежених хворих після ГКС вказує на зміни

в кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки (ТК). У всіх пацієнтів встановлено зниження рівня представників анаеробної флори: біфідобактерій (нижче 10⁷), а також лактобактерій (нижче 10⁶), що супроводжувалося підвищенням кількості представників патогенної флори у ТК (табл. 5).



Таблиця 5

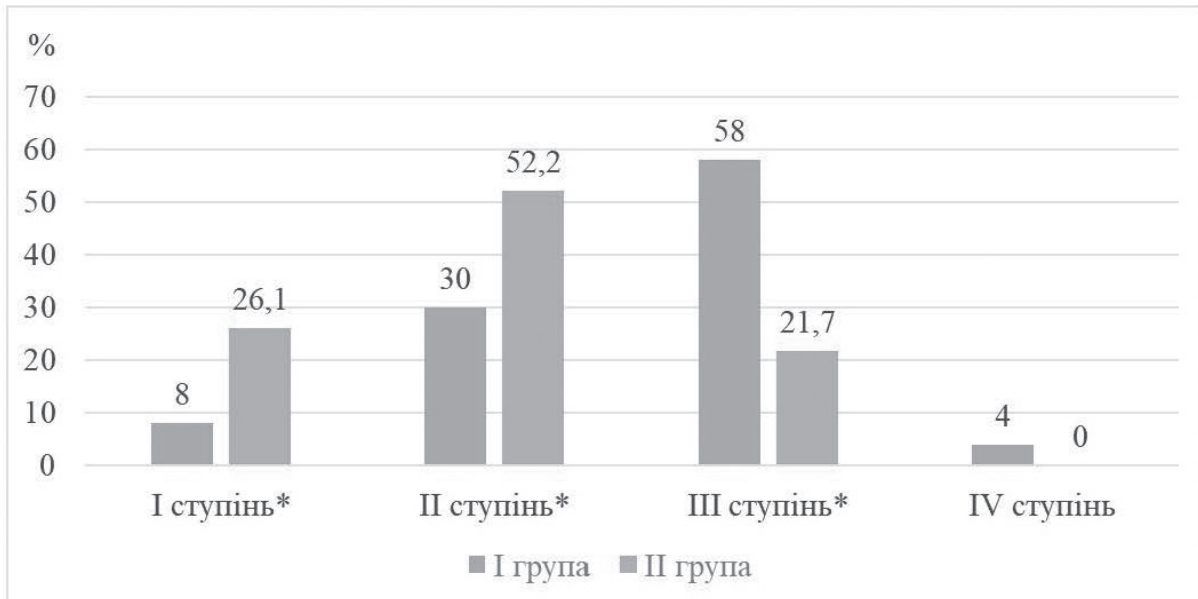
Показники кількісного та якісного складу мікрофлори ТК у обстежених

Показник	Обстежені хворі (n=96)	
	I група (n=50)	II група (n=46)
Bifidobacterium:	Контрольна група 100,0 % (8,77±0,12)	
частота (%)	72,0 %	100,0
lg КОЕ/г	6,05±0,14 **,+	7,12±0,21 *
Lactobacillus:	Контрольна група 100,0% (6,92±0,14)	
частота (%)	76,0 % **,+	87,0 % *
lg КОЕ/г	5,12±0,09 **,+	6,11±0,18 *
Escherichia:	Контрольна група 100,0% (8,02±0,07)	
частота (%)	80,0 % **,+	91,3 % *
lg КОЕ/г	6,05±0,22 **,+	7,24±0,11 *
Enterococcus:	Контрольна група 100,0% (7,54±0,18)	
частота (%)	40,0 % **,+	54,3 % **
lg КОЕ/г	5,16±0,23 **,+	6,44±0,16 *
Enterobacter:	Контрольна група 20,0% (1,14±0,08)	
частота (%)	50,0 % **,+	34,8 % *
lg КОЕ/г	3,26±0,21 **,+	2,06±0,17 *
Citrobacter:	Контрольна група 40,0% (1,43±0,08)	
частота (%)	60,0 % **,+	50,0 % *
lg КОЕ/г	2,87±0,09 **,+	1,97±0,16 *
Staphylococcus:	Контрольна група 30,0% (3,30±0,14)	
частота (%)	64,0 % **,+	34,8 %
lg КОЕ/г	4,86±0,14 *,+	3,90±0,11
Klebsiella:	Контрольна група 20,0% (1,11±0,06)	
частота (%)	54 % **,+	30,4 % *
lg КОЕ/г	3,56±0,17 **,++	1,30±0,23
Clostridium:	Контрольна група 10,0% (4,18±0,14)	
частота (%)	48,0 % **,++	21,7 % *
lg КОЕ/г	5,26±0,19 *, +	4,51±0,18
Proteus:	Контрольна група 10,0% (0,38±0,05)	
частота (%)	44,0 % **,++	21,7 % *
lg КОЕ/г	2,77±0,18 ***,+	0,98±0,15 **
Candida:	Контрольна група 5,0% (3,11±0,20)	
частота (%)	30,0 % **,+	17,4 % **
lg КОЕ/г	4,23±0,09 *	3,95±0,11

Примітка: різниця між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Отже, у всіх хворих із ГКС встановлено дисбіотичні зміни у ТК. У хворих I групи діагностовано достовірне зменшення кількості *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, що супро-

дчувалося достовірним збільшенням кількості *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus* та *Candida* при дослідженні мікробного складу мікрофлори ТК.



Примітка: відмінності між показниками у хворих I та II груп достовірні: * – $p < 0,01$.

Рис. 1. Розподіл хворих після ГКС за ступенями важкості дисбіозу ТК.

Як вказують отримані дані, у хворих I групи достовірно частіше діагностовано дисбіоз ТК III ст. (у 58,0 % обстежених), тоді як у пацієнтів II групи – дисбіоз ТК II ст. (у 30,0 % обстежених) – $p < 0,01$. Тільки у хворих I групи встановлено дисбіоз ТК IV ст. (у 4,0 % пацієнтів), тоді як дисбіоз ТК I ст. на 18,1 % частіше діагностовано у хворих II групи – $p < 0,01$.

Отже, хворі з НАЖХП є групою ризику щодо поєднання декількох метаболічних порушень в організмі, таких як зміни в ліпідному профілі та вуглеводному обміні, що вимагає ефективної корекції для профілактики подальших епізодів ГКС. Дисбіотичні зміни, що також більш виражені у хворих після ГКС у поєднанні з НАЖХП, можуть лежати в основі формування цих метаболічних процесів або ж підтримати вже існуючі зміни в організмі у пацієнтів із поліморбідною патологією. Потрібні подальші дослідження для вдосконалення зв'язків між функціональним станом печінки і

формуванням серцево-судинних захворювань для розробки ефективних їх методів корекції.

Висновки

1. У хворих після ГКС і НАЖХП при антропометричному дослідженні визначається переважно ожиріння різного ступеня вираженості.

2. Порушення функціонального стану печінки у пацієнтів після ГКС та НАЖХП лабораторно проявляється ознаками цитолітичного, холестатичного синдромів, а також гіпербілірубінемією у поєднанні з дисбалансом у показниках ліпідного обміну, інсулінорезистентністю.

3. Оцінка кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих після ГКС і НАЖХП вказує на виражені дисбіотичні зміни, а саме – дисбіоз ТК переважно III та II ст. (у 58,0 % та у 30,0 % обстежених – $p < 0,01$).

REFERENCES

1. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr; 18 (4): 223-238. doi: 10.1038/s41575-020-00381-6
2. Riazzi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022; 7: 851–861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0



3. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L. et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19: 60–78. doi: 10.1038/s41575-021-00523-4
4. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, Spadoni I, Sorribas M, Wiest R, Mileti E, Galbiati M, Invernizzi P, Adorini L, Penna G, Rescigno M. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol*. 2019; 71:1216–1228. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.005
5. Iracheta-Vellve A, Calenda CD, Petrasek J, Ambade A, Kodys K, Adorini L, Szabo G. FXR and TGR5 Agonists Ameliorate Liver Injury, Steatosis, and Inflammation After Binge or Prolonged Alcohol Feeding in Mice. *Hepatol Commun*. 2018 Oct 15;2 (11):1379-1391. doi: 10.1002/hep4.1256
6. Bakhshimoghaddam F, Alizadeh M. Modulation of the gut microbiota represents a new management for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020 Apr; 9 (2): 223-226. doi: 10.21037/hbsn.2019.10.01
7. Ismaiel A, Popa SL, Dumitrascu DL. Acute Coronary Syndromes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: “Un Affaire de Coeur”. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov 30; 2020: 8825615. doi: 10.1155/2020/8825615. PMID: 33313020; PMCID: PMC7721490.
8. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
9. 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 17.06.2024 р.

УДК 10.11603/1681-2727.2020.4.11898
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).69-77](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).69-77)

ІМУНОМЕТАБОЛІЗМ ТА ЗАПАЛЬНА ВІДПОВІДЬ У ДІТЕЙ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Горленко О. М., Гечко Х. А.

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

Резюме. Вступ. Виявлення характерологічних клінічних ознак, розуміння адаптивної відповіді дитячого організму на інфекційний фактор у майбутньому будуть спрямовані на попередження розвитку та лікування як гострого респіраторного дистрес-синдрому, так і станів, зумовлених ураженням інших таргетних органів при COVID-19.

Мета дослідження. Дослідити порушення ланок гомеостазу та дисбаланс показників у дітей із коронавірусною інфекцією.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне дослідження у дітей (n=50) з коронавірусною інфекцією. Діти перебували на амбулаторному лікуванні.

Результати досліджень. Було виявлено, що Direct bilirubin був підвищений у 3 рази ($10,55 \pm 7,67$ проти $3,63 \pm 0,49$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$), Alanine aminotransferase – у 1,7 разу ($37,02 \pm 20,53$ проти $21,90 \pm 1,82$ IU/l, $p < 0,01$), Alkaline phosphatase – у 2,7 разу ($141,59 \pm 99,44$ проти $52,02 \pm 3,38$ IU/l, $p < 0,01$). Спостерігалось підвищення рівнів Ig G – у 12,3 разу, Ig E – у 4,6 разу та рівень Ig M – у 3,4 разу. Рівень CRP порівняльне підвищення в 3,1 разу ($8,76 \pm 2,16$ проти $2,54 \pm 0,53$ mg/l, $p < 0,01$) та C-peptide ($4,65 \pm 1,67$ до $1,23 \pm 0,08$ ng/ml, $p < 0,01$) – у 3,8 разу. Виявлено від'ємні кореляційні взаємозв'язки T3 з Procalcitonin ($r = -0,30$) та Creatinine ($r = -0,34$). Значення T4 корелюють із Total cholesterol ($r = -0,65$) та Creatinine ($r = 0,29$). Leptin презентує позитивні кореляційні зв'язки із Alanine aminotransferase ($r = 0,48$) та з C-peptide ($r = 0,39$).

Висновки. Спостерігалось підвищення рівнів Ig G – у 12,3 разу, Ig E – у 4,6 разу та рівень Ig M – у 3,4 разу. Рівень Thyroid stimulating hormone був достовірно нижчий (у 4,7 разу). Спостерігалось підвищення у рівнях C-reactive protein (3,1 разу) та C-peptide (3,8 разу). Виявлено найбільш сильний від'ємний кореляційний зв'язок T4 з Total cholesterol ($r = -0,65$) та найбільш високий позитивний кореляційний взаємозв'язок – Leptin з Alanine aminotransferase ($r = 0,48$) та з C-peptide ($r = 0,39$).

Ключові слова: коронавірусна інфекція, гострий респіраторний дистрес-синдром, патогенез, ліпідний обмін, запальна імунна відповідь, метаболічні розлади, діти.

Immunometabolism and inflammatory response in children with Coronavirus infection

Horlenko O.M., Hechko Kh.A.

Abstract. *Introduction.* Identification of characteristic clinical signs, understanding of the adaptive response of the child's body to an infectious factor in the future will be aimed at preventing the development and treatment of both – acute Respiratory Distress Syndrome and conditions caused by damage of other target organs during COVID-19

The aim. To investigate the homeostasis links disorders and the imbalance of indicators in children with Coronavirus infection.

Materials and methods. A clinical and laboratory study was conducted in children (n=50) with Coronavirus infection. The children were used outpatient treatment.

Results. It was found that Direct bilirubin level was increased in 3 times (10.55 ± 7.67 vs. 3.63 ± 0.49 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.01$), Alanine aminotransferase – in 1.7 times ($37,02 \pm 20.53$ vs. 21.90 ± 1.82 IU/l, $p < 0.01$), Alkaline phosphatase – in 2.7 times (141.59 ± 99.44 vs. 52.02 ± 3.38 IU/l, $p < 0.01$). An increase of the Ig G levels – in 12.3 times, Ig E – in 4.6 times, and the level of Ig M – in 3.4 times were observed. The level of CRP increased in 3.1 times (8.76 ± 2.16 vs. 2.54 ± 0.53 mg/l, $p < 0.01$) and C-peptide (4.65 ± 1.67 vs. 1.23 ± 0.08 ng/ml, $p < 0.01$) – in 3.8 times. Negative correlations of T3 with Procalcitonin ($r = -0.30$) and Creatinine ($r = -0.34$) were revealed. T4 values were correlated with Total cholesterol ($r = -0.65$) and Creatinine ($r = 0.29$). Leptin presents positive correlations with Alanine aminotransferase ($r = 0.48$) and with C-peptide ($r = 0.39$).

Conclusions. There was an increase in the levels of Ig G – in 12.3 times, Ig E – in 4.6 times, and the Ig M level – in 3.4 times. The level of Thyroid stimulating hormone was significantly lower (in 4.7 times). An increase in the levels of C-reactive protein (in 3.1 times) and C-peptide (in 3.8 times) were observed. It should



be noted that the strongest negative correlation between T4 and Total cholesterol ($r=-0.65$) and the highest positive correlation between Leptin and Alanine aminotransferase ($r=0.48$) and C-peptide ($r=0.39$).

Key words: Coronavirus infection, acute respiratory distress syndrome, pathogenesis, inflammatory immune response, children.

Вступ

У грудні 2019 року стався спалах нової інфекційної хвороби в місті Ухань (китайська провінція Хубей). Це вже сьомий коронавірус. 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) класифікувала спалах як пандемію. Низка досліджень вивчала симптоми та характеристики дорослих із COVID-19. Менша кількість цих досліджень охоплює захворюваність дітей із COVID-19 [1]. Щоб стримати інфекцію та розробити ефективні системи для лікування вірусних інфекцій у сценарії спалаху, ми повинні зрозуміти природу інфекції та реакцію імунної системи на новий вірус і оцінити подібність і відмінність нового вірусу від вірусів, які викликали спалахи в минулому. Вчені концентрують увагу на вивченні реакції імунної системи проти SARS-CoV-2 порівняно з випадками інших CoV (SARS та MERS) [2,3]. SARS-CoV-2 – це новий інфекційний агент, який потрапив у людську цивілізацію. Як правило, вірусні інфекції, що виникають і знову виникають, належать до сімейства РНК-вірусів, оскільки ці віруси мають високу швидкість мутації, що дозволяє їм значну адаптацію до навколишнього середовища зі швидкою еволюцією. На сьогодні мало відомостей про SARS-CoV-2 у дітей [4]. Також системний ландшафт імунних відповідей у пацієнтів з COVID-19 незрозумілий. Описані механізми розвитку відповідної реакції вродженої і адартивної імунної системи макроорганізму на інфікування вірусом SARS-CoV-2. Оскільки клінічні ознаки та імунопатогенез SARS-CoV-2 і SARS-CoV і MERS-CoV є певною мірою подібними, знання, отримані від SARS-CoV і MERS-CoV, мають важливі наслідки для розуміння [2,5]. Виявлення характерологічних клінічних ознак, розуміння адаптивної відповіді дитячого організму на інфекційний

фактор у майбутньому будуть спрямовані на попередження розвитку та лікування як гострого респіраторного дистрес-синдрому, так і станів, зумовлених ураженням інших таргетних органів при COVID-19 [3,6,7].

Мета дослідження

Дослідити порушення ланок гомеостазу та дисбаланс показників у дітей із коронавірусною інфекцією.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне дослідження у дітей із підтвердженим інфікуванням коронавірусного генезу. Основна група складалася із 50 дітей віком 14–16 років (дівчат – 26, хлопців – 24). Контрольна група включала здорових дітей ($n=28$), ідентичних за досліджуваними параметрами. Діти перебували на амбулаторному лікуванні в поліклінічному відділенні Міської багатопрофільної клінічної лікарні, м Ужгород. Лабораторні дослідження проводилися на 5 день захворювання та включали біохімічне, імунологічне обстеження, маркери запально-ендокринної регуляції.

Результати досліджень

За даними науковців, найпоширеніші лабораторні аномалії, пов'язані з новим CoV, включають гіпоальбумінемію, лімфопенію, зниження відсотка нейтрофілів, підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ), а також зниження кількості CD8. Вік, вірусне навантаження, оцінка ураження легенів, біохімічні показники крові, альбумін, СРБ, ЛДГ, лімфоцити (%) і нейтрофіли (%), можливо, є предикторами тяжкості захворювання [8,9].

Розглянемо отримані результати дослідження (табл. 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники у дітей

Параметри	Основна група ($n = 50$) $M \pm m$	Контрольна група ($n = 28$) $M \pm m$	Статистична достовірність (p)
Заг. білок (64-83, г/л)	67,31±7,49	74,50±3,39	<0,01
Альбумін (35-53, г/л)	45,38±5,84	44,53±2,32	0,46



Продовження табл. 1

Заг. білірубін (<21,0, $\mu\text{моль/л}$)	18,37 \pm 10,26	15,19 \pm 0,84	0,11
Прямий білірубін (0-5,1, $\mu\text{моль/л}$)	10,55 \pm 7,67	3,63 \pm 0,49	<0,01
АЛТ (< 40,0, IU/l)	37,02 \pm 20,53	21,90 \pm 1,82	<0,01
Лужна фосфатаза (42-128, IU/l)	141,59 \pm 99,44	52,02 \pm 3,38	<0,01
Креатинін (33-110, $\mu\text{моль/л}$)	93,82 \pm 34,63	61,21 \pm 5,54	<0,01
Сечовина (3,3-7,7, ммоль/л)	6,84 \pm 3,36	3,81 \pm 0,32	<0,01
Заг. холестерин (3,1-5,0, ммоль/л)	5,01 \pm 1,71	4,31 \pm 0,24	0,04
Глюкоза (3,3-6,1, ммоль/л)	5,69 \pm 2,37	4,75 \pm 0,04	0,04
Калій (3,5-5,1, ммоль/л)	4,77 \pm 0,47	4,21 \pm 0,17	<0,01
Натрій (135-155, ммоль/л)	137,58 \pm 4,91	143,71 \pm 2,28	<0,01
Хлор (95-110, ммоль/л)	102,47 \pm 4,19	101,97 \pm 2,82	0,58

За даними таблиці 1, не спостерігається достовірних відмінностей у значеннях рівнів альбуміну, загального білірубіну та хлору порівняно з отриманими результатами у дітей контрольної групи ($p=0,11-0,58$). Спостерігається достовірне переважання Total protein у дітей контрольної групи порівняно із хворими (74,50 \pm 3,39 до 67,31 \pm 7,49 g/l , $p<0,01$) та рівня натрію – (143,71 \pm 2,28 до 137,58 \pm 4,91 mmol/l , $p<0,01$). Треба відзначити, що за іншими показниками значення були підвищені у хворих дітей за всіма параметрами. Прямий білірубін був підвищений у 3 рази (10,55 \pm 7,67 проти 3,63 \pm 0,49 $\mu\text{mol/l}$, $p<0,01$) та переважав межі референтних величин, АЛТ – у 1,7 рази

(37,02 \pm 20,53 проти 21,90 \pm 1,82 IU/l , $p<0,01$), лужна фосфатаза – у 2,7 рази (141,59 \pm 99,44 проти 52,02 \pm 3,38 IU/l , $p<0,01$), креатинін – у 1,5 рази (93,82 \pm 34,63 до 61,21 \pm 5,54 $\mu\text{моль/л}$, $p<0,01$), Urea – у 1,8 рази (6,84 \pm 3,36 проти 3,81 \pm 0,32 mmol/l , $p<0,01$), загальний холестерин, глюкоза та калій – у 1,1–1,2 рази в межах референтних величин. Тобто запальні маркери переважно підвищені порівняно з контрольною групою на фоні зниження рівня загального білка. Співзвучні дані отримані вченими при розгляді лабораторного обстеження дітей із коронавірусною інфекцією [8,9].

Наводимо імунограму дітей із ковід (табл. 2).

Таблиця 2

Імунограма дітей із коронавірусною інфекцією

Параметри	Основна група ($n=50$) $M\pm m$	Контрольна група ($n=28$) $M\pm m$	Статистична достовірність (p)
Ig M (0,31–1,79, г/л)	4,11 \pm 1,74	1,20 \pm 0,06	<0,01
Ig G (6,98–15,49, г/л)	151,07 \pm 39,77	12,29 \pm 0,07	<0,01
Ig E (до 120 IU/мл)	163,47 \pm 43,29	35,60 \pm 1,07	<0,01



За даними таблиці, у дітей із ковід спостерігалися патологічні підвищення всіх імуноглобулінів за межі референтних величин. Найвищою порівняльною характеристикою відзначався рівень Ig G – у 12,3 разу (151,07±39,77 до 12,29±0,07 г/л, $p<0,01$). З

нижчими значеннями підвищення спостерігалися рівні Ig E – у 4,6 разу (163,47±43,29 до 35,60±1,07 ІО/мл, $p<0,01$) та Ig M – у 3,4 разу (4,11±1,74 до 1,20±0,06, $p<0,01$).

Розглянемо рівні маркерів запально-ендокринної регуляції (табл. 3).

Таблиця 3

Параметри маркерів запально-ендокринної регуляції

Параметри	Основна група (n=50) M±m	Контрольна група (n=28) M±m	Статистична достовірність (p)
Феритин (7-140, нг/мл)	79,32±34,07	77,07±10,40	0,73
СРБ (<3, мг/л)	8,76±2,16	2,54±0,53	<0,01
Прокальцитонін (0-11, пг/мл)	9,27±2,96	1,61±0,23	<0,01
Адипонектин (5-37, нг/мл)	27,92±8,52	7,73±0,86	<0,01
Лептин (2,05-11,09, нг/мл)	10,44±2,77	6,97±0,32	<0,01
С-пептид (0,81-3,85, нг/мл)	4,65±1,67	1,23±0,08	<0,01
ТТГ (0,4-4,0, мІО/мл)	0,40±0,08	1,87±0,46	<0,01
Вільний трийодтиронін (1,2-2,8, нмоль/л)	1,30±0,24	1,39±0,08	0,09
Вільний тироксин (12,5-21,0, пмоль/л)	15,25±1,99	15,32±0,49	0,86
Антитіла до тиреопероксидази (<35, ІО/мл)	4,84±3,56	5,69±0,11	0,21

Усі отримані дані достовірно відрізняються у хворих і дітей контрольної групи ($p<0,01$), крім значень феритину ($p=0,73$). Підвищення за межі референтних величин виявлено у рівнях СРБ (8,76±2,16 проти 2,54±0,53 мг/л, $p<0,01$), порівняльне співвідношення складає 3,1 разу й С-пептид (4,65±1,67 до 1,23±0,08 нг/мл, $p<0,01$), який підвищений у хворих дітей на 3,8 разу. Всі показники тиреоїдної панелі знаходяться у

межах референтних величин і більшість мають недостовірну відмінність, крім рівня ТТГ, який достовірно нижчий (у 4,7 разу) у хворих дітей (0,40±0,08 до 1,87±0,46 мІО/мл, $p<0,01$).

Також були виявлені достовірні кореляційні взаємозв'язки між досліджуваними параметрами.

Розглянемо кореляційні зв'язки параметрів гіпофізарно-тиреоїдної панелі (табл. 4).

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки параметрів гіпофізарно-тиреоїдної панелі

Параметри	Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична достовірність (p)
<i>Вільний трийодтиронін</i>	Прокальцитонін	-0,30
	Креатинін	-0,34
<i>Вільний тироксин</i>	Заг. холестерин	<0,01
	Креатинін	0,04
<i>ТТГ</i>	Ig E	0,03
<i>Thyroid peroxidase antibody</i>	Альбумін	0,05

За даними таблиці 5 спостерігаються від'ємні кореляційні взаємозв'язки Т3 із прокальцитоніном ($r=-0,30$) та креатиніном ($r=-0,34$). Значення Т4 корелюють із загальним холестерином ($r=-0,65$) та креатиніном ($r=0,29$). ТТГ презентує позитивні кореляційні зв'язки із Ig E ($r=0,32$) та рівень антитіл до тиреопероксидази – із показником альбуміну ($r=0,28$). Треба відзначити найбільш високий від'ємний кореляційний зв'язок Т4 із загальним холестерином

Як повідомляється при вірусних інфекціях, особливо у пацієнтів із ослабленим імуні-

тетом існує двосторонній взаємозв'язок між імунною системою та тиреоїдними гормонами як у фізіологічних, так і в патофізіологічних умовах. Імунна система та ендокринна система взаємодіють одна з одною. Зокрема беруть участь у взаємозв'язку між запаленням і захворюваннями, пов'язаними з ТНЗ, їх можна розглядати не лише як біомаркери, але й як потенційні мішені для лікування [10].

Розглянемо виявлені кореляційні взаємозв'язки показників імунно-запально-ендокринної регуляції (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки системи імунно-запально-ендокринної регуляції

Laboratory indicators		Correlation coefficient (r)	Statistical significance (p)
<i>Leptin</i>	C-peptide	0,39	0,005
	Alanine aminotransferase	0,48	<0,01
<i>Adiponectin</i>	Potassium	0,31	0,03
<i>C-reactive protein</i>	Direct bilirubin	0,38	0,007
	Albumin	-0,31	0,03
	Ferritin	-0,33	0,02
<i>Procalcitonin</i>	Free triiodothyronine	-0,30	0,04
<i>Ig E</i>	Thyroid stimulating hormone	0,32	0,03
	Albumin	-0,34	0,02
	Ig M	0,32	0,02
<i>Ig G</i>	Sodium	-0,33	0,02
	Total protein	-0,29	0,04

За даними таблиці, найбільше взаємозв'язків виявлено у значеннях *IgE* із Thyroid stimulating hormone ($r=0,32$), *Ig M* ($r=-0,32$) та Albumin ($r=-0,34$) та *C-reactive protein* із Direct bilirubin ($r=0,38$), Albumin ($r=-0,31$), Ferritin ($r=-0,33$). Показник *Leptin* презентує позитивні взаємозв'язки із запальними маркерами, зокрема C-peptide ($r=0,39$) та Alanine aminotransferase ($r=0,48$). С-пептид, що утворюється в результаті протеолізу проінсуліну, є не тільки шапероном інсуліну в β -клітинах, але й сигнальною молекулою, яка регулює багато фізіологічних і біохімічних процесів через специфічні рецептори С-пептиду. Регуляторні ефекти С-пептиду є тканинспецифічними і значною мірою залежать від фізіологічного стану організму, концентрації С-пептиду та його здатності утворювати комплекси. Встановлено, що С-пептид бере участь у регуляції синтезу та секреції адипокінів, що вказує

на його роль у контролі енергетичного гомеостазу [11,12]. На додаток до запальних захворювань доведено. Що деякі інфекційні захворювання можуть бути пов'язані з розвитком ожиріння. Механізми можуть включати перепрограмування метаболізму господаря, обмін мікробіоти компонентів, а також адаптації імунної та метаболічної системи хазяїна за наявності хронічного вірусної інфекції, яка викликає зміни рівнів цитокінів та інтерферонів, які можуть відігравати певну роль у розвитку ожиріння. З іншого боку, було встановлено, що ожиріння є важливим фактором ризику для тяжкості деяких вірусних інфекцій, таких як важкий гострий респіраторний синдром, коронавірус 2 (SARS-CoV-2) і лептин також був запропонований як можливий зв'язок [13,14,15].

Показник прокальцитоніну корелює із значеннями вільного трийодтироніну ($r=-0,30$).



Через низьку чутливість прокальцитоніну до всіх результатів нормальні рівні прокальцитоніну не слід використовувати для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів з COVID-19. Прокальцитонін в основному використовується як біомаркер бактеріальних інфекцій. Результати проведеного дослідження показують нове використання прокальцитоніну у певній групі пацієнтів з COVID-19 як маркера тяжкості захворювання. Навіть після корекції бактеріальних коінфекцій і запальних маркерів СРБ і d-димеру підвищені рівні прокальцитоніну залишалися пов'язаними з важкою інфекцією

COVID-19. Підвищення прокальцитоніну при важких інфекціях COVID-19 можна пояснити, дивлячись на шляхи синтезу прокальцитоніну, який регулюється різними цитокінами, такими як інтерлейкін-6 і TNF-альфа. Оскільки доведено, що гіперзапалення є важливим фактором у прогресуванні інфекцій COVID-19, порушення регуляції імунної відповіді також може спровокувати вироблення прокальцитоніну [16].

Наводимо найбільш презентативні корелограми взаємозв'язків, зокрема кореляційний зв'язок лептину і аланінамінотрансферази (рис. 1).

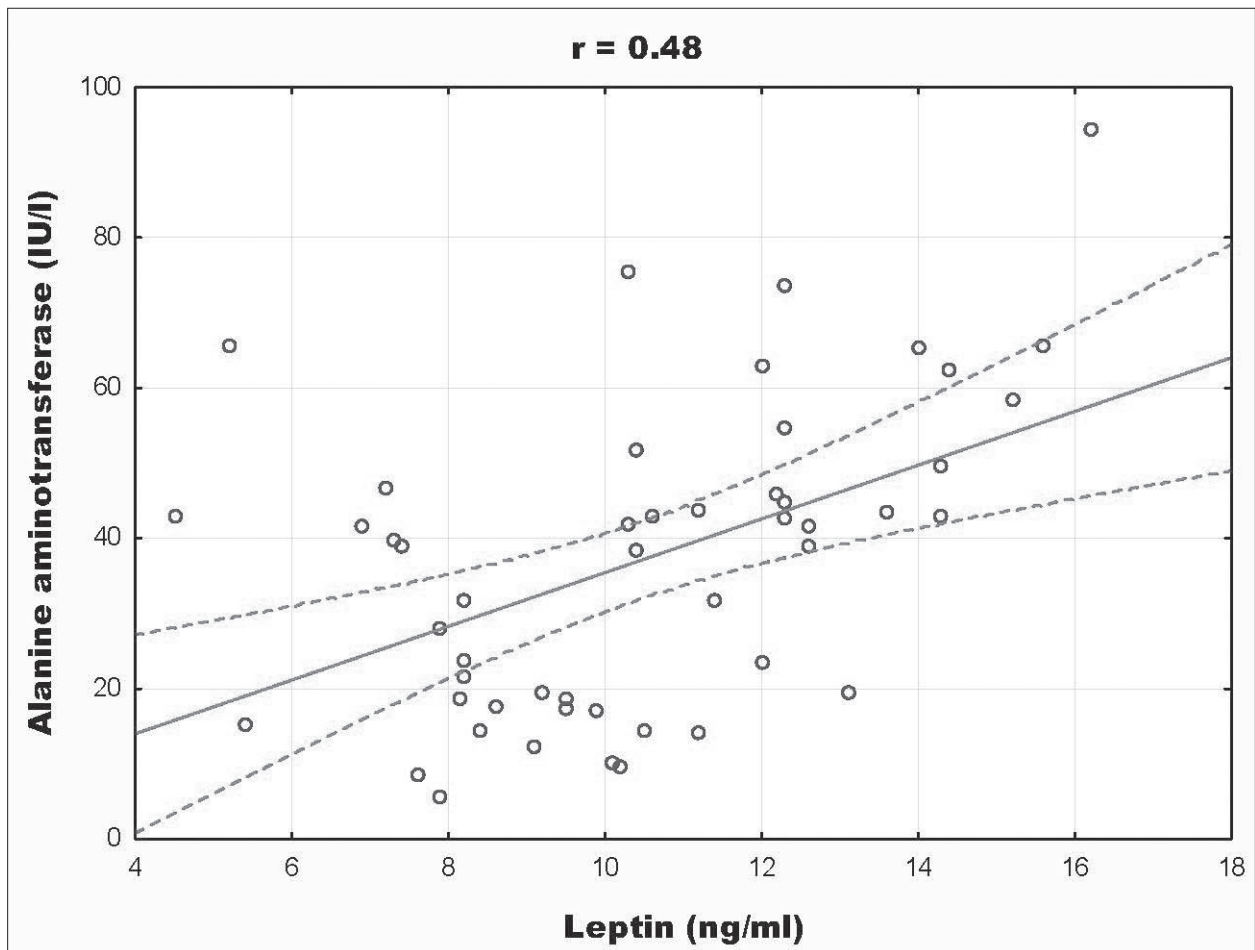


Рис. 1. Кореляційний зв'язок лептину і АЛТ.

У спектр функціональних можливостей гормону лептину входить, крім метаболічного впливу, регуляція запальних процесів, вплив на імунну систему та синтез гормонів щитоподібної залози, що регулюють метаболізм. Тому є обґрунтованими взаємовпливи із запальним маркером – АЛТ, рівень якого підвищується за рахунок патологічної деструкції

клітин. Та виходом внутрішньоклітинного ферменту в кров'яне русло [14,17]. Дані нашого обстеження та його кореляційний аналіз підтверджують виражений запальний процес у дитячому організмі.

Важливу інформацію несе корелограма кореляційних зв'язків рівнів адипонектину і калію (рис. 2).

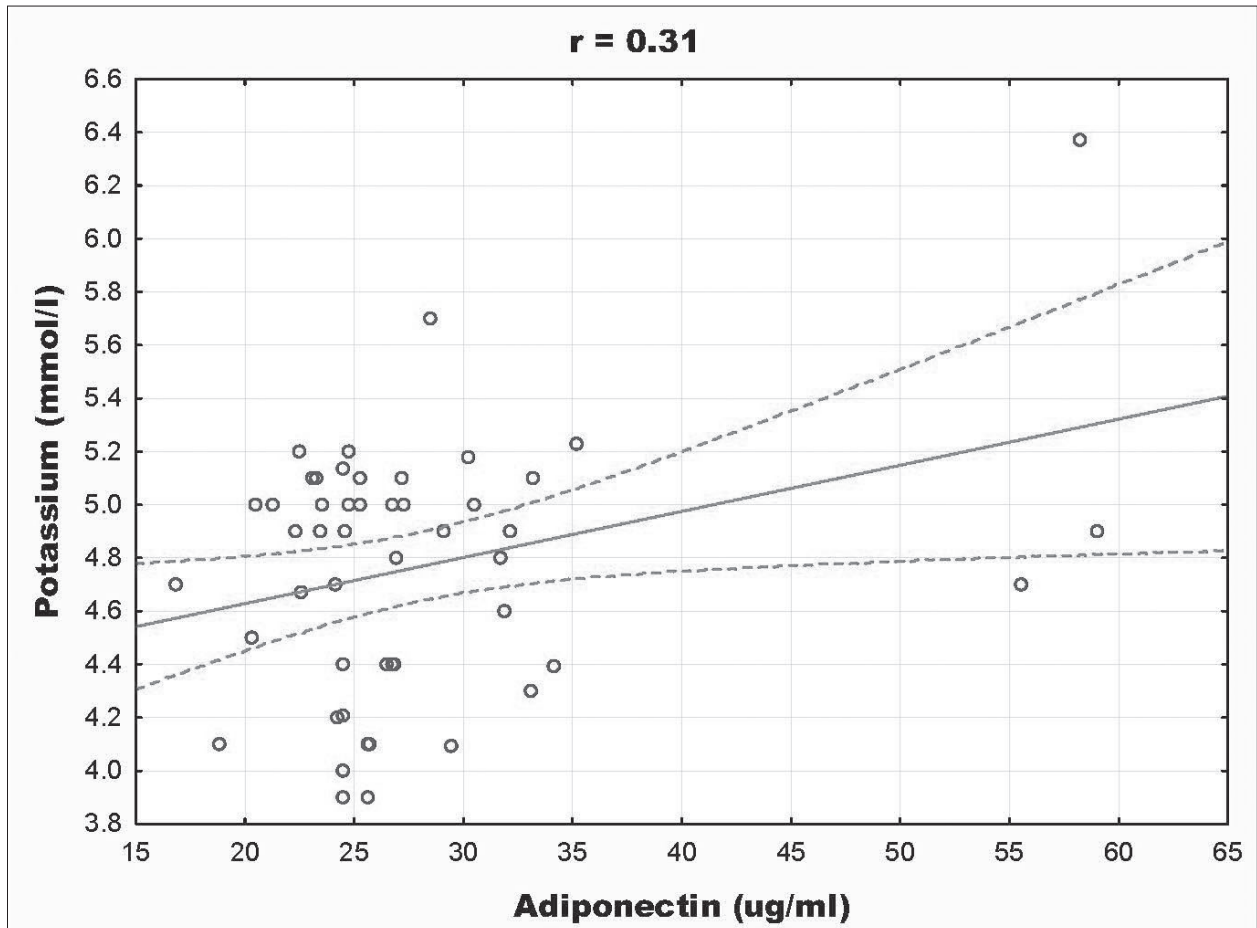


Рис. 2. Кореляційний зв'язок адипонектину і калію.

Розглянемо зв'язки між рівнем калію в сироватці крові та значеннями адипонектину, та відповідно ризиком поширеного метаболічного синдрому. Рівень поширеності метаболічного синдрому становив 51,7% в учасників з гіпокаліємією та 37,7% у тих, хто мав нормокаліємію. Рівень калію в сироватці крові значно знижувався зі збільшенням кількості компонентів метаболічного синдрому. Низький рівень калію в сироватці істотно пов'язаний з поширеністю метаболічного синдрому в китайців середнього та літнього віку. Тобто, на думку науковців, простежуються взаємозв'язки між рівнем калію та гормонами жирової тканини адипонектин та лептин, що також доведено у наших дослідженнях [18,19].

COVID-19 або рідко трапляється у дітей, або його не діагностували так часто, оскільки ця вікова група залишається безсимптомною. Повідомляється, що частка дітей із COVID-19 із підвищеними маркерами запалення була низькою. Важкі випадки COVID-19 пов'язують із підвищенням рівня прокальцитоніну [16]. При інфікуванні COVID-19 від-

бувається порушення переважної більшості ланок гомеостазу.

Активация вірус-специфічних В-клітин приводить до їх диференціації в плазматичні клітини, які послідовно продукують специфічні антитіла IgM и IgG класу. Під час розвитку COVID-19 спостерігається поступове збільшення концентрації SARS-CoV-2-зв'язуючих антитіл IgM і IgG класу в сироватці крові з 7-го по 20-й день захворювання. Продемонстровано, що SARS-CoV-2-специфічні антитіла IgM класу зникають в кінці 12-го тижня від моменту початку захворювання, а IgG класу – зберігаються впродовж тривалого періоду, визначаючи рівень захисту від повторного інфікування [20]. Є дослідження, що замісна терапія С-пептидом запобігає розвитку запалення в ендотеліальних клітинах судин, а надлишок С-пептиду, навпаки, виявляє його прозапальні властивості. Встановлено, що С-пептид бере участь у регуляції синтезу та секреції адипокінів, що вказує на його роль у контролі енергетичного гомеостазу [21].

Клінічно імунна відповідь, викликана інфекцією SARS-CoV-2, є двофазною. Під час ін-



кубаційної та неважкої стадій необхідна специфічна адаптивна імунна відповідь для усунення вірусу та запобігання прогресуванню захворювання до важких стадій. Для розвитку ендогенної захисної імунної відповіді на інкубаційній та неважкій стадіях дитина повинна мати гарний загальний стан здоров'я та відповідний генетичний фон (наприклад, HLA), який викликає специфічний противірусний імунітет.

Однак коли захисна імунна відповідь порушується, вірус буде поширюватися і відбуватиметься масове руйнування уражених тканин, особливо в органах, які мають високу експресію ACE2, таких як кишечник і нирки. Пошкоджені клітини викликають вроджене запалення в легенях, яке значною мірою опосередковується прозапальними макрофагами та гранулоцитами [3,1]. Ініціація розвитку запальної відповіді дитячого організму, порушення системи імунно-запально-ендокринної регуляції, метаболічних процесів потребує постійної уваги лікарів для ідентифікації маркерів патологічного процесу та розробки терапевтичних схем лікування.

Висновки

1. Рівень прямого білірубину був підвищений у 3 рази ($10,55 \pm 7,67$ проти $3,63 \pm 0,49$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$) та переважав межі референтних величин, АЛТ – у 1,7 разу ($37,02 \pm 20,53$ проти $21,90 \pm 1,82$ IU/l, $p < 0,01$), лужної фосфатази – у 2,7 разу ($141,59 \pm 99,44$ проти $52,02 \pm 3,38$ IU/l, $p < 0,01$), креатиніну – у 1,5 разу ($93,82 \pm 34,63$ до $61,21 \pm 5,54$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$), сечовину – у 1,8 разу ($6,84 \pm 3,36$ проти $3,81 \pm 0,32$ mmol/l , $p < 0,01$), загальний холестерин, глюкозу та калію – в 1,1–12 разу, але в межах референтних величин. Тобто запальні маркери переважно підвищені порівняно з контрольною групою на фоні зниження рівня загального білка.

2. Спостерігалось підвищення рівнів Ig G – у 12,3 разу ($151,07 \pm 39,77$ до $12,29 \pm 0,07$ g/l, $p < 0,01$). З нижчими значеннями підвищення спостерігалися рівень Ig E – у 4,6 разу ($163,47 \pm 43,29$ до $35,60 \pm 1,07$ IU/ml, $p < 0,01$) та рівень Ig M – у 3,4 разу ($4,11 \pm 1,74$ до $1,20 \pm 0,06$, $p < 0,01$).

3. Усі показники тиреоїдної панелі знаходилися у межах референтних величин та більшість мали недостовірну відмінність, крім рівня ТТГ, який достовірно нижчий (у 4,7 разу) у хворих дітей ($0,40 \pm 0,08$ до $1,87 \pm 0,46$ mIU/ml, $p < 0,01$).

4. Ідентифіковано підвищення за межі референтних величин у рівнях СРБ ($8,76 \pm 2,16$ проти $2,54 \pm 0,53$ mg/l, $p < 0,01$), порівняльне співвідношення складає 3,1 разу та С-пептид ($4,65 \pm 1,67$ до $1,23 \pm 0,08$ ng/ml, $p < 0,01$), який підвищений у хворих дітей на 3,8 разу.

5. Виявлено від'ємні кореляційні зв'язки Т3 із прокальцитоніном ($r = -0,30$) та креатиніном ($r = -0,34$). Значення Т4 корелюють із загальним холестерином ($r = -0,65$) та креатиніном ($r = 0,29$). ТТГ презентує позитивні кореляційні зв'язки із Ig E ($r = 0,32$), лептин з АЛТ ($r = 0,48$) та з С-пептидом ($r = 0,39$), антитіл до тиреопероксидази – із показником альбуміна ($r = 0,28$). Треба зауважити про найбільш високий від'ємний кореляційний зв'язок Т4 з Total cholesterol та найбільш високий позитивний лептин з АЛТ.

Перспективи подальших досліджень.

Метаболічні взаємодії під час виявлення характерологічних клінічних ознак, розуміння адаптивної відповіді дитячого організму протягом інфекційного процесу, зокрема, між антиоксидантною системою хворого й патогеном, у майбутньому будуть спрямовані на попередження розвитку й лікування як гострого респіраторного дистрес-синдрому, так і станів, зумовлених ураженням інших таргетних органів при COVID-19.

REFERENCES

1. Rothe C, Schunk M, Sothmann P et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine*. 2020 Mar 5;382 (10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468
2. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EI et al. Pathogenesis of COVID-19. *CHILD'S HEALTH* 2021;15 (2): 133–144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
3. Arefe Vafaeinezhad, Mohammad Reza Atashzar, Rasoul Baharlou. The Immune Responses against Coronavirus Infections: Friend or Foe? *Int Arch Allergy Immunol*. 2021; Volume 182, Issue 9, 182 (9): 863–876. <https://doi.org/10.1159/000516038>



4. Qing Cao Yi-Ching Chen, Chyi-Liang Chen et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020 Mar;119 (3):670-673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
5. Chen Y, Guo Y, Pan Y et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17;525 (1):135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
6. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. April 30; 382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7 (1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
8. Jin Y, Yang H, Ji W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12 (4):372. doi:10.3390/v12040372.
9. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26:453–455. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.
10. De Luca R, Davis PJ, Lin HY et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 21;8:614030. doi: 10.3389/fcell.2020.614030. PMID: 33553149; PMCID: PMC7859329.
11. Shpakov AO. Mechanisms of action and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *J Evol Biochem Phys.* 2017; 53:180–190. <https://doi.org/10.1134/S0022093017030024>.
12. Lewandowski KC, Biesiada L, Grzesiak M et al. C-Peptide and leptin system in dichorionic, small and appropriate for gestational age twins–possible link to metabolic programming?. *Nutr. Diabetes.* 2020 Aug 10;10 (1):29. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00131-2>
13. Jameson DV, Nikhil VD. Viral Infections and Obesity *Curr Obes Rep.* 2017 Mar; 6 (1):28-37. doi: 10.1007/s13679-017-0251-1.
14. Antonio Pérez-Pérez, Flora Sánchez-Jiménez, Teresa Vilariño-García et al. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa *International Journal of Molecular Sciences* 1-24. 2020 Aug 16;21 (16):5887. doi: 10.3390/ijms21165887.
15. Rebello CJ, Kirwan, JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: Is leptin the link? *Int J Obes (Lond).* 2020 Sep;44 (9):1810-1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5.
16. Kirby Tong-Minh, Yuri van der Does, Susanna Engelen et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect Dis.* 2022 Feb 21;22 (1):165. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07144-5>
17. Yufang Shi, Ying Wang, Changshun Shao et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Nature. Cell Death & Differentiation* 2020 May;27 (5):1451-1454. doi:10.1038/s41418-020-0530-3.
18. Kan Sun, Tingwei Su, Mian Li et al. Serum potassium level is associated with metabolic syndrome: A population-based study. *Clinical Nutrition.* 2014 June;Volume 33, Issue 3: 521-527. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.07.010>
19. You-Sin LEE, Sim-Yeol LEE. The Relationship between Dietary Sodium-to-Potassium Ratio and Metabolic Syndrome in Korean Adults: Using Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2015. *Korean Journal of Health Promotion ; 2020;Volume 33, Issue 3: 521-527.* <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.07.010>
20. Irani Thevarajan, Thi HO Nguyen, Marios Koutsakos et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020 Apr;26 (4):453-455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
21. Can B, Ozturk S, Gungor K, Sargin M. C-Peptide as an Inflammatory marker in obese woman. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023 Jan-Mar;19 (1):31-35. doi: 10.4183/aeb.2023.31. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37601704; PMCID: PMC10439334.

Отримано 17.06.2024 р.



УДК 616.146-005.6-006-031.6:611.018.7]-089.87

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).78-83](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).78-83)

РЕЗЕКЦІЯ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ ПРИ ПУХЛИННОМУ ТРОМБОЗІ З ІНВАЗІЄЮ ЇЇ СТІНКИ

Сима О. В.

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

Резюме. *Вступ.* Онкологічні результати лікування інвазивного пухлинного тромбозу нижньої порожнистої вени (НПВ) залежать від радикальності хірургічного втручання, що передбачає видалення первинної пухлини чи ураженого органу, самого пухлинного тромбу та частини НПВ у ділянці інвазії з наступною реконструкцією її стінки.

Мета дослідження. Вивчити стан проблеми хірургічного лікування пухлинного тромбозу НПВ з інвазією її стінки та виділити питання, які вимагають подальших розробок та впровадження у клінічну практику.

Матеріали та методи. Літературний аналіз доступних статей, присвячених хірургічному лікуванню інвазії стінки НПВ при пухлинному тромбозі.

Результати досліджень. У нозологічному аспекті наведено існуючі підходи до хірургічного лікування інвазії стінки НПВ при пухлинному тромбозі. Обґрунтовано активну хірургічну тактику, яка включає різні варіанти резекції та реконструкції НПВ, виділено можливі інтраопераційні та післяопераційні ускладнення. Зроблено акцент на методи збереження ламінарного кровотоку по НПВ та виділено невідзначені питання.

Висновки. Резекція та реконструкція НПВ при пухлинному тромбозі з інвазією її стінки є радикальним методом хірургічного лікування і має активно застосовуватися у клінічній практиці лікувальних закладів за умови володіння навиками судинної хірургії членами операційної бригади чи наявності мультидисциплінарної команди. Реконструкція НПВ зі збереженням ламінарного кровотоку є методом збереження фізіологічного венозного повернення до серця по НПВ і слугує профілактикою різного роду венозних ускладнень, що сприяє покращенню якості життя та виживаності пацієнтів.

Ключові слова: нижня порожниста вена, пухлинний тромб, інвазія, хірургічне лікування.

Resection of the inferior vena cava in tumor thrombosis with invasion of its wall

Syma O.V.

Abstract. *Introduction.* The oncological results of the treatment of invasive tumor thrombosis of the inferior vena cava (IVC) depend on the radicality of the surgical intervention, which involves the removal of the primary tumor or the affected organ, the tumor thrombus itself and part of the IVC in the area of invasion, followed by reconstruction of its wall.

Purpose of the study. To study the state of the problem of surgical treatment of tumor thrombosis of the IVC with invasion of its wall and to identify issues that require further development and implementation in clinical practice.

Materials and methods. Literary analysis of available articles devoted to the surgical treatment of invasion of the IVC wall in tumor thrombosis.

Results. In the nosological aspect, the existing approaches to the surgical treatment of invasion of the IVC wall in tumor thrombosis are given. Active surgical tactics, which include various options for resection and reconstruction of the IVC, are substantiated, and possible intraoperative and postoperative complications are highlighted. Emphasis is placed on methods of maintaining laminar blood flow along the IVC and undefined issues are highlighted.

Conclusion. Resection and reconstruction of the IVC in case of tumor thrombosis with invasion of its wall is a radical method of surgical treatment and should be actively used in the clinical practice of medical institutions, provided that the members of the operating team have the skills of vascular surgery or the presence of a multidisciplinary team. Reconstruction of the IVC with preservation of laminar blood flow is a method of preserving the physiological venous return to the heart through the IVC and serves as a prevention of various types of venous complications, which contributes to improving the quality of life and survival of patients.

Key words: inferior vena cava, tumor thrombus, invasion, surgical treatment.



Вступ

Ураження нижньої порожнистої вени (НПВ) може відбуватися з різних напрямків відносно шарів стінки судини: перший різновид – за рахунок поширення екстравазальної пухлини у стінку вени з боку зовнішнього шару судини; другий різновид – у результаті формування пухлинного тромбу, який поширюється по НПВ і вростає у її стінку з боку інтими; третій різновид – формування первинної пухлини у НПВ з інвазією стінки вени з боку інтими. Дані різновиди інвазії стінки НПВ відслідковуються у літературі, вони ґрунтуються на досвіді лікування раку нирки, ускладненого пухлинним венозним тромбозом, лейоміосаркоми, герміногенних пухлин, пухлин печінки, проте це невеликі серії спостережень [1–4]. Пухлинний тромб при нирково-клітинному раку у переважній більшості випадків добре видаляється і не вимагає просторої резекції НПВ на противагу ураження НПВ лейоміосаркомою чи зовнішньою пухлиною.

Онкологічні результати лікування кожного з вищеперерахованих процесів залежать від радикальності хірургічного втручання, яке складається з повного видалення первинної пухлини чи ураженого органу та різних варіантів резекції НПВ, та її реконструкції. Проте вибір хірургічної тактики при пухлинному ураженні НПВ залишається спірним: одні дослідники є прихильниками перев'язування НПВ [5,6], тоді як інші наполягають на резекції та реконструкції НПВ [7–10].

Жоден з існуючих доопераційних методів діагностики не спроможний надати чітку відповідь на наявність інвазії стінки НПВ та її просторість. Вичерпну інформацію стосовно інвазії стінки НПВ можна отримати лише інтраопераційно, що остаточно впливає на прийняття рішення про обсяг хірургічного втручання на НПВ.

Резекція та реконструкція НПВ у пацієнтів з онкологічною патологією є складною процедурою у аспекті технічного виконання, що обмежує їх широке застосування у лікувальних закладах, і тому практична складова даного напрямку знаходить свою реалізацію переважно у центрах, які володіють досвідом судинної хірургії, а розгляд ключових моментів даного хірургічного підходу є важливим для клінічної практики.

Мета дослідження

Вивчити стан проблеми хірургічного лікування пухлинного тромбозу НПВ з інвазією

її стінки та виділити питання, які вимагають подальших розробок і впровадження у клінічну практику.

Матеріали та методи

Літературний аналіз доступних статей, присвячених хірургічному лікуванню інвазії стінки НПВ при пухлинному тромбозі.

Результати досліджень

На основі проаналізованої літератури, клінічний досвід хірургічного лікування пухлинних уражень НПВ зі збереженням ламінарного кровотоку можна розділити на три групи втручань: 1) резекція з первинною реконструкцією власної структури НПВ при непросторих ураженнях; 2) резекція з закриттям аутологічною чи протезною латкою більш просторого дефекту НПВ для збереження її первинної довжини окружності; 3) циркулярна резекція з відновленням цілісності НПВ протезом.

Резекція НПВ залишається єдиним радикальним методом хірургічного лікування первинних чи вторинних злоякісних пухлин, що виникають у НПВ чи поширюються у її стінку і просвіт. Запорукою обнадійливих онкологічних результатів такого лікування є досягнення негативного хірургічного краю резекції, що може закінчуватися різними за обсягом видаленими ділянками стінки НПВ стосовно її циркулярної дистанції. Важливою складовою планування такої операції є визначення дистанції протяжності ділянки інвазії у краніальному напрямку з залученням у процес вісцеральних вен та просторовість циркулярної інвазії у порівнянні до 360°.

Існують два напрямки післядії у випадку резекції НПВ: відновлення її цілісності зі збереженням ламінарного венозного повернення, або лігування краніальної та каудальної ділянки резекції з виключенням фізіологічного венозного повернення, коли все навантаження венозного повернення покладається на розвинуті колатералі. Відновлення трубчастої структури НПВ забезпечується різноманітними способами: від простого ушивання дефекту до застосування аутологічних і синтетичних латок чи протезування. Реконструкція НПВ вважається складним хірургічним завданням, але запровадження у клінічну практику хірургічних прийомів із досвіду трансплантації печінки виводить її на більш широкий практичний загал.



Погляди до виконання циркулярної резекції НПВ із реконструкцією судини чи без, є суперечливими. Зазвичай, протезування гомотрансплантатом або алотрансплантатом виконують у випадку супраренальної резекції НПВ, тоді як при інфраренальному ураженні НПВ частими є випадки резекції НПВ без наступної реконструкції [5,6,11,12]. Відмову від реконструкції НПВ обґрунтовують: передусім, наявністю повної оклюзії НПВ, відсутністю набряку нижніх кінцівок, добре розвинутими колатераліями, по-друге, можливими загрозовими для життя ускладненнями після протезування у вигляді тромбозів протезу та інших ділянок венозного колектору, інфекції, неспроможності анастомозу [5].

Вагомим аргументом відмови від реконструкції НПВ, прихильники даного напряму вважають хронічний, тривалий у часі процес формування обструкції чи стенозу НПВ у результаті чого порушення венозного повернення по НПВ стимулює розвиток потужного колатерального венозного кровотоку, що компенсує втрату прохідності НПВ. Найбільш сприятливим варіантом у таких випадках є правобічна локалізація пухлини, коли після циркулярної резекції НПВ та видалення правої нирки зберігається ліва нирка з лівою нирковою веною. У літературі також трапляються описані задовільні результати після циркулярної резекції НПВ у інфраренальному чи супраренальному сегменті без наступного протезування НПВ [5,13,14].

Резекція НПВ та правобічна чи лівобічна нефректомія є суттєвими складовими під час прийняття рішення стосовно реконструкції НПВ. Ліва ниркова вена, ліва нирка анатомічно формують потужну лівобічну колатеральну венозну систему за рахунок надниркової, нижньої діафрагмової, гонадної, поперекової, капсульної вен, що забезпечує задовільне венозне повернення до серця у випадку обструкції НПВ [5,15,16]. Тому, на думку деяких дослідників, реконструкція НПВ може не виконуватись у пацієнтів після резекції НПВ та правобічної нефректомії, коли зберігається ліва нирка та ліва ниркова вена [5,16]. Колатеральний кровоток правої нирки формує капсульна та нижня діафрагмова вени, що не може компенсувати припинене венозне повернення від правої нирки [5,15,16]. Тому перев'язування правої ниркової вени та її розтин у випадку резекції НПВ і лівобічної нефректомії призводять до виникнення ниркової недостатності за рахунок різкого порушення венозного повернення від правої

нирки. У такій ситуації показано протезування НПВ із реконструкцією венозного повернення по правій нирковій вені.

Goto H. Та співавт. (2014) [5] представили ретроспективний аналіз 41 випадку, коли була застосована резекція НПВ при хірургічному лікуванні пацієнтів із різними злоякісними пухлинами, з яких 29 – це були пацієнти з нирково-клітинним раком. Загалом у 23 хворих було виконано часткову резекцію НПВ, а у 18 – тотальну резекцію НПВ. Після тотальної резекції НПВ протезування виконано лише у 4 пацієнтів, тоді як у 14 – реконструкцію НПВ не було застосовано. Для реконструкції НПВ було обрано політетрафторетиленові (ПТФЕ) протези діаметром 20 мм. За результатами дослідження, автори пропонують резекцію та реконструкцію НПВ як безпечний метод, за умови ретельного доопераційного обстеження пацієнта та правильного виконання хірургічного втручання. Резекція без реконструкції НПВ рекомендована у випадках достовірно діагностованої повної обтурації НПВ, хоча й можливий варіант її застосування у випадках часткової (не повної) обтурації.

Нещодавно групою іспанських дослідників було представлено результати першого власного досвіду лікування 13 пацієнтів із нирково-клітинним раком, у яких було виконано нефректомію з тромбектомією, циркулярною резекцією одним блоком без протезування НПВ [17]. Для прошивання кінців НПВ та ниркової вени було застосовано судинний степлер endo GIA, передопераційну антикоагулянтну терапію призначали лише у випадках наявності поєданого м'якого тромбу, доопераційних тромбоемболічних подій, значного ризику тромбоемболії легеневої артерії чи тромбу передсердя. Окрім того, усім пацієнтам було застосовано компресію нижніх кінцівок під час операції та у післяопераційному періоді. У післяопераційному періоді не було зафіксовано жодної смерті, ниркова недостатність мала місце у 53,8% випадків у вигляді транзиторних порушень і протягом 3 місяців функція нирок стабілізувалась, набряк нижніх кінцівок спостерігався у 15,3% випадків і зник на час виписки пацієнтів. Отримані результати дозволили авторам рекомендувати дану методику хірургічного лікування у центрах з достатнім досвідом, тому що методика не позбавлена ризику серйозних ускладнень, які спостерігали у даному дослідженні.

У свою чергу, прихильники реконструкції НПВ попереджають про необхідність дуже ви-



важено підходити до відмови від протезування НПВ. Так, Т.С. Bower та співавт. (2000) вважають показанням до протезування варіант резекції НПВ у супраренальному сегменті. На їхню думку, обґрунтування такого підходу полягає у запобіганні розвитку венозної недостатності нижніх кінцівок і ниркової недостатності. Однак, проаналізувавши власні результати циркулярної резекції НПВ у 29 пацієнтів, у 28 з яких виконано реконструкцію ПТФЕ протезом, а в одного – аутовеною, автори зауважують на високій частоті (44,8%) післяопераційних ускладнень із периопераційною летальністю 6,9%. Водночас, на протигагу високій частоті ускладнень, дослідники відзначили, що у 82% пацієнтів була збережена фізична активність на доопераційному рівні, що забезпечило у них високу якість життя [18].

Vicente E. та співавт. (2017) [19] на основі 10-річного досвіду клініки Санчинарро (Мадрид, Іспанія) навели результати резекції НПВ у 20 хворих при I–II рівнях інвазивного ураження НПВ при різних злоякісних пухлинах. У випадках тангенціальної резекції НПВ накладали поздовжній або поперечний венозний шов. Циркулярну резекцію НПВ із наступним протезуванням ПТФЕ протезом застосовано у 7 хворих, причому в одного з них (14,2%) у віддаленому післяопераційному періоді виник тромбоз трансплантата. Слід зауважити, що під час операції, на етапі перетискання НПВ гепарин не застосовували. Профілактичні дози гепарину застосовували лише у післяопераційному періоді коротким курсом до 30 днів. Тромбоз протезу виник у пацієнта, якому не було накладено сафено-стегнову артеріовенозну норицю. Лівобічну сафено-стегнову артеріовенозну норицю виконано у 6 пацієнтів. Її доцільність автори пояснюють забезпеченням адекватного кровотоку в НПВ, зниженням ризику тромбозу у випадках застосування довгих протезів, довжиною понад 6 см. Для протезування НПВ у всіх випадках було використано протези діаметром 20 мм. Автори обґрунтовують такий діаметр протезу тим, що середній діаметр НПВ 15 мм, а використання меншого ПТФЕ трансплантата може призвести до утворення товстої псевдоінтими чи навіть тромбу.

Водночас існують протилежні думки стосовно малих діаметрів протезу, коли переваги віддають меншим діаметрам трансплантату (12–14 мм), ніж діаметр НПВ. Пояснення цьому полягає у більш високій швидкості потоку крові по всьому протезу, що дозволяє уник-

нути тромбозу трансплантату [9,20,21]. Довжина протезу також відіграє суттєву роль у виникненні тромбозу трансплантату, тому рекомендується обирати мінімально припустиму (можливу) його довжину з метою профілактики тромбозу [18].

Кільцеподібна опора у ПТФЕ протезі забезпечує постійне циркулярне розправлення ділянки трансплантату і не призводить до сповільнення лінійної швидкості крові, що є заволікаючим до більш частого застосування хірургами саме цього типу протезу.

Також не існує єдиної думки у показах до виконання артеріо-венозної нориці як засобу профілактики тромбозу протезу НПВ. Так, у випадку супраренального протезування НПВ немає необхідності у її накладанні через великий об'єм кровотоку на цьому рівні [21]. Quinones-Baldrich W. та співавт. (2012) [9] у жодному з випадків протезування НПВ не застосовували артеріо-венозну норицю і отримали задовільні віддалені результати у пацієнтів з односегментною та багатосегментною заміною НПВ.

Трубчаста структура НПВ може бути відновлена шляхом простого ушивання дефекту. Так, первинна пластика НПВ безперервним судинним швом виконується, коли після резекції просвіт судини звужується менш, ніж на 50% [8,9]. У випадку звуження просвіту судини на 50% і більше можливе використання аутологічних або синтетичних латок [8,22]. Після циркулярної резекції НПВ, прохідність судини забезпечується лише шляхом протезування [1,7,8]. Протезування НПВ найбільш часто застосовувалось після циркулярної резекції НПВ в інфраренальному або периренальному сегментах, тоді як у супраренальному та ретропечінковому – реконструкція НПВ налічує поодинокі випадки [3,5,14].

Paramechail M. та співавт. (2019) [23] провели аналіз циркулярної резекції та реконструкції НПВ виконаної у 12 наукових центрах у 122 хворих із раком різної локалізації. Для реконструкції НПВ було застосовано ПТФЕ протези у 113 випадках, дакронові трансплантати – у 8, трупний кавальний голо-трансплантат – у одному. У всіх пацієнтів було застосовано стандартну периопераційну антикоагулянтну терапію чи інфузію гепарину, чи низькомолекулярного гепарину та тривалу післяопераційну профілактику аспірином, варфарином чи низькомолекулярним гепарином. Дослідження прохідності трансплантату продемонстрували виникнення тромбозу в



5% випадків із ПТФЕ протезом та у 25% випадків із дакроновим протезом. На основі цього було зроблено припущення, що в довгостроковій перспективі частота тромбозу трансплантата може бути значно вищою.

Більшість хірургів віддають перевагу системній інтраопераційній гепаринізації, хоча це впливає на ризик зростання частоти інтра- та післяопераційних кровотеч. Щоб уникнути цього ускладнення, інші хірурги застосовують місцево зрошення НПВ і протезу гепарином, розчиненим у фізіологічному розчині [22]. Усе це вказує на відсутність чіткого протоколу для керівництва застосування антикоагулянтної терапії у пацієнтів із резекцією та реконструкцією НПВ [24].

Гострий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок є серйозним ускладненням у когорті пацієнтів, яким виконувалась резекція НПВ без реконструкції [5,12]. До пізніх ускладнень циркулярної резекції НПВ без протезування належить хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок [13].

Використання синтетичних протезів може супроводжуватися такими ускладненнями, як тромбоз та інфекція [25]. Окрім того, однією з причин оклюзії протезу може бути рецидив захворювання [26].

Таким чином, використання синтетичних протезів є перспективною методикою хірургічного лікування пухлинної обструкції НПВ, тому

що забезпечує повне відновлення кровотоку в НПВ, а також є доступною опцією для імплантації ниркових чи печінкових вен, за необхідності. Активна хірургія інвазії НПВ при злоякісних пухлинах НПВ, органів черевної порожнини та заочеревинного простору залишається єдиним радикальним методом лікування хворих, проте не позбавленим ускладнень, і незважаючи на значні досягнення у хірургії НПВ при її пухлинній інвазії залишається ціла низка питань, які потребують свого вирішення, що можливо тільки у випадку більш широкого впровадження у клінічну практику хірургічної тактики лікування пацієнтів із даною патологією.

Висновки

Резекція та реконструкція НПВ при пухлинному тромбозі з інвазією її стінки є радикальним методом хірургічного лікування і має активно застосовуватися у клінічній практиці лікувальних закладів за умови володіння навиками судинної хірургії членами операційної бригади чи наявності мультидисциплінарної команди. Реконструкція НПВ зі збереженням ламінарного кровотоку є методом збереження фізіологічного венозного повернення до серця по НПВ і слугує профілактикою різного роду венозних ускладнень, що сприяє покращенню якості життя та виживаності пацієнтів.

REFERENCES

1. Rusin VI, Korsak VV, Boiko SO, Popovych YaM. Surgical treatment of renal cell carcinoma with internally venous dissemination and implantation of thrombus in intra vena cava inferior tissue. *Hospital surgery*. 2015;2(70):5-8. [In Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.2.5221>
2. González J, Gorin MA, Garcia-Roig M, Ciancio G. Inferior vena cava resection and reconstruction: technical considerations in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Urol Oncol*. 2014;32(1)34e:19-26. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.01.004
3. Kashima S, Narita S, Saito M et al. Outcome of resection of inferior vena cava superior to the renal vein in renal cell carcinoma with vena caval tumor thrombus. *Hinyokika Kyo*. 2016;62(6):287-294. [In Japanese]. PMID: 27452491
4. Altomare M, Sposito C, Regalia E et al. Resection of Retro-Hepatic Vena Cava (RHVC). En-bloc with caudate lobe without vascular exclusion for a low grade leiomyosarcoma of inferior vena cava. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:6848-6849. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09428-z>
5. Goto H, Hashimoto M, Akamatsu D et al. Surgical resection and inferior vena cava reconstruction for treatment of the malignant tumor: technical success and outcomes. *Annals of Vascular Diseases*. 2014;7(2):120-6. DOI: 10.3400/avd.oa.13-00125
6. Cocchi L, Domenico S, Bertoglio S et al. Inferior vena cava resection without reconstruction for retroperitoneal malignancies. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019;10:1-3. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz275>
7. Boiko SO. Algorithm of surgical treatment of renal cell carcinoma with the tumour thrombosis of inferior vena cava. 2019;1(43):22-28. [In Ukrainian]. DOI: 10.24144/1998-6475.2019.43.22-28



8. Boiko SShS, Rusyn VI, Boiko SO, Rusyn VV. Volume of surgical intervention in renal cancer, complicated by invasion of tumoral thrombus into venous wall. *Clinical surgery*. 2021;88(5-6):28-35. [In Ukrainian]. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.5-6.28
9. Quinones-Baldrich W, Alktaifi A, Eilber F. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;55:1386-1393. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.11.054
10. Tirnavean O, Bellinghen C, Monfort L et al. Inferior vena cava reconstruction with a superficial femoral vein graft after resection of a venous leiomyosarcoma. *Acta Chirurgica Belgica*. 2021;121:144-151. DOI: 10.1080/00015458.2020.1846940
11. Hardwigsen J, Baqué P, Crespy B et al. Resection of the inferior vena cava for neoplasms with or without prosthetic replacement: a 14-patient series. *Annals of Surgery*. 2001;233(2):242-9. DOI: 10.1097/00000658-200102000-00014
12. Yoshidome H, Takeuchi D, Ito H et al. Should the inferior vena cava be reconstructed after resection for malignant tumors? *The American Journal of Surgery*. 2005;189(4):419-24. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.010
13. Blute ML, Boorjian SA, Leibovich BC. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *Journal of Urology*. 2007;178:440-445. DOI:10.1016/j.juro.2007.03.121
14. Ciancio G, Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus. *BJU International*. 2005;96(6):815-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05719.x>
15. Boyko SSh, Rusin V, Boyko S, Rusin V, Popovich Ya. Anatomical and clinical examination of the inferior vena cava and venous return in conditions of tumor venous thrombosis. *Georgian Med News*. 2021;5(314):13-20. PMID: 34248021
16. Duty B, Daneshmand S. Resection of the inferior vena cava without reconstruction for urologic malignancies. *Urology*. 2009;74:1257-1262. DOI:10.1016/j.urology.2009.06.092
17. Gonzalez de Gor Herrera V, Asencio Pascual JM, González J et al. Circumferential inferior vena cavectomy without caval replacement in the management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Current Urology Report*. 2024;25:117-124. DOI: 10.1007/s11934-024-01203-x
18. Bower TC, Nagorney DM, Cherry KJ et al. Replacement of the inferior vena cava for malignancy: an update. *Journal of Vascular Surgery*. 2000;31:270-281. DOI:10.1016/s0741-5214(00)90158-7
19. Vicente E, Quijano Y, Ielpo B et al. Surgical resection of malignancies invading inferior vena cava level I and II. Issues still need to be discussed. *Anticancer Res*. 2017;37(5):2523-2528. DOI: 10.21873/anticancer.11594
20. Wang Q, Jiang J, Wang C et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava level II involvement: curative resection and reconstruction of renal veins. *World J Surg Onc*. 2012;10:120. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-120>
21. Armstrong PA, Back MR, Murray L et al. Outcomes after inferior vena cava thrombectomy and reconstruction for advanced renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;2(4):368-376. DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.05.002
22. Hyams E, Pierorazio P, Shah A et al. Graft reconstruction of inferior vena cava for renal cell carcinoma stage pT3b or greater. *Urology*. 2011;78:838-843. <https://doi.org/10/1016/j.urology.2011.10.063>
23. Papamichail M, Marmagkiolis K, Pizanias M et al. Safety and efficacy of inferior vena cava reconstruction during hepatic resection. *Scand J Surg*. 2019;108(3):194-200. DOI: 10.1177/1457496918798213
24. Hicks CW, Glebova NO, Piazza KM et al. Risk of venous thromboembolic events following inferior vena cava resection and reconstruction. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(4):1004-10. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.09.020
25. Caldarelli G, Minervini A, Guerra M et al. Prosthetic replacement of the inferior vena cava and the iliofemoral vein for urologically related malignancies. *BJU International*. 2002;90:368-374. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02919.x
26. Hevia V, Ciancio G, Gómez V et al. Surgical technique for the treatment of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: tips, risks and oncological results. *SpringerPlus*. 2016;5:132. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1825-1>



УДК 616.345-002.2:616.36-003.826:616.61]-07

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).84-90](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).84-90)

РАННЯ ДІАГНОСТИКА УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ

Сірчак Є. С., Корнаш В. В., Устич О. В., Росола Т. Ф., Заячук І. П.

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

Резюме. *Вступ.* Рання діагностика ураження нирок у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), особливо при її поєднанні з неспецифічним виразковим колітом (НВК) може розкрити нові патогенетичні аспекти прогресування уражень печінки у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК).

Мета дослідження. Визначити ранні діагностичні маркери ураження нирок у хворих із НВК та НАЖХП.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 140 хворих на НВК та НАЖХП. Пацієнтів розподілено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ураження нирок: у I групу ввійшло 64 хворих на НВК у поєднанні з НАЖХП та ураження нирок, а II групу склало 76 пацієнтів із НВК у поєднанні з НАЖХП без ураження нирок. Проведено загально-клінічні та лабораторні методи обстеження.

Результати досліджень. У хворих I групи виявлено більш виражене достовірне підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ) та гама-глутамілтрансферази (ГГТ) у сироватці крові. Аналіз показників вуглеводного обміну вказує на інсулінорезистентність (ІР) у обстежених на НВК у поєднанні з НАЖХП. Водночас індекс НОМА у обстежених I групи становив $6,8 \pm 0,6$ проти $4,5 \pm 0,7$ у хворих II групи ($p < 0,05$). Діагностовано гіперхолестеринемію у хворих на НВК у поєднанні з НАЖХП, що більш виражено у пацієнтів I групи. Ураження нирок у хворих на НВК та НАЖХП прямо залежить від збільшення рівня ЛФ, ГГТ, загального холестерину (ЗХ), а також вираженості ІР.

Висновки. У хворих на НВК та НАЖХП ураження нирок проявляється підвищенням рівня креатину та цистатину С у сироватці, а також зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (за MDRD, CG, Цис С). Ураження нирок у хворих на НВК та НАЖХП асоціює зі збільшенням рівня ЛФ, ГГТ, ЗХ у сироватці крові, а також встановлено пряму залежність між вираженістю інсулінорезистентності у даних пацієнтів.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт), неалкогольна жирова хвороба печінки, ураження нирок, діагностика.

Early diagnosis of kidney damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease and ulcerative colitis

Sirchak Ye.S., Kornash V.V., Ustych O.V., Rosola T.F., Zayachuk I.P.

Abstract. *Introduction.* Early diagnosis of kidney damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), especially when it is combined with ulcerative colitis (UC), may reveal new pathogenetic aspects of liver damage progression in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

The aim of the study. Identify early diagnostic markers of renal damage in patients with UC and NAFLD.

Materials and methods. On the clinical basis of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 140 patients with UC and NAFLD were examined. Patients were divided into two groups depending on the presence or absence of renal damage: group I included 64 patients with UC in combination with NAFLD and renal damage, and group II included 76 patients with UC in combination with NAFLD without renal damage. General clinical and laboratory tests were performed.

Results of the study. In patients of group I, a more pronounced significant increase in the level of alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyltransferase (GGT) in the blood serum was found. The analysis of carbohydrate metabolism indicates insulin resistance (IR) in patients with UC in combination with NAFLD. At the same time, the HOMA index in patients of group I was 6.8 ± 0.6 versus 4.5 ± 0.7 in patients of group II ($p < 0.05$). Hypercholesterolaemia was diagnosed in patients with UC in combination with NAFLD, which was more



pronounced in patients of group I. Renal damage in patients with UC and NAFLD directly depends on an increase in the level of LF, GGT, total cholesterol (TC), as well as the severity of IR.

Conclusions. In patients with UC and NAFLD, renal damage is manifested by an increase in serum creatine and cystatin C levels, as well as a decrease in glomerular filtration rate (GFR) (according to MDRD, CG, Cys C). Renal damage in patients with UC and NAFLD is associated with an increase in serum levels of ALP, GGT, BUN, and a direct correlation between the severity of insulin resistance in these patients has been established.

Key words: inflammatory bowel disease (ulcerative colitis); non-alcoholic fatty liver disease; kidney disease; diagnostics.

Вступ

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та стеатоз печінки належать до гістологічного спектру неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). НАСГ визначається як печінковий стеатоз і запалення з пошкодженням гепатоцитів, гіаліновими включеннями Меллорі та змішаним лімфоцитарним і нейтрофільним запальним інфільтратом у перивенулярних ділянках із фіброзом або без нього [1]. З іншого боку, запальні захворювання кишечника (ЗЗК) включають у себе хворобу Крона (ХК) та неспецифічний виразковий коліт (НВК). У той час як ХК характеризується трансмуральним запаленням товстої кишки, НВК – це хронічне запальне захворювання, що характеризується рецидивуючим та ремітуючим епізодами запалення, обмеженим у слизовому шарі товстої кишки [2].

Численні дослідження показали сильний зв'язок між ЗЗК та НАЖХП. У дослідженні Bessissow et al. поширеність НАЖХП становила 33,6% у пацієнтів із ЗЗК [3]. Sourianarayana та співавт. також виявили, що у пацієнтів із НАЖХП частота ЗЗК на 8,2 % порівняно з пацієнтами без НАЖХП [4]. У дослідженні Elchert et al. загальна поширеність НАСГ у пацієнтів із ХК становила 0,34 % порівняно з 0,08% у загальній популяції. Для пояснення цього зв'язку було запропоновано багато можливих патофізіологічних гіпотез, включаючи специфічні для захворювання фактори ризику, такі як хронічне запалення, вплив стероїдів, медикаментозна гепатотоксичність, недоїдання та зміна мікробіоти кишечника [2].

Серед різних ліпотоксичних речовин, що накопичуються при НАЖХП, вільний холестерин відіграє важливу патогенетичну роль в ураженні не тільки печінки, а й нирок. Ектопічне накопичення холестерину зумовлене неправильною регуляцією транскрипційного фактора SREBP-2, що призводить до збільшення синтезу, надходження та утримання холестерину й зменшення його виведення клітинами печінки та нирок [5]. У пацієнтів із НАЖХП лужна фосфатаза (ЛФ), маркер, що

асоціюється з НАЖХП, при її підвищенні також значною мірою асоціюється з порушенням функції нирок. Цікаво, що ЛФ асоціюється з вивільненням прозапальних цитокінів із печінки, які, як відомо, порушують глікокалікс гломерулярного ендотелію, що призводить до альбумінурії, що може пояснити, чому ЛФ є потенційним маркером спостереження в пацієнтів із НАЖХП, які є в групі ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Крім того, підвищений рівень гама-глутамілтрансферази (ГГТ) у сироватці крові також асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ХХН. ГГТ асоціюється з підвищеними маркерами запалення та інсулінорезистентністю (ІР), що відіграють центральну роль у пацієнтів із НАЖХП, у яких розвивається ХХН [6,7].

Отже, рання діагностика ураження нирок у хворих із НАЖХП, особливо при її поєднанні з НВК може розкрити нові патогенетичні аспекти прогресування уражень печінки у пацієнтів із ЗЗК.

Мета дослідження

Визначити ранні діагностичні маркери ураження нирок у хворих із НВК та НАЖХП.

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 140 хворих на НВК та НАЖХП. Обстежені пацієнти на НАЖХП за період 2020 р. по 2024 рр. проходили лікування у гастроентерологічному, ендокринологічному, нефрологічному відділеннях Комунального некомерційного підприємстві (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР). Серед обстежених хворих чоловіків було 86 (61,4 %), середній вік становив 42,7±5,2 року;



жінок було 54 (38,8 %), середній вік для них складав $43,6 \pm 4,4$ року. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (чоловіків було 18 (60,0%), жінок – 12 (40,0%). Середній вік складав $44,3 \pm 4,7$ року.

Усі дослідження проведені за згодою пацієнтів. Від усіх пацієнтів та осіб із групи контролю 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, ураження печінки вірусної (віруси гепатитів В, С, D), алкогольної етіології; хвороба Вільсона-Коновалова; гемохроматоз; хвороба Крона, непереносимість лактози, глютену; оперативні втручання на кишечнику, в тому числі апендектомія терміном виконання до 6-ти місяців; рак товстої кишки; долігосигма; дивертикульоз товстої кишки; цукровий діабет 1 типу; цукровий діабет 2 типу (стадія декомпенсації); туберкульоз легень; психіатричні захворювання, які не дозволяють адекватно оцінювати стан здоров'я пацієнта та підписувати інформовану згоду на діагностику та лікування; вагітність та лактація; перенесений гострий інфаркт міокарда, інсульт (в анамнезі до 6 місяців); системні автоімунні захворювання; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання.

Хворих на НВК та НАЖХП розподілено на дві групи. У I групу ($n=64$) ввійшли пацієнти на НВК у поєднанні з НАЖХП, у яких діагностовано ураження нирок. Другу групу ($n=76$) склали хворі на НВК та НАЖХП без ураження нирок.

Діагноз НВК встановлено згідно зі стандартами діагностики ЗЗК. У всіх хворих діагноз НВК був верифікований за допомогою ендоскопічних (ректороманоскопія, сігмоскопія, колоноскопія), морфологічних методів дослідження.

Діагноз НАЖХП (метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) або стеатотичної хвороби печінки, асоційованої із метаболічними розладами) виставлено відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій

ЕASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування даних хворих [8].

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), нирок (рівень креатиніну, сечовини), показників ліпідного обміну (рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), розраховано індекс інсулінорезистентності – індекс НОМА). Обстеженим хворим проведено визначення рівня цистатину С (Цис С) за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА), використовуючи тест системи фірми «BioVendor» (Чеська Республіка). Усім пацієнтам на НАЖХП проводили визначення маркерів вірусів гепатитів В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Human» (Німеччина) для ІФА на апараті «Humareader» (Німеччина).

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 та нирок.

Для дослідження функціонального стану нирок у обстежених пацієнтів розраховано швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) із використанням показника креатиніну за допомогою формули MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) та формули Cockcroft–Gault (CG), а також формули, в якій застосовували рівень цистатину С (ШКФ_{ЦисС} = $94,652 \times \text{Цис С}^{-1,2478}$) [9].

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

Результати досліджень

У всіх обстежених нами пацієнтів із НВК діагностовано НАЖХП (неалкогольний стеа-

тогепатит переважно мінімального ступеня активності). Більш виражені зміни активності АЛТ та АСТ діагностовано у пацієнтів I групи.

Також у хворих I групи виявлено більш виражене достовірне підвищення рівня ЛФ та ГГТ у сироватці крові (табл. 1).

Таблиця 1

Показники функціонального стану печінки в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=30)	Хворі на НАЖХП та НВК	
		I група (n=64)	II група (n=76)
АЛТ, ОД/л	26,2±1,1	122,7±3,2 ***,++	77,5±2,6 **
АСТ, ОД/л	24,7±1,6	96,3±2,7 ***,+	58,2±2,2 **
ЗБ, ммоль/л	15,1±0,7	28,9±1,1 *	24,3±0,8 *
ЛФ, ммоль/л	118,3±2,5	288,6±1,8 *,+	141,7±2,9
ГГТ, ОД/л	32,4±1,9	112,7±2,4 **,++	54,3±2,1 *

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Аналіз показників вуглеводного обміну вказує на інсулінорезистентність (ІР) у обстежених на НВК у поєднанні з НАЖХП. У хворих I групи встановлено збільшення рівня інсуліну в сироватці крові в 2,9 разу ($p < 0,01$) порів-

няно з даним показником контрольної групи, тоді як у обстежених II групи – лише в 1,9 разу ($p < 0,05$). Індекс НОМА у обстежених I групи становив 6,8±0,6 проти 4,5±0,7 у хворих II групи ($p < 0,05$). Результати наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники вуглеводного обміну в сироватці крові в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=30)	Хворі на НАЖХП та НВК	
		I група (n=64)	II група (n=76)
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,8±0,6	5,4±0,4	5,1±0,7
НbA1c, %	4,4±0,5	5,2±0,8	5,0±0,8
Інсулін, ОД/л	9,8±0,9	28,3±0,7**+	18,7±0,5*
С-пептид, нг/мл	4,3±0,7	13,8±0,6**+	9,9±0,8**
НОМА	1,9±0,5	6,8±0,6***+	4,5±0,7**

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$.

Аналіз показників ліпідного обміну вказує на гіперхолестеринемію у хворих на НВК у поєднанні з НАЖХП, проте більш виражені зміни діагностовано у пацієнтів I групи. Порушення ліпідного обміну в обстежених нами

пацієнтів проявлялося також підвищенням рівня ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, що відповідно супроводжувалося зменшенням рівня ЛПВЩ у даних пацієнтів (табл. 3).



Таблиця 3

Показники ліпідного обміну в сироватці крові в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=30)	Хворі на НАЖХП та НВК	
		I група (n=64)	II група (n=76)
ТГ, ммоль/л	1,12±0,07	3,21±0,18**+	2,77±0,20*
ЗХ, ммоль/л	4,43±0,55	7,56±0,31**+	6,87±0,25*
ЛПНЩ, ммоль/л	1,71±0,18	3,67±0,12**	3,27±0,62**
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,04	1,94±0,14***+	1,62±0,21**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,83±0,05	0,96±0,07**	1,23±0,15*+

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$.

На ураження нирок у хворих із НВК у поєднанні з НАЖХП вказує достовірне збільшення рівня креатиніну, цистатину С (Цис С) у сироватці крові у поєднанні з протеїнурією (до 321,6±4,1 мг/добу) у хворих I групи –

$p < 0,001$. Водночас у хворих I групи в осаді сечі встановлено лише незначну еритроцитурію (до 8,86±1,06 у п/з – $p < 0,001$) та лейкоцитурію (до 10,67±1,14 у п/з – $p < 0,001$) (табл. 4).

Таблиця 4

Маркери ураження нирок в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=30)	Хворі на НАЖХП та НВК	
		I група (n=64)	II група (n=76)
Креатинін, мкмоль/л	76,4±1,6	144,6±2,1**+	92,5±2,0*
Сечовина, ммоль/л	5,2±0,9	8,4±0,5*+	6,1±0,8
Цис С, мг/л	0,74±0,07	2,64±0,18***+++	0,98±0,04*
Протеїнурія, мг/добу	52,4±3,6	321,6±4,1***+++	141,6±3,3**
Змін осаду сечі:			
Еритроцитурія, п/з	0,75±0,07	8,86±1,06***+++	2,15±0,21**
Лейкоцитурія, п/з	1,17±0,07	10,67±1,14***+++	2,38±0,17*

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$.

Хоча у пацієнтів II групи також виявлено достовірні зміни у показниках, що вказують на порушення функції з боку сечовидільної системи, проте при аналізі показників ШКФ у даних хворих отримані показники вказують на нормальне функціонування нирок. У пацієнтів I групи діагностовано ураження нирок за всіма розрахунковими формулами визначення ШКФ. Слід зазначити більш високу чутливість та інформативність саме рівня Цис С у виявленні ураження нирок у хворих на НВК у поєднанні з НАЖХП (табл. 5).

ентів I групи діагностовано ураження нирок за всіма розрахунковими формулами визначення ШКФ. Слід зазначити більш високу чутливість та інформативність саме рівня Цис С у виявленні ураження нирок у хворих на НВК у поєднанні з НАЖХП (табл. 5).

Таблиця 5

Показники ШКФ в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=30)	Хворі на НАЖХП та НВК	
		I група (n=64)	II група (n=76)
ШКФ MDRD, мл/хв на 1,73 м ² поверхні тіла	106,3±3,5	73,5±2,8***+	100,1±3,0
ШКФ CG, мл/хв на 1,73 м ² поверхні тіла	112,0±3,8	80,7±2,2*+	103,9±3,6
ШКФ Цис С, мл/хв на 1,73 м ² поверхні тіла	108,2±2,5	51,1±3,3***+	92,5±3,0

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$.

Проведено статистичний аналіз щодо визначення показників, які можуть вказувати

на формування ураження нирок у хворих на НВК та НАЖХП (табл. 6).

Таблиця 6

Зіставлення показників ураження печінки та вуглеводного обміну в сироватці крові з показниками функціонального стану нирок у хворих I групи

Показник ШКФ	Лабораторні показники				
	ЛФ	ГГТ	ЗХ	Інсулін	Індекс НОМА
ШКФ MDRD	$r=0,72$; $p < 0,05$	$r=0,76$; $p < 0,01$	-	-	-
ШКФ CG	$r=0,70$; $p < 0,05$	$r=0,68$; $p < 0,05$	-	-	$r=0,64$; $p < 0,05$
ШКФ Цис С	$r=0,82$; $p < 0,01$	$r=0,80$; $p < 0,01$	$r=0,56$; $p < 0,05$	$r=0,46$; $p < 0,05$	$r=0,52$; $p < 0,05$

Як вказують отримані результати порушення функції нирок у хворих на НВК та НАЖХП залежить від збільшення рівня ЛФ та ГГТ у сироватці крові. Також встановлено залежність між ШКФ Цис С та збільшенням рівня ЗХ та інсуліну у сироватці крові та вираженістю інсулінорезистентності у хворих на НВК та НАЖХП.

Отже, ураження нирок, що проявляється збільшенням рівня креатиніну, протеїнуриєю у хворих на НВК та НАЖХП залежить від вираженості порушення показників функціонального стану печінки, а саме – лабораторних ознак холестатичного синдрому (рівень ЛФ, ГГТ), а також порушення ліпідного та вуглеводного обмінів. Прогресивне збільшення вищеперерахованих показників може

вказувати на формування ураження нирок у хворих на НВК при НАЖХП, що вимагає відповідної корекції.

Висновки

1. У хворих на НВК та НАЖХП ураження нирок проявляється підвищенням рівня креатиніну та цистатиніну С у сироватці, а також зменшенням ШКФ (за MDRD, CG, Цис С).

2. Ураження нирок у хворих на НВК та НАЖХП асоціює із збільшенням рівня лужної фосфатази, гама-глутамілтрансферази, загального холестерину в сироватці крові, а також встановлено пряму залежність між вираженістю інсулінорезистентності у даних пацієнтів.

**REFERENCES**

1. Antunes C, Azadfard M, Hoilat GJ, Gupta M. Fatty Liver. 2023 Jan 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–1. PMID: 28723021.
2. Onwuzo S, Boustany A, Saleh M, Gupta R, Onwuzo C, Mascarenhas Monteiro J, Lawrence F, Obuekwe C, Morani Z, Asaad I. Increased Risk of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Cureus*. 2023 Mar 7; 15 (3): e35854. doi: 10.7759/cureus.35854. PMID: 36911589; PMCID: PMC9995222.
3. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Aug; 22 (8): 1937-1944. doi: 10.1097/MIB.0000000000000832. PMID: 27379445.
4. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Sep; 7 (8): e279-85. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.015. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23158500.
5. Musso G, Cassader M, Cohney S et al. Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities *Diabetes Care*. 2016; 39: 1830–1845. doi: 10.2337/dc15-1182
6. Heda R, Yazawa M, Shi M, Bhaskaran M, Aloor FZ, Thuluvath PJ, Satapathy SK. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol*. 2021 May 7; 27 (17): 1864-1882. doi: 10.3748/wjg.v27.i17.1864
7. Orlić L, Mikolasevic I, Bagic Z, Racki S, Stimac D, Milic S. Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease-is there a link? *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014: 847539. doi: 10.1155/2014/847539
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. Karstila K, Harmoinen AP, Lehtimäki TJ et al. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearancem. *Nephron Clin. Pract*. 2008; 4 (108): 284-290. doi: 10.1159/000127362

Отримано 17.06.2024 р.

УДК 616.127-008.6-022.7-092-053.31:612.121.015.11
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).91-96](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).91-96)

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС - ПАТОГЕНЕТИЧНА КОМПОНЕНТА СЕПСИС-ІНДУКОВАНОЇ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Колоскова О. К., Крецу Н. М.

Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, м. Чернівці

Резюме. *Вступ.* Сепсис – це небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена нерегульованою реакцією організму на інфекцію. Численні фактори, такі як порушення гемодинаміки та енергетичного обміну міокарда, вільні радикали кисню, інгібітори міокарда та загибель кардіоміоцитів є одними із основних елементів, що викликають дисфункцію міокарда. Саме окислювальний стрес, спричинений дисбалансом між активними формами кисню та ендogenous антиоксидантами у відповідь на пошкодження, може призвести до кардіотоксичності.

Мета дослідження: оцінити стан окислювальної модифікації білків (ОМБ) плазми крові у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією для оптимізації лікувальної тактики.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці знаходились 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. Основну групу сформували 87 пацієнтів із діагнозом «Неонатальний сепсис» (НС). Групу порівняння склали 30 новонароджених, у яких спостерігалася перинатальна патологія та в яких інфекційно-запальний процес було спростовано. Для дослідження оцінки інтенсивності ОМБ використовували метод І.Ф. Мещишина.

Результати досліджень. Запальна відповідь у новонароджених із НС супроводжується надмірною активацією оксидантної системи з підвищенням інтенсивності ОМБ. Вміст продуктів ОМБ, а саме – альдегід- і кетопохідних динітрофенілгідразонів (АКДНВГ), як крупно, так і дрібнодисперсного характеру в периферійній крові за їх реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним відрізнявся й залежно від виразності міокардіальної дисфункції, що проявлялася потребою новонароджених в інотропній підтримці у процесі лікування.

Висновки. Визначення вмісту продуктів ОМБ плазми крові у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією в процесі лікування дозволить не тільки визначати тяжкість ураження, але й оптимізувати тактику ведення і оцінювати її ефективність за динамікою сироваткового вмісту зазначених показників.

Ключові слова: діти, міокардіальна дисфункція, оксидативний стрес, запальна відповідь, цитоморфологічне дослідження.

Oxidative stress – a pathogenetic component of sepsis-induced myocardial dysfunction.

Koloskova O.K., Kretsu N.M.

Abstract. *Introduction.* Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the body's unregulated response to infection. Numerous factors, such as disturbances in myocardial hemodynamics and energy metabolism, oxygen free radicals, myocardial inhibitors, and cardiomyocyte death are among the main elements that cause myocardial dysfunction. It is oxidative stress caused by an imbalance between reactive oxygen species and endogenous antioxidants in response to damage that can lead to cardiotoxicity.

The aim is to evaluate the state of oxidative modification of proteins (OMP) of blood plasma in newborns with sepsis-induced myocardial dysfunction to optimize treatment tactics.

Materials and methods: To realize the goal, 117 newborns were under our observation at the neonatal departments of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital, who were divided into two clinical groups. The main group was formed by 87 patients diagnosed with «Neonatal sepsis» (NS). The comparison group consisted of 30 newborns in whom perinatal pathology was observed and in whom the infectious-inflammatory process was denied. To study the assessment of the intensity of OMP was used the method by I.F. Meshchysyn.

Research results. The inflammatory response in newborns with NS is accompanied by excessive activation of the oxidant system with an increase in the intensity of OMP. The content of OMP products, namely aldehyde- and keto-derivatives of dinitrophenylhydrazones, both coarsely and finely dispersed in the peripheral blood



according to their reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine, also differed depending on the severity of myocardial dysfunction, which was manifested by the need of newborns for inotropic support during treatment.

Conclusion. Determining the content of blood plasma OMP products in newborns with sepsis-induced myocardial dysfunction in the course of treatment will allow not only to determine the severity of the lesion, but also to optimize management tactics and evaluate its effectiveness based on the dynamics of the serum content of these indicators.

Key words: children, myocardial dysfunction, oxidative stress, inflammatory response, cytomorphological study.

Вступ

Сепсис – це небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена нерегульованою реакцією організму на інфекцію. Наразі це основна причина захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії у всьому світі [1]. Серце є одним із важливих органів-мішеней при сепсисі, і велика кількість досліджень показали, що близько 50% пацієнтів із сепсисом демонструють розвиток серцевої дисфункції [2]. Чітко встановлено, що пацієнти із сепсисом із серцевою дисфункцією мають значно вищі показники смертності порівняно з пацієнтами без серцевої дисфункції [3].

Септична кардіоміопатія була вперше описана в 1921 році Е. Ромбергом у його Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße (Підручник із хвороб серця і кровоносних судин) як septische akute Myokarditis (гострий септичний міокардит). У широкому сенсі її можна визначити як гостру серцеву дисфункцію, не пов'язану з ішемією, яка проявляється різними проявами: аритміями, порушенням роботи лівого та/або правого шлу-

ночка під час систоли чи діастоли, зі зниженням серцевого викиду або без нього [4,5].

Для підтримки нормальної роботи серця необхідна певна кількість кардіоміоцитів. Загибель клітин у серці є згубною, оскільки більшість дорослих кардіоміоцитів є термінально диференційованими та нерегенеративними клітинами з обмеженою здатністю виконувати ключові функції [6].

Численні фактори, такі як порушення гемодинаміки та енергетичного обміну міокарда, вільні радикали кисню, інгібітори міокарда та загибель кардіоміоцитів є одними із основних елементів, що викликають дисфункцію міокарда. Хоча багато чого залишається невідомим, протягом останніх десятиліть значні дослідження покращили розуміння його основних патофізіологічних механізмів, включаючи надмірну запальну реакцію, дисрегуляцію вегетативної нервової системи, ендотеліальну дисфункцію, серцеву аутофагію та апоптоз, порушення регуляції кальцію та метаболічне перепрограмування (рис. 1).

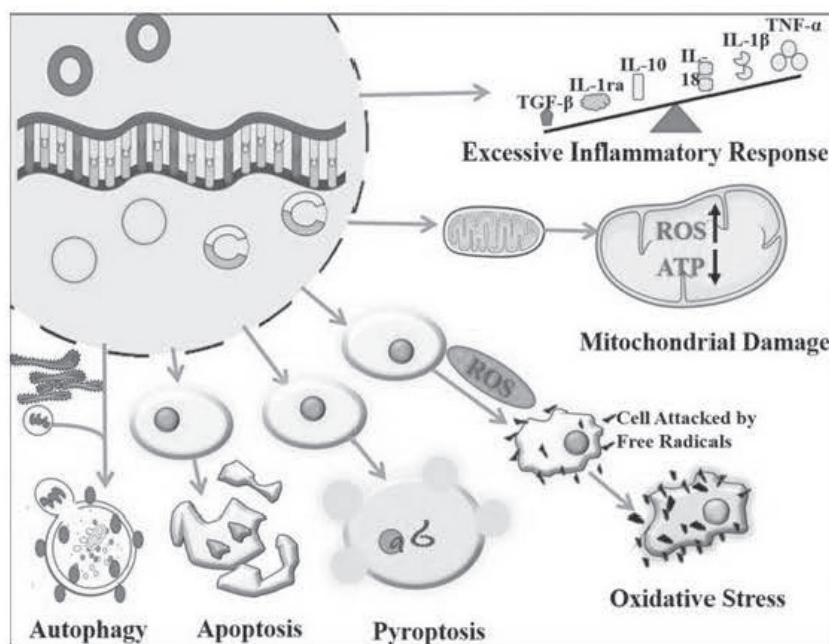


Рис. 1. Механізм ураження міокарда, індукованого сепсисом
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9342248/>



Патологічний механізм серцевої дисфункції, викликаной сепсисом, є складним і багатофакторним. Запалення та окислювальний стрес демонструють глибоку взаємодію, підживлюючи один одного та сприяючи виникненню шкідливих порочних кіл при різних захворюваннях, включаючи сепсис [7]. Згідно з сучасними поглядами, саме окислювальний стрес – це стан, за якого метаболіти окислювачів проявляють токсичну дію внаслідок їх гіперпродукції або накопичення через змінений клітинний механізм захисту. Окислювальний стрес при серцевій недостатності або під час ішемії/реперфузії виникає як результат надмірного утворення та/або накопичення вільних радикалів та продуктів їх окислення. Вільні радикали, що утворюються під час окислювального стресу, можуть ініціювати перекисне окислення ліпідів, а також окислювати білки до неактивних станів і викликати розриви ланцюга ДНК [8]. Новонароджені діти ж складають особливу групу ризику щодо розвитку вільнорадикальних уражень, яким притаманна фізіологічна недостатність систем антиоксидантного захисту, які потребують застосування високих концентрацій кисню під час проведення реанімаційних заходів та подальшого лікування дихальної недостатності, а кожне підвищення оцінки за шкалою Апгар на 1 бал асоціюється зі зниженням на 40% ймовірності неефективності лікування дофаміном [9].

Будучи клітинами з високим метаболізмом, кардіоміоцити підтримують високий рівень клітинного запасу фосфокреатину та аденозинтрифосфату (АТФ), необхідних для безперервної серцевої діяльності. Масштабний процес утворення АТФ із вуглецевого субстрату, який у серці здебільшого залежить від жирних кислот, також призводить до виробництва активних форм кисню (АФК) та активних форм азоту мітохондріальним ланцюгом транспортування електронів. Це виробництво АФК переважно у формі супероксиду (O_2^-). Супероксид утворюється шляхом неповного одноелектронного відновлення кисню головним чином у комплексах I і III [10] і має високу реакційну здатність. За нормальних мітохондріальних умов O_2^- під-

дається швидкій дисмутації спонтанно або мітохондріальною супероксиддисмутазою до перекису водню (H_2O_2). H_2O_2 виходить із мітохондрій у цитоплазму, де вона відносно розчинна, і в цитоплазмі зазнає подальшого каталізу до води (H_2O) і кисню (O_2) каталазою, глутатіонпероксидазами, глутатіоном, тіоредоксином і пероксиредоксину [11]. Крім того, було показано, що тіоредоксинредуктаза-2 контролює тіоредоксин-2 і пероксиредоксин-3 і, таким чином, контролює викид H_2O_2 з мітохондрій незалежно від відновлення глутатіону [12]. Однак за певних обставин H_2O_2 у поєднанні з ендogenousним виробництвом оксиду вуглецю (CO) і оксиду азоту (NO) служать важливими окислювально-відновними сигналами для антиоксидантного захисту та для механізмів відновлення клітин. Метаболічно активна тканина, така як міокард, може бути особливо чутливою до АФК. Наприклад, запальний каскад, викликаний місцевим виробництвом TNF- α , призводить до пошкодження мітохондріальної ДНК, перекисного окислення ліпідів і окислення білка. Усі ці окислені продукти є потенційними стимулами в подальшому для індукції клітинного апоптозу [13].

Мета дослідження

Метою роботи було оцінити стан окислювальної модифікації білків (ОМБ) плазми крові у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією для оптимізації підтримуючої метаболічної лікувальної тактики.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці знаходилися 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. Основну групу сформували 87 пацієнтів із діагнозом «Неонатальний сепсис» (НС). Групу порівняння склали 30 новонароджених, у яких спостерігалася перинатальна патологія та в яких інфекційно-запальний процес було спростовано. Загальна характеристика груп порівняння наведена у таблиці 1.



Таблиця 1

Загальна характеристика груп порівняння

Показник			I група (n=87)	Група порівняння (n=30)	p
Гестаційний вік, тижні		M±m	35,3±0,39	36,5±0,48	p>0,05
Маса тіла при народженні, г		M±m	2561,2±102,37	2879,3±134,52	p>0,05
Довжина тіла при народженні, см		M±m	47,3±0,72	49,3±0,77	p>0,05
Стать	хлопчик	абс. (%)	53 (60,9)	18 (60,0)	p>0,05
	дівчинка	абс. (%)	34 (39,1)	12 (40,0)	p>0,05
Народження шляхом кесаревого розтину		абс. (%)	37 (42,5)	8 (26,7)	p>0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента.

За основними характеристиками групи вважали співставимими. Залежно від інотропної підтримки, яку новонароджені отримували через гемодинамічну нестабільність, представники I групи були поділені на дві підгрупи: 36 (41,4 %) новонароджених, які знаходились на інотропній дотації увійшли до складу IA підгрупи, решта – 51 (58,6 %) пацієнт – сформували ІБ підгрупу.

Для дослідження оцінки інтенсивності ОМБ використовували метод І.Ф. Мецишина [14]. Принцип методу ґрунтується на тому, що в процесі окисної модифікації білків плазми (сироватки) крові в радикалах залишків аліфатичних амінокислот утворюються альдегідні й кетонні групи. Останні взаємодіють із 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідразону, що мають характерний спектр поглинання. Альдегідо і кетонпохідні нейтрального характеру реєстрували при 370 нм, а основного характеру – при 430 нм.

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта поінформованої згоди затверджені етичною комісією БДМУ (Протокол № 7 від 19.04.2018). Дослідження проводилося за поінформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з

обчисленням середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювали за обчисленням відношення шансів події (ВШ) та відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку фактичних даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 6.0, при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали при p < 0,05.

Результати досліджень

Клінічні прояви сепсису в новонароджених переважно неспецифічні і характеризувалися сукупністю декількох локусів інфекції (55,2 %), серед яких найбільш частими була патологія дихальної системи у вигляді дихального дистресу та вродженої пневмонії, ураження центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту, у вигляді некротизуючого ентероколіту та зниження толерантності до вигодовування та ураження серцево-судинної системи, яке проявлялося необхідністю в призначенні до стартового лікування НС інотропних препаратів.

Важкість стану новонароджених при поступленні, оцінка якого одразу проводилась згідно з інтегральною констеляційною бальною шкалою nSOFA, обумовлювалася переважно проявами респіраторного дистресу та кардіоваскулярної дисфункції. І саме наявність кардіоваскулярних порушень на тлі перебігу НС статистично достовірно погіршувало тяжкість перебігу інфекційного процесу, що відображувалось загальною сумою балів

за шкалою nSOFA ≥ 3 бали, оскільки клініко-епідеміологічного ризик даної події становив: ВШ = 10,57 (95 % ДІ: 4,61–24,22), ВР = 2,36 (95 % ДІ: 1,16–4,77), АР = 49 %.

Результати досліджень показали, що запальна відповідь у новонароджених із НС су-

проводжується надмірною активацією оксидантної системи з підвищенням інтенсивності ОМУ порівняно з умовно здоровими народженими дітьми. Показники ступеня ОМБ у периферійній крові новонароджених груп порівняння представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вміст продуктів окислювальної модифікації білків у периферійній крові у новонароджених груп порівняння

Клінічна група	АКДНФГ основного характеру, Е 430 ммоль/г білка	АКДНФГ нейтрального характеру, Е 370 ммоль/г білка
I група (n=87)	72,56 \pm 3,22	2,11 \pm 0,67
II група (n=30)	36,19 \pm 2,14	1,25 \pm 0,06
p	p<0,05	p>0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента.

Встановлено, що вміст продуктів окислювальної модифікації білків, а саме – альдегід-і кетоподібних динітрофенілгідрозонів (АКДНВГ), як крупно, так і дрібнодисперсного характеру в периферійній крові за їх реакцією з 2,4-дині-

трофенілгідразинном відрізнявся й залежно від виразності міокардіальної дисфункції, що проявлялася потребою новонароджених в інотропній підтримці у процесі лікування (рис. 2).

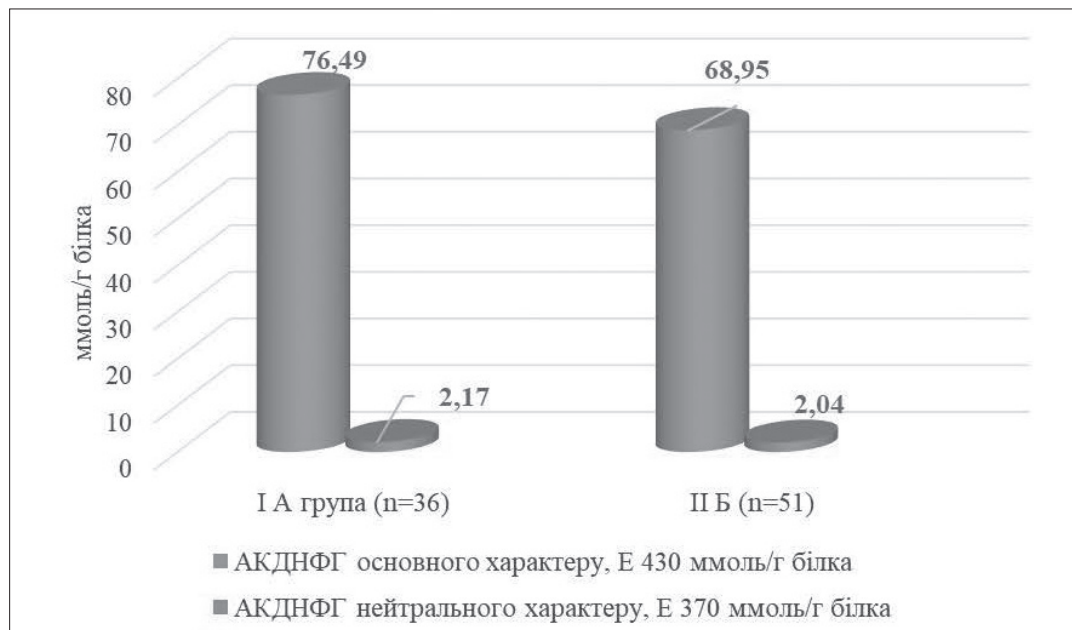


Рис. 2. Вміст продуктів ОМБ у периферійній крові новонароджених залежно від потреби в інотропній підтримці.

Таким чином, на нашу думку, виявлені тенденції ймовірно відображають виразніші процеси деструкції кардіоміоцитів у хворих, які сформували ІА підгрупу, що збігається з сучасними поглядами на роль окисного стресу в розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, внаслідок надмірного вироблення кисневих радикалів і мітохондріальної дисфункції [15].

Важливими для нас представлялися також і дані цитоморфологічного вивчення стану міокарда, оскільки незважаючи на проведенне лікування в основній групі спостереження з діагнозом: Неонатальний сепсис, стадія септикопемії з розвитком поліорганної невідповідності померли 4 новонароджених у віці 10, 13, 15 та 39 днів. Середній вміст АКДНФГ основного харак-



теру, $E 430$, у даній групі новонароджених становив $89,62 \pm 6,21$ ммоль/г білка, а АКДНФГ нейтрального характеру, $E 370 - 2,71 \pm 0,09$ ммоль/г білка відповідно. Так, при мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу, забарвленого гематоксилін-еозином, патоморфологічні зміни міокарда відзначались повнокрив'ям, ознаками стазу, сладжу, агрегацією еритроцитів, еритроцитарними та гіаліновими мікротромбами в мікроциркуляторному руслі, а також дрібновогнищевими крововиливами. В інтерстиції простежувалися ознаки мукоїдного набряку, фрагментація м'язових волокон та гідропічна дистрофія кардіоміоцитів, що додатково підтвердило значимість окисного стресу на апоптоз та загибель клітин міокарда.

Висновки

У новонароджених із проявами сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції спостерігається активація процесів ОМБ плазми крові за рахунок альдегід-і кетоніоходних динітрофенілгідразонів, як основного, так і нейтрального характеру. На нашу думку, визначення вмісту продуктів ОМБ плазми крові у новонароджених із сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією в процесі лікування, дозволить не тільки визначити тяжкість ураження, але й оптимізувати тактику ведення і оцінювати її ефективність за динамікою сироваткового вмісту зазначених показників.

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315:801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
2. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-induced cardiomyopathy: A comprehensive review. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(35). doi: 10.1007/s11886-020-01277-2.
3. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, Avidan A, Beerli R, Weissman C, Jaffe AS, Sprung CL. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J.* 2012;33:895–903. doi: 10.1093/eurheartj/ehr351.
4. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, Shahul S, Brown SM. Septic cardiomyopathy. *Crit. Care Med.* 2018; 46:625–634. doi: 10.1097/CCM.0000000000002851.
5. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, Schuerholz T. The septic heart: Current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest.* 2019;155:427–437. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
6. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;324:98–102. doi: 10.1126/science.1164680.
7. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: Pathophysiology and management. *J. Intensive Care.* 2016;4:22. doi: 10.1186/s40560-016-0148-1.
8. Neri M, Fineschi V, Di Paolo M, Pomara C, Riezzo I, Turillazzi E, Cerretani D. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(1):26–36. doi: 10.2174/15701611113119990003. PMID: 23628007.
9. Dobrianskyi DO. Perekysne okyslennia lipidiv, antyoksydantnyi zakhyst i leheneve urazhennia u novonarodzhenykh ditei. *PAH.* 2000;6:15–21. (in Ukrainian).
10. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009;417:1–13. doi:10.1042/BJ20081386.
11. Aon MA, Cortassa S, Marbán E, O'Rourke B. Synchronized whole cell oscillations in mitochondrial metabolism triggered by a local release of reactive oxygen species in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 2003; 278:44735–44744. doi:10.1074/jbc.M302673200.
12. Stanley BA, Sivakumaran V, Shi S, McDonald I, Lloyd D, Watson WH, et al. Thioredoxin reductase-2 is essential for keeping low levels of H₂O₂ emission from isolated heart mitochondria. *J. Biol. Chem.* 2011;286:33669–33677. doi:10.1074/jbc.M111.284612.
13. Bartz RR, Suliman HB, Piantadosi CA. Redox mechanisms of cardiomyocyte mitochondrial protection. *Front Physiol.* 2015;6:291.
14. Meshchyshyn IF. Metod vyznachennia oksyniuvalnoi modyfikatsii bilkiv plazmy (syrovatky) krovi. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 1998; 2(1):156–8. (in Ukrainian).
15. Poggi C, Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev [Internet].* 2018[cited 2022 Aug 29];2018:9390140.

УДК 616-056.52:616.379-008.64:616.728.2-001.5]-036-07
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).97-102](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).97-102)

НУТРИТИВНИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ВЕРТЛЮГОВОЇ КІСТКИ

Канзюба А. І., Попюрканич П. П.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра загальної хірургії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Дослідження трофологічного статусу у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та ожиріння, особливо у хворих із переломом вертлюгової кістки є актуальним питанням у хворих із поліморбідними захворюваннями.

Мета дослідження. Визначити особливості нутритивного статусу та зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при переломах вертлюгової кістки.

Матеріали та методи. Обстежено 84 хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при переломі вертлюгової кістки. Хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при переломі вертлюгової кістки розподілено на дві групи залежно від порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) та формування хронічного панкреатиту (ХП): у I групу ввійшло 52 хворих на ЦД 2 типу та ожиріння різного ступеня вираженості у поєднанні із ХП, а II груп склали 32 пацієнтів на ЦД 2 типу та ожиріння без ЗСН ПЗ. Усім обстеженим проведено загальноклінічні дослідження, а також біоімпедансометрія.

Результати досліджень. Результати дихальних тестів, а також зміна концентрації фекальної еластази-1 (ФЕ-1) підтверджують ЗСН ПЗ у хворих I групи. Концентрація ФЕ-1 у пацієнтів I групи становила $73,7 \pm 4,3$ мкг Е1/г фекалій і вказувала на сильну екзокринну недостатність ПЗ. Оцінка трофологічного статусу у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння має свої особливості залежно від форми та вираженості ЗСН ПЗ, а саме – при біоімпедансному дослідженні у пацієнтів I групи виявлено зниження кісткової маси в організмі. При чому, зменшення кісткової маси тіла у хворих I групи прямо залежить від вираженості ЗСН ПЗ за результатами дихальних тестів та рівня ФЕ-1.

Висновки. У хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при переломі вертлюгової кістки дослідження складу тіла вказує на дефіцит м'язової та кісткової маси, а також збільшення жирової маси та рідинного компоненту, що виникає на фоні вираженої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Ключові слова: перелом вертлюгової кістки, первинна артропластика, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, індекс маси тіла, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, нутритивний статус.

Nutritional status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity with acetabular fractures

Kanziuba A.I., Popyrkanych P.P.

Abstract. *Introduction.* The study of trophological status in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity, especially in patients with acetabular fracture, is an urgent issue in patients with polymorbid diseases.

The aim of the study. To determine the peculiarities of nutritional status and exocrin secretory insufficiency (ESI) of the pancreas in patients with type 2 DM and obesity with acetabular fractures.

Materials and methods. We examined 84 patients with type 2 DM and obesity with acetabular fracture. Patients with type 2 DM and obesity with acetabular fracture were divided into two groups depending on the impaired pancreatic exocrine function and the formation of chronic pancreatitis (CP): group I included 52 patients with type 2 DM and obesity of varying severity in combination with CP, and group II included 32 patients with type 2 DM and obesity without pancreatic dysfunction. All the examined patients underwent general clinical examinations, as well as bioimpedanceometry.

Results of the study. The results of respiratory tests, as well as changes in the concentration of faecal elastase-1 (FE-1), confirm the ESI in patients of group I. The concentration of FE-1 in patients of group I was 73.7 ± 4.3 μ g E1/g faeces and indicated severe exocrine insufficiency of the pancreas. Assessment of trophological status in patients with type 2 DM and obesity has its own characteristics depending on the form and severity of pancreatic endocrine disorder; namely, in the bioimpedance study in patients of group I, there is a decrease in bone mass



in the body. Moreover, the decrease in bone mass in patients of group I directly depends on the severity of ESI according to the results of breathing tests and the level of FE-1.

Conclusions. In patients with type 2 DM and obesity with acetabular fracture, body composition examination indicates a deficiency of muscle and bone mass, as well as an increase in fat mass and fluid component, which occurs against the background of severe pancreatic exocrine insufficiency.

Key words: acetabular fracture, primary arthroplasty, type 2 diabetes mellitus, obesity, body mass index, pancreatic exocrine insufficiency, chronic pancreatitis, nutritional status.

Вступ

Підшлункова залоза (ПЗ) – орган, що виробляє більше, ніж 20 травних ферментів та більше 2 л секрету за добу. При захворюваннях ПЗ функціональна активність знижується, внаслідок чого відбувається порушення травлення з розвитком мальдигестії, вторинної мальабсорбції і, як результат – трофологічної недостатності [1]. Проте часто зустрічаємося з гіпер- або гіподіагностикою уражень ПЗ. Іноді він має маски інших гастроентерологічних захворювань [2], особливо при поєднанні декількох патологічних станів, таких як ЦД, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу [3, 4].

Поширеною проблемою сучасної медицини є остеопоротичні переломи проксимального відділу стегнової кістки, що надбало характер глобальної проблеми охорони здоров'я внаслідок значної інвалідності, захворюваності та смертності [5], особливо серед осіб із метаболічними захворюваннями, що супроводжуються порушенням травлення та всмоктування із формуванням остеопорозу. Отже, дослідження трофологічного статусу у хворих на ЦД 2 типу та ожирінні, особливо у хворих із переломом вертлюгової кістки є актуальним питанням у хворих із поліморбідними захворюваннями.

Мета дослідження

Визначити особливості нутритивного статусу та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння при переломах вертлюгової кістки.

Наукове дослідження є фрагментним наукової теми кафедри загальної хірургії «Комплексне лікування хворих із політравмою на фоні ендокринних порушень».

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 84 хворих із переломом вертлюгової кістки при ЦД 2 типу та збільшенні маси тіла, які перебували на стаціонарному лікуванні на клі-

нічних базах кафедри загальної хірургії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» за 2018 р. та 2024 рр.

Хворих розподілено на дві групи залежно від порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) та формування хронічного панкреатиту (ХП): у I групу увійшло 52 хворих на ЦД 2 типу та ожиріння різного ступеня вираженості у поєднанні із ХП, а II груп склали 32 пацієнтів на ЦД 2 типу та ожиріння без зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ. Серед обстежених I групи чоловіків було 20 (38,5 %), жінок – 32 (61,5 %). Середній вік чоловіків у I групі становив $53,7 \pm 8,2$ року, жінок – $60,2 \pm 7,7$ року. Серед обстежених II групи чоловіків було 12 (37,5 %), жінок – 20 (62,5 %). Середній вік чоловіків у II групі становив $55,3 \pm 6,9$ року, жінок – $61,2 \pm 8,1$ року. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (8 чоловіків (40,0 %), 12 жінок (60,0 %)). Середній вік чоловіків контрольної складав $52,1 \pm 8,4$ року, жінок – $59,9 \pm 7,6$ року.

У всіх пацієнтів переломи вертлюгової ділянки виникли внаслідок падіння на стегно з положення стоячи на ногах. Терміни госпіталізації пацієнтів у травматологічні відділення становило від 1 до 5 діб після травми. У всіх пацієнтів виконана первинна артропластика кульшового суглоба у період від 3 до 9 діб після травми (середній термін – $5,4 \pm 1,2$ днів).

Про наявність інволютивного остеопорозу свідчили дані рентгенографічного обстеження кульшових суглобів, тазу та хребта. Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) з використанням денситометра «PRODIGY, GENC Lunar, Madison, WI, USA».

Критерії включення в дослідження: перелом вертлюгової кістки у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння; первинна артропластика.

Критерії виключення з дослідження: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу (стадія декомпенсації), нормальний показник ІМТ або зниження показника ІМТ, гострі інфекційні захворювання, гостре ураження серцево-судинної системи, онкологічні захворювання, психіатричні за-



хворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан пацієнтів.

Усі дослідження виконувалися за згодою пацієнтів, 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.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загально-клінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), тесту на порушення толерантності до глюкози).

При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМС, при якому ІМС 16,0 і менше відповідав вираженому дефіцитові маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,5–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – над-

мірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [6].

Надання медичної допомоги обстеженим хворим на ЦД проводили згідно з клінічними протоколами МОЗ України та локальними протоколами. Діагноз ЦД 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [7,8].

Також оцінено екзокринну функцію підшлункової залози (ПЗ) у обстежених. Діагноз хронічного панкреатиту (ХП) виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньо-секреторної функції (ЗСН) ПЗ проводилося копрологічне дослідження, визначався рівень фекального кальпротектину, а також використовували ¹³C-змішаний тригліцеридний (¹³C-ЗТДТ) та ¹³C-амілазний дихальні тести (¹³C-АДТ).

Для оцінки компонентного складу тіла всім хворим була проведена біоімпедансометрія на аналізаторі Momert 7 (модель 5863) шляхом аналізу біоелектричного опору (АБО). За допомогою АБО встановили вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини в організмі. За норму вважали показники, що наведено у таблиці 1, окремо для чоловіків та жінок.

Таблиця 1

Нормальні показники біоімпедансометрії

Показник	Чоловіки віком 40–60 років	Жінки віком 40–60 років
ІМТ	20,0–24,9	20,0–24,9
Жирова маса (%)	11,0–22,0	23,0–35,0
М'язова маса (кг)	39,0–50,0	29,0–36,0
Кісткова маса (%)	Більше 10,0	Більше 10,0
Вміст рідини	47,0–61,0	43,0–52,0

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

Результати досліджень

У обстежених нами пацієнтів обох груп діагностовано ЦД 2 типу переважно легкого та середнього ступеня важкості, що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних реакцій,

рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їди – до 10 ммоль/л, показник глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) не перевищував 7 %.

У обстежених I групи діагностовано хронічне ураження ПЗ за даними результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, що проявлялося порушенням ЗСН ПЗ за даними копрологічного дослідження, змін рівня амілази у сироватки крові, фекальної еластази-1, а також даних ¹³C-ЗТДТ та ¹³C-АДТ (табл. 2).



Таблиця 2

Результати дихальних тестів у обстежених хворих та контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		I група (n=52)	II група (n=32)
¹³C-ЗТДТ:			
Максимальна концентрація ¹³ CO ₂ між 150 і 210 хв дослідження	15,7±1,2 %	7,8±0,6 %+*	12,0±0,9 %
Сумарна концентрація ¹³ CO ₂ в кінці дослідження (360 хв)	33,8±1,4 %	15,2±0,8 %++*	23,7±1,1 %+
¹³C-АДТ:			
Сумарна концентрація ¹³ CO ₂ в кінці дослідження (360 хв)	14,8±1,1 %	8,2±0,6 %+*	11,3±0,8 %

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих виявлена статистично достовірна різниця + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II групи: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Результати ¹³C-ЗТДТ та ¹³C-АДТ підтверджують виражену ЗСН ПЗ у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння II групи, що потрапили для стаціонарного лікування з приводу перелому вертлюгової кістки. Звертає увагу, що результат ¹³C-ЗТДТ вказує на ймовірне формування ЗСН ПЗ у хворих на ЦД 2 типу, а саме – зниження сумарної концентрації ¹³CO₂ в кінці дослідження (360 хв.) до 23,7±1,1 % при нормі 33,8±1,4 % у контрольної групи ($p < 0,05$).

Концентрація фекальної еластази-1 (ФЕ-1) у пацієнтів I групи становила 73,7±4,3 мкг

Е1/г фекалій і вказувала на сильну екзокринну недостатність ПЗ. У хворих II групи панкреатична еластаза складала 214,75±8,7 мкг Е1/г фекалій при нормі 422,5±6,3 мкг Е1/г фекалій у контрольної групи.

Результати аналізу показників ІМТ вказують на ожиріння різного ступеня вираженості у хворих на ЦД 2 типу. В обох групах хворих із ЦД 2 типу переважали пацієнти з ожирінням II ст., а також з ожирінням I ст. Ожиріння III ст. діагностовано лише у 19,2 % хворих I групи та у 15,6 % обстежених II групи (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл обстежених хворих залежно від ІМТ

Показник	Обстежені хворі	
	I група (n=52) Абс. кількість / %	II група (n=32) Абс. кількість / %
Ожиріння I ступеня (ІМС: 30,0–34,9)	17 / 32,7 %	12 / 37,5 %
Ожиріння II ступеня (ІМС: 35,0–39,9)	25 / 48,1 %	15 / 46,9 %
Ожиріння III ступеня (ІМС: 40,0 і більше)	10 / 19,2 %	5 / 15,6 %

Примітка: різниця між показниками у хворих I та II групи достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Також усім хворим на ЦД 2 типу та ожиріння при переломі вертлюгової кістки проведено біоімпедансне дослідження складу тіла з

визначенням його компонентного складу, а саме – вмісту жирової, м'язової маси, вмісту рідини та кісткової маси в організмі (табл. 4).

Таблиця 4

Результати біоімпедансного дослідження у обстежених хворих

Показник	Обстежені хворі на ЦД 2 типу та ожиріння	
	I група (n=52)	II група (n=32)
Жирова маса (%)	48,23±4,15	44,16±3,78
М'язова маса (кг)	25,17±1,44	27,18±2,15
Кісткова маса (%)	9,42±0,51 *	12,24±0,21
Вміст рідини (%)	43,11±2,71	35,77±1,23
ІМТ	35,7±2,4	33,2±1,9

Примітка: різниця між показниками у хворих I та II групи достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Як наведено в таблиці 4, результати біоімпедансного обстеження вказують на різницю у склад тіла у обстежених хворих на ЦД 2 типу та ожиріння залежно від наявності та відсутності ЗСН ПЗ у даних пацієнтів. У хворих обох груп встановлено виражене накопичення жирової маси в організмі та «відносно» зниження м'язової маси, а також перевантаженням організму вмістом рідини. У пацієнтів обох груп діагностовано дефіцит м'язової маси. Проте лише у хворих I групи (ознаки ХП та ЗСН ПЗ) встановлено дефіцит кісткової маси.

Отже, трофологічний статус у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння має свої особливості залежно від форми та вираженості ЗСН ПЗ, а саме – при біоімпедансному дослідженні тільки у пацієнтів I групи має місце зниження кісткової маси в організмі.

Нами проведено статистичний аналіз щодо визначення можливих взаємозв'язків між ЗСН ПЗ у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при переломах вертлюгової кістки та даними біоімпедансометрії.

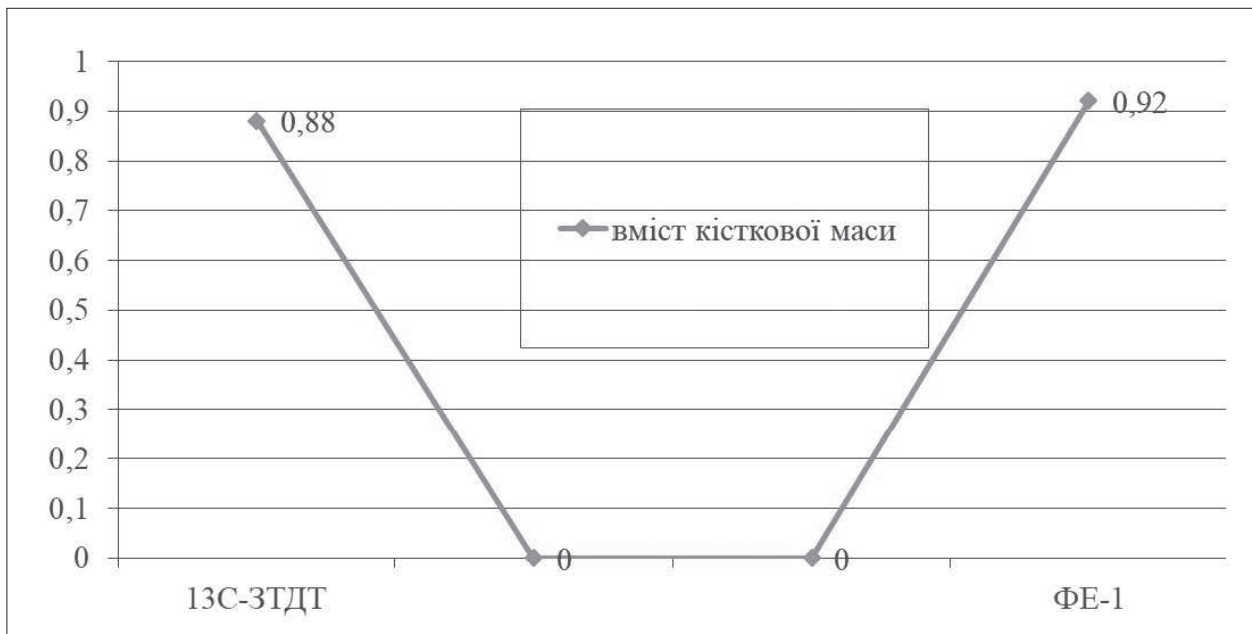


Рис. 1. Залежність між даними ^{13}C -ЗТДТ і ФЕ-1 та результатом біоімпедансометрії в обстежених хворих I групи.

Отримані дані вказують за залежність між вираженістю ЗСН ПЗ у хворих I групи за результатами ФЕ-1, ^{13}C -ЗТДТ та зменшенням кісткової маси в організмі у даних пацієнтів. Зменшення кісткової маси за даними біоімпе-

дансометрії прямо залежить від рівня ФЕ-1 та показника ^{13}C -ЗТДТ ($r=0,91$; $p < 0,01$ та $r=0,88$; $p < 0,01$ відповідно) (рис. 1).

Отже, порушення зовнішньо-секреторної функції ПЗ у хворих на ЦД 2 типу та ожи-



ріння асоціює із змінами у трофологічному статусі, а саме – збільшенні жирової маси та тлі зменшення м'язової й особливо кісткової маси, що асоціює із можливим остеопорозом у даних пацієнтів. Переломи вертлюгової кістки у даних хворих із високою імовірністю виникають при остеопорозі є наслідком проявів мальабсорбції та мальдігестії у даних хворих.

Висновки

У хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при переломі вертлюгової кістки дослідження складу тіла вказує на дефіцит м'язової та кісткової маси, а також збільшення жирової маси та рідинного компоненту, що виникає на фоні вираженої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

REFERENCES

1. Babinec LS, Nazarchuk NV, Bocjuk NYe et al. Trophologichnij status chvorch na chronichnij panc-teatit biliarhogo genezu [Trophological status of patients with chronic pancreatitis of biliary genesis]. Zdobutki klinichnoji ta eksperimentaljnoji medicinie [Achievements of Clinical and Experimental Medicine]. 2015; 1. 142-143. (in Ukrainian).
2. Hristich TM, Hontsariuk DO. Etiologichni factori, cho formujuth chronichnij pancreatit [Etiological factors which from the chronic pancreatitis]. Zdobutki klinichnoji ta eksperimentaljnoji medicinie [Zdobutki klinichnoji I eksperimentalnoji medicine]. 2018; 3: 20-27. (in Ukrainian) DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221
3. Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. Curr Diab Rep. 2020 Apr 1; 20 (6): 18. doi: 10.1007/s11892-020-01304-0.
4. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. Curovij diabet 2-go tipu ta chronichnij panc-teatit: odna zaloza – dvi problem [The Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Pancreatitis: One Gland – Two Problems]. Liki Ukraini [Drugs of Ukraine]. 2014. 9 (185); 11-14. (in Ukrainian).
5. Bae G, Kim E, Kwon HY, An J, Park J, Yang H. Disability Weights for Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in South Korea. J Bone Metab. 2019 May; 26 (2): 83-88. doi: 10.11005/jbm.2019.26.2.83.
6. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
7. Hobzej MK, Guljchij MV, Stepanenko AV et al. Cukrovij diabet 2 tipu. Unificovanij klinichnij protocol pervinnoji ta vtorinnoji (specializovanoyi) medichnoji dopomogi [Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care]. Kijiv; 2012. 118 p. (in Ukrainian). Available from: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
8. Hobzej MK, Matyuha LF, Netjazhenko VZ et al. Cukrovij diabet 2 tipu. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokayach [Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence]. Kijiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian). Available from: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>

Отримано 18.06.2024 р.

УДК 616.64-006.03-089.8

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).103-109](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).103-109)

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ОЛЕОГРАНУЛЬОМИ ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ: 15-РІЧНИЙ ДОСВІД ОДНОГО ЦЕНТРУ

Бойко С.О.¹, Бойко С.Ш.С.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра хірургічних хвороб, ²кафедра онкології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Ефективним методом лікування олеогранульоми чоловічих статевих органів є хірургічний, який передбачає видалення патологічного стороннього матеріалу разом із грануломою чи оточуючими тканинами, шкірою з наступним заміщенням тканин статевого члена різними способами.

Мета дослідження. Доповнити та розширити існуючі можливості хірургічного лікування олеогранульоми чоловічих статевих органів.

Матеріали та методи. Нами проведено ретроспективний аналіз хірургічного лікування олеогранульоми чоловічих статевих органів за 15-річний період із 2007 до 2021 року виконаного одним хірургом (С.О. Бойко) у одному медичному центрі (Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака). Збір даних включав: демографічні дані пацієнтів, тип уведеної речовини, ділянка введення, одноразова чи кількарізна була ін'єкція, час від першої та останньої ін'єкції до звернення у лікувальний заклад, скарги та симптоми на час звернення, можливість активного статевого життя та його ефективність, попереднє лікування, якщо таке було, обсяг хірургічного втручання та ускладнення.

Результати досліджень. Прооперовано 63 первинних пацієнтів віком від 20 до 52 років (середній $34,3 \pm 5,1$). Переважаюча більшість пацієнтів ($n=50$, 79,4%) були ромської національності. Тривалість після введення олійних речовин склала 3–65 місяців. Основними речовинами для введення були: вазелін ($n=41$, 65,1%) та тетрациклінова мазь ($n=22$, 34,9%). Згідно з власною класифікацією, було виділено 4 форми захворювання: легка, помірна, важка, вкрай важка. Радикальне хірургічне лікування в один етап проведено у 12 (19%) пацієнтів. У два етапи лікування здійснено у 37 (58,7%) хворих, у три етапи – у 5 (7,9%). Дев'ять (14,3%) пацієнтів після проведеного першого етапу лікування не звернулися для проведення другого етапу лікування.

Висновки. У хворих із легкою формою олеогранульоми статевого члена, яка має вигляд обмеженого інфільтрату, доцільно виконувати хірургічне лікування в один етап. У хворих із помірною і важкою чи вкрай важкою формами олеогранульоми статевого члена і калитки доцільно виконувати хірургічне лікування в два і більше етапів. Використання шкіри калитки при відпрацьованій хірургічній тактиці забезпечує ефективне закриття та відновлення дефекту після висічення олеогранульоми зовнішніх статевих органів.

Ключові слова: олеогранульома, статевий член, хірургічне лікування.

Surgical treatment of male genital augmentation: 15-year experience of one center

Boiko S.O., Boiko S.Sh.S.

Abstract. Introduction. An effective method of treating augmentation of the male genital organs is surgical, which involves the removal of pathological foreign material together with the granuloma or surrounding tissues, skin, and subsequent replacement of penile tissues in various ways.

Purpose of the study. To supplement and expand the existing possibilities of surgical treatment of augmentation of the male genital organs.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of surgical treatment of male genital augmentation over a 15-year period from 2007 to 2021 performed by one surgeon (S.O. Boiko) in one medical center (Andrii Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital). Data collection included: patient demographics, type of injected substance, site of injection, single or multiple injections, time from first and last injection to referral to a medical facility, complaints and symptoms at the time of referral, possibility of active sexual life and its efficacy, previous treatment, if any, extent of surgery and complications.

Results. 63 primary patients aged from 20 to 52 years (average 34.3 ± 5.1) were operated on. Most patients ($n=50$, 79.4%) were Roma. The duration after the introduction of oily substances was 3-65 months. The main substances for injection were: petroleum jelly ($n=41$, 65.1%) and tetracycline ointment ($n=22$, 34.9%). According to its own clas-



sification, 4 forms of the disease were distinguished: mild, moderate, severe, extremely severe. Radical surgical treatment in one stage was performed in 12 (19%) patients. 37 (58.7%) patients were treated in two stages, 5 (7.9%) in three stages. Nine (14.3%) patients after the first stage of treatment did not apply for the second stage of treatment.

Conclusion. In patients with a mild form of augmentation of the penis, which has the appearance of a limited infiltrate, it is advisable to perform surgical treatment in one stage. In patients with moderate and severe or extremely severe forms of augmentation of the penis and scrotum, it is advisable to perform surgical treatment in two or more stages. Using the skin of the scrotum with proven surgical tactics ensures effective closure and restoration of the defect after excision of the augmentation of the external genitalia.

Key words: augmentation, penis, surgical treatment.

Вступ

Збільшення анатомічних розмірів статевого члена завжди було актуальною темою у різних суспільствах та за різних часів, не винятком є і сьогодні. Існує два напрямки реалізації поставленої мети: хірургічним та нехірургічним шляхами. Якщо хірургічний шлях – це метод, який реалізовує фахівець, котрий має досвід пластичної, реконструктивної хірургії, то нехірургічний – це здебільшого ін'єкції у статевий член, що виконані власноруч самими пацієнтами або особами зі спеціальністю, яка не належить до клінічної чи належить до клінічної, однак все зводиться до ін'єкційного характеру втручання [1–3].

Олеогранульома чоловічих зовнішніх статевих органів і, зокрема, статевого члена, є, на перший погляд, достатньо відомою патологією, яка зі сталою частотою трапляється в урологічній практиці. Хоча в останні роки спостерігається тенденція до зростання кількості випадків, пов'язаних зі штучно створеним захворюванням.

Олеогранульома чоловічих зовнішніх статевих органів у морфологічному тлумаченні – це хронічний неспецифічний запальний процес у підшкірному прошарку та шкірі статевого члена чи калитки або навіть фасціях і кавернозних тілах статевого члена, який виникає у ділянці введення в тканину речовин олійного (борний вазелін, гліцерин, тетрациклінова мазь, рідкий парафін тощо) чи медичного (гіалуронова кислота, рідкий силікон тощо) походження, з наступним розростанням сполучної тканини у вигляді щільних підшкірних гранульом зі схильністю до склерозування, кальцифікації чи некрозу. Якщо медичні речовини вводяться медичними працівниками у лікувальних кабінетах чи закладах, то засоби немедичного походження вводяться власноруч самими пацієнтами або їх оточенням.

Дане захворювання рідко описується у літературі. У нещодавній публікації Pang Karl H. et al (2023) зазначили, що у результаті системного пошуку літератури було виявлено 887

статей, присвячених олеогранульомі чоловічих статевих органів, 68 з яких було піддано ретельному аналізу [4]. Усі ці дослідження висвітлювали одиничні випадки, а самі об'ємні включали 35 пацієнтів.

Якщо у попередні десятиріччя олеогранульома чоловічих статевих органів найбільш часто траплялася у декретованого контингенту осіб (військові частини, в'язниці), тоді як тепер стають більш частими випадки створення олеогранульомою у значно ширшому загалі чоловічої популяції.

Ефективним методом лікування олеогранульомою є хірургічний, який передбачає видалення патологічного стороннього матеріалу разом із гранульою чи оточуючими тканинами, шкірою з наступним заміщенням тканин статевого члена різними способами. Будь-яке консервативне лікування олеогранульомою не ефективно. Тому розробка та впровадження у клінічну практику ефективних методів корекції дефекту чоловічих статевих органів після штучно створеного захворювання є актуальним завданням сучасної естетичної хірургії.

Мета дослідження

Доповнити та розширити існуючі можливості хірургічного лікування олеогранульомою чоловічих статевих органів.

Матеріали та методи

Нами проведено ретроспективний аналіз хірургічного лікування олеогранульомою чоловічих статевих органів за 15-річний період із 2007 до 2021 року виконаного одним хірургом (С.О. Бойко) у одному медичному центрі (Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака). Збір даних включав: демографічні дані пацієнтів, тип уведеної речовини, ділянка введення, одноразова чи кількаразова була ін'єкція, час від першої та останньої ін'єкції до звернення у лікувальний заклад, скарги та симптоми на час звернення, можливість активного статевого життя та його ефектив-



ність, попереднє лікування, якщо таке було, обсяг хірургічного втручання та ускладнення.

Результати досліджень

За п'ятнадцятирічний період у наш медичний центр звернулося 63 первинних пацієнтів віком від 20 до 52 років (середній $34,3 \pm 5,1$). Переважаюча більшість пацієнтів ($n=50, 79,4\%$) були ромської національності. Тривалість після введення олійних речовин склала 3–65 місяців. Основними речовинами для введення були вазелін ($n=41, 65,1\%$) та тетрациклінова мазь ($n=22, 34,9\%$).

Під час опитування усі пацієнти відмітили, що введення олійної речовини здійснили у стані алкогольного сп'яніння чи після вживання психотропних або сильнодіючих речовин і керувались спонуканням оточення, у якому вони перебували. При цьому, основна мотивація у кожного була – збільшити фізичні розміри статевого члена.

Власноруч введення олійної речовини здійснили 39 (61,9%) пацієнтів, а зі сторонньою допомогою – 24 (38,1%). Первинне введення однієї ін'єкції застосовано у 57 (90,5%) осіб, двох ін'єкцій – у 6 (9,5%). Об'єм разового введення олійної речовини коливався від 10 до 30 мл. Найбільш часто ін'єкція здійснювалась у ділянку вінцевої борозни статевого члена ($n=41, 65,1\%$). У інші ділянки стовбурової частини статевого члена олійну речовину ввели 16 (25,4%) чоловіків. У 4 (6,3%) пацієнтів друга ін'єкція була виконана у середній третині у напрямку до кореня статевого члена і у 2 (3,2%) – під коренем статевого члена у калитку. Повторне введення речовини було зроблено у 11 (17,5%) пацієнтів через 6–42 місяці після першого введення у стовбурову частину статевого члена.

На момент введення олійної речовини у чоловічі статеві органи у шлюбі перебувало 56 (88,9%) чоловіків.

Найбільш частою скаргою, що спонукала пацієнтів до звернення за кваліфікованою медичною допомогою, був виражений набряк статевого члена та біль ($n=39, 61,9\%$). Четверть осіб ($n=16, 25,4\%$) поступила з різного ступеня проявами некрозу шкіри, і лише 8 (12,7%) чоловіків скаржились на косметичне невдоволення отриманим результатом.

Після фізикального обстеження хворих розподіляли за формами та ступенями важкості перебігу процесу, що впливало на вибір тактики хірургічного лікування. За основу ми використали триступеневу класифікацію В.М.

Лісового та співавт. (1998). Згідно з власною класифікацією, ми розрізняємо 4 форми (ступені) захворювання:

1. Легка форма (I ступінь) – гранулематозний інфільтрат уражає передню шкірочку, вінцеву борозну або обмежену невелику ділянку підшкірної клітковини стовбура статевого члена.

2. Помірна форма (II ступінь) – гранулематозний інфільтрат уражає шкіру і підшкірну клітковину на всій довжині статевого члена і може мати частковий обмежений перехід на калитку.

3. Важка форма (III ступінь) – гранулематозний інфільтрат уражає шкіру і підшкірну клітковину на усій довжині статевого члена і розповсюджується на лобкову ділянку та простору (масивно) на калитку.

4. Вкрай важка форма (IV ступінь) – обмежений або розповсюджений гнійно-некротичний інфільтрат статевого члена і калитки з утворенням виразок, ран і нориць.

Легку форму ураження діагностовано у 12 (19%) чоловіків, помірну – у 27 (42,9%), важку – у 16 (25,4%), вкрай важку – у 8 (12,7%).

Первинно прооперовано 55 (87,3%) хворих. Відстрочене первинне хірургічне лікування виконано у 8 (12,7%) пацієнтів із вкрай важкою формою захворювання.

У випадку гнійних ран, ерозій, нориць (IV ступінь ураження) застосовували місцеве лікування гнійної рани статевого члена/калитки як підготовчий передопераційний етап. Гнійні рани/нориці промивали 3% розчином перекису водню, розчином декасану, накладали пов'язки з лініментом Вишневського. Через 5–14, інколи 20 днів, рани очищалися і з'являлися грануляції, тоді виконували перший етап операції.

Обсяг хірургічного втручання у вигляді кінцевої радикальної однієї процедури виконано у 12 (19%) осіб. Усі ці пацієнти мали легку форму ураження. У 7 (58,3%) з них була уражена лише передня шкірочка, тому їм було виконано *circumcisio*. У решти ($n=5, 41,7\%$) хворих простежувався обмежений інфільтрат у підшкірному прошарку стовбурової частини статевого члена, у зв'язку з чим їм виконано футлярне висічення олійно-гранулематозного інфільтрату. При цьому, доступ виконувався циркулярно, відступивши на 0,5 см від вінцевої борозни, з наступною мобілізацією шкіри статевого члена у напрямку до його кореня гострим шляхом та одночасною щадною електрокоагуляцією



кровоточивих ділянок (рис. 1). Під час операції максимально зберігали дорзальні артерії, вени та нерви. У кінці операції шкіру статевого члена зсували у напрямку до головки, на лінії розтину

накладали вузлові шви (синтетичний матеріал, що розсмоктується, 4/0), залишали гумові дренажні смужки, статевий член бинтували за типом щадної стискаючої пов'язки.



Рис. 1. Легка форма олеогранульоми статевого члена. Зовнішній вигляд та одноетапне хірургічне лікування: а) обмежений інфільтрат в підшкірному прошарку стовбурової частини статевого члена; б) футлярне висічення олійно-гранулематозного інфільтрату зі збереженням шкіри стовбурової частини статевого члена; в) повернення шкіри статевого члена на стовбурову його частину (завершальний етап операції).

При помірній і важкій формах ураження хірургічна тактика передбачала виконання операції в два етапи. Перший етап – повне скальпування статевого члена, під час якого виконували поздовжній розтин по дорзальній поверхні від передньої шкірочки до кореня статевого члена з наступним проникненням у простір між олеогранульоною та фасцією Бека і відшаровуванням тупим шляхом гранулематозного інфільтрату. Скальпований статевий член

імплантували у підшкірний тунель калитки за методикою Reich (рис. 2). За наявності інфільтратів у лобковій ділянці чи калитці, останні видаляли в межах здорових тканин. Важливим моментом є забезпечення повного видалення фіброзно змінених ділянок шкіри та підшкірножирової клітковини. Даний етап операції закінчували установленням гумових дренажних смужок у під шкіру калитки довкола статевого члена та лобкову ділянку (при потребі).



г)

Рис. 2. Важка форма олеогранульоми статевого члена. Зовнішній вигляд та перший етап хірургічного лікування: а-б) розлитий інфільтрат стовбурової частини статевого члена з переходом у надлобкову ділянку та калитку, в) скальпування статевого члена з висіченням інфільтратів у надлобковій ділянці та калитці, г) імплантація статевого члена під шкіру калитки.

Не раніше, ніж через 2 місяці виконували другий етап операції – відділення статевого члена від калитки з кінцевим відновленням шкіри статевого члена. Після орієнтовного розрахунку ширини смужки шкіри над статевим членом виконували бічні поздовжні розтини шкіри, що з'єднувались на волярній по-

верхні під дистальною частиною статевого члена. Шкіру зашивали вузловим швом шовним матеріалом, що не розсмоктується (рис. 3). Операцію закінчували установленням гумових дренажних смужок під шкіру калитки довкола статевого члена та лобкову ділянку (при потребі). Статевий член дозовано бинтували.



а)



б)



в)



г)

Рис. 3. Важка форма олеогранульоми статевого члена. Зовнішній вигляд та другий етап хірургічного лікування: а-б) вигляд через 3 міс. після імплантації статевого члена під шкіру калитки, в-г) від'єднання статевого члена, вкритого шкірою калитки від самої калитки, окреме формування статевого члена і калитки.

При вкрай важкій формі олеогранульоми після завершення медикаментозного лікування гнійних ран, виконувалось повне скальпування статевого члена з повним видаленням інфільтратів у калитці та лобковій ділянці. Скальпований статевий член імплантували у підшкірний тунель калитки за методикою Reich або імпровізований канал і

закривали клаптями шкіри калитки, формуючи розташування клаптів за типом ламаних ліній (V-тип чи W-тип). Через 2–3 місяці виконували другий етап операції – відділення статевого члена від калитки з кінцевим відновленням шкіри статевого члена та дефекту калитки з застосуванням косих послаблюючих розтинів (рис. 4).

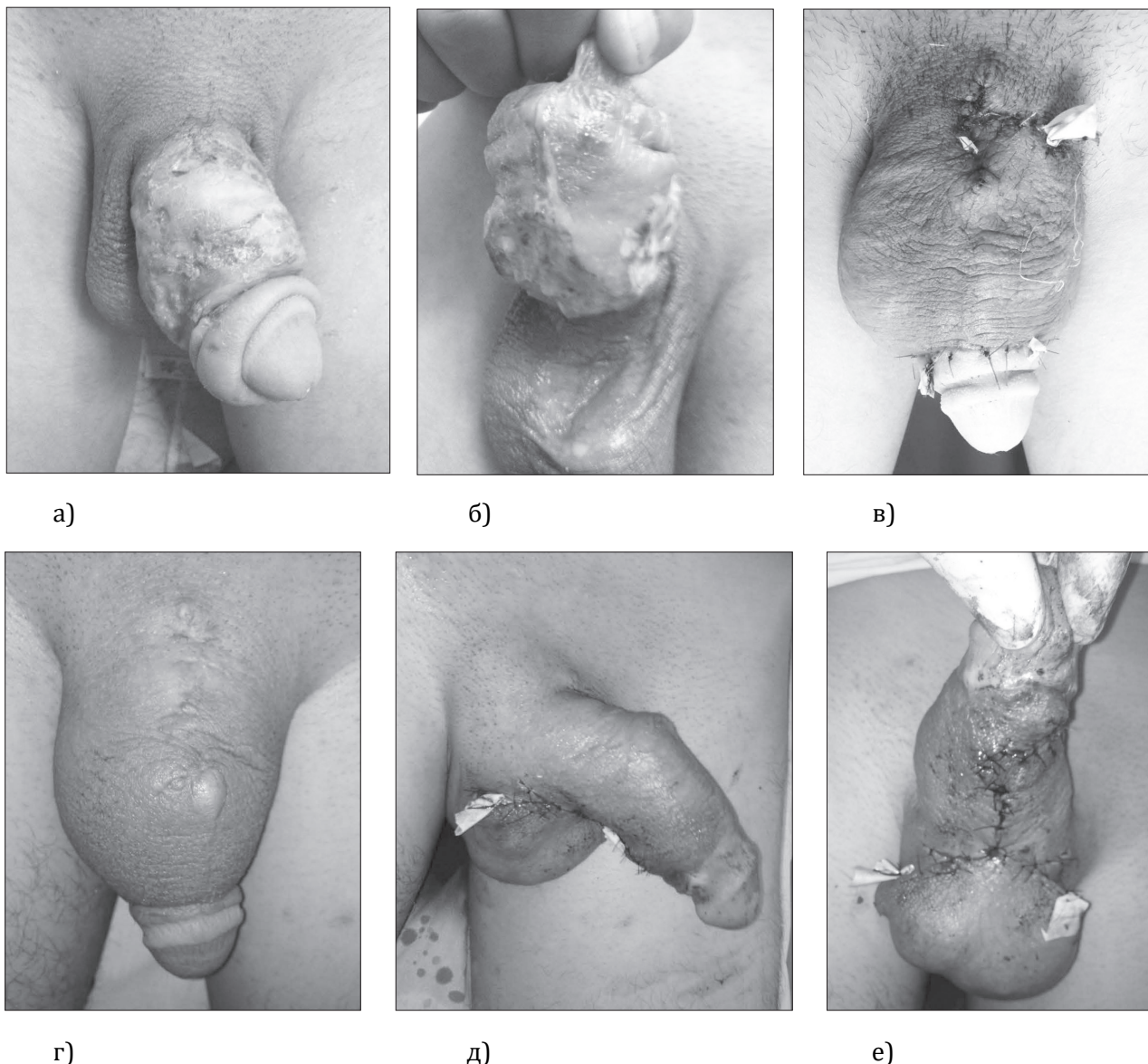


Рис. 4. Вкрай важка форма олеогранульоми статевого члена. Зовнішній вигляд та етапи хірургічного лікування: а-б) зовнішній вигляд до операції, в) зовнішній вигляд після I етапу операції; г) зовнішній вигляд через 3 місяці після I етапу операції; д-е) II етап операції – від'єднання статевого члена вкритого шкірою калитки від самої калитки, окреме формування статевого члена і калитки.

Загалом слід зазначити, що усім 63 хворим було виконано одну операцію (першу). У 12 (19%) пацієнтів операція мала початковий і кінцевий характер – одноетапне хірургічне лікування. У два етапи лікування здійснено у 37 (58,7%) хворих, у три етапи – у 5 (7,9%). Дев'ять (14,3%) пацієнтів після проведеного першого етапу лікування зникло і більше за медичною допомогою не зверталось. Таким чином, повне (завершене) хірургічне лікування виконано у 54 (85,7%) хворих.

У процесі лікування ми спостерігали такі ускладнення: нагноєння післяопераційної рани (n=11, 17,5%), неспроможність швів із розходженням країв рани (n=5, 7,9%), незна-

чні дефекти шкіри по лінії швів (після другого етапу), які не потребували накладання швів (n=8, 12,7%).

У кінцевому результаті у всіх 12 пацієнтів після одноетапного та у 42 хворих після дво- чи триетапного завершеного лікуванням власне шкіра статевого члена та шкірні клапти з калитки добре прижилися, викривлення чи деформації статевого члена не спостерігалось. У своїй практиці ми не застосовували методику закриття дефекту статевого члена вільним розщепленим клаптом чи іншими видами пластик із використанням васкуляризованих шкірно-жирових клаптів пахвинних, стегнових ділянок чи з черева.



У нашому дослідженні висвітлено переважно складні та ускладнені форми олеогранульозом статевого члена, що зумовлено олійними речовинами, які застосовувались для введення власноручно або введенням сторонніми без медичної освіти та не у медичних закладах (кабінетах). Як результат цього, 24 (38,1%) пацієнти мали важку і вкрай важку форми захворювання, що відобразилося на формуванні ускладнень у післяопераційному періоді.

У літературі описані випадки консервативного лікування даного захворювання, однак основним методом залишається хірургічний. Хірургічні методи зводяться до різноманітних варіантів висічення змінених м'яких тканин та закриття дефекту, хоча можливі й варіанти ампутації статевого члена [Pang].

Про позитивний ефект V-типу реконструкції (більш швидке загоєння та менша частота ранової інфекції) повідомляли у своєму дослідженні Y. Shin et al (2013) [5]. Ми також вважаємо, що у складних випадках доцільно застосовувати V-тип чи більш просторий W-тип реконструкції.

Беззаперечно, одноетапний варіант хірургічного лікування є найкращим, але якщо клінічний випадок підпадає під таке лікування.

Остаточний вибір хірургічного лікування є суто індивідуальним для кожного конкретного пацієнта, а саме лікування має проводитись у спеціалізованих центрах, що володіють досвідом пластичної та реконструктивної хірургії.

Але щоб зменшити частоту даного штучно створеного захворювання, має бути чітко налагоджена просвітницька діяльність та освіднення чоловічої популяції про ускладнення олеогранульозом статевого члена.

Висновки

1. У хворих із легкою формою олеогранульозом статевого члена, яка має вигляд обмеженого інфільтрату, доцільно виконувати хірургічне лікування в один етап.

2. У хворих із помірною і важкою чи вкрай важкою формами олеогранульозом статевого члена і калитки доцільно виконувати хірургічне лікування в два і більше етапів.

3. Використання шкіри калитки при відпрацьованій хірургічній тактиці забезпечує ефективно закриття та відновлення дефекту після висічення олеогранульозом зовнішніх статевих органів.

REFERENCES

1. Salloum A, Bazzi N, Haber R. Nonsurgical methods for penile augmentation: a systematic review. *Dermatol Surg.* 2021;47(3):e81-85. doi:10.1097/DSS.0000000000002816.
2. Romero-Otero J, Manfredi C, Ralph D, et al. Non-invasive and surgical penile enhancement interventions for aesthetic or therapeutic purposes: a systematic review. *BJU Int.* 2021;127(3):269-291. doi:10.1111/bju.15145.
3. García Gómez B, Alonso Isa M, García Rojo E, et al. Penile length augmentation surgical and non-surgical approaches for aesthetical purposes. *Int J Impot Res.* 2022;34(4):332-336. doi:10.1038/s41443-021-00488-7.
4. Pang KH, Randhawa K, Tang S, et al. Complications and outcomes following injection of foreign material into the male external genitalia for augmentation: a single-centre experience and systematic review. *Int J Impot Res.* 2023. doi:10.1038/s41443-023-00675-8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41443-023-00675-8>.
5. Shin YS, Zhao C, Park JK. New reconstructive surgery for penile paraffinoma to prevent necrosis of ventral penile skin. *Urology.* 2013;81(2):437-441. doi:10.1016/j.urology.2012.10.017.

Отримано 19.06.2024 р.



УДК 616.248-053.2-06:[616.98:578.834COV-19]-06

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.\(64\).110-118](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.2.(64).110-118)

COVID-19 У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА РИЗИКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я

Сірчак Є. С.¹, Томей А. І.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб,
²кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Хоча у більшості дітей симптоми інфікування COVID-19, спричиненого вірусом SARS-CoV-2, зазвичай виражені слабо або навіть відсутні, все ж були зафіксовані тяжкі випадки перебігу хвороби з постійною лихоманкою та ураженням двох або більше систем органів, клінічна картина яких нагадувала хворобу Кавасаки або синдром токсичного шоку.

Мета дослідження. Вивчити та систематизувати оновлену інформацію про специфіку клінічного перебігу COVID-19 у дітей та виявити можливі наслідки інфікування SARS-CoV-2 з урахуванням потенційних ризиків для здоров'я.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел, зарубіжної та вітчизняної наукової літератури за 5 років за тематикою коронавірусної інфекції у дітей на основі інформаційного пошуку в бібліографічних базах даних: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Physicians (ACP).

Результати досліджень. COVID-19 маніфестує широким діапазоном, від безсимптомних форм до септичного шоку та поліорганної недостатності. Перебіг захворювання можна класифікувати як легкий, середньо-тяжкий, важкий та критичний.

Немовлята та діти зазвичай мають легші симптоми порівняно з дорослими та рідше потребують госпіталізації. Летальні випадки, пов'язані з інфікуванням SARS-CoV-2 у дітей, є рідкісними. За даними різних авторів, лише 3,6% від загальної кількості виявлених випадків COVID-19 припадає на дітей, із яких лише 0,6–2,0% потрапляють до відділень інтенсивної терапії. Водночас клінічна практика свідчить, що COVID-19 у дітей може мати тяжкий перебіг і призводити до смерті. Попри стійку варіабельність між дослідженнями, стан після COVID-19, безсумнівно, є більш важливим станом для здоров'я, ніж вважалося спочатку. З'являється все більше доказів того, що люди, які перенесли як легку, так і тяжку форму COVID-19, можуть стикатися з тривалими симптомами або мати довгострокові наслідки.

Висновки. Попри легкі симптоми та добрий прогноз у дітей, все ж у окремих педіатричних пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19, спричиненою вірусом SARS-CoV-2, розвивається запальний мультисистемний синдром (MIS-C) із можливими серйозними наслідками.

Необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти, чому деякі діти можуть бути більш сприйнятливими до розвитку MIS-C.

Віддалені наслідки у педіатричного пацієнта, котрий хворів на COVID-19, на даний час ще нез'ясовані та потребують подальших досліджень для створення єдиних діагностичних критеріїв, протоколів терапії та подальшого спостереження.

Ключові слова: COVID-19, діти, запальний мультисистемний синдром, постковідний синдром, рекурентні респіраторні захворювання.

Covid-19 in children: course features and health risks

Sirchak E.S., Tomey A.I.

Abstract. Introduction. The symptoms of infection, caused by the SARS-CoV-2 virus, in most children cases are usually mild or even absent. Severe cases of the course of the disease with persistent fever and damage of two or more organs system, the clinical picture of which resembled Kawasaki disease or toxic shock syndrome, have been recorded.

The aim. To study and systematize updated information about the clinical course of COVID-19 specifics in children and to identify the possible consequences of SARS-CoV-2 infection, taking into account potential health risks.

Results. COVID-19 manifests in a wide range, from asymptomatic forms to septic shock and multiple organ failure. The course of the disease can be classified as mild, medium-severe, severe and critical.



Infants and children usually have milder symptoms than adults and are less likely to require hospitalization. Fatal cases associated with SARS-CoV-2 infection in children are rare. Only 3.6% of the total number of detected COVID-19 cases are in children, of which only 0.6–2.0% end up in intensive care department, according to various authors. The clinical practice shows that COVID-19 in children can have a severe course and lead to death at the same time. Despite persistent variability between studies, the post-COVID-19 state is more important health state than first thought. There is growing evidence that people with both mild and severe cases of COVID-19 may experience long-term symptoms or long-term effects.

Conclusions. Despite mild symptoms and a good prognosis in children, some pediatric patients with the coronavirus disease COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, develop multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), with potentially serious consequences.

More research is needed to understand why some children may be more susceptible to developing MIS-C.

The long-term consequences in the pediatric patient with COVID-19 are currently unclear and require further research to establish uniform diagnostic criteria, treatment protocols, and follow-up.

Key words: COVID-19, children, inflammatory multisystem syndrome, post-covid syndrome, recurrent respiratory diseases.

Вступ

Коронавірусна хвороба COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, все ще залишається глобальною проблемою, проте дані про особливості перебігу інфекції серед дітей різних вікових груп обмежені. У більшості пацієнтів дитячого віку симптоми інфікування COVID-19, спричиненого вірусом SARS-CoV-2, здебільшого слабо виражені або навіть взагалі відсутні порівняно з дорослими. Все ж неодноразово під час пандемії реєструвалися важкі випадки із постійною лихоманкою та ураженням двох або більше систем органів у дітей із COVID-19, із клінікою схожою на хворобу Кавасаки або синдром токсичного шоку. Цей стан називають педіатричним запальним мультисистемним синдромом (PIMS) або MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), через його клінічні прояви, пов'язані з мультисистемними запаленнями, такими як кон'юнктивіт, міокардит, менінгіт і запалення коронарних судин [1–8].

Хоча окремі дослідники схиляються до думки, що MIS-C спричинений аномальною затримкою імунної відповіді на коронавірусну інфекцію, істинні причини та механізм розвитку MIS-C на сьогоднішній день достеменно не зрозумілий і потребує подальшого вивчення [6–10].

Мета дослідження

Вивчити та систематизувати оновлену інформацію про специфіку клінічного перебігу COVID-19 у дітей і виявити можливі наслідки інфікування SARS-CoV-2 з урахуванням потенційних ризиків для здоров'я.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел, зарубіжної та вітчизняної наукової літератури за

5 років за тематикою коронавірусної інфекції у дітей на основі інформаційного пошуку в бібліографічних базах даних: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Physicians (ACP).

Результати досліджень

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) – це захворювання, спричинене важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2).

COVID-19 маніфестує широким спектром, починаючи від безсимптомних пацієнтів і закінчуючи септичним шоком та поліорганною дисфункцією. Захворювання можна класифікувати на легкий, середньо-тяжкий, важкий та критичний. Основні симптоми COVID-19 включають лихоманку, кашель, аносмію (втрату нюху) і агевзію (втрату смаку). Прикладами інших симптомів є задишка, втома, втрата апетиту, міалгія (біль у м'язах), біль у горлі, головний біль, нежить, діарея, нудота та блювання. Нетипові симптоми, такі як делірій і обмежена рухливість, можуть спостерігатися у людей похилого віку та з ослабленим імунітетом, часто за відсутності лихоманки [1].

У Європі протягом пандемічних 2021 – 2022 років рівень госпіталізації з приводу COVID-19 серед усіх дітей із позитивним результатом тесту на SARS-CoV-2 коливався від 7,13 до 35,9 на 10 000 дітей [2–5].

Зі зростанням пандемії COVID-19, відсоток випадків серед дітей значно зріс з появою варіанту Омикрон наприкінці 2021 року. До початку лютого 2022 року діти вже становили 25% щотижневих зареєстрованих випадків у США (з 27.01.22 по 3.02.22), що є суттєвим збільшенням порівняно з менш ніж 2% випадків на початкових етапах пандемії [6,7].



Хоча на початкових стадіях хвороби симптоми у педіатричних пацієнтів часто відсутні або проявляються слабо, деякі діти, які перехворіли на COVID-19, можуть відчувати тривалі наслідки навіть після одужання. Ці стійкі симптоми можуть включати психологічні, когнітивні та емоційні проблеми, такі як порушення поведінки та сну, труднощі з концентрацією та пам'яттю, а також респіраторні симптоми, зокрема кашель, задишку та біль у грудях [5, 8–11].

За даними Centers for Disease Control and Prevention, найбільш поширеними симптомами COVID-19 у дітей є кашель і висока температура. Проте важливо розуміти, що ці симптоми не завжди проявляються і можуть відрізнятися від типових симптомів, які спостерігаються у дорослих. Тому для діагностики інфекції SARS-CoV-2 у дітей потрібен високий рівень підозри [12].

На початкових стадіях пандемії, справжня захворюваність на дитячі інфекції COVID-19 могла бути недооцінена через великий відсоток безсимптомних дітей і низький рівень тестування [7,13].

Американська академія педіатрії (AAP) визначила критерії для тестування дітей на COVID-19. Вони виділяють три основні причини для тестування та рекомендують оптимальні терміни для його проведення:

- пацієнти, які мають симптоми, що відповідають COVID-19, повинні негайно пройти тестування;

- пацієнти, які не мають симптомів, але мали тісний контакт із особою, яка має підтверджений або ймовірний COVID-19, мають пройти тестування принаймні через 5 днів після останнього контакту. Однак ці пацієнти повинні бути негайно протестовані, якщо у них з'являються симптоми, що відповідають COVID-19;

- пацієнти, які мають проходити скринінгові тести на основі місцевих органів охорони здоров'я, шкільних округів або інших місцевих організацій, повинні тестуватись відповідно до вимог [13].

Результати численних досліджень показують, що ризик важкого перебігу хвороби залежить від таких факторів, як вік, ожиріння, етнічна приналежність та варіанту SARS-CoV-2, що спричинив інфекцію [14].

Різні варіанти SARS-CoV-2 можуть спричиняти різноманітні симптоми, включаючи безсимптомний перебіг. У дорослих нещодав-

ні штами, такі як Omicron, BA.2, BA.4, BA.5 та інші, зазвичай викликають легший перебіг хвороби порівняно з більш ранніми варіантами. Однак у США спостерігається значне зростання кількості педіатричних госпіталізацій через зараження варіантом «Омікрон». Невакциновані діти мали значно вищий ризик госпіталізації порівняно з тими, хто отримав вакцину проти SARS-CoV-2 [13].

Численні звіти підкреслюють, що вік є найважливішим фактором ризику важкого перебігу COVID-19 та смерті серед дорослих, тоді як у дітей у всьому світі захворювання зазвичай має безсимптомний або легкий характер. Немовлята та діти зазвичай переносять хворобу легше, ніж дорослі, і рідше потребують госпіталізації. Смертність серед дітей, пов'язана з SARS-CoV-2, трапляється не часто [14-17].

У науковому дослідженні Storya L., Kowalik, Stala J. та інші (2022), в якому обстежили 1450 госпіталізованих дітей віком від 0 до 18 років із лабораторно підтвердженим COVID-19, було виявлено багато статистично значущих відмінностей у симптомах захворювання. Основними причинами госпіталізації були необхідність внутрішньовенної регідратації через зневоднення, спричинене високою температурою, блювотою, діареєю та порушенням апетиту. Важчий перебіг, що потребував кисневої підтримки та протівірусної терапії, частіше спостерігався у підлітків. Загалом 74% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 були молодше п'яти років [14].

Попри стійку варіабельність між дослідженнями, стан після COVID-19, безсумнівно, є більш важливим станом для здоров'я, ніж вважалося спочатку. З'являється все більше доказів того, що люди, які перенесли як легку, так і тяжку форму COVID-19, можуть стикатися з тривалими симптомами або мати довгострокові наслідки [1].

Деякі пацієнти різного віку потребують повторних клінічних обстежень через наявність тривалих симптомів. Ці симптоми називають станом після COVID-19 або «Long COVID», причому перший термін є менш суперечливим і рекомендованим Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ). Хоча міжнародно узгодженого визначення пост-COVID синдрому поки що не існує, більшість дослідників сходяться на думці, що це комплекс клінічних симптомів, які зберігаються принаймні 3 місяці після перенесеної інфек-



ції COVID-19 і не пов'язані з іншим діагнозом. Stephenson T. та інші (2022) у своєму дослідженні використали процес Delphi для розробки такого визначення: «Стан після COVID-19 виникає у молодих людей із підтвердженою в анамнезі інфекцією SARS-CoV-2 і наявністю принаймні одного стійкого фізичного симптому протягом щонайменше 12 тижнів після первинного тестування, який не можна пояснити іншим діагнозом». 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 [18,19].

Рекурентні респіраторні захворювання дихальних шляхів є фактором ризику інфікування COVID-19. Окремі наукові дослідження надають, на їхню думку, беззаперечні докази того, що ризики кількох респіраторних захворювань (астма, хронічні захворювання легень) зросли в когортах COVID-19.

Рекурентні респіраторні захворювання дихальних шляхів є фактором ризику інфікування COVID-19. Деякі наукові дослідження стверджують, що ризик розвитку певних респіраторних захворювань, таких як астма та хронічні захворювання легень, зріс серед пацієнтів із COVID-19 [20–22].

Хоча багато досліджень вказують на парадоксальний феномен, який полягає в тому, що люди з астмою та алергією стикалися з COVID-19 з меншою частотою та меншою тяжкістю, ніж їхні колеги. Безумовно, значна кількість дітей з астмою вже проходили лікування кортикостероїдами, які виявилися ефективними у важких випадках COVID-19. Однак для цієї гіпотези потрібні додаткові докази [23,24].

У низці досліджень наголошується, що атопія та запалення типу 2 були пов'язані зі зниженою експресією ACE2 в епітеліальних клітинах дихальних шляхів і, таким чином, меншою чутливістю до SARS-CoV-2 [25].

Крім того, гіпереозинофілія, яка характерна для алергічних захворювань і астми типу 2, може діяти як захисний фактор у дітей із COVID-19 [26–28].

Відповідно до вищесказаного, ризики респіраторних захворювань у постгострій фазі COVID-19 залишаються незрозумілими і потребують подальшого вивчення.

Вакцинація проти COVID-19 може вплинути на ризик ускладнень, але її вплив на респіраторні захворювання не знайшов належної відповіді в попередніх дослідженнях. Крім того, немає жодного дослідження, щоб визначити, чи підвищує повторне зараження SARS-CoV-2 ризик респіраторних, рекурентних захворювань [20–22].

Дослідження, проведене Meijun Meng, Rui Wei, Yanjun Wu та іншими (2024), показує, що з підвищенням тяжкості гострої фази COVID-19 поступово зростає ризик розвитку респіраторних захворювань. Крім того, впродовж 24 місяців дослідження було зафіксовано тенденцію до збільшення ризиків астми та бронхоектазів із часом. Автори підкреслюють необхідність тривалого моніторингу та ретельного спостереження за такими пацієнтами. Вони також зазначають, що подібні дослідження сприяють кращому розумінню впливу COVID-19 на респіраторну систему і підкреслюють важливість профілактики та раннього втручання для запобігання респіраторним наслідкам COVID-19 [29].

Незважаючи на те, що Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила про закінчення пандемії COVID-19, медики продовжують реєструвати нові випадки захворювання як серед дорослих, так і серед дітей. На жаль, перебіг COVID-19 у дітей може мати і важку форму з потенційним наслідком смерті. Ризик смерті у дітей надзвичайно низький і, схоже, пов'язаний із серйозними супутніми захворюваннями [1].

Згідно з даними кількох авторів, діти складають лише 3,6% від усіх підтверджених випадків COVID-19, і лише 0,6–2,0% з них потребують лікування в відділенні інтенсивної терапії. Проте клінічна практика демонструє, що COVID-19 може мати важку форму у дітей, яка може призвести до смерті [30].

Наразі діють кілька програм епіднагляду, які займаються моніторингом перебігу, прогресування та наслідків COVID-19 у дітей. У рамках цих програм неодноразово фіксувалася дуже рідкісна мультисистемна запальна реакція у дітей і підлітків на коронавірусну інфекцію [1].

У міру того, як у всьому світі виникало все більше важких випадків, Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) назвали це захворювання мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C). Визна-



чення ґрунтується на 6 основних елементах: педіатричний вік, стійкість лихоманки, наявність лабораторних маркерів запалення, прояв ознак або симптомів дисфункції органів, відсутність альтернативного діагнозу та часовий зв'язок з інфекцією або контактом із COVID-19. У травні 2020 року Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) випустили попередження, у якому ідентифікували MIS-C як критичну хворобу у дітей, пов'язану з інфекцією SARS-CoV-2. Відтоді тільки в США було зареєстровано понад 4000 випадків MIS-C [31–33].

У 26 дослідженнях, опублікованих у 2020 та 2021 роках, які задокументували 1136 випадків MIS-C (здебільшого в США та Європі), середній вік хворих дітей становив 6–11 років без істотних статевих відмінностей [33].

У наукових джерелах повідомляється, що MIS-C зазвичай маніфестує через 3–4 тижні після інфекції SARS-CoV-2 і може розвиватися незважаючи на безсимптомний перебіг хвороби коронавірусу 2019 року [34,35].

Центр з контролю і профілактики захворювань (CDC) повідомляє, що MIS-C зазвичай розвивається через 2–6 тижнів після інфікування SARS-CoV-2 і характеризується лихоманкою, ураженням кількох органів і підвищенням лабораторних маркерів запалення. Пацієнти з MIS-C часто перебувають у критичному стані, і дослідження показують, що більше ніж 50% з них можуть потребувати госпіталізації в відділенні інтенсивної терапії. Діагностика MIS-C може бути складною, оскільки його симптоми можуть перекриватися ознаками інших захворювань, таких як хвороба Кавасакі, синдром токсичного шоку або важка форма COVID-19 [36].

Щоб покращити ясність і допомогти діагностиці, CDC опублікував визначення випадку, яке включає вік <21 року, лихоманку, лабораторні докази запалення, госпіталізацію, мультисистемне (два або більше) ураження органів (серце, нирки, респіраторні, гематологічні, шлунково-кишкові, дерматологічні або неврологічні), або лабораторне підтвердження інфекції SARS-CoV-2 (за допомогою ПЛР зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР), серологічний або антигенний тест), або відомого контакту з COVID-19 до 4 тижнів до появи симптомів, без альтернативи діагностики [37].

Дослідники вказують, що MIS-C є постінфекційним розладом, який опосередкований імунологічними реакціями і пов'язаний із по-

переднім контактом із SARS-CoV-2 або інфекцією [38].

MIS-C може бути спровокований порушенням регуляції імунної відповіді після вірусної інфекції. Аномальна активація імунних клітин у пацієнтів з MIS-C може бути результатом кількох факторів. Інфекція певними варіантами SARS-CoV-2 може викликати гіперзапальні реакції. Генетична схильність, що виникає внаслідок варіації у генах, що кодують рецептори розпізнавання образів, рецептори Fcγ та компоненти сигнальних каскадів імунної відповіді, а також мутації в генах, таких як SOCS1, що регулюють запальні відповіді, можуть сприяти посиленню запальних відповідей на інфекції. Епідеміологічні, клінічні та імунологічні дослідження показують, що MIS-C має фенотипову схожість із хворобою Кавасакі, дитячим запальним васкулітом, і було припущено, що SARS-CoV-2 діє як додатковий інфекційний тригер хвороби Кавасакі, що призводить до перебільшеного фенотипу за тим самим спектром захворювань [33].

Отже, це захворювання створило діагностичну проблему через збіг із хворобою Кавасакі та шокним синдромом. У більшості пацієнтів із MIS-C спостерігається ураження принаймні чотирьох систем органів, і всі вони мають ознаки вираженого запального стану. У більшості пацієнтів спостерігається підвищення рівня як мінімум чотирьох маркерів запалення (C-реактивний білок, кількість нейтрофілів, феритин, прокальцитонін, фібриноген, інтерлейкін-6 і тригліцериди) [33,39].

Незважаючи на очевидну подібність між MIS-C і хворобою Кавасакі, існують важливі епідеміологічні та клінічні відмінності. На відміну від хвороби Кавасакі, існує дивовижна відсутність повідомлень про MIS-C з Японії та країн Східної Азії [33,40,41].

У національному реєстрі США, який складається з 1695 дітей і підлітків з активною інфекцією COVID-19, включаючи MIS-C (n=616), неврологічні симптоми були відзначені у 22% пацієнтів (n=365), причому більшість постраждалих мали минулі симптоми. Серед цих 365 пацієнтів 126 відповідали критеріям MIS-C. Серед пацієнтів із неврологічним ураженням (n=365) 43 (12%) мали небезпечні для життя неврологічні ураження (включаючи енцефалопатію, інсульт, інфекцію центральної нервової системи та/або демієлінізацію, синдром Гієна-Барре та гострий на-



бряк мозку), серед яких 20 (47%) відповідали критеріям MIS-C [33,42].

У своєму дослідженні Вердоні та співавтори (2020), розглядаючи клінічні ознаки MIS-C, акцентували увагу на ураженні серця у пацієнтів. Вони виділили серцеву недостатність, шок та перикардальний випіт як найбільш поширені серцеві прояви. Зазначено, що у більшості пацієнтів спостерігалось ізольоване ураження серця, особливо при перикардальному випоті, що підкреслювало серцеві наслідки захворювання [43].

Серцеві прояви SARS-Cov2 переважно спостерігаються у важких випадках MIS-C із супутніми ознаками запалення міокарда, некрозу та прямої вірусної інвазії. У серії випадків MIS-C, за результатами багатьох досліджень, знижена фракція викиду лівого шлуночка присутня у більш ніж половини пацієнтів, а у переважній більшості дітей із серцевими проявами виявлено підвищений показник серцевого тропоніну. Автори зазначають, що підвищений рівень тропоніну є незалежним прогностичним маркером поганого результату захворювання [44,45].

Поширеність шлунково-кишкових симптомів як індексного прояву педіатричної COVID-19 спостерігається у більшості випадків MIS-C. Симптоми варіюють від нудоти, блювання та діареї до більш важких фенотипів, які можуть імітувати запальні захворювання кишечника, гострий апендицит або інвагінацію [46,47].

Низка дослідників повідомляють про діабетичний кетоацидоз як про прояв у дітей, госпіталізованих із MIS-C, а також як про ускладнення у дітей із вже існуючим діабетом. Також зазначається, що приблизно у одній чверті дітей, які були госпіталізовані в відділення інтенсивної терапії з MIS-C, спостерігається гостра ниркова недостатність, яка зазвичай проходить після виписки [48,49].

Під час вироблення терапевтичної стратегії в лікуванні MIS-C були розглянуті численні підходи, запозичені з хвороби Кавасакі та інших гіперзапальних синдромів, починаючи від ВВІГ до глюкокортикоїдів та імунотерапії [33].

Для лікування MIS-C, пов'язаного з COVID-19, у цільових наукових дослідженнях були описані різноманітні терапевтичні підходи, включаючи внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ), глюкокортикоїди (ГК) та біологічні препарати, такі як анакінра та інфлікси-

маб. Важливе значення має і антикоагулянтна терапія. Однак добре відпрацьована система лікування не налагоджена, і багато питань залишаються спірними [50].

Samantha K. Knox, Todd A. Mahr (2022) під час свого дослідження порівнювали три основні групи лікування: монотерапія ВВІГ, ВВІГ плюс глюкокортикоїд та монотерапія глюкокортикоїдами, причому монотерапія ВВІГ класифікувалася як основне лікування на основі прийняття ВВІГ як основного лікування, що застосовувалося до дослідження. Було включено аналіз підгруп лише тих, хто відповідає критеріям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо MIS-C. Дослідники не спостерігали суттєвих відмінностей у первинних результатах для пацієнтів, які отримували лише ВВІГ, ВВІГ плюс глюкокортикоїди або лише глюкокортикоїди. При обмеженні лише тими пацієнтами, хто відповідав критеріям MIS-C за ВООЗ, були скромні докази ефективності застосування глюкокортикоїдів порівняно з монотерапією ВВІГ. Також не спостерігалось суттєвих відмінностей у вторинних результатах, за винятком нижчих шансів на ескалацію імунomodуючого лікування у пацієнтів, які отримували ВВІГ плюс глюкокортикоїди [51].

Рекомендації ACR (американський коледж ревматології), яких широко дотримуються у світі, рекомендують ВВІГ як терапію першої лінії у госпіталізованих пацієнтів із MIS-C з додаванням глюкокортикоїдів за наявності шоку, захворювання, що загрожує органам, або рефрактерного захворювання [52].

Висновки

Незважаючи на легкі симптоми та добрий прогноз у дітей, все ж у окремих педіатричних пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19, спричиненою вірусом SARS-CoV-2, розвивається запальний мультисистемний синдром (MIS-C), з можливими серйозними наслідками.

З основних загрозливих для життя педіатричних пацієнтів симптомів синдрому MIS-C слід виділити ураження серцево-судинної системи з розвитком перикардиту, міокардиту, змін у коронарних артеріях, серцевої недостатності.

Усі пацієнти з MIS-C потребують стаціонарного лікування, у край важких випадках – інтенсивної терапії, з обов'язковим проведенням ехокардіографічних обстежень і ретельного спостереження за гемодинамікою.



Необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти, чому деякі діти можуть бути більш сприйнятливими до розвитку MIS-C.

Віддалені наслідки для розвитку педіатричного пацієнта, котрий хворів на COV-

ID-19, на даний час ще нез'ясовані та потребують подальших досліджень для створення єдиних діагностичних критеріїв, протоколів терапії та подальшого спостереження.

REFERENCES

1. UK Health Security Agency. UK Health Security Agency. Available from: <https://www.gov.uk/government/organisations/uk-health-security-agency>.
2. Brindisi G, Spalice A, Anania C, Bonci F, Gori A, Capponi M, et al. COVID-19, Anosmia, and Allergies: Is There a Relationship? A Pediatric Perspective. *J Clin Med*. 2022 Aug 26;11(17):5019. doi: 10.3390/jcm11175019. PMID: 36078947; PMCID: PMC9457095.
3. Sorg AL, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, Schrotten H, von Kries R, et al. Risk for severe outcomes of COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *Eur J Pediatr*. 2022 Oct;181(10):3635-3643. doi: 10.1007/s00431-022-04587-5. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35962242; PMCID: PMC9374569.
4. Sorg A, Hufnagel M, Doenhardt M, et al. Risk of Hospitalization, severe disease, and mortality due to COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *medRxiv*; 2021. doi: 10.1101/2021.11.30.21267048.
5. Indolfi C, Klain A, Dinardo G, D'Addio E, Ferrara S, Decimo F, et al. COVID-19 Pediatric Follow-Up: Respiratory Long COVID-Associated Comorbidities and Lung Ultrasound Alterations in a Cohort of Italian Children. *Children (Basel)*. 2024;11(2):166. doi: 10.3390/children11020166.
6. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Dec 11;398(10317):2126-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6. Epub 2021 Dec 3. Erratum in: *Lancet*. 2022 Jan 8;399(10320):142. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02876-2. PMID: 34871545; PMCID: PMC8640673.
7. Zhu F, Ang JY. COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management. *Curr Infect Dis Rep*. 2022;24(4):51-62. doi: 10.1007/s11908-022-00779-0. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35431658; PMCID: PMC8996502.
8. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022 Apr;181(4):1597-1607. doi: 10.1007/s00431-021-04345-z. Epub 2022 Jan 9. PMID: 35000003; PMCID: PMC8742700.
9. Esposito S, Principi N, Azzari C, Cardinale F, Di Mauro G, Galli L, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital J Pediatr*. 2022 Mar 9;48(1):42. doi: 10.1186/s13052-022-01233-6. PMID: 35264214; PMCID: PMC8905554.
10. Gupta M, Gupta N, Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022 Apr 26;24(2):21r03218. doi: 10.4088/PCC.21r03218. PMID: 35486940.
11. Miraglia Del Giudice M, Klain A, Dinardo G, D'Addio E, Bencivenga CL, et al. Behavioral and Sleep Disorders in Children and Adolescents following COVID-19 Disease: A Case-Control Study. *Children (Basel)*. 2023 Jul 10;10(7):1189. doi: 10.3390/children10071189. PMID: 37508686; PMCID: PMC10378309.
12. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and Children. [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/groups/families-children.html>
13. American Academy of Pediatrics. COVID-19 Testing Guidance. [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/covid-19-testing-guidance/>
14. Stopyra L, Kowalik A, Stala J, Majchrzak I, Szebla J, Jakosz M, Kwinta P. The Age-Related Course of COVID-19 in Pediatric Patients—1405 Cases in a Single Center. *J Clin Med*. 2022;11:7347. doi: 10.3390/jcm11247347.
15. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):429-439. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.
16. Flisiak R, Rzymiski P, Zarębska-Michaluk D, Rogalska M, Rorat M, Czupryna P, et al. Demographic and clinical overview of hospitalized COVID-19 patients during the first 17 months of the pandemic in Poland. *J Clin Med*. 2021;11:117. doi: 10.3390/jcm11010117.



17. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;590(7844):140-145. doi: 10.1038/s41586-020-2918-0.
18. Tomey AI, Pushkarenko OA, Kish PP. Kliniko-patohenychni aspekty perebihu pediatrichnoho post-COVID-19-syndromu: vyvchennia, rozuminnia, keruvannia [Clinical and pathogenetic aspects of pediatric post-COVID-19 syndrome: research, understanding, management]. *Problemy klinichnoi pediatrii*. 2024;1(63):120-128. doi: 10.24144/1998-6475.2024.63.120-128.
19. 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.
20. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. *NPJ Vaccines*. 2022;7:101. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41541-022-00526-5>
21. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28:1461-1467. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01840-0>
22. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: a systematic review. *eClinicalMedicine*. 2022;53:101624. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00354-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00354-6/fulltext)
23. Chatziparasidis G, Kantar A. COVID-19 in children with asthma. *Lung*. 2021 Feb;199(1):7-12. doi: 10.1007/s00408-021-00419-9. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33496842; PMCID: PMC7835665.
24. Korematsu S, Fujisawa T, Saito N, et al. Suppressed pediatric asthma hospitalizations during the COVID-19 pandemic in Japan, from a national survey. *Clin Transl Allergy*. 2024 Jan;14(1):e12330. doi: 10.1002/ctt2.12330. PMID: 38282201; PMCID: PMC10795717.
25. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: Update of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases position paper. *Ital J Pediatr*. 2021;47:199. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-00900-w>
26. De Filippo M, Votto M, Brambilla I, et al. Allergy and COVID-19. *Acta Biomed*. 2021;92:e2021522. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842592/>
27. Perlini S, Ciprandi G, Castagnoli R, Licari A, Marseglia GL. Eosinopenia could be a relevant prognostic biomarker in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy Asthma Proc*. 2020 Nov 1;41(6):e80-e82. doi: 10.2500/aap.2020.41.200079. PMID: 33109314.
28. Marseglia GL, Chiappini E, Brambilla I, Licari A, Tosca MA, Ciprandi G. COVID-19 in Italy: The Point of View of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology-COVID-19 Commission. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020 Sep;33(3):121-123. doi: 10.1089/ped.2020.1213. Epub 2020 Sep 1. PMID: 35922023; PMCID: PMC9353976.
29. Meng M, Wei R, Wu Y, Zeng R, Luo D, Ma Y, et al. Long-term risks of respiratory diseases in patients infected with SARS-CoV-2: a longitudinal, population-based cohort study. *eClinicalMedicine*. 2024 Feb 17;69:102500. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102500. PMID: 38389713; PMCID: PMC10882104.
30. De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, Mancino E, Nenna R, Cortis E, Midulla F. Covid-19 in children: A brief overview after three months experience. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Sep;35:9-14. doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.006. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32593648; PMCID: PMC7833924.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Health Alert Network*. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Published 2020.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>. Published 2020.
33. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Dec;17(12):731-748. doi: 10.1038/s41584-021-00709-9. PMID: 34716418; PMCID: PMC8554518.
34. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
35. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2020;9:393-398. Available from: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>.



36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information for Pediatric Healthcare Providers. CDC, 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/for-pediatric-hcp.html>
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Health Alert Network. 2020. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
38. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Aug;16(8):413-414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7. PMID: 32499548; PMCID: PMC7271827.
39. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e927–e999. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
40. Choe YJ, Kim JH, Kim JH, et al. Surveillance of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:1196–1200. doi: 10.3201/eid2704.204829. PMID: 33764176; PMCID: PMC8038686.
41. Li W, Tang Y, Shi Y, Chen Y, Liu E. Why multisystem inflammatory syndrome in children has been less commonly described in Asia? *Transl Pediatr.* 2020;9:873–875. doi: 10.21037/tp-20-317. PMID: 33123300; PMCID: PMC7587100.
42. LaRovere KL, Riggs BJ, Montgomery H, et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):536–547. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0408. PMID: 33728763; PMCID: PMC8074874.
43. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. PMID: 32404686; PMCID: PMC7235362.
44. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):790–794. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30205-6. PMID: 32862248; PMCID: PMC7371215.
45. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation.* 2021;143(1):21–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052341. PMID: 33048176; PMCID: PMC7781218.
46. Giovanni J.E, Hrapcak S, Melgar M, et al. Global reports of intussusception in infants with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(1):e35–e36. doi: 10.1097/INF.0000000000002908. PMID: 33292614; PMCID: PMC7831615.
47. Miller J, Cantor A, Zachariah P, et al. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children that is related to coronavirus disease 2019: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1571–1574.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.056. PMID: 32676859; PMCID: PMC7314511.
48. Naguib MN, Raymond JK, Vidmar AP. New onset diabetes with diabetic ketoacidosis in a child with multisystem inflammatory syndrome due to COVID-19. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(1):147–150. doi: 10.1515/jpem-2020-0572. PMID: 33502480.
49. Alonso GT, Ebekozién O, Gallagher MP, et al. Diabetic ketoacidosis drives COVID-19 related hospitalizations in children with type 1 diabetes. *J Diabetes.* 2021;13(4):277–279. doi: 10.1111/1753-0407.13041. PMID: 33465404; PMCID: PMC8505856.
50. Tong T, Jin YH, Wang M, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *World J Pediatr.* 2024;20(3):325–339. doi: 10.1007/s12519-024-00798-y. PMID: 37193492; PMCID: PMC10312574.
51. Knox SK, Mahr TA. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatrics.* 2022 Dec;150(Supplement 3):S67. doi: 10.1542/peds.2022-059346. PMID: 36516556.
52. Henderson LA, Mannion ML, Ahn D, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(9):e13–e29. doi: 10.1002/art.41616. PMID: 34179466; PMCID: PMC8210572.

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 організуються 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.