

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*

№ 3 (65) 2024

Ужгород – 2024

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65))

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 28.10.2024 р. протокол № 11.

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 31.10.2024 р.
Зам. № . 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/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65))

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 28.10.2024, № 11.

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 31.10.2024.
Order № . 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

Епігенетичний вплив некодуючих циркулярних РНК на розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. 6

Маркери запалення та антиоксидантний захист у дітей під впливом гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів

Білак В.М., Ігнатко Л.В. 25

Можливості легеневої реабілітації у дітей (огляд літератури)

Лукашук С.В., Лемко О.І. 31

Особливості перебігу рекурентних респіраторних інфекцій і мікрофлори носоглотки у дітей шкільного віку з алергічними хворобами в умовах гуманітарної кризи

Ростока-Резнікова М.В., Товт-Коршинська М.І., Клечар К.В. 39

Ефективність застосування стандартних коронок із нержавіючої сталі для лікування дефектів твердих тканин коронкової частини тимчасових зубів (огляд літератури)

Локота Є.Ю., Локота Ю.Є., Кайла М.І. 45

Роль вітамінів і мінералів у розвитку рекурентних респіраторних захворювань

Горленко О.М., Березовська О.М. 48

Хірургічні підходи до лікування пародонтиту

Лучин І.І., Криванич А.В. 56

Особливості зміни рівня соматостатину та греліну при остеопорозі у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння при вертлюгових переломах стегнової кістки

Канзюба А.І., Попюрканич П.П. 61

Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння в умовах COVID-19

Сірчак Є.С., Калитич В.В., Волошин М.М., Коваль В.Ю., Росола Т.Ф. 67

Рівень простагландинів при синдромі подразненої товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, можливості корекції

Сірчак Є.С., Корнаш В.В. 73

Особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей при ожирінні в умовах пандемії COVID-19

Сірчак Є.С., Студеняк Т.О., Архій Е.Й. 79

Кореляція між даними ЕЕГ та результатами медикаментозного лікування у пацієнтів з епілепсією внаслідок гіпокампулярного склерозу

Прийма М.Ю., Студеняк Т.О. 85

Порівняльна характеристика клініко-лабораторних параметрів дослідження у дітей, які хворіли на COVID-19, та вакцинованих проти COVID-19 (через 6 місяців)

Горленко О.М., Гечко Х.А. 96



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Epigenetic influence of non-coding circular rnas on the development of metabolic associated fatty liver disease <i>Abaturov O.E., Nikulina A.O.</i>	6
Markers of inflammation and antioxidant protection in children under the influence of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract <i>Bilak V.M., Ihnatko L.V.</i>	25
Possibilities of pulmonary rehabilitation in children: a brief review of the literature <i>Lukashchuk S.V., Lemko O.I.</i>	31
Features of recurrent respiratory infections course and nasopharyngeal microflora at schoolchildren with allergies in the conditions of a humanitarian crisis <i>Rostoka-Reznikova M.V., Tovt-Korshynska M.I., Kłęczar K.V.</i>	39
Effectiveness of using the standard stainless steel crowns for the treatment of hard tissue defects of primary teeth (literature review) <i>Lokota Yu.E., Lokota E.Yu., Kayla M.I.</i>	45
The role of vitamins and minerals in the recurrent respiratory diseases development <i>Horlenko O.M., Berezovska O.M.</i>	48
Surgical approaches to the treatment of periodontitis <i>Luchyn I., Kryvanych A.</i>	56
Peculiarities of changes in somatostatin and ghrelin levels in osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity with acetabular fractures of the femur <i>Kanziuba A.I., Popyurkanych P.P.</i>	61
Features of pancreatic exocrine insufficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease and obesity in COVID-19 <i>Sirchak Ye.S., Kalytych V.V., Voloshyn M.M., Koval V.Yu., Rosola T.F.</i>	67
Prostaglandin level in irritable bowel syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease, possibilities of correction <i>Sirchak Ye.S., Kornash V.V.</i>	73
Features of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity in the context of the COVID-19 pandemic <i>Sirchak Ye.S., Studeniak T.O., Arkhii E.Yo.</i>	79
Correlation between EEG data and the results of drug treatment in patients with epilepsy due to hippocampal sclerosis <i>Pryima M.Yu., Studeniak T.O.</i>	85
Comparative characteristics of clinical and laboratory parameters of the study in children who were sick by COVID-19 and vaccinated against COVID-19 (after 6 months) <i>Horlenko O.M., Hechko Kh.A.</i>	96



УДК 616.36-003.826:613.25]-02-07-053.2:577.213/.216:57.088.7
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).6-24](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).6-24)

ЕПІГЕНЕТИЧНИЙ ВПЛИВ НЕКОДУЮЧИХ ЦИРКУЛЯРНИХ РНК НА РОЗВИТОК МЕТАБОЛІЧНО- АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Резюме. *Вступ.* Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у людей, яке суттєво впливає на якість та тривалість життя. На сьогодні встановлено, що у патогенезі стеатоза, запалення, фіброза печінки та інсулінорезистентності МАЖХП беруть участь циркулярні РНК (circR). Циркулярні РНК відіграють ключову роль в епігенетичній регуляції експресії генів на транскрипційному та посттранскрипційному рівнях.

Метою дослідження є опис епігенетичного впливу некодуєчих циркулярних РНК на розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел за останні п'ять років баз даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані за ключовими словами: діти, ожиріння, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, циркулярні РНК.

Результати досліджень. Встановлено, що розвиток стеатозу печінки при МАЖХП асоційовано з підвищенням активності експресії circ_0057558, circ_021412 та зі зниженням рівня генерації circR, таких як circ_0046366, circ_0046367, circSCD1, circH19, circ_0000660; а розвиток фіброзу печінки – з підвищенням активності експресії circ_4099, circARID1A, circ_0008494, circCHD2, circIFT80, circPWWP2A, circRSF1, circTUBD1, circUbe2k та іншими; також зі зниженням рівня генерації circR, таких як circBNC2, circCDK13, circCREBBP, circDIDO1, circMTO1, circPSD3 та іншими.

Висновки. Циркулярні РНК являють собою високодіагностичні біомаркери, для детекції яких рекомендують використовувати нові методи дослідження, такі як цифрова краплинна полімеразна ланцюгова реакція, ізотермічна експоненційна ампліфікація та ампліфікація ковзного циклу. Вважають, що поява лікарських засобів, що регулюють рівень експресії таргетних циркулярних РНК значно підвищить ефективність терапії МАЖХП.

Ключові слова: діти, ожиріння, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, циркулярні РНК.

Epigenetic influence of non-coding circular rnas on the development of metabolic associated fatty liver disease

Abaturov O.E., Nikulina A.O.

Abstract. *Introduction.* Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is the most common chronic liver disease in humans, which significantly affects the quality and length of life. To date, it has been established that circular RNAs (circR) are involved in the pathogenesis of steatosis, inflammation, liver fibrosis, and insulin resistance in MAFLD. Circular RNAs play a key role in the epigenetic regulation of gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels.

Purpose of this review is to describe the epigenetic influence of non-coding circular RNAs on the development of metabolically associated fatty liver disease.

Methods. An analysis of literature sources over the last five years of the Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE databases was performed, which were selected by keywords: children, obesity, metabolically associated fatty liver disease, circular RNAs.

Results. It has been established that the development of liver steatosis in MAFLD is associated with an increase in the expression activity of circ_0057558, circ_021412 and with a decrease in the level of circR generation, such as circ_0046366, circ_0046367, circSCD1, circH19, circ_0000660; and the development of liver fibrosis – with increased expression activity of circ_4099, circARID1A, circ_0008494, circCHD2, circIFT80, circPWWP2A, circRSF1, circTUBD1, circUbe2k and others; and with decreased generation of circRs such as circBNC2, circCDK13, circCREBBP, circDIDO1, circMTO1, circPSD3 and others.

Conclusions. Circular RNAs are highly diagnostic biomarkers, for the detection of which it is recommended to use new research methods, such as digital droplet polymerase chain reaction, isothermal exponential amplifica-



tion and sliding cycle amplification. It is believed that the emergence of drugs that regulate the level of expression of target circular RNAs will significantly increase the effectiveness of the therapy of MAFLD.

Key words: children, obesity, metabolic-associated fatty liver disease, circular RNAs.

Вступ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) посідає перше місце у структурі хронічних захворювань печінки у людей. Рівень глобальної захворюваності на МАЖХП становить 47 випадків на 1000 населення. Приблизно 70–80% хворих з ожирінням або цукровим діабетом 2 (ЦД 2) типу мають МАЖХП. Рівень глобальної поширеності МАЖХП з 2016 року збільшився з 26%, зареєстрованих у 2005 році, до 38%, встановлених у 2016 році. Враховуючи зростання захворюваності на ожиріння, особливо ожиріння серед дитячої популяції, та на ЦД 2 типу, прогнозується, що поширеність і тяжкість перебігу МАЖХП із часом неухильно збільшуватимуться [1–5]. На сьогодні встановлено, що в патогенезі МАЖХП беруть участь циркулярні РНК (circular RNA – circR), зміна рівня експресії яких може сприяти розвитку цього метаболічного захворювання [6–8]. Однак участь різних патогенних і протективних circR у складному процесі розвитку МАЖХП залишається недостатньо вивченим феноменом, який також недостатньо представлений у науковій літературі. У цьому дослідженні наведено наукові дані взаємозв'язку деяких анотованих circR з основними патологічними процесами (стеатозом, запаленням, фіброзом печінки та інсулінорезистентністю), які визначають характер перебігу МАЖХП.

Мета дослідження

Описати епігенетичний вплив некодуючих циркулярних РНК на розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел за останні п'ять років баз даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані за ключовими словам: діти, ожиріння, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, циркулярні РНК.

Результати досліджень

Коротка характеристика circR

Вперше circR були відкриті у РНК-вмісних віроїдів рослин у 1976 році, а в 1979 році вони були ідентифіковані в цитоплазматичній фракції еукаріотичних клітинних ліній (клітини HeLa) [8]. У геномі людини ідентифіковано понад 420 000 circR [9]. Молекули circR репрезентують кільцеві структури одноланцюжкових ендогенних РНК без 3'-полі(А)-хвостів та 5'-кінцевих кепів. Циркулярні РНК можуть бути продуктом транскрипції різних ділянок ядерної та мітохондріальної ДНК, тому розрізняють п'ять категорій circR: екзонні circR; інтронні circR; екзон-інтронні circR; міжгенні circR та circR, що кодуються геномом мітохондрій. Бази даних досліджень circR наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Бази даних circR [10]

Бази даних	Веб-сайт	Характеристика веб-сайту
Circ2Traits	https://github.com/shaoli86/circ2Traits	Прогнозує взаємодії між miR, lncR та circR
Circbase	https://ngdc.cnbc.ac.cn/databasecommons/database/id/4042	Надає інформацію про circR від багатьох видів
CircInteractome	https://circinteractome.nia.nih.gov/	Забезпечує біоінформаційний аналіз сайтів зв'язування на circR
CircLncRNA.net	https://bio.tools/circLncRNA.net	Пропонує єдиний ресурс для аналізу біології ncR
CircNet	https://awi.cuhk.edu.cn/~CircNet/php/index.php	Описує регуляцію між circR, miR та генами
CIRCpedia v2	http://yang-laboratory.com/circpedia/	Містить анотації circR для 6 різних видів
CircPro	http://bis.zju.edu.cn/CircPro	Презентує аналіз потенціалу кодування білків circRNA



Продовження табл. 1

CircRNADb	https://www.rna-seqblog.com/tag/circ-rnadb/	Пропонує детальну інформацію про circR, особливо сплайсинг екзонів, IRES та ORF
CircRNADisease	http://cgga.org.cn:9091/circRNADisease/	Надає експериментально підтверджені асоціації circR та різноманітних захворювань
CSCD	http://gb.whu.edu.cn/CSCD/	Прогнозує клітинний розподіл circR, MRE, RBP та змінний сплайсинг споріднених генів
DeepBase v2.0	https://rna.sysu.edu.cn/deepBase/download.php	Містить дані про 14 867 circR людини
ExoRBase 2.0	http://www.exorbase.org/	Надає анотації близько 58 330 circR в екзосомах крові людини
Starbase v2.0	https://academic.oup.com/nar/article/42/D1/D92/1063720?login=false	Презентує мережу взаємодії РНК-РНК і білок-РНК

Циркулярні РНК генеруються за допомогою альтернативного зворотного сплайсингу, який поєднує кінці 5'- та 3'-термінальних регіонів РНК, формуючи замкнену петлю. Завдяки кільцевій структурі, яка не має вільних кінців, молекули circR більш стійкі до деградувальної дії РНКаз R, ніж лінійні РНК. Так, середній період напіврозпаду circR знаходиться в межах 18,8–23,7 години, що як мінімум у 2,5 разу більше, ніж у лінійних РНК (4,0–7,4 години). В основному circR утворюються шляхом зворотного сплайсингу екзонів попередників мРНК, довжина яких коливається від 100 нт до більше ніж 4 кб. Інтронні комплементарні послідовності, що фланкують екзони, утворюють кільцеву структуру шляхом формування тимчасових пар, що опосередковується зв'язуванням РНК-зв'язуючих білків. Екзонні circR, переважно розташовані у цитоплазмі, тоді як інтронні circR локалізуються в ядрі клітини. Більшість молекул circR мають висококонсервативний характер, так близько 15000 послідовностей circR людини виявлені в геномі мишей [11–16].

Циркулярні РНК можна розділити на кодуючі та некодуючі circR. Кодуючі circR, як і лінійні мРНК, генерують білки. Через відсутність 5'-кепа та 3'-полі (А) хвоста, circR можуть використовувати лише трансляцію, яка не залежить від кеп-елементів. Некодуючі circR беруть участь у різних патофізіологічних процесах та діють за допомогою різноманітних механізмів. У ядрі клітини circR регулюють як експресію батьківського гена, впливаючи на активність РНК-полімерази II, так і сплайсинг, а також формують центромірні петлі хроматину. Показано, що у ядрі клі-

тини circR можуть регулювати транскрипцію генів шляхом безпосереднього зв'язування з ДНК. У цитоплазмі клітини circR діють як: 1) губки для miR або конкурентні ендегенні РНК (competitive endogenous RNA – ceR), запобігаючи їх взаємодії з цільовими мРНК; 2) приманки та рекрутери білків; 3) матриці трансляції для синтезу поліпептидів. Циркулярні РНК відіграють ключову роль в епігенетичній регуляції експресії генів на транскрипційному та посттранскрипційному рівнях [17–19]. Так, circR регулюють метилювання ДНК та модифікації гістонів [20]. Експериментальні дані свідчать про те, що circR відіграють неочінену роль у розвитку стеатозу, запалення, фіброзу печінки та інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП. Продемонстровано, що розвиток МАЖХП, залежно від причинно-значущих тригерів, супроводжується зміною рівня активності експресії від 93 до 4843 circR [7]. На сьогодні ідентифіковано 57 надекспресованих і 36 недоекспресованих circR, які можуть бути потенційними діагностичними біомаркерами МАЖХП [21].

Роль circR у розвитку стеатозу печінки при МАЖХП

Розвиток стеатозу печінки загалом асоційовано з експресією 357 circR [20]. Встановлено, що circ_0046366, circ_0046367, circ_0057558, circ_021412, circ_H19, circ_SCD1 та інші беруть участь у патогенезі розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП, причому розвиток стеатозу печінки пов'язаний як із підвищенням генерації простеатозних circR, так і зі зниженням експресії антистеатозних circR (табл. 2).

Таблиця 2

Стисла характеристика циркулярних РНК, асоційованих зі стеатозом печінки у хворих на МАЖХП

CircR	Рівень експресії	Молекулярна мішень circR	Ефект дії
Простеатозні circR			
Circ_0057558	↑	miR-206	Активує ROCK1, що призводить до посилення ліпогенезу <i>de novo</i>
Circ_021412	↑	miR-1972	Активує LPIN1, що призводить до посилення ліпогенезу та зниження активності β-окислення жирних кислот
Антистеатозні circR			
Circ_0046366, circ_0046367	↓	miR-34a	Зниження circ_0046366, circ_0046367 призводить до інгібування рецептору PPARα і фактора HNF4α
CircSCD1	↓	miR-106a-5p, miR-320a	Зниження circSCD1 інгібує JAK2 та STAT5
CircH19	↓	-	Індукує транслокацію фактора SREBP1c
Circ_0000660	↓	miR-693	Зниження активності фактора IGFBP1

Простеатозні circR

У хворих на МАЖХП відзначається підвищення рівня експресії простеатозних circR: circ_0057558 та circRNA_021412.

Circ_0057558. Циркулярна РНК circ_0057558 функціонує як губка для miR-206, яка безпосередньо зв'язується з мРНК 82 генів (<https://www.targetscan.org/>), у тому числі з 3'-UTR мРНК серин/треонінової Rho-кінази 1 (Rho-kinase 1 – ROCK1) і пригнічує як ліпогенез, так і секрецію тригліцеридів. Підвищення експресії circ_0057558, яке спостерігається у хворих на МАЖХП, зумовлює дефіцит функціональної активності miR-206, що призводить до посилення ліпогенезу *de novo* та пригнічення експорту тригліцеридів з гепатоцитів [23].

Circ_021412. Продемонстровано, що у хворих на МАЖХП підвищується рівень експресії circR_021412, що секвеструє miR-1972. Зменшення пулу miR-1972, мішенню якої є мРНК ліпіну 1 (lipin 1-LPIN1) сприяє ліпогенезу. У цитоплазмі клітини LPIN1β діє як Mg²⁺-залежна фосфогідролаза фосфатидної кислоти, прискорюючи синтез тригліцеридів. У ядрі гепатоциту LPIN1α інгібує активність генів α-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor gamma – PPARα) та коактиватора 1 рецепторів PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor gamma

coactivator-1 alpha PGC-1α), що призводить до зниження активності β-окислення жирних кислот у мітохондріях і, отже, сприяє відкладенню ліпідів у гепатоцитах, викликаючи стеатоз печінки. Підвищення експресії LPIN1α активує експресію 8 генів, пов'язаних зі стеатозом, включаючи ACSL1, ACSL3, ACSL4, ACSL6, ACSS2, G6P, ME1 та SCP2. Вважають, що трансдукція сигналів circRNA_021412/miR-1972/LPIN1 індукує розвиток стеатозу печінки [22,24].

Антистеатозні circR

На відміну від простеатозних circR, у хворих на МАЖХП спостерігається інгібування експресії антистеатозних circR (circ_0046366, circ_0046367, circ_0000660, circ_SCD1, circ_H19).

Circ_0046366, circ_0046367. Циркулярні РНК circ_0046366, circ_0046367 інгібують активність генерації miR-34a, яка пригнічує активність рецепторів PPARα. Зниження експресії circ_0046366, circ_0046367 супроводжується підвищенням рівня транскриптів miR-34a, що призводить до інгібування рецептора PPARα і ядерного фактора гепатоцитів 4α (hepatocyte nuclear factor – HNF4α), що призводить до активації ліпогенезу, пригнічення β-окислення жирних кислот та експорту ЛПДНЩ з гепатоцитів, обумовлюючи розвиток стеатозу печінки [24–27].



CircSCD1. Низький рівень експресії *circR* гена стеароїл-коензим А десатурази 1 (*circR* stearoyl-Coenzyme A desaturase 1 – *circSCD1*) у тканинах печінки при розвитку МАЖХП сприяє утворенню ліпідних крапель у гепатоцитах. Показано, що надекспресія *circSCD1*, за рахунок безпосередньої взаємодії з miR-106a-5p, miR-320a, активує Янус-кіназу 2 (Janus kinase 2 – JAK2) та фактор трансдукції сигналу й активації транскрипції 5 (signal transducer and activator of transcription 5 – STAT5), які беруть участь в інгібуванні формування ліпідних крапель. Дефіцит транскриптів *circSCD1* супроводжується зниженням активності кінази JAK2 та фактора транскрипції STAT5, індукуючи акумуляцію ліпідів та збільшення ліпідних крапель у гепатоцитах [28–30].

CircH19. Зниження рівня експресії *circR* гена довгої нсРНК H19 (*circH19*) є незалежним чинником ризику розвитку метаболічного синдрому та пов'язане з ектопічним відкладенням жиру у вісцеральних орга-

нах. Зниження концентрації транскриптів *circH19* індукує транслокацію фактора 1с, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding protein 1с – SREBP1с) з цитоплазми до ядра клітини, що активує ліпогенез *de novo* [31].

Circ_0000660. Також продемонстровано, що *circ_0000660* інактивує miR-693, яка, зі свого боку, сприяє зниженню функціональної активності транскрипту білка 1, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin like growth factor binding protein 1 – IGFBP1). Зниження вмісту *circ_0000660* супроводжується збільшенням вільних молекул miR-693, які викликають зниження активності фактора IGFBP1, що призводить до посилення акумуляції ліпідів за рахунок ліпогенезу *de novo* у гепатоцитах та активності запального процесу у печінці [32,33].

Молекулярні шляхи впливу *circR* на розвиток печінкового стеатозу при МАЖХП представлені на рисунку 1.

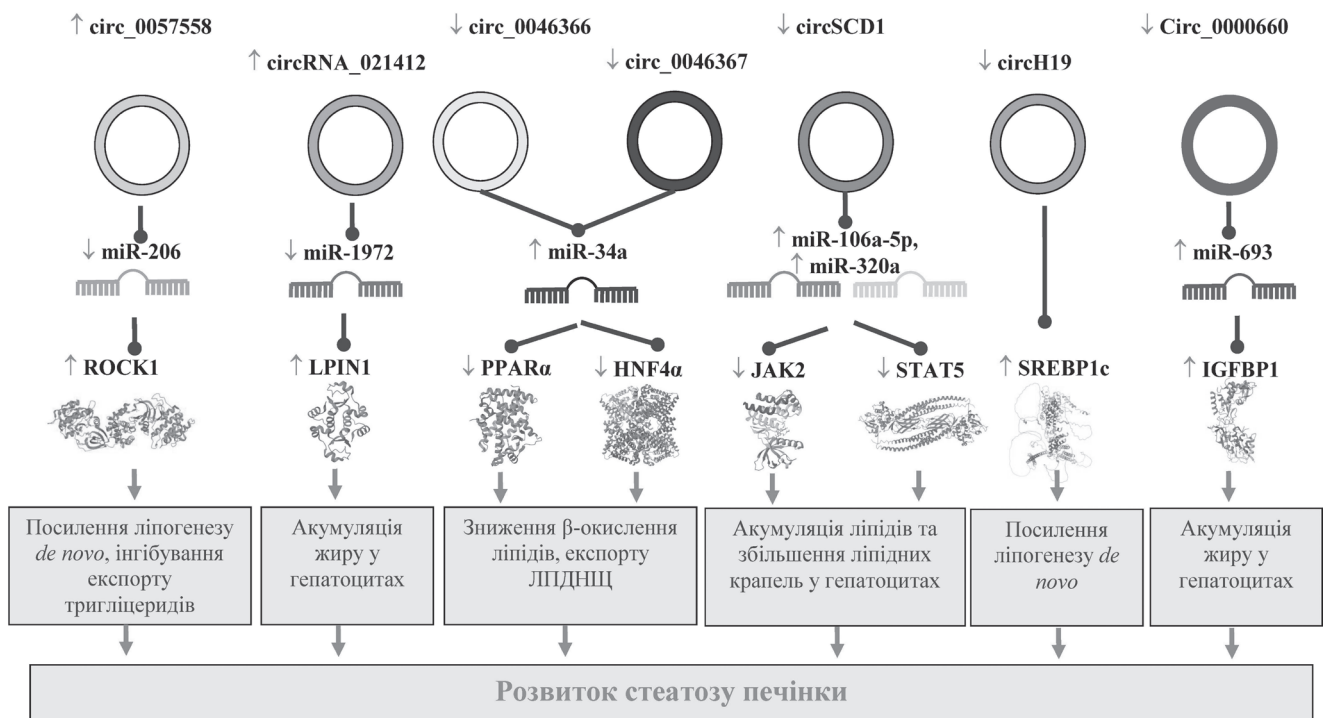


Рис. 1. Молекулярні шляхи впливу *circR* на розвиток стеатозу печінки при МАЖХП.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

Роль *circR* у розвитку запалення печінки при МАЖХП

Метаболічно-асоційований стеатогепатит (МАСГ) у хворих на МАЖХП супроводжується підвищенням рівня експресії *circR*, таких як *circ_002581*, *circRSF1* та *circARF3*.

Circ_002581. Вважають, що надекспресія *circ_002581* значно послаблює інгібуючу дію miR-122 на її мішень – протеїн 1, що зв'язує елемент цитоплазматичного поліаденілювання (cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1 – CPEB1), що призводить до

індукції експресії прозапальних генів фактора некрозу пухлини α (tumour necrosis factor α – TNF- α) та інтерлейкіну-6 (interleukin-6 – IL-6) [34,35]. Також активація внутрішньоклітинного CREB1-PTEN-mTORC1 сигнального шляху пригнічує активність аутофагії, сприяючи розвитку MACF [36].

CircRSF1. Суперекспресія circR гена ремоделюючого і спейсерного фактора 1 (circR remodeling and spacing factor 1 – circRSF1) реалізує свою прозапальну дію через пряме зв'язування miR-146a-5p, яка має здатність репресувати Ras-пов'язаний субстрат 1 ботуліністичного токсину C3 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 – RAC1). Циркулярна circRSF1, пригнічуючи функціональну активність miR-146a-5p, розгальмовує субстрат RAC1, який активує JNK- або NF- κ B-

асоційовані прозапальні шляхи, та секрецію прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β , IL-6, зірчастими клітинами печінки (hepatic stellate cell – HSC) [36,37].

CircARF3. Підвищення рівня генерації транскрипту circR гена фактора АДФ-рибозилування 3 (circR ADP-ribosylation factor 3 – circARF3), який як ендогенна губка поглинає miR-103, за рахунок чого індукує фактор 3, пов'язаний із рецептором TNF (TNF receptor associated factor 3 – TRAF3). Підвищення активності фактора TRAF3 зумовлює посилення запальної відповіді вродженої імунної системи та розвиток MACF [38].

Молекулярні шляхи впливу circR на розвиток запалення печінки при МАЖХП представлені на рисунку 2.

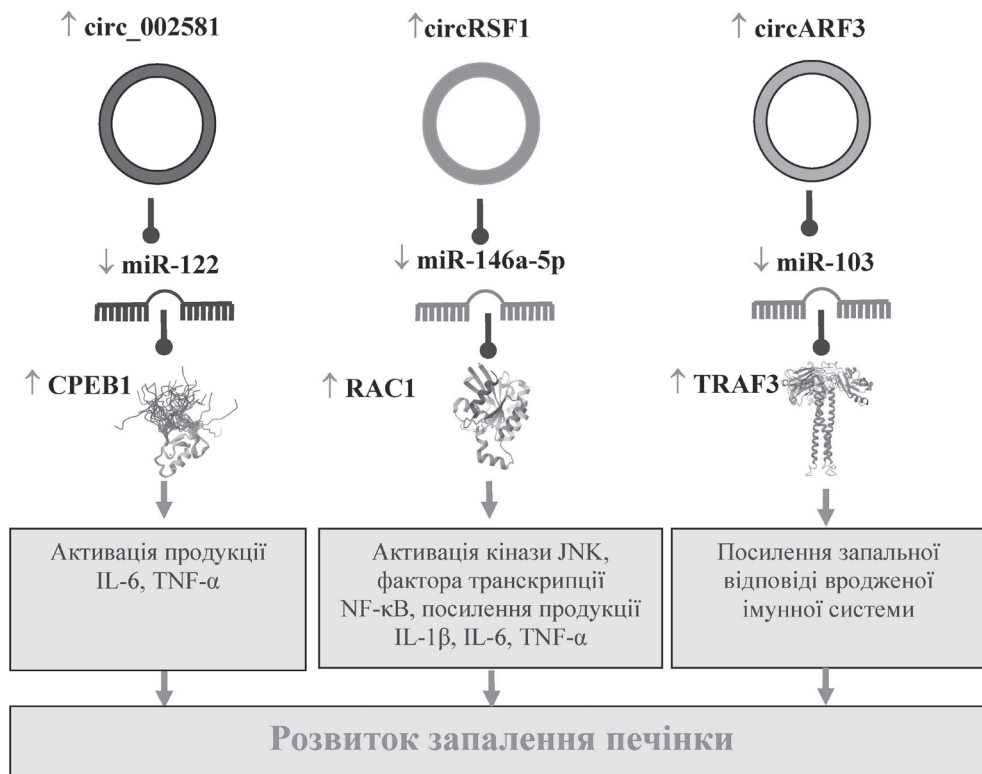


Рис. 2. Молекулярні шляхи впливу circR на розвиток запалення печінки при МАЖХП.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

Роль circR у розвитку фіброзу печінки при МАЖХП

Згідно з результатами дослідження Yuhan Chen та колег [39], розвиток фіброзу печінки супроводжується підвищенням експресії 179 circR та зниженням експресії 630 circR. Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП супроводжується підвищенням рівня експресії про-

фіброзних circR (наприклад, circPWWP2A, circRSF1, circUbe2k, circ_4099 та інших), які сприяють активації HSC та продукції профіброзних факторів: α -актину гладком'язових міоцитів (actin alpha 2, smooth muscle – ACTA2/ α -SMA), α -ланцюга 1 колагена I типу (collagen type I alpha 1 chain – COL1A1); також зниженням активності генерації антифіброзних circR



(наприклад, circFBXW4, circCREBBP, circSCAR та інших) [40,41]. Основні circR, рівень експресії яких патогенетично пов'язаний з молеку-

лярними механізмами фіброзування тканини печінки у хворих на МАЖХП, представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Стисла характеристика циркулярних РНК, асоційованих із фіброзом печінки у хворих на МАЖХП [41, з доповненнями]

CircR	Рівень експресії	Молекулярна мішень circR	Ефект дії
Профіброзні circR			
Circ_4099	↑	miR-706	CircRNA-4099 посилює пошкодження та фіброз тканини печінки, які спричинені H ₂ O ₂ , інгібуючи miR-706 через запуск Keap1/Nrf2 та p38MAPK у клітинних лініях L02
CircARID1A (hsa_circ_0008494) Circ_0008494	↑	miR-185-3p	CircRNA-0008494 може регулювати активацію, проліферацію, міграцію та апоптоз HSC за допомогою осі CircRNA-0008494/miR-185-3p/Col1a1
CircCHD2 (hsa_circ_0036956)	↑	miR-200b-3p	Сприяє збільшенню експресії HLF, що індукує продукцію IL-6, тим самим активуючи сигнальний шлях JAK1/STAT3
CircIFT80 (circ_0067835)	↑	miR-155	CircRNA-0067835 може припинити прогресування фіброзу печінки, діючи як губка для miR-155, що інгібуює експресію гена <i>FOXO3a</i> у HSC
CircPALLD (hsa_circ_0071410)	↑	miR-9-5p	Hsa_circ_0071410 пригнічує проліферацію LX-2 за допомогою hsa_circ_0071410/miR-9-5p в опроміненних клітинах LX-2
CircPWWP2A (hsa_circ_0074837)	↑	miR-203, miR-146a-5p	CircPWWP2A сприяє активації та проліферації HSC через інгібуння miR-203 та miR-146a-5p, посилюючи експресію генів <i>Fstl1</i> та <i>Tlr4</i> , відповідно, що веде до розвитку фіброзу печінки
CircRSF1 (circ_0000345)	↑	miR-146a-5p	CircRSF1 може сприяти активації клітин HSC за допомогою сигнальної вісі circRSF1/miR-146a-5p/RAC1 в опроміненних клітинах LX-2
CircTUBD1 (Hsa_circ_0044897)	↑	miR-203a-3p, miR-146a-5p	CircTUBD1 регулює реакцію активації та фіброзу клітин LX-2, викликану опроміненням через вісь circTUBD1/miR-203a-3p/Smad3
CircUbe2k (hsa_circ_0126268)	↑	miR-149-5p	CircUbe2k може сприяти активації HSC і розвитку фіброзу печінки через вісь circUbe2k/miR-149-5p/TGF-β2
Hsa_circ_0072765	↑	miR-197-3p	Hsa_circ_0072765 сприяє прогресуванню фіброзу печінки, індукованого TGF-β, шляхом зниження експресії miR-197-3p і індукції експресії TRPV3
Антифіброзні circR			
Circ608	↓	miR-222	CircR-608 може сприяти PINK1-опосередкованій мітофагії для уповільнення фіброзу печінки, пов'язаного з MACG, але інгібуює miR-222 у ліпотоксичних HSC



Продовження табл. 3

CircBNC2 (has_circ_0008732)	↓	-	CircBNC2 зменшує G2/M арешт гепатоцитів, що пригнічує вивільнення профіброзних факторів, які можуть активувати HSC
CircCDK13 (hsa_circ_0134296)	↓	miR-17-5p	Пригнічує трансдукцію сигналу шляхом PI3K/АКТ, збільшуючи експресію PTEN
CircCREBBP (hsa_circ_0007673, mmu_circ_0006288)	↓	hsa-miR-1291	CircCREBBP, як губка для miR-1291, сприяє експресії LEFTY2 і пригнічує активацію зірчастих клітин печінки
CircDIDO1 (hsa_circ_0061137)	↓	miR-141-3p	Позаклітинний circDIDO1 стримує активацію HSC шляхом miR-141-3p/PTEN/АКТ при фіброзі печінки
CircFBXW4 (mm9_circ_000338)	↓	miR-18b-3p	CircFBXW4 діє як мікроРНК - губка для miR-18b-3p, регулюючи експресію FBXW7, пригнічуючи активацію зірчастих клітин печінки
CircMTO1 (hsa_circ_0007874)	↓	miR-17-5p, miR-181b-5p	CircMTO1 може пригнічувати TGF- β_1 -індуковану активацію HSC, націлюючись на miR-17-5p і Smad7 або каскад miR-181b-5p/PTEN/АКТ
CircPSD3 (mmu_circ_0001682)	↓	miR-92b-3p	CircPSD3 може пригнічувати активацію та проліферацію HSC, націлюючись на вісь miR-92b-3p/Smad7, щоб сприяти формуванню фіброзу печінки
CircSCAR (hsa_circ_0089762)	↓	ATP5B	Надмірна експресія CircRNA SCAR явно пригнічує експресію колагена та ACTA2/ α -SMA у фібробластах печінки при МАСТ, тим самим сприяючи розвитку фіброзного фенотипу
CircSCLT1 (hsa_circ_0070963)	-	miR-223	CircSCLT1, як губка для miR-223-3p, пригнічує активацію HSC через регуляцію miR-223-3p і LEMD3 при фіброзі печінки
CircSMYD4 (hsa_circ_0041349)	↓	miR-660-3p	Розвиток фіброзу печінки, можливо, за рахунок збереження довжини теломер, які, як виявлено, скорочуються при захворюваннях печінки
Hsa_circ_0004018	↓	miR-660-3p	Hsa_circ_0004018 діє як губка для miR-660-3p, а потім цілеспрямовано пригнічує експресію TEP1, щоб інгібувати активацію HSC
LNCPIINT-derived Circ-RNAs (circ_001452, circ_0001453, circ_0001454)	↓	miR-466i-3p, miR-669c-3p	Втрата LNCPIINT-похідних circR може лежати в основі МАЖХП через miR-466i-3p і miR-669c-3p-залежну інактивацію сигнального шляху AMPK
Mmu_circ_0000623	↓	miR-125	ADSC, модифіковані mmu_circ_0000623, значно пригнічували індукований CCl4 фіброз печінки шляхом сприяння активації аутофагії через взаємодію з miR-125/ATG4D
Mmu_circ_34116	-	miR-22	Mmu_circ_34116 пригнічує активацію HSC і фіброз сигнальною віссю mmu_circ_34116/miR-22/BMP7



Циркулярні РНК беруть участь у регуляції активності різних молекулярних сигнальних шляхів, що визначають розвиток фіброзу печінки, таких, що асоційовані зі TGF- β , JAK/STAT, PDGF, PI3K/AKT, Wnt/ β -катеніном, YAP/TAZ/Hippo, Notch, Hedgehog, і сигнальними шляхами запалення [42].

CircR-опосередкована регуляція активності TGF- β -асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Провідним сигнальним каскадом, який індукує розвиток фіброзу, є шлях передачі сигналів TGF- β [43]. У регуляції активності TGF- β -асоційованого шляху беруть участь circBNC2, circCREBBP, circMTO1, circPSD3, circPWWP2A, circSCLT1, circTUBD1, circUbe2k, три з яких – circPWWP2A, circTUBD1, circUbe2k 0 мають профіброзну активність.

Профіброзні circR

CircPWWP2A. Циркулярна РНК гена протеїну 2A, що містить домен WWP (circR domain containing 2A – circPWWP2A), експресія якої стимулюється трансформуючим фактором росту β (transforming growth factor beta 1 – TGF- β 1), має здатність інактивувати miR-203a-3p та miR-223, що призводить до підвищення експресії мРНК протеїну 1, подібного до фолістатину (follistatin like 1 – FSTL1) та toll-подібного рецептора 4 (toll like receptor 4 – TLR4), відповідно, у HSC печінки мишей, викликаючи посилену проліферацію та активацію HSC [44]. Протеїн FSTL1, як глікопротеїновий ліганд, сприяє передачі сигналів фіброзування TGF- β -асоційованим шляхом за рахунок зв'язування з рецепторами TGF- β 1 типу II (TGF- β 1 type II receptors – T β RII). Тоді як TLR4 активує ядерний фактор транскрипції каппа В (nuclear factor kappa B – NF- κ B) для підтримки виживання активованих HSC. Фактор транскрипції NF- κ B активує гістондеацетилазу 1 (histone deacetylase 1 – HDAC1), яка сприяє зниженню активності транскрипції гена мембранозв'язаних BMP та активіну (BMP and activin membrane bound inhibitor – BAMBI). Оскільки BAMBI пригнічує передачу TGF- β /Smad-асоційованих сигналів, TLR4-опосередковане пригнічення BAMBI індукує трансдиференціювання HSC [42,45,46].

CircTUBD1. Надекспресія циркулярної РНК гена тубуліна дельта 1 (circR tubulin delta 1 – circTUBD1), що спостерігається при МАЖХП, індукує активацію HSC, у той час як нокаут гена *circTUBD1* значно пригнічує

активацію зірчастих клітин печінки людини LX-2, інгібує продукцію профіброзних молекул, таких як ACTA2/ α -SMA, COL1A1, COL3A1 і фактора зростання сполучної тканини (connective tissue growth factor – CTGF), і апоптоз, індукований радіацією. Встановлено, що circTUBD1, поглинаючи miR-203a-3p та miR-146a-5p, сприяє індукції експресії мРНК генів *Smad3* і *TLR4* в HSC, що забезпечує продукцію профіброзних факторів [47,48].

CircUbe2k. Клітини LX-2, стимульовані TGF- β 1, характеризуються значним посиленням експресії circR гена убіквітинкон'югуючого ферменту E2K (circR ubiquitin conjugating enzyme E2 K – circUbe2k) при розвитку фіброзу печінки. Пригнічення експресії circUbe2k значно знижує активацію HSC й експресію ACTA2/ α -SMA, COL1 α 1, TIMP-1 та TGF- β 1. Показано, що circUbe2k, поглинає як губка miR-149-5p, що сприяє підвищенню рівня функціональних транскриптів TGF- β 2 та, як слідство, розвитку фіброзу печінки [49].

Антифіброзні circR

Зниження активності експресії антифіброзних circBNC2, circCREBBP, circMTO1, circPSD3, circSCLT1 при МАЖХП сприяють розвитку фіброзу печінки.

CircBNC2. Продемонстровано, що для фізіологічного стану характерна наявність високого рівня експресії circR гена антифіброзного білка 2 цинкових пальців базонукліну (circR basonuclein zinc finger protein 2 – circBNC2), який різко знижується під час ураження тканини печінки. У HSC, інкубованих спільно з гепатоцитами з нокаутом гена *BNC2*, які продукують високі рівні профіброзних цитокінів, включаючи TGF- β , значно підвищується експресія маркерів фіброзу (ACTA2/ α -SMA, COL1A1). Тоді як надмірна експресія circBNC2 у гепатоцитах супроводжується низьким рівнем експресії генів *Acta2*, *Col1a1* у HSC [50]. Вважають, що оскільки рівні білка, що транслюється circBNC2 (circBNC2-translated protein – ctBNC2), знижуються в пошкодженій печінці, транслокація комплексу CDK1/циклін B1 може бути порушена. Зниження транслокації комплексу CDK1/циклін B1 індукує апоптоз клітин, що веде до гепатоцитарної секреції TGF- β і асоційованих з ушкодженням молекулярних патернів (damage-associated molecular patterns – DAMP), які активують продукцію



ЕСМ HSC, що сприяє прогресуванню фіброзу. Недостатність кількості транскриптів *circBNC2*, яка спостерігається при МАЖХП, веде до розвитку TGF- β -асоційованого фіброзу печінки за рахунок посилення секреції профіброзних факторів [50,51].

CircCREBBP. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням експресії циркулярної РНК гена CREB-зв'язуючого білка (*circR CREB binding protein – circCREBBP*), яка утворюється в результаті зворотного сплайсингу екзонів гена CREBBP. Висококонсервативний протеїн CREBBP є коактиватором транскрипції, який має активність гістонової ацетилтрансферази та властивості супресора пухлини. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням антифіброзної активності *circCREBBP*. Надмірна експресія *CircCREBBP* у експериментальних мишей значно пригнічує проліферацію і активацію HSC. Недостатнє представництво транскриптів *circCREBBP*, зчеплене зі збільшенням представництва її мішені miR-1291, яка інгібує експресію ліво-правого фактора детермінації 2 (*left-right determination factor 2 – LEFTY2*). Враховуючи, що фактор LEFTY2 може пригнічувати фосфорилування факторів Smad2/3, зниження експресії LEFTY2 призводить до проліферації, активації HSC та трансдиференціювання HSC у міофібробласти [52–54].

MTO1. Циркулярна РНК, що походить із гена 1 оптимізації трансляції мітохондріальної тРНК (*mitochondrial tRNA translation optimization 1 gene – MTO1*) має знижений рівень експресії в тканинах печінки у випадках фіброзу та в активованих HSC. Рівень експресії *circMTO1* у хворих на МАЖХП обернено-пропорційний стадії фіброзу печінки. Виявлено, що циркулярна РНК *circMTO1* діє як губка для miR-17-5p та miR-181b-5p. Зниження експресії *circMTO1* викликає збільшення пулу miR-17-5p та miR-181b-5p, що, зі свого боку, призведе до інгібування експресії мРНК генів Smad7 та гомологу фосфатази та тензину (*phosphatase and tensin homolog – PTEN*), відповідно [55,56]. Враховуючи, що

PTEN є негативним регулятором сигнального шляху фосфатиділінозитол 3-кінази/протеїнкінази В (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase – PI3K*)/AKT serine/threonine kinase – AKT), дефіцит PTEN сприяє активації HSC. Таким чином, підвищений рівень miR-17-5p призводить до зниження репресивних можливостей фактора Smad7, а miR-181b-5p – гомолога PTEN, що сприяє активації HSC [57].

CircPSD3. Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП супроводжується достовірним зниженням рівня експресії циркулярної РНК гена протеїну 3, що містить плекстрин та домен Sec7 (*circR pleckstrin and Sec7 domain containing 3 – circPSD3*) в HSC. Виявлено, що *circPSD3* походить від екзонів 4–8 гена *PSD3*. Надекспресія *CircPSD3* пригнічує активацію та проліферацію HSC, знижує рівень відкладення ACTA2/ α -SMA, колагенів разом із рівнями продукції прозапальних цитокінів [58]. Циркулярна *CircPSD3* є біологічною губкою для miR-92b-3p, яка у вільному стані пригнічує експресію фактора SMAD7, інгібуючого TGF- β 1/SMAD-асоційований сигнальний шлях розвитку фіброзу печінки. Тому зниження експресії *circRSP1* за рахунок поглинання miR-92b-3p індукуює профіброзний фенотип HSC [41,59].

CircSCLT1. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням рівня експресії антифіброзної *circSCLT1*. Відомо, що *circSCLT1* має здатність поглинати miR-223-3p, яка інактивує експресію гена протеїну 3, який містить домен LEM (*LEM domain containing 3 – LEMD3*) [60]. Протеїн LEMD3 пригнічує передачу сигналів Smad2/3, що порушують TGF- β -асоційований сигнальний шлях [61]. Також надекспресія *circSCLT1* може викликати зупинку клітинного циклу та пригнічення проліферації HSC [62].

Вплив *circR* на розвиток печінкового фіброзу за рахунок активації TGF- β -асоційованого сигнального шляху при МАЖХП представлений на рисунку 3.

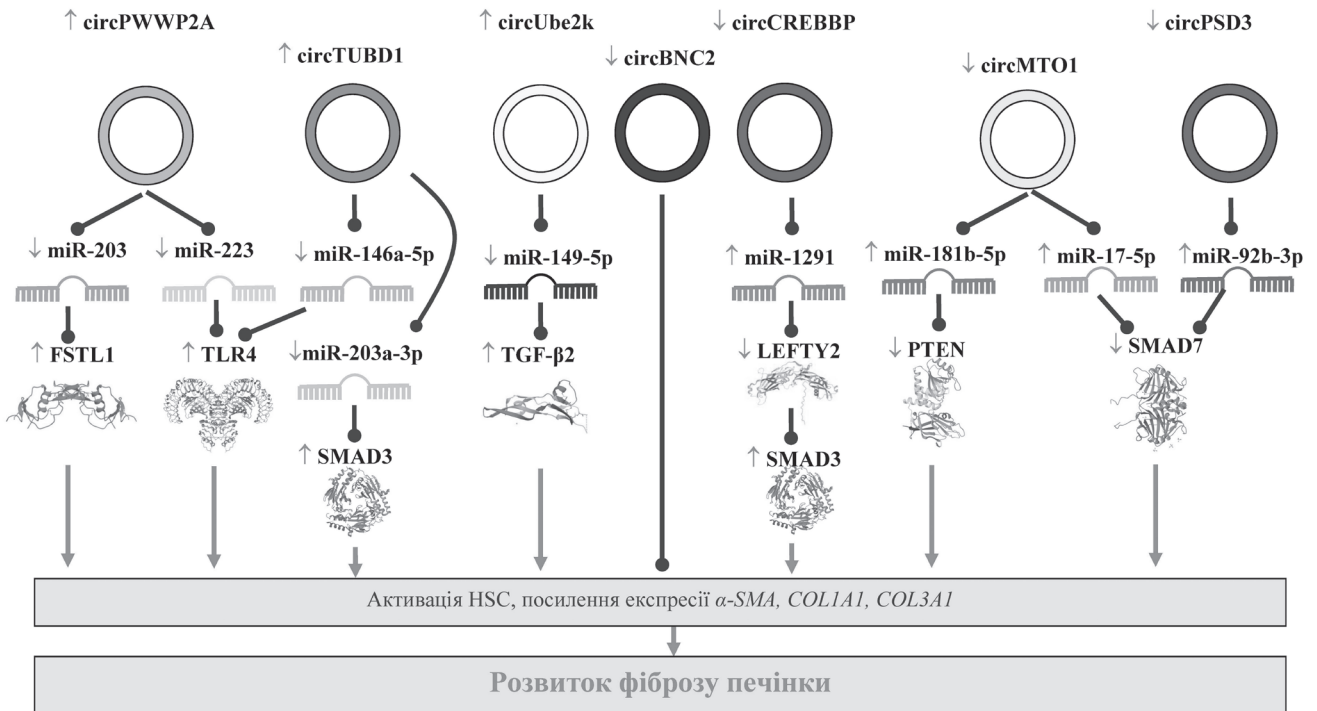


Рис. 3. Вплив circR на розвиток печінкового фіброзу за рахунок активації TGF- β -асоційованого сигнального шляху.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

CircR-опосередкована регуляція активності JAK/STAT-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Фіброз печінки може індукуватися JAK/STAT3-асоційованим сигнальним каскадом, який збуджується гормоном росту, цитокінами (IFN- γ , IFN- α/β , IL-6 та IL-22), факторами росту та різноманітними вірусними білками [63]. Кіназа JAK1 є конститутивним білком, який зв'язує рецептор TGF- β 1 I типу (TGF- β 1 type I receptors – T β RI), та є абсолютно необхідним для фосфорилування фактора транскрипції STAT3 незалежним від SMAD способом після стимуляції TGF- β . Сигнальний шлях JAK1/STAT3, відмінний від SMAD, бере участь у регуляції експресії безлічі профіброзних генів під час розвитку фіброзу печінки [64,65].

Профіброзні circR

CircCHD2. Відомо, що експресія фактора печінкового лейкозу (hepatic leukemia factor – HLF) обмежена лише активованими HSC, у тканині печінки здорових людей не реєструється експресія гена *HLF*. Підвищення продукції HLF посилює експресію IL-6 і, як наслідок, посилює фосфорилування фактора транскрипції STAT3, який сприяє активації HSC [66; 67]. Циркулярна РНК гена білка 2, який зв'язує ДНК хромодоменої гелікази (circR chromodomain helicase DNA

binding protein 2 – circCHD2) може підвищувати рівень експресії фактора HLF шляхом взаємодії з miR-200b-3p. Циркулярна РНК circCHD2 функціонує як губка для miR-200b-3p, яка безпосередньо пригнічує експресію HLF. Зниження рівня експресії miR-200b-3p сприяє продукції ACTA2/ α -SMA і COL1A1. Тоді як надекспресія miR-200b-3p запобігає розвитку фіброзу печінки. Таким чином, посилення експресії circCHD2, яке спостерігається при МАЖХП, сприяє прогресуванню фіброзу печінки [68].

CircR-опосередкована регуляція активності PI3K/Akt-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Фактори росту, такі як інсуліноподібний фактор росту I (insulin-like growth factor I – IGF-1), зв'язуються зі своїм рецептором і рекрутують субстрат 1 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1 – IRS-1), який активує кіназу PI3K. Активована кіназа PI3K конвертує фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate – PIP2) плазматичної мембрани у фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate – PIP3), а PIP3 безпосередньо рекрутує кіназу AKT, сприяючи її активації. У подальшому кіназа AKT фосфорилує Thr³², Ser²⁵³ і Ser³¹⁵ транскрипційного фактора forkhead box O3



(transcription factor forkhead box O3 – FoxO3). Протеїни, що містять домен форкхед (бокс «вилки голови» – forkhead box – FOX), являють собою антипроліферативні та проапоптотичні фактори, які мають інгібуючу дію як на активацію фібробластів, так і на подальшу продукцію ЕСМ. Фосфорилування Thr³² і Ser²⁵³ дозволяє FoxO3 зв'язуватися з димером протеїнів 14-3-3, що призводить до маскуванню послідовності ядерної локалізації та до транслокації з ядра і секвестрації FoxO3 у цитоплазмі клітини. Тоді як активовані стресом N-кінцеві кінази c-Jun (c-Jun N-terminal kinases – JNK) фосфорилують білки 14-3-3, що призводить до дисоціації FoxO3 від димера 14-3-3 у цитоплазмі та індукуює транслокацію FoxO3 до ядра клітини, таким чином протидіючи ефекту АКТ. Кінцевий результат регуляції експресії генів за допомогою фактора FoxO3 залежить від балансу між АКТ та JNK. Активований протеїн FoxO3 в ядрі клітини зв'язується з промоторними ділянками різних генів-мішеней, що беруть участь в аутофагії, відновленні пошкодженої ДНК, антиоксидантному захисті, регуляції клітинного циклу. Протеїн FoxO3 також може бути убіквітинильований і деградований за допомогою убіквітин-протеасомної системи. Також експресія гена FoxO3 може бути пригнічена за рахунок деацетилювання гістонів за допомогою SIRT1 [69,70]. Функціональна активність протеїнів FoxO1/2/3 призводить до пригнічення розвитку стеатозу, фіброзу печінки та запального процесу. Протеїни FoxO1/2/3 інгібують синтез тригліцеридів та холестерину та сприяють β-окисленню жирних кислот в гепатоцитах. Також протеїни FoxO1/2/3 гальмують розвиток фіброзу печінки, пригнічуючи активність проліферації та трансдиференціювання HSC; та інгібують запальний процес, знижуючи активність клітин Купфера, макрофагів та інших прозапальних імуніцитів. Дефіцит протеїнів FoxO1/3/4 у тканині печінки викликає значне підвищення рівня експресії прозапальних та профіброзних генів, включаючи EMR1, CCL2, COL1A1, TGFB, PDGFRB та TIMP1 [71,72]. У регуляції активності PI3K/Акт-асоційованого сигнального шляху, який бере участь у фіброзуванні тканини печінки, задіяні профіброзна circIFT80 та антифіброзні circDIDO1, circCDK13.

Профіброзні circR

CircIFT80. Профіброзна circR гена білка 80 внутрішньоджгутикового транспорту (circR intraflagellar transport 80 – circIFT80) поглинає miR-155 [73]. При МАЖХП відзна-

чається підвищення рівня експресії circIFT80, що призводить до зниження концентрації вільних і функціональних транскриптів miR-155 в HSC, що зумовлює підвищення рівня концентрації тимозину-β4 (thymosin beta 4 X-linked – TMSB4X), який пригнічує експресію гена FoxO3a. Інгібування продукції протеїну FoxO3a, дистального компонента PI3K/АКТ-асоційованого сигнального шляху, індукуює синтез і секрецію профіброзних молекул HSC [73]. Необхідно зазначити, що circIFT80 функціонує як ceR для miR-142, miR-568 та miR-634 і сприяє прогресуванню колоректального раку шляхом їх націлювання на β-катенін [74].

Антифіброзні circR

CircDIDO1. Антифіброзна circR гена смерть-індукуючого облітератора 1 (circR Death inducer-obliterator 1 – circDIDO1) поглинає miR-141-3p, яка пригнічує експресію протеїну PTEN, що інгібує передачу збудження з PI3K та негативно регулює процес розвитку фіброзу печінки [75–77]. Надекспресія circDIDO1 або інгібування miR-141-3p за рахунок блокади PI3K/АКТ-сигнального шляху пов'язані з пригніченням продукції профібротичних молекул HSC. Циркулярна РНК circDIDO1, діючи як ceR для miR-141-3p, пригнічує активацію HSC. При МАЖХП відзначається зниження рівня експресії circDIDO1, що призводить до збільшення концентрації активних транскриптів miR-141-3p, які пригнічують експресію інгібуючого гена PTEN. Таким чином, дефіцит circDIDO1 призводить до розвитку фіброзу печінки [75,78].

CircCDK13. Продемонстровано, що антифіброзна circR циклінзалежної кінази 13 (circR cyclin dependent kinase 13 – circCDK13) інгібує трансдукцію сигналу PI3K/АКТ шляхом збільшення експресії PTEN. Так, циркулярна circCDK13 має здатність поглинати miR-17-5p, яка пригнічує експресію лізинацетильтрансферази 2B (lysine acetyltransferase 2B – KAT2B). Тоді як KAT2B сприяє транскрипції гена глобуліна молочного жиру-епідермального фактора росту 8 (milk fat globule EGF та factor V/VIII domain containing – MFGE8), який інгібує убіквітинильовання та деградацію протеїну PTEN. Таким чином, зниження експресії circCDK13, що спостерігається при МАЖХП, використовуючи вісь miR-17-5p/KAT2B/MFGE8, призводить до зниження продукції PTEN та розвитку фіброзу печінки [79–81].

Вплив circR на розвиток печінкового фіброзу за рахунок регуляції PI3K/АКТ-асоційованого сигнального шляху при МАЖХП представлений на рисунку 4.

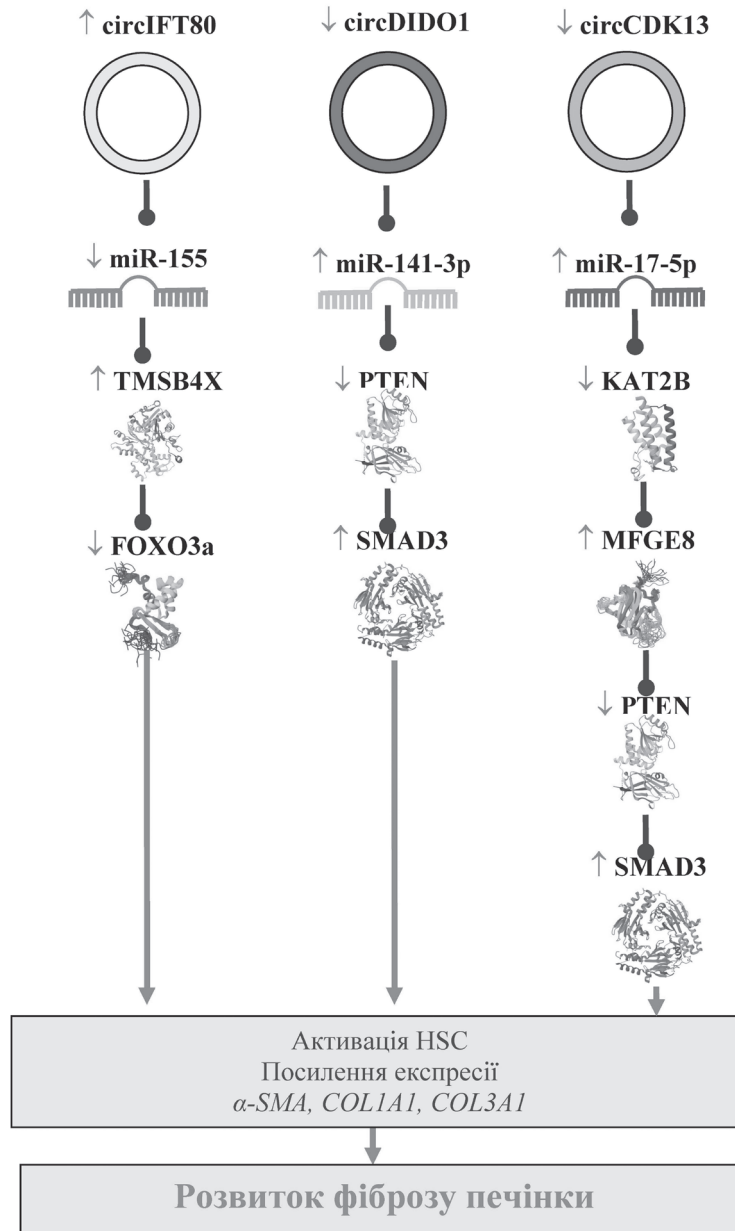


Рис. 4. Вплив *circR* на розвиток печінкового фіброзу за рахунок регуляції PI3K/AKT-асоційованого сигнального шляху.

Примітка: червоні стрілки – активація; сині – інгібування, моделі молекул адаптовані з бази Protein data bank.

CircR-опосередкована регуляція активності Wnt/ β -катенін- та YAP/TAZ/Hippo-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки

Антифіброзна *circR*

Circ608. На сьогодні ідентифіковано одну *circR* – *circ608* HSC, яка бере участь у регуляції активності як Wnt/ β -катенін-, так і YAP/TAZ/Hippo-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки. Циркулярна РНК *circ608* виконує функцію ceR щодо miR-222, мішенню якої є PTEN-індукована кіназа 1 (PTEN induced kinase 1 – PINK1).

Зниження miR-222 запобігає деградації β -катеніну і активує експресію негативного регулятора YAP/TAZ/Hippo-асоційованого сигнального шляху. Враховуючи, що MAЖХП супроводжується зниженням рівня експресії *circ608* та підвищенням рівня miR-222, ці зміни активують як Wnt/ β -катенін-, так і YAP/TAZ/Hippo-асоційований сигнальний шлях розвитку фіброзу печінки [82].

CircR-опосередкована регуляція активності Notch-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки



Антифіброзна *circR*

CircFBXW4. У регуляції активності Notch-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки бере участь антифіброзна *circFBXW4*. Зниження експресії циркулярної РНК білка 4, який містить повтори F-box/WD (*circR* F-box і WD repeat domain containing 4 – *circFBXW4*), є характерною ознакою розвитку фіброзу печінки при МАЖХП. Циркулярна РНК *circFBXW4* інгібує активацію та проліферацію HSC за рахунок поглинання *miR-18b-3p*, яка пригнічує експресію протеїну *FBXW7* [83,84].

***CircR*-опосередкована регуляція активності Hedgehog-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки**

Профіброзна *circR*

У регуляції активності Hedgehog-асоційованого сигнального шляху розвитку фіброзу печінки бере участь *circRSF1* [39].

***CircR*-опосередкована регуляція активності інших шляхів розвитку фіброзу печінки**

Профіброзна *circR*

CircARID1A. Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП супроводжується підвищенням кількості транскриптів профіброзної *circR* гена протеїну 1A, який містить домен взаємодії, багатий на АТ (*circR* AT-rich interaction domain 1A – *circARID1A*) у цитоплазмі HSC. Циркулярна РНК *circARID1A* функціонує як губка щодо *miR-185-3p*, безпосередньою мішенню якої є ген *COL1A1*. Підвищення експресії *circARID1A* призводить до зниження представництва *miR-185-3p*, що сприяє продукції *Col1a1* HSC та розвитку фіброзу печінки [85]. Також показано, що *circARID1A* безпосередньо зв'язується з *miR-370-3p*, мішенню якою є рецептор $T\beta RII$ [86].

Антифіброзна *circR*

CircSCAR. Надекспресія антифіброзної *circSCAR*, асоційована зі МАСГ і націлена на транскрипт регулятора *ATP5B* (steatohepatitis-associated *circR* *ATP5B* regulator – *SCAR*), пригнічує активність фіброblastів. Продемонстровано, що *circSCAR*, взаємодіючи з β -субодиницею мітохондріальної АТФ-синтази F1 (*ATP synthase F1 subunit beta*, mitochondrial – *ATP5B*), яка є компонентом комплексу мітохондріальної пори перехідної

проникності (mitochondrial permeability transition pore – mPTP), зменшує вивільнення активних кисневмісних метаболітів (АКМ), таким чином стримуючи продукцію колагенів, α -SMA та секрецію цитокінів фіброblastами печінки. Зниження генерації *circSCAR* сприяє утворенню АКМ та, як наслідок, посиленню активності фіброзування тканини печінки [87].

Роль *circR* у розвитку інсулінорезистентності при МАЖХП

CircH1PK3. У розвитку інсулінорезистентності при МАЖХП особливу роль відіграє *circH1PK3*, рівень експресії якої посилюється на фоні дієти з високим вмістом жиру.

Зокрема продемонстровано, що стимуляція олеатом індукуює експресію гена *circR* гомеодомен-взаємодіючої протеїнкінази 3 (*circR* homeodomain-interacting protein kinase 3 – *circH1PK3*), яка має здатність поглинати *miR192-5p*. У свою чергу *miR192-5p* інгібує активність експресії транскрипційного фактора *FoxO1*, що відіграє ключову роль у глюконеогенезі [88]. Відомо, що в гепатоцитах фактор транскрипції *FoxO1* опосередковує дію інсуліну, інгібуючи транскрипцію генів *IGFBP-1*, фосфоенолпіруваткарбоккінази (phosphoenolpyruvate carboxykinase – *PCK1*) та глюкозо-6-фосфатази (glucose-6-phosphatase – *G6P*). Враховуючи, що *G6P* здійснює гідроліз глюкозо-6-фосфату з вивільненням вільної глюкози, підвищення активності фактора транскрипції *FoxO1* призводить до зниження рівня глікемії, а зниження активності фактора транскрипції *FoxO1* – до виникнення гіперглікемії [89]. Надекспресія *circH1PK3* та застосування анти-*miR192-5p* супроводжується інгібуванням РНК *FoxO1* та значним підвищенням рівня глікемії. Вважають, що підвищення рівня експресії *circH1PK3* сприяє гіперглікемії та розвитку інсулінорезистентності [88]. Також *circH1PK3* істотно впливає на розвиток запалення та фіброзу печінки, оскільки фактор транскрипції *FoxO1* бере участь у регуляції активності *NLRP3*-інфламасоми і є потенційним супресором фіброзування тканин [90].

Циркулярні РНК, які беруть участь у розвитку ЦД 2 типу, представлені у таблиці 4.



Таблиця 4

Циркулярні РНК, асоційовані з розвитком ЦД 2 типу [91]

CircR	Рівень експресії	Ефект дії
Продіабетичні circR		
CircANKRD36	↑	Порушує функцію β-клітин за ліпотоксичних умов і може бути потенційним біомаркером ЦД 2 типу
CircCCNB1	↑	Може бути губкою для miR-608 і miR-3907
CircGLIS3	↑	Зв'язується з miR-1-3p і позитивно пов'язана з РІЗК
CircHIPK3	↑	Регулює рівень експресії ключових генів β-клітин у щурів. Може бути потенційним біомаркером діагностики ЦД 2 типу
Hsa_circ_0002590	↑	Взаємодіє з miR-877-3p і модулює мітохондріальний апоптоз
Hsa_circ_000372	↑	Взаємодіє з miR-149-5p і пригнічує секрецію інсуліну
Hsa_circ_0071106	↑	Може бути пов'язана з прогресуванням ЦД 2 типу та функціонувати як потенційний біомаркер для діагностики ЦД 2 типу
Антидіабетичні circR		
Circ_0009024	↓	Може бути пов'язана з прогресуванням ЦД 2 типу та функціонувати як потенційний біомаркер для діагностики ЦД 2 типу
CircTULP4	↓	Зв'язується з gno-miR-504, впливаючи на аутофагію β-клітин острівців Лангергансу
Hsa_circ_0005686	↓	Взаємодіє з miR-877-3p і модулює мітохондріальний апоптоз
Hsa_circ_0016196	↓	Регулює проліферацію β-клітин через сигнальний шлях miR-7222-3p/SOAT1/циклін D1
Hsa_circ_0016198	↓	Взаємодіє з miR-877-3p і модулює мітохондріальний апоптоз
Hsa_circ_0056891	↓	Зв'язується з miR-19a-3p і позитивно пов'язана з АКТ
Hsa_circ_0063425	↓	Може використовуватися як діагностичний маркер ЦД 2 типу
Hsa_circ_11783-2	↓	Взаємодіє з miR-149-5p і пригнічує секрецію інсуліну

Висновки

Розвиток МАЖХП супроводжується зміною активності експресії circR. Наприклад, МАЖХП асоціюється з підвищенням активності експресії circ_0057558, circ_002581, circR_021412, circRSF1, circARF3 та зі зниженням рівня генерації circR, таких як circ_0046366, circ_0046367, circSCD1, circH19. Встановлено, що circR відіграють важливу роль у розвитку МАЖХП. Показано, що виникнення та прогресування МАЖХП пов'язані з підвищенням рівня експресії простеатозних, профіброзних, прозапальних і продіабетичних circR та зниженням активності circR, функціонально націлених на інгібування механізмів розвитку стеатозу, запалення, фіброзу печінки та інсулінорезистентності. Осо-

бливості спектру circR-транскриптома хворого визначають індивідуальність характеру перебігу захворювання. Певні сигнатури circR характеризують circR-транскриптоми, які асоційовані з різними патоморфологічними змінами тканини печінки. Достатня специфічність змін спектру circR у тканині печінки та сироватці крові у поєднанні зі стійкістю circR до деградуючої дії екзонуклеази РНКазі R дозволяють використовувати circR як діагностичні біомаркери. Для детекції circR розроблено низку нових методів дослідження, таких як цифрова краплинна ПЛР (droplet digital PCR – ddPCR), ізотермічна експоненційна ампліфікація та ампліфікація ковзного циклу [92]. Поза всякими сумнівами, розробка лікарських засобів, що регулюють рівень експресії



та вмісту таргетних circR, може значно підвищити ефективність терапії МАЖХП, особливо у випадках прогресуючого перебігу.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Abaturov OE, Nikulina AO. Metabolically associated fatty liver disease/metabolically associated steatotic liver disease: an overview. *Child's health*. 2024; 2 (19): 68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683. [Article in Ukrainian].
2. Abaturov OE, Nikulina AO. Genetic predisposition to metabolically associated fatty liver disease. *Child's health*. 2024; 3(19): 50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696. [Article in Ukrainian].
3. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1851-1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
4. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.
5. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29(Suppl):S32-S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365.
6. Wu YL, Li HF, Chen HH, et al. Emergent Roles of Circular RNAs in Metabolism and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 18;23(3):1032. doi: 10.3390/ijms23031032.
7. Zeng Q, Liu CH, Ampuero J, et al. Circular RNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Functions and clinical significance. *RNA Biol*. 2024 Jan;21(1):1-15. doi: 10.1080/15476286.2023.2290769.
8. Yepmo M, Potier JB, Pinget M, et al. Discussing the role of circular RNA in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 2;13:1035159. doi: 10.3389/fendo.2022.1035159.
9. Wu W, Ji P, Zhao F. CircAtlas: an integrated resource of one million highly accurate circular RNAs from 1070 vertebrate transcriptomes. *Genome Biol*. 2020 Apr 28;21(1):101. doi: 10.1186/s13059-020-02018-y.
10. Tang X, Ren H, Guo M, et al. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Jan 22;19:910-928. doi: 10.1016/j.csbj.2021.01.018.
11. Noto JJ, Schmidt CA, Matera AG. Engineering and expressing circular RNAs via tRNA splicing. *RNA Biol*. 2017 Aug 3;14(8):978-984. doi: 10.1080/15476286.2017.1317911.
12. Han B, Chao J, Yao H. Circular RNA and its mechanisms in disease: From the bench to the clinic. *Pharmacol Ther*. 2018 Jul;187:31-44. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.010.
13. Liu X, Wang X, Li J, et al. Identification of mecciRNAs and their roles in the mitochondrial entry of proteins. *Sci China Life Sci*. 2020 Oct;63(10):1429-1449. doi: 10.1007/s11427-020-1631-9.
14. Yang Q, Li F, He AT, et al. Circular RNAs: Expression, localization, and therapeutic potentials. *Mol Ther*. 2021 May 5;29(5):1683-1702. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.018.
15. Li H. circRNA: a promising all-around star in the future. *Epigenomics*. 2023 Jun;15(12):677-685. doi: 10.2217/epi-2023-0141.
16. Liu X, Yao X, Chen L. Expanding roles of circRNAs in cardiovascular diseases. *Noncoding RNA Res*. 2024 Feb 5;9(2):429-436. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.02.001.
17. Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification. *Theranostics*. 2020 Feb 10;10(8):3503-3517. doi: 10.7150/thno.42174.
18. Wawrzyniak O, Zarębska Ż, Kuczyński K, et al. Protein-Related Circular RNAs in Human Pathologies. *Cells*. 2020 Aug 6;9(8):1841. doi: 10.3390/cells9081841.
19. Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer*. 2020 Dec 14;19(1):172. doi: 10.1186/s12943-020-01286-3.
20. Zeng X, Yuan X, Cai Q, et al. Circular RNA as An Epigenetic Regulator in Chronic Liver Diseases. *Cells*. 2021 Jul 30;10(8):1945. doi: 10.3390/cells10081945.
21. Yuan X, Diao J, Du A, et al. Circular RNA expression profiles and features in NAFLD mice: a study using RNA-seq data. *J Transl Med*. 2020 Dec 11;18(1):476. doi: 10.1186/s12967-020-02637-w.
22. Guo XY, He CX, Wang YQ, et al. Circular RNA Profiling and Bioinformatic Modeling Identify Its Regulatory Role in Hepatic Steatosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5936171. doi: 10.1155/2017/5936171.
23. Chen X, Tan QQ, Tan XR, et al. Circ_0057558 promotes nonalcoholic fatty liver disease by regulating ROCK1/AMPK signaling through targeting miR-206. *Cell Death Dis*. 2021 Aug 26;12(9):809. doi: 10.1038/s41419-021-04090-z.
24. Li YY, Zhou JY. [Role of lipin-1 in the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016 Mar 20;24(3):237-40. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.03.017.



25. Lu H, Lei X, Liu J, et al. Regulation of hepatic microRNA expression by hepatocyte nuclear factor 4 alpha. *World J Hepatol.* 2017 Feb 8;9(4):191-208. doi: 10.4254/wjh.v9.i4.191.
26. Guo XY, Sun F, Chen JN, et al. circRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 21;24(3):323-337. doi: 10.3748/wjg.v24.i3.323.
27. Guo XY, Chen JN, Sun F, et al. circRNA_0046367 Prevents Hepatotoxicity of Lipid Peroxidation: An Inhibitory Role against Hepatic Steatosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3960197. doi: 10.1155/2017/3960197.
28. Kaltenecker D, Themanns M, Mueller KM, et al. Hepatic growth hormone – JAK2 - STAT5 signalling: Metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma progression. *Cytokine.* 2019 Dec;124:154569. doi: 10.1016/j.cyto.2018.10.010.
29. Li P, Shan K, Liu Y, et al. CircScd1 Promotes Fatty Liver Disease via the Janus Kinase 2/Signal Transducer and Activator of Transcription 5 Pathway. *Dig Dis Sci.* 2019 Jan;64(1):113-122. doi: 10.1007/s10620-018-5290-2.
30. Yu G, Yang Z, Peng T, et al. Circular RNAs: Rising stars in lipid metabolism and lipid disorders. *J Cell Physiol.* 2021 Jul;236(7):4797-4806. doi: 10.1002/jcp.30200.
31. Zhu Y, Gui W, Lin X, et al. Knock-down of circular RNA H19 induces human adipose-derived stem cells adipogenic differentiation via a mechanism involving the polypyrimidine tract-binding protein 1. *Exp Cell Res.* 2020 Feb 15;387(2):111753. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111753.
32. Chen Q, Liu M, Luo Y, et al. Maternal obesity alters circRNA expression and the potential role of mmu_circRNA_0000660 via sponging miR_693 in offspring liver at weaning age. *Gene.* 2020 Mar 20;731:144354. doi: 10.1016/j.gene.2020.144354.
33. Pan J, Cen L, Zhou T, et al. Insulin-like growth factor binding protein 1 ameliorates lipid accumulation and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec;36(12):3438-3447. doi: 10.1111/jgh.15627.
34. Jin X, Feng CY, Xiang Z, et al. CircRNA expression pattern and circRNA-miRNA-mRNA network in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Oncotarget.* 2016 Oct 11;7(41):66455-66467. doi: 10.18632/oncotarget.12186.
35. Jin X, Gao J, Zheng R, et al. Antagonizing circRNA_002581-miR-122-CPEB1 axis alleviates NASH through restoring PTEN-AMPK-mTOR pathway regulated autophagy. *Cell Death Dis.* 2020 Feb 13;11(2):123. doi: 10.1038/s41419-020-2293-7.
36. Wei Z, Ran H, Yang C. CircRSF1 contributes to endothelial cell growth, migration and tube formation under ox-LDL stress through regulating miR-758/CCND2 axis. *Life Sci.* 2020 Oct 15;259:118241. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118241.
37. Zhou P, Cheng B, Sun Y, et al. Circular RNA circRSF1 binds to HuR to promote radiation-induced inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2023 Jan 20;43(1):46-51. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2023.01.06. [Article in Chinese].
38. Zhang Z, Zhang T, Feng R, et al. circARF3 Alleviates Mitophagy-Mediated Inflammation by Targeting miR-103/TRAF3 in Mouse Adipose Tissue. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019 Mar 1;14:192-203. doi: 10.1016/j.omtn.2018.11.014.
39. Chen Y, Yuan B, Wu Z, et al. Microarray profiling of circular RNAs and the potential regulatory role of hsa_circ_0071410 in the activated human hepatic stellate cell induced by irradiation. *Gene.* 2017 Sep 20;629:35-42. doi: 10.1016/j.gene.2017.07.078.
40. Dai X, Cheng Y, Wang C, et al. Role of circular RNAs in visceral organ fibrosis. *Food Chem Toxicol.* 2021 Apr;150:112074. doi: 10.1016/j.fct.2021.112074.
41. Wang G, Tong J, Li Y, et al. Overview of CircRNAs Roles and Mechanisms in Liver Fibrosis. *Biomolecules.* 2023 Jun 5;13(6):940. doi: 10.3390/biom13060940.
42. Nokkeaw A, Thamjamrassri P, Tangkijvanich P, et al. Regulatory Functions and Mechanisms of Circular RNAs in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Cells.* 2023 Jan 19;12(3):378. doi: 10.3390/cells12030378.
43. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Mar 22;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
44. Liu W, Feng R, Li X, et al. TGF- β - and lipopolysaccharide-induced upregulation of circular RNA PW-WP2A promotes hepatic fibrosis via sponging miR-203 and miR-223. *Aging (Albany NY).* 2019 Nov 13;11(21):9569-9580. doi: 10.18632/aging.102405.
45. Sun X, Zheng Y, Tian Y, et al. Astragalus polysaccharide alleviates alcoholic-induced hepatic fibrosis by inhibiting polymerase I and transcript release factor and the TLR4/JNK/NF- κ B/MyD88 pathway. *J Ethnopharmacol.* 2023 Oct 5;314:116662. doi: 10.1016/j.jep.2023.116662.



46. Hu L, Cheng Z, Chu H, et al. TRIF-dependent signaling and its role in liver diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Apr 17;12:1370042. doi: 10.3389/fcell.2024.1370042.
47. Niu H, Zhang L, Chen YH, et al. Circular RNA TUBD1 Acts as the miR-146a-5p Sponge to Affect the Viability and Pro-Inflammatory Cytokine Production of LX-2 Cells through the TLR4 Pathway. *Radiat Res.* 2020 Apr;193(4):383-393. doi: 10.1667/RR15550.1.
48. Niu H, Zhang L, Wang B, et al. CircTUBD1 Regulates Radiation-induced Liver Fibrosis Response via a circTUBD1/micro-203a-3p/Smad3 Positive Feedback Loop. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Aug 28;10(4):680-691. doi: 10.14218/JCTH.2021.00511.
49. Zhu S, Chen X, Wang JN, et al. Circular RNA circUbe2k promotes hepatic fibrosis via sponging miR-149-5p/TGF- β 2 axis. *FASEB J.* 2021 Jun;35(6):e21622. doi: 10.1096/fj.202002738R.
50. Wang P, Huang Z, Peng Y, et al. Circular RNA circBNC2 inhibits epithelial cell G2-M arrest to prevent fibrotic maladaptive repair. *Nat Commun.* 2022 Oct 31;13(1):6502. doi: 10.1038/s41467-022-34287-5.
51. Ignat SR, Dinescu S, Hermenean A, et al. Cellular Interplay as a Consequence of Inflammatory Signals Leading to Liver Fibrosis Development. *Cells.* 2020 Feb 18;9(2):461. doi: 10.3390/cells9020461.
52. Jia D, Augert A, Kim DW, et al. Crebbp Loss Drives Small Cell Lung Cancer and Increases Sensitivity to HDAC Inhibition. *Cancer Discov.* 2018 Nov;8(11):1422-1437. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0385.
53. Yang YR, Bu FT, Yang Y, et al. LEFTY2 alleviates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by regulating the TGF- β 1/Smad3 pathway. *Mol Immunol.* 2020 Oct;126:31-39. doi: 10.1016/j.molimm.2020.07.012.
54. Yang YR, Hu S, Bu FT, et al. Circular RNA CREBBP Suppresses Hepatic Fibrosis Via Targeting the hsa-miR-1291/LEFTY2 Axis. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 22;12:741151. doi: 10.3389/fphar.2021.741151.
55. Wang W, Dong R, Guo Y, et al. CircMTO1 inhibits liver fibrosis via regulation of miR-17-5p and Smad7. *J Cell Mol Med.* 2019 Aug;23(8):5486-5496. doi: 10.1111/jcmm.14432.
56. Jin H, Li C, Dong P, et al. Circular RNA cMTO1 Promotes PTEN Expression Through Sponging miR-181b-5p in Liver Fibrosis. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jul 31;8:714. doi: 10.3389/fcell.2020.00714.
57. Cai CX, Buddha H, Castelino-Prabhu S, et al. Activation of Insulin-PI3K/Akt-p70S6K Pathway in Hepatic Stellate Cells Contributes to Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2017 Apr;62(4):968-978. doi: 10.1007/s10620-017-4470-9.
58. Bu FT, Zhu Y, Chen X, et al. Circular RNA circPSD3 alleviates hepatic fibrogenesis by regulating the miR-92b-3p/Smad7 axis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021 Jan 16;23:847-862. doi: 10.1016/j.omtn.2021.01.007.
59. Chen Y, Yuan B, Chen G, et al. Circular RNA RSF1 promotes inflammatory and fibrotic phenotypes of irradiated hepatic stellate cell by modulating miR-146a-5p. *J Cell Physiol.* 2020 Nov;235(11):8270-8282. doi: 10.1002/jcp.29483.
60. Nokkeaw A, Thamjamrassri P, Tangkijvanich P, et al. Regulatory Functions and Mechanisms of Circular RNAs in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Cells* 2023, 12, 378. doi.org/10.3390/cells12030378.
61. Chambers DM, Moretti L, Zhang JJ, et al. LEM domain-containing protein 3 antagonizes TGF β -SMAD2/3 signaling in a stiffness-dependent manner in both the nucleus and cytosol. *J Biol Chem.* 2018 Oct 12;293(41):15867-15886. doi: 10.1074/jbc.RA118.003658.
62. Ji D, Chen GF, Wang JC, et al. Hsa_circ_0070963 inhibits liver fibrosis via regulation of miR-223-3p and LEMD3. *Aging (Albany NY).* 2020 Jan 29;12(2):1643-1655. doi: 10.18632/aging.102705.
63. Liu J, Wang F, Luo F. The Role of JAK/STAT Pathway in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Biomolecules.* 2023 Jan 6;13(1):119. doi: 10.3390/biom13010119.
64. Tang LY, Heller M, Meng Z, et al. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway. *J Biol Chem.* 2017 Mar 10;292(10):4302-4312. doi: 10.1074/jbc.M116.773085.
65. Jiang H, Yang J, Li T, et al. JAK/STAT3 signaling in cardiac fibrosis: a promising therapeutic target. *Front Pharmacol.* 2024 Mar 1;15:1336102. doi: 10.3389/fphar.2024.1336102.
66. Xiang DM, Sun W, Ning BF, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1704-1715. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313392.
67. Rieder F, Mukherjee PK, Massey WJ, et al. Fibrosis in IBD: from pathogenesis to therapeutic targets. *Gut.* 2024 Apr 5;73(5):854-866. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329963.
68. Hu P, Guo J, Zhao B, et al. CircCHD2/miR-200b-3p/HLF Axis Promotes Liver Cirrhosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2022;41(4):1-10. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022041823.
69. Williams JA, Manley S, Ding WX. New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 28;20(36):12908-33. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12908.



70. Jin H, Zhang L, He J, et al. Role of FOXO3a Transcription Factor in the Regulation of Liver Oxidative Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Dec 16;11(12):2478. doi: 10.3390/antiox11122478.
71. Pan X, Zhang Y, Kim HG, et al. FOXO transcription factors protect against the diet-induced fatty liver disease. *Sci Rep*. 2017 Mar 16;7:44597. doi: 10.1038/srep44597.
72. Dong XC. FOXO transcription factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Res*. 2017 Sep;1(3):168-173. doi: 10.1016/j.livres.2017.11.004.
73. Zhu L, Ren T, Zhu Z, et al. Thymosin- β 4 Mediates Hepatic Stellate Cell Activation by Interfering with CircRNA-0067835/miR-155/FoxO3 Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(3):1389-1398. doi: 10.1159/000495556.
74. Liu N, Jiang F, Chen Z, et al. circIFT80 Functions as a ceRNA for miR-142, miR-568, and miR-634 and Promotes the Progression of Colorectal Cancer by Targeting β -Catenin. *Dis Markers*. 2022 Jun 23;2022:8081246. doi: 10.1155/2022/8081246.
75. Ma L, Wei J, Zeng Y, et al. Mesenchymal stem cell-originated exosomal circDIDO1 suppresses hepatic stellate cell activation by miR-141-3p/PTEN/AKT pathway in human liver fibrosis. *Drug Deliv*. 2022 Dec;29(1):440-453. doi: 10.1080/10717544.2022.2030428.
76. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer*. 2023 Aug 18;22(1):138. doi: 10.1186/s12943-023-01827-6.
77. Tsuji A, Yoshikawa S, Ikeda Y, et al. Tactics with Prebiotics for the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease via the Improvement of Mitophagy. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 13;24(6):5465. doi: 10.3390/ijms24065465.
78. Liang H, Wang X, Si C, et al. Downregulation of miR-141 deactivates hepatic stellate cells by targeting the PTEN/AKT/mTOR pathway. *Int J Mol Med*. 2020 Jul;46(1):406-414. doi: 10.3892/ijmm.2020.4578.
79. Jang YJ, An SY, Kim JH. Identification of MFGE8 in mesenchymal stem cell secretome as an anti-fibrotic factor in liver fibrosis. *BMB Rep*. 2017 Feb;50(2):58-59. doi: 10.5483/bmbrep.2017.50.2.012.
80. Khalifeh-Soltani A, Gupta D, Ha A, et al. The Mfge8- α 8 β 1-PTEN pathway regulates airway smooth muscle contraction in allergic inflammation. *FASEB J*. 2018 May 15:fj201800109R. doi: 10.1096/fj.201800109R.
81. Ma J, Li Y, Chen M, et al. hMSCs-derived exosome circCDK13 inhibits liver fibrosis by regulating the expression of MFGE8 through miR-17-5p/KAT2B. *Cell Biol Toxicol*. 2023 Apr;39(2):1-22. doi: 10.1007/s10565-022-09714-4.
82. Xu ZX, Li JZ, Li Q, et al. CircRNA608-microRNA222-PINK1 axis regulates the mitophagy of hepatic stellate cells in NASH related fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Jun 25;610:35-42. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.008.
83. Chen X, Li HD, Bu FT, et al. Circular RNA circFBXW4 suppresses hepatic fibrosis via targeting the miR-18b-3p/FBXW7 axis. *Theranostics*. 2020 Mar 26;10(11):4851-4870. doi: 10.7150/thno.42423.
84. Zailaie SA, Khoja BB, Siddiqui JJ, et al. Investigating the Role of Non-Coding RNA in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Noncoding RNA*. 2024 Jan 31;10(1):10. doi: 10.3390/ncrna10010010.
85. Li B, Zhou J, Luo Y, et al. Suppressing circ_0008494 inhibits HSCs activation by regulating the miR-185-3p/Col1a1 axis. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 17;13:1050093. doi: 10.3389/fphar.2022.1050093.
86. Li B, Chen J, Wu Y, et al. Decrease of circARID1A retards glioblastoma invasion by modulating miR-370-3p/TGFBR2 pathway. *Int J Biol Sci*. 2022 Aug 8;18(13):5123-5135. doi: 10.7150/ijbs.66673.
87. Zhao Q, Liu J, Deng H, et al. Targeting Mitochondria-Located circRNA SCAR Alleviates NASH via Reducing mROS Output. *Cell*. 2020 Oct 1;183(1):76-93.e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.009.
88. Cai H, Jiang Z, Yang X, et al. Circular RNA HIPK3 contributes to hyperglycemia and insulin homeostasis by sponging miR-192-5p and upregulating transcription factor forkhead box O1. *Endocr J*. 2020 Apr 28;67(4):397-408. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0271.
89. Link W. Introduction to FOXO Biology. *Methods Mol Biol*. 2019;1890:1-9. doi: 10.1007/978-1-4939-8900-3_1.
90. Zhao H, Qin L, Wang R, et al. FOXO1 regulates NLRP3 inflammasome proteins in LPS-induced cardiotoxicity. *Am J Transl Res*. 2023 Aug 15;15(8):5446-5456.
91. Fan W, Pang H, Xie Z, et al. Circular RNAs in diabetes mellitus and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 1;13:885650. doi: 10.3389/fendo.2022.885650.
92. Mi Z, Zhongqiang C, Caiyun J, et al. Circular RNA detection methods: A minireview. *Talanta*. 2022 Feb 1;238(Pt 2):123066. doi: 10.1016/j.talanta.2021.123066.



УДК 615.1:616 (043.2)

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).25-30](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).25-30)

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Білак В. М.¹, Ігнатко Л. В.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами; ²факультет післядипломної підготовки, кафедра охорони материнства і дитинства, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів є однією з головних глобальних проблем охорони здоров'я. Повідомлялося, що часті гострі інфекції верхніх дихальних шляхів можуть слугувати тригерами хронічних хвороб, насамперед захворювань дихальних шляхів, хоча механізми впливу є недостатньо вивчені. Нагальний інтерес становлять відповідні прозапальні маркери та антизапальні реакції, що формують метаболічну адаптацію хворих в умовах дії таких тригерів запалення, як гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, особливо у дітей різних вікових груп. Роботи, присвячені даному питанню, не розглядають даний стан повною мірою як комплекс метаболічних зрушень, які перебігають у дітей, що не дає можливість відслідкувати формування, взаємозв'язки та наслідки цих змін у дитячому організмі.

Мета дослідження – вивчити роль та взаємозв'язки маркерів запалення та показників антиоксидантного захисту у дітей під впливом гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи. Обстежено 30 школярів віком 10–14 років, хворих на гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, із них хлопчиків було 16, дівчаток – 14. Діти були розподілені на дві групи: 7–10 років (12 хворих) та 10–14 років (18 хворих). Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів клінічно проявлялись у вигляді ринітів, фарингітів, тонзилітів. Прозапальні маркери у дітей вивчали досліджуючи стан окислювального гомеостазу за активністю первинних, проміжних та вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів. Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом – супероксиддисмутази та мієлопероксидази. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені за допомогою пакета статистичних програм «Excel», з вирахуванням середніх величин показників (M), стандартної похибки (m). Достовірність розбіжностей середніх величин (P) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

Результати досліджень. Аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у хворих 7–10 років спостерігаються помірно високі показники як первинних, так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей у 1,2–2,8 разу. У дітей 10–14 років, що перебували під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням у 1,9–3,9 як первинних, так і вторинних сполук ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що у дітей препубертатного та пубертатного віку 10–14 років простежуються достовірні метаболічні зрушення, що відображають інфекційне запалення та його посилення в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів при його розгалуженні та активації, показало залежність від впливу гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Найбільш значуще зниження показників антиоксидантного захисту – супероксидази в 2,3 разу ($p < 0,05$) спостерігалось у дітей 10–14 років в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів та показників антиоксидантного захисту показав наступне: показники кореляції у школярів 7–10 років між мієлопероксидазою та гідроперекисами склали $r = -0,689$, мієлопероксидази та супероксиддисмутази $r = 0,541$. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розглядатися як метаболічно адаптаційний. Низькі показники корелятивних взаємозв'язків спостерігались у хворих 10–14 років під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Так, виявлено зниження в 2,4 разу рівня корелятивних взаємозв'язків показників мієлопероксидази і гідроперекисів $r = 0,269$, і 1,6 разу показників мієлопероксидази і супероксиддисмутази відповідно $r = -0,278$. Дані свідчать, що у хворих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук і система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролювати



ти відповідні процеси, які формуються під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, що може розглядатися як прояв метаболічної дизадаптації.

Висновки. Таким чином, дослідження ролі прозапальних маркерів та антиоксидантного захисту у дітей виявило їх тісний функціональний взаємозв'язок, спрямований на усунення патологічної дії інфекційного запалення. У дітей 7–10 років ферменти антиоксидантного захисту мієлопероксидаза та супероксиддисмутаза, діючи узгоджено, контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про те, що процеси перебувають у стані метаболічної адаптації. У хворих 10–14 років під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про метаболічну дизадаптацію у цих дітей.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, гострі рекурентні респіраторні захворювання, маркери запалення, антиоксидантний захист, метаболічна адаптація.

Markers of inflammation and antioxidant protection in children under the influence of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract

Bilak V.M., Ihnatko L.V.

Abstracts. *Introduction.* Acute respiratory infections of the upper respiratory tract are one of the main global health problems. It has been reported that frequent acute infections of the upper respiratory tract can serve as triggers for chronic diseases, primarily respiratory tract diseases, although the mechanisms of influence are not well understood. Of urgent interest are the corresponding pro-inflammatory markers and anti-inflammatory reactions that form the metabolic adaptation of patients under the influence of such inflammatory triggers as acute infections of the upper respiratory tract, especially in children of different age groups. Works devoted to this issue do not fully consider this condition as a complex of metabolic changes that occur in children, which does not provide an opportunity to monitor the formation, relationships and consequences of these changes in the child's body.

The purpose is to investigate the role and relationships of inflammatory markers and indicators of antioxidant protection in children under the influence of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract.

Materials and methods. 30 schoolchildren aged 10-14 years, with acute respiratory infections of the upper respiratory tract, were examined, 16 of them were boys, 14 were girls. The children were divided into two groups: 7-10 years old (12 patients) and 10-14 years old (18 patients). Acute infections of the upper respiratory tract were clinically manifested in the form of rhinitis, pharyngitis, tonsillitis. Pro-inflammatory markers in children were studied by examining the state of oxidative homeostasis by the activity of primary, intermediate and secondary products of lipid peroxidation. The system of antioxidant protection was examined by the content of superoxide dismutase and myeloperoxidase. The control group consisted of 20 practically healthy children. The results of the research were processed with the help of the «Exel» statistical program package, with the calculation of the average values of the indicators (M), standard error (m). The reliability of the differences in the average values (P) was determined using the Student's criterion. A correlation analysis of the obtained indicators was carried out with their further analysis.

Results. The analysis of the obtained data of the lipid peroxidation system revealed that moderately high indicators of both primary and secondary compounds are observed in patients aged 7-10 years, which exceeds the corresponding indicators of healthy children by 1.2-2.8 times. In children aged 10-14 who were under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, there is a significant intensification of lipid peroxidation with a sharp increase of 1.9 - 3.9 in both primary and secondary compounds ($p < 0.05$). The obtained data indicate that in prepubescent and pubertal children aged 10-14 years, there are significant metabolic changes that reflect infectious inflammation and its intensification under the conditions of acute infections of the upper respiratory tract. Determination of enzymes that provide antioxidant protection of the child's body against damage by reactive oxygen species during the induction of lipid peroxidation during its branching and activation showed dependence on the influence of acute infections of the upper respiratory tract. The most significant decrease in indicators of antioxidant protection - superoxidase by 2.3 times ($p < 0.05$) was observed in children aged 10-14 years under conditions of acute upper respiratory tract infections. The analysis of correlative relationships of indicators of lipid peroxidation and indicators of antioxidant protection showed the following - correlation indicators in schoolchildren aged 7-10 between myeloperoxidase and hydroperoxides were $r = - 0.689$, myeloperoxidase and superoxide dismutase $r = 0.541$. Relevant data indicate that the process is under the control of antioxidant effects and can be considered as metabolically adaptive. Low indicators of correlation relationships were observed in patients aged 10-14 years under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, thus a 2.4-fold decrease in the level of correlation relationships of indicators of myeloperoxidase and hydroperoxides $r = 0.269$, and 1.6 times of indicators of myeloperoxidase and superoxide dismutase, respectively, $r = - 0.278$. The data show that in patients there is an excessive formation of hydroxyl compounds and the system of antioxidant protection is not able to adequately control the corresponding processes that are formed under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, which can be considered as a manifestation of metabolic maladaptation.



Conclusions. Thus, the study of the role of pro-inflammatory markers and antioxidant protection in children revealed their close functional relationship aimed at eliminating the pathological effect of infectious inflammation. In children 7-10 years old, the antioxidant protection enzymes myeloperoxidase and superoxide dismutase acting in concert control the course and intensification of lipid peroxidation processes, which indicates that the processes are in a state of metabolic adaptation. In patients aged 10-14 years, under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, uncontrolled antioxidant system intensification of lipid peroxidation processes is observed, which indicates metabolic maladaptation in these children.

Key words: children, acute respiratory diseases of the upper respiratory tract, acute recurrent respiratory diseases, markers of inflammation, antioxidant protection, metabolic adaptation.

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішими в структурі загальної захворюваності дітей. ГРЗ – це група захворювань, різних за етіологією та локалізацією інфекційно-запального процесу та схожими механізмами розвитку. Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів (ГРЗВДХ) як частина ГРЗ є однією з головних глобальних проблем охорони здоров'я [1,2,3]. Повідомлялося, що ГРЗВДХ підвищують сприйнятливість дихальних шляхів до хронічних хвороб, передусім до бронхіальної астми, та можуть виступати як тригери загострень, хоча механізми впливу недостатньо з'ясовані та вивчені. Інфекції дихальних шляхів, спричинені як вірусами, так і/або атиповими бактеріями, беруть участь у патогенезі астми. Зокрема, деякі віруси, такі як респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус і віруси грипу/парагрипу, можуть сприяти прояву астматичного фенотипу, будучи також причетними до індукції загострень захворювання. Вважається, що метаболічні процеси імунних клітин за патогенних умов тісно пов'язані із загостреннями астми [4,5,6]. Водночас ГРЗВДХ можуть при важкому перебігу захворювання сприяти госпіталізації хворих, що потребує розширення медикаментозної терапії та формує більш важкі наслідки [7,8]. Морфологічною основою запалення в дихальних шляхах є участь у ньому великої кількості ефекторних клітин, переважно нейтрофілів. Збільшення кількості нейтрофілів характерне для появи інфекції в дихальних шляхах. У нормі більшість нейтрофілів знаходиться в стані спокою. Функціональні можливості нейтрофілів розкриваються лише після факту їх стимуляції, яка різко змінює їх метаболічний профіль [9]. Як наслідок – значно зростає споживання кисню і утворення сильних біооксидантів, зокрема вільних радикалів, таких як супероксиданіон радикал, перекис водню, гідроксил радикал, синглетний кисень. Швидкість і сила, з якою виникають дані реакції, дали можливість назвати їх респіраторним вибухом, який дає по-

штовх до виділення мієлопероксидази і разом з галогенами складати ефекторний ланцюг цитотоксичності нейтрофіла, що відображає метаболічні адаптаційно-захисні реакції організму [10]. Водночас такий механізм, у разі його надмірного й неконтрольованого утворення, запускає механізми руйнації біологічних мембран клітин мішеней з посиленням перекисного окислення ліпідів і зниженням антиоксидантного захисту, що може супроводжуватись метаболічною дизадаптацією. Нагальний інтерес становлять відповідні прозапальні та антизапальні реакції, що формують метаболічну адаптацію хворих в умовах дії таких тригерів запалення, як гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, особливо у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років). Роботи, присвячені даному питанню, не розглядають даний стан повною мірою як комплекс метаболічних зрушень, які перебігають при ГРЗВДХ у дітей, що не дає можливість відслідкувати формування, взаємозв'язки й наслідки цих змін у дитячому організмі. Розпізнавання прихованих механізмів реакції дитячого організму на запальний процес при гострих респіраторних інфекціях залишається остаточно не вирішеною проблемою, і подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення ключових елементів, які беруть участь у регуляції запальної відповіді дитячого організму для досягнення балансу показників прозапальних маркерів та антиоксидантного захисту.

Мета дослідження

Дослідити роль і взаємозв'язки маркерів запалення та показників антиоксидантного захисту у дітей під впливом гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи

Обстежено 30 школярів віком 7–14 років, хворих на ГРЗВДХ із них хлопчиків було 16, дівчаток – 14. Діти були розподілені на дві групи: 7–10 років (12 хворих) та 10–14 років (18 хворих). Маркери запалення у дітей вивчали



на 4–5 день захворювання, досліджуючи стан окислювального гомеостазу за активністю таких показників: первинні та проміжні продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ) дієнові кон'югати (ДК), гідроперекиси (ГП) у мембранах еритроцитів за Волчегорский І.А. зі співавт. [11], кінцеві речовини перекисного окислення ліпідів – активні продукти, які реагують із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) у сироватці хворих за тестом з тіобарбітуровою кислотою за Гавриловим Б.В. зі співавт. [12]. Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом в еритроцитах крові антирадикального ферменту – супероксиддисмутази (СОД) за Овсянніковою Л.М.зі співавт. [13], активність мієлопероксидази (МПО) – згідно з методичними рекомендаціями, для оцінки імунного статусу людини з виведенням цитохімічного коефіцієнта (ЦХК). Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм «Excel», з вирахуванням середніх величин показників

(М), стандартної похибки (м). Достовірність розбіжностей середніх величин (Р) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

Результати досліджень

Дослідження та подальший аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у дітей 7–10 років, хворих на ГРЗВДХ, спостерігаються помірно високі показники як первинних, так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей у 1,2–3 рази (табл. 1). Однак серед дітей 10–14 років, котрі перебували під впливом ГРЗВДХ, відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням у 1,8–3,9 як первинних сполук ІПЗ, ДК, ГП, так і ТБК-АП у 1,9 разу ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років), простежуються достовірні прозапальні метаболічні зрушення, що поглиблюють запалення в умовах дії ГРЗВДХ.

Таблиця 1

Показники перекисного окислення ліпідів у дітей із гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Діти різних вікових груп	ІПЗ у.о.	ДК у.о.	ГП. у.о.	ТБК-АП нМоль/мл
7–10 років № = 12	4,4±0,73	2,6±0,62	0,9±0,27	4,9±0,56
10–14 років № = 18	6,1±0,71*	3,0±0,62*	1,7±0,40*	6,5±0,56*
Здорові № = 20	2,2±0,27	0,83±0,18	0,44±0,09	3,87±0,018

Примітка: - показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.

Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів, при його розгалуженні та активації показало

залежність від впливу ГРЗВДХ. Найбільш значуще зниження показників антиоксидантного захисту – супероксидази в 2,3 разу ($p < 0,05$) спостерігалось у дітей 10–14 років в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Таблиця 2

Показники антиоксидантного захисту у дітей із гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Діти різних вікових груп	МПО%	ЦХК у.о.	СОД од/мг Нб
7–10 років № = 12	91,3±0,71	1,8±0,06	5,6±0,7
10–14 років № = 18	90,4±0,83	1,9±0,08	3,4±0,5*
Здорові № = 20	92,2±0,33	2,08±0,31	7,6±0,5

Примітка: - показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.



Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів та показників антиоксидантного захисту показав наступне: показники кореляції у школярів 7–10 років між МПО та ГП склали $r=-0,689$, МПО та СОД – $r=0,541$. Отримані дані виявили сильний зворотний зв'язок між рівнем МПО та рівнем гідроперекисів і відповідно помірної сили прямий зв'язок з протективними ферментами антирадикального захисту. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розглядатися як метаболічно адаптаційний. У хворих 10–14 років на фоні впливу ГРІВДХ виявлено зниження в 2,2 разу рівня корелятивних взаємозв'язків показників МПО і ГП – $r=0,269$, і 1,6 разу показників МПО і СОД відповідно $r=-0,278$. Отримані дані свідчать, що у хворих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук, яке супроводжується подальшим зниженням МПО. Однак для компенсації низького вмісту нейтрофільної МПО у хворих виникає лейкоцитоз, який не супроводжується адекватним зростанням

СОД. Досліджувані дані свідчать про те, що система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролювати метаболічні зрушення, які формуються під впливом ГРЗВДХ.

Висновки

Таким чином, дослідження ролі прозапальних маркерів та антиоксидантного захисту у дітей виявило їх тісний функціональний взаємозв'язок, спрямований на усунення патологічної дії інфекційного запалення.

У дітей 7–10 років ферменти антиоксидантного захисту МПО та СОД, діючи узгоджено, контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про те, що процеси перебувають у стані метаболічної адаптації.

У хворих 10–14 років під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про метаболічну дизадаптацію у цих дітей.

REFERENCES

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Dec; 36(6):469-74. doi: 10.1002/ppul.10344.
2. Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug;32(4):373-92. doi: 10.1055/s-0031-1283278.
3. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2020; 8(6): 585-596
4. Belachew AB, Rantala AK, Jaakkola MS et al. Asthma and Respiratory Infections From Birth to Young Adulthood: The Espoo Cohort Study *American Journal of Epidemiology.* 2023; 192(3): 408–419, doi.org/10.1093/aje/kwac210
5. Hewitt R, Farne H, Richie et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2016;10 (2):158-174
6. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ.* 1995;310(6989):1225–9.
7. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr.* 2018 Jun;61(6):180-6. doi: 10.3345/kjp.2018.61.6.180.
8. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N et al. Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in Cyprus. *PLoS One.* 2016 Jan 13;11(1):e0147041. doi: 10.1371/journal.pone.0147041.
9. Simulyk VD. Enzymatic activity of blood granulocytes in the inter-attack period of bronchial asthma in children treated by speleotherapy. *Scientific bulletin of Uzhhorod University, No. 2, 1996; 259-263*
10. Bilak VM, Bajo EM, Reshetar OI et al. Indicators of myeloperoxidase in the system of free radical disorders in children with bronchial asthma. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University.* 2005; 25: 60-63
11. Volchegosky IA, Nalymov AG, Yarovinsky BYA, Lifshits RI. Comparison of various approaches to the oxidation of various products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood. *Questions of medical chemistry.* 1989; 35 (1): 127-131



12. Gavrilov BV, Gavrilov AR, Mazhul ML. Analysis of methods for determining products of lipid peroxidation in blood serum using the thiobarbituric acid test. Questions of medical chemistry. 1987; 33 (1):118-122
13. Ovsyannikova LM. Biochemical and biophysical methods of assessment of oxidative homeostasis disorders in individuals exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Guidelines. Kyiv: Chornobylinterform. 1999; 18

Отримано 11.09.2024 р.



УДК 616.24-082.2-053.2:616.21

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).31-38](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).31-38)

МОЖЛИВОСТІ ЛЕГЕНЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Лукащук С. В.¹, Лемко О. І.²

¹КНП «Закарпатський обласний дитячий санаторій «Малютко»» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород;

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

Резюме. Вступ. Рівень дитячої захворюваності впродовж кількох десятиліть залишається стабільно високим, основну частину в її структурі продовжує займати респіраторна патологія. Оскільки нові віруси та неблагоприємна екологічна ситуація продовжують впливати на наше суспільство, можна спрогнозувати збільшення рівня хронічних і рекурентних патологій у дітей. Хронічні та рецидивуючі респіраторні захворювання можуть негативно впливати на різні аспекти життя, обмежуючи повсякденну активність та приводячи до стійкого обмеження життєдіяльності. Саме в контексті віддалених наслідків і тривалих симптомів дуже актуальною є медична реабілітація, зокрема легенева реабілітація.

Мета дослідження. Провести аналіз сучасної літератури з питань можливостей та методів легеневої реабілітації у дітей із захворюваннями бронхо-легеневої системи.

Матеріали та методи. Проведений аналітичний огляд літератури, що висвітлює питання легеневої реабілітації дітей із захворюваннями дихальних шляхів.

Результати досліджень. Легенева реабілітація (ЛР) – це медична програма, яка допомагає пацієнтам полегшити симптоми хронічних (тривалих) захворювань легень, бути активнішими і займатися улюбленими справами зі своїми близькими. ЛР слід призначати при таких захворюваннях, як пневмонія, астма, муковісцидоз, легенева гіпертензія, для відновлення після операцій на легенях, а також пацієнтам, що мають обмеження повсякденної активності через певні респіраторні симптоми. Основними компонентами ЛР є навчання технікам дихання, тренування дихальних м'язів, фізичні вправи, підтримка психічного здоров'я, правильне харчування, а також навчання дітей та їх батьків повноцінно жити з хворобою. Для оцінки ефективності ЛР у цілому та окремих її компонентів використовують спеціальні тести різної складності, зокрема спірометрію, тест шестихвилинної ходи, госпітальну шкалу тривоги та депресії, опитувальники якості життя тощо.

Висновки. Діти з захворюваннями бронхо-легеневої системи потребують легеневої реабілітації на всіх етапах надання медичної допомоги. Основною її метою є зменшення симптомів, покращення функції легень і якості життя в цілому. Підбір виду тренувань, їх інтенсивності, а також інших компонентів реабілітаційної програми повинен бути індивідуальним, враховувати не лише наявну патологію, але й вік дитини.

Ключові слова: діти, легенева реабілітація, респіраторні захворювання.

Possibilities of pulmonary rehabilitation in children: a brief review of the literature

Lukashchuk S.V., Lemko O.I.

Abstract. Introduction. The level of childhood morbidity has remained consistently high for several decades and respiratory pathology continues to occupy the main part of its structure. As new viruses and adverse environmental conditions continue to affect our society, we can predict an increase in the level of chronic and recurrent pathologies in children. Chronic and recurrent respiratory diseases can have a negative impact on various aspects of life, limiting daily activities and leading to permanent limitation of vital activities. It is in the context of long-term consequences and long-term symptoms that medical rehabilitation, in particular pulmonary rehabilitation, is very relevant.

The aim. To conduct an analysis of modern literature on the possibilities and methods of pulmonary rehabilitation in children with diseases of the broncho-pulmonary system.

Materials and methods. An analytical review of the literature covering the issue of pulmonary rehabilitation of children with respiratory tract diseases was conducted.

The results. Pulmonary rehabilitation (PR) is a medical program that helps patients relieve symptoms of chronic (long-term) lung diseases, be more active and do the things they love with their loved ones. PR should



be prescribed for such diseases as pneumonia, asthma, cystic fibrosis, pulmonary hypertension, for recovery after lung operations, as well as for patients who have limitations in daily activities due to certain respiratory symptoms. The main components of PR are training in breathing techniques, training of respiratory muscles, physical exercises, mental health support, proper nutrition along with teaching children and their parents to fully live with the disease. To assess the effectiveness of PR as a whole and its individual components, special tests of varying complexity are used, including spirometry, the six-minute walk test, the hospital anxiety and depression scale, quality of life questionnaires, etc.

Conclusions. Children with diseases of the bronchopulmonary system need pulmonary rehabilitation at all stages of medical care. Its main goal is to reduce symptoms, improve lung function and overall quality of life. Selection of the type of training, their intensity, as well as other components of the rehabilitation program should be individual, taking into account not only the existing pathology, but also the age of the child.

Key words: children, pulmonary rehabilitation, respiratory diseases.

Вступ

Рівень дитячої захворюваності впродовж кількох десятиліть залишається стабільно високим, основну частину в її структурі продовжує займати респіраторна патологія. Питанням лікування та профілактики гострих захворювань дихальних шляхів у дітей присвячено багато публікацій, рекомендується велика кількість лікарських засобів та немедикаментозних методів, проте досягти ефективного контролю за їх перебігом не вдається. Саме бронхо-легеневі симптоми спричиняють приблизно чверть усіх візитів дітей до педіатра чи сімейного лікаря. Вакцини та програми імунізації є ефективним засобом профілактики певних захворювань, зокрема деяких видів пневмонії, туберкульозу та коклюшу. Саме щеплення та перенесені гострі респіраторні вірусні інфекції можуть стати потужним стимулом для активації імунної системи та ефективного стримування патогенів загалом [1]. Проте пандемія коронавірусної хвороби 2019 стала доказом нестабільності епідемічного благополуччя та відсутності алгоритму прогнозування наслідків вірусних інфекцій. Доведено, що пацієнти з хронічними респіраторними захворюваннями мають підвищений ризик інфікування вірусами [1]. У дітей, порівняно з дорослими, коронавірусна інфекція мала більш сприятливий прогноз, проте 0,6–2,0% малих пацієнтів перенесли критичні стани, зокрема синдром мультисистемного запалення, який з'являвся навіть у тих, у кого COVID-19 пройшов без симптомів. У літературі описані віддалені наслідки, що спостерігалися через кілька тижнів або місяців після гострого вірусного епізоду, такі як посттравматичний стресовий розлад, «постковідний синдром» або «синдром тривалого COVID», постковідний фіброз легень тощо [2,3].

Оскільки нові віруси та неблагочинна екологічна ситуація, зокрема забруднене по-

вітря, продовжують впливати на наше суспільство, можна спрогнозувати подальше збільшення рівня хронічних і рекурентних патологій у дітей. Хронічні й рецидивуючі респіраторні захворювання можуть негативно впливати на різні аспекти життя, обмежуючи повсякденну активність та приводячи до стійкого обмеження життєдіяльності [4,5]. Саме в контексті віддалених наслідків і тривалих симптомів дуже актуальною є медична реабілітація, зокрема легенева реабілітація.

Мета дослідження

Провести аналіз сучасної літератури з питань можливостей та методів легеневої реабілітації у дітей із захворюваннями бронхо-легеневої системи.

Матеріали та методи

Проведений аналітичний огляд літератури, що висвітлює питання легеневої реабілітації дітей з захворюваннями дихальних шляхів, в Україні і за кордоном та методів оцінки її ефективності.

Результати досліджень

Легенева реабілітація (ЛР) – це медична програма, яка допомагає пацієнтам полегшити симптоми хронічних (тривалих) захворювань легень, бути активнішими і займатися улюбленими справами зі своїми близькими. ЛР слід призначати при таких захворюваннях, як пневмонія, астма, муковісцидоз, інші хронічні обструктивні та інтерстиціальні патології, легенева гіпертензія, для відновлення після операцій на легенях, а також пацієнтам, які мають прояви респіраторних патологій, що обмежують їх повсякденну діяльність, навіть незважаючи на щоденний прийом ліків. ЛР може знизити потребу у візитах до лікаря та стаціонарному лікуванні [5,6]. Це мультидисциплінарне втручання, основними компо-



нентами якого є навчання технікам дихання, тренування дихальних м'язів і фізичні вправи. Важливими аспектами ЛГ є підтримка психічного здоров'я, правильне харчування і навчання дітей та їх батьків повноцінно жити з хворобою.

Застій у верхніх і нижніх дихальних шляхах є загальним симптомом гострих і хронічних респіраторних захворювань, які можуть виникати у дитинстві, починаючи від простих респіраторних патологій, нервово-м'язових розладів і закінчуючи пацієнтами, які перенесли торакальну або абдомінальну хірургію. Щоб усунути ці порушення, фахівець із реабілітації може обрати серед широкого спектру методик очищення дихальних шляхів. Застосовуються такі ж методи як у дорослих, але їх потрібно адаптувати не лише залежно від віку та показань, але й на основі уподобань і звичок дитини [6,7].

Описано багато методик очищення дихальних шляхів.

Постуральний дренаж – це одна з перших використовуваних методик, яку описав Нельсон (1934 рік), із використанням точних поз, заснованих на анатомії бронхіального дерева. Ця техніка використовує силу тяжіння для полегшення ковзання слизу з периферії до центральних дихальних шляхів, де за допомогою кашлю чи форсованого видиху його можна видалити. Проте в літературі є дослідження про неефективність або незначний ефект постурального дренажу при захворюваннях, що супроводжуються низьким вмістом утворення секрету (менше 30 мл на добу). Застереженнями є нестабільність серцево-судинної системи, кровохаркання, неконтрольований гастроєзофагальний рефлюкс [8].

Використовують також **мануальні техніки**, що передбачають прикладання певних зусиль/тиску до грудної клітки пацієнта за допомогою рук. Це може бути перкусія, з частотою в межах від 4,6 до 8,5 Гц, сила якої повинна ґрунтуватися на відчуттях пацієнтів, або вібрація, у вигляді дрібних коливальних рухів протягом всієї фази видиху в поєднанні зі стисненням грудної стінки. Сила, яку використовує фахівець з реабілітації, повинна бути достатньою для стиснення грудної клітки і збільшення потоку видиху, але водночас вона не повинна створювати дискомфорт для пацієнта. Застереженнями є нестабільність серцево-судинної системи та

знижена мінеральна щільність кісток [8,9].

Вищеописані техніки – це пасивні прийоми очищення дихальних шляхів, які можна використовувати у дітей грудного та раннього віку. Для таких пацієнтів ефективними є також позиціонування з використанням сили тяжіння та ігри з дмуханням.

Важливим елементом ЛР дітей є навчання спеціальних дихальних методик. Однією з них є **техніка активного циклу дихання** (Active cycle of breathing techniques), що складається з трьох послідовних складових: контроль дихання, вправи на розширення грудної клітки і техніка форсованого видиху. Перша частина (контроль дихання) – діафрагмальне дихання або «дихання животом» при звичних частоті та об'ємі дихання пацієнта, рекомендовано дихати через ніс. Це дозволяє відновитися після втоми, зменшити ознаки бронхоспазму і задишки, які могли виникнути під час більш активних частин циклу. Наступна фаза передбачає три-чотири дихальні акти, з повільним і глибоким вдихом через ніс, трисекундною паузою в кінці вдиху та пасивним видихом. Глибокий вдих повинен полегшити проведення колатеральної вентиляції, розширити грудну клітку та розкрити заблоковані ділянки легень. У кінці пацієнт повинен виконати один або два форсовані видихи [7,8].

Наприкінці 1970-х років широке поширення, як стратегії очищення дихальних шляхів, набуло використання терапії позитивного тиску на видиху (Positive Expiratory Pressure, PEP). Дана техніка полягає у створенні опору під час видиху і, як наслідок, позитивного тиску в дихальних шляхах протягом усієї фази. Було представлено багато різних пристроїв для PEP-терапії, а саме: Flutter, Acapella, RC-Cornet, Aerobika, Lung Flute та PEP Bottle. Пристрої створюють опір на видиху, що змушує пацієнта докладати зусиль, щоб видихнути, утримуючи дихальні шляхи відкритими та витісняючи слиз. Деякі з них вібрують, що сприяє розрідженню слизу [10].

Високочастотне коливання грудної стінки (High-frequency chest wall oscillation, HFCWO) або високочастотне стиснення грудної стінки (High-frequency chest-wall compression, HFCWC) – це техніка очищення дихальних шляхів від секрету, заснована на використанні надувного жилета, підключеного до компресора, який має різні режими накачування та здування. Надувний жилет вібрує, що сприяє зменшенню в'язкості слизу. Деякі автори



вважають, що така високочастотна терапія не є ефективнішою за інші методи очищення бронхів [11,12].

Допоміжним засобом для стимуляції кашлю є механічний інсуфлятор/екссуфлятор (Mechanical Insufflation-Exsufflation) – це пристрій, який змінює потік повітря всередині бронхіального дерева, викликаючи таким чином кашель. Як правило, його використовують для посилення кашлю у пацієнтів із нервово-м'язовими розладами та в умовах невідкладної допомоги. Незважаючи на зростаючу доказову базу, перешкодами до використання даного пристрою є брак знань і впевненості клініцистів. Механізм роботи полягає у створенні позитивного тиску, після чого відбувається швидке перемикання на негативний тиск. Такі зміни потоку в дихальних шляхах імітують природний механізм кашлю, збільшуючи потік видиху. Після поступового переміщення слизу з нижніх дихальних шляхів до ротової порожнини, його слід відсмоктати через рот або носоглотку. Пристрій підключається за допомогою трубки діаметром 22 мм до ороназальної маски, мундштука або кріплення для катетера. Таким чином, даний метод можна використовувати у пацієнтів з або без штучної вентильації легень [13].

Тренування дихання є ще однією з основних програм у легеневій реабілітації, це тренування м'язів, що виконують функції дихання, шляхом застосування певного опору під час видиху та/або вдиху і регулювання частоти дихання. Тренування включає дихання зі стиснутими губами, дихання животом і часткове дихання. Дані методи збільшують силу та толерантність грудних і екстраторакальних м'язів, створюють більш ефективну модель дихання, тим самим полегшуючи симптоми, проте вплив на якість життя все ще суперечливий. Дихання з стиснутими губами передбачає вдих через ніс і подовжений (вдвічі довший) видих через стиснуті губи. Вправа зменшує кількість вдихів і підтримує дихальні шляхи відкритими довше. Як наслідок, більше повітря (кисню) проходить через легені, що дозволяє дитині бути фізично активнішою [14,15]. Сьогодні є спеціальні пристрої для тренування дихальних м'язів, які можна використовувати і вдома, проте доказовість їх продовжує вивчатися [16].

Легенева реабілітація є доказовим методом, і одним з основних компонентів реабілітації є терапевтичні вправи. У дітей після

4-ох років слід збільшувати активну участь у фізичній терапії. Багато пацієнтів через проблеми бронхо-легеневої системи уникають фізичних вправ, що ще більше ускладнює перебіг захворювання. Відомо, що під час фізичних навантажень потреба у вентиляції зростає, тому людина відчуває утруднене дихання різної інтенсивності. Легеневі захворювання самі по собі утруднюють газообмін і підвищують вентиляцію так званого «мертвого простору», а під час фізичних навантажень ці процеси підсилюються, що призводить до ще більшого зростання симптомів задишки. Як природна реакція, пацієнти уникають фізичних вправ, які є пусковим механізмом цих неприємних і лякаючих симптомів. Проте стратегія уникнення фізичних навантажень є програшною, оскільки забезпечує лише негайний комфорт, але є фатальною для дитячого організму в довгостроковій перспективі.

Уникнення фізичної активності може прискорювати запальний каскад у легенях, сприяючи зменшенню надходження кисню до скелетних м'язів, що, зі свого боку, веде до анаеробного метаболізму в них, накопичення молочної кислоти та швидкої втоми м'язів під час наступних навантажень. Крім того, від хронічної нестачі фізичної активності страждає серцево-судинна, нервова та імунна системи. На додаток до фізіологічних аспектів, уникнення фізичної активності має негативні наслідки з точки зору участі в соціальних взаєминах, сприяє розвитку проблем психічного здоров'я, соціальній ізоляції та самотності [17].

Найпоширенішими вправами на витривалість залишаються їзда на велосипеді та ходьба. Рекомендовано три-п'ять занять на тиждень по 20–60 хвилин, з інтенсивністю, що перевищує 60% від максимального пульсу (оптимально 75–80%), дозволяється наявність задишки від чотирьох до шести балів за шкалою Борга. Альтернативою стандартним заняттям на витривалість є інтервальне тренування – це форма тренування для всього тіла, де ті ж вправи, що й для тренування витривалості, але набагато коротші (від 30 с до 2 хв), які чергуються з періодами відпочинку або тренуванням меншої інтенсивності. Це дозволяє проводити більш комфортні тренування, одночасно зменшуючи задишку і втому [17,18].

Під час терапевтичних вправ, важливо правильно підібрати інтенсивність трену-



вань. Так, Американська кардіологічна асоціація наголошує, що для отримання максимальної користі від вправ надзвичайно важливий власний темп для кожного пацієнта. Згідно з даними асоціації, найбезпечніший і найефективніший темп вправ – це той, при якому швидкість серцебиття становить від 50% до 75% від максимального пульсу. Максимальна частота серцевих скорочень у здорових дітей становить близько 200 ударів на хвилину.

Значення діапазону цільової частоти серцевих скорочень (Target Heart Rate) часто розраховуються, щоб забезпечити підтримку інтенсивності вправ на бажаному рівні. Автоматичний калькулятор цільової частоти серцевих скорочень можна знайти, наприклад, за таким посиланням <https://www.heartonline.org.au/resources/calculators/target-heart-rate-calculator>.

Харчування теж є важливим компонентом реабілітації. Так, наприклад, вживання певних продуктів може сприяти прогресуванню симптомів астми та погіршувати її контроль. Ожиріння також є фактором ризику розвитку астми, до того ж воно посилює задишку, а високе споживання жиру підтримує запалення в дихальних шляхах. Дієта, багата на вітаміни С і Е, каротиноїди, флавоноїди та селен, забезпечує антиоксидантний захист, який зменшує окислювальний стрес та сприяє протизапальній дії. Слід пам'ятати і про вітамін D, який сприяє захисту від респіраторних інфекцій та має імуномодулюючу дію у дітей [18].

Елементом реабілітації є навчання, що направлені на відновлення повсякденного функціонування, максимально повної активності, участі та залучення до життєвих ситуацій. Так, наприклад, перед польотом на літаку слід пройти Тест на гіпоксичну хворобу або «придатність до польоту», який покаже, чи потрібен дитині додатковий кисень під час польоту. Сучасні літаки піднімаються на висоту більше 2000 м, де знижується парціальний тиск кисню. Фізіологічна компенсація гострої гіпоксемії у спокої виявляється легкою або помірною гіпервентиляцією і помірною тахікардією. Тому діти з бронхолегеневою патологією можуть мати ризик гіпоксемії на висоті, зокрема під час авіаперельоту [19].

До програм ЛР можна включати й інші засоби немедикаментозного впливу, зокрема інгаляції. Так, відомо, що інгаляції гіпертонічним розчином дітей із муковісцидозом сприяють покращенню функції зовнішнього

дихання та якості життя [20]. Використання інгаляцій сухим аерозолем кам'яної солі з визначеними параметрами концентрації та дисперсності (галоаерозольтерапії) приводить до покращення мукоциліарного кліренсу, клінічного стану хворих із респіраторною патологією та зростання показників функції зовнішнього дихання [21]. Автори зазначають, що галоаерозольтерапія є важливим союзником у боротьбі з астмою та її проявами [22].

Для оцінки ефективності ЛР у цілому та окремих її компонентів автори радять використовувати спеціальні тести різної складності. Так, спірометрія показана для визначення функції зовнішнього дихання, тест особливо широко використовується при захворюваннях дихальних шляхів, зокрема таких як астма, муковісцидоз та інтерстиціальні захворювання легень у дітей. Спірометрія допомагає виявити рестриктивні і обструктивні порушення. Для цього слід аналізувати такі показники, як форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$), пікова об'ємна швидкість видиху ($ПОШ_{вид}$), а також рівень обструкції за показниками максимальної об'ємної швидкості видиху у точках 25%, 50% та 75% петлі ФЖЕЛ ($МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$, $МОШ_{75}$). Спірометрію проводять на спеціальному обладнанні в умовах медичного закладу, може бути виконана у дітей з 5–6 років. Недоліками є необхідність активної взаємодії з пацієнтом та труднощі у виконанні маневру максимального та форсованого видиху. Слід пам'ятати, що хибно низькі вимірювання ФЖЕЛ можуть бути результатом слабких вольових зусиль [23,24].

Кардіореспіраторний навантажувальний тест (Cardiopulmonary Exercise Testing, CPET) виконується для оцінки переносимості фізичного навантаження і встановлення причини її зниження. Принцип дослідження полягає в оцінці параметрів систем кровообігу та дихання протягом виконання наростаючого фізичного навантаження (найчастіше використовують велоергометр або тредміл), аж до досягнення визначених для пацієнта лімітів або до виникнення симптомів. Під час дослідження монітуються: параметри вентиляції (за допомогою датчика пневмотахографа), парціальний тиск O_2 та CO_2 у видихуваному повітрі, сатурація кисню SpO_2 , артеріальний тиск, ЕКГ, іноді серцевий викид [25].

Можна також використовувати прості методи, яким є вимірювання окружності грудної



клітини в трьох різних положеннях: при максимальному видиху, максимальному вдиху і під час паузи, що дозволяє оцінити рухливості грудної клітки [26].

До загальних опитувальників, які можна застосовувати і легко інтерпретувати, належить EuroQoL-5D-5L. Він містить 5 показників (запитань) для оцінки стану здоров'я, що відображають мобільність (рухливість), здатність до самообслуговування, активність у повсякденному житті, наявність болю і/або дискомфорту та тривоги і/або депресії. Кожен із них має 5 рівнів (варіантів відповіді). Крім того, опитувальник включає візуальну аналогову шкалу, яка визначає єдиний кількісний показник стану здоров'я від 0 (найгірший стан здоров'я) до 100 (найкращий стан здоров'я, який можна собі уявити) [27]. Можна використовувати також опитувальник Short Form-12 (SF-12), проте обробка результатів є більш складною і повинна здійснюватися за встановленим алгоритмом.

Для визначення наявності і тяжкості симптомів депресії та тривоги існує Госпітальна шкала тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), яка є простою для застосування і обробки. Тест складається з 14 тверджень, які поділяються на дві шкали: «тривога» (непарні пункти – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) і «депресія» (парні пункти – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожному твердженню відповідають чотири варіанти відповіді, що кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 (відсутність) до 3 (максимальна вираженість) балів. Обробка результатів полягає в підрахунку сумарного показника за кожною шкалою, результат інтерпретують за таким алгоритмом: 0–7 – норма; 8–10 – субклінічно виражена тривога/депресія; 11 і вище – клінічно виражена тривога/депресія [28].

Для того, щоб оцінити втомлюваність, пов'язану з хворобою, існує Шкала оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale, FAS), що передбачає 10 запитань, які відображають фізичну і розумову втому, та п'ять варіантів відповідей, де 1 – ніколи, 2 – інколи (не частіше одного разу на місяць), 3 – регулярно (приблизно декілька разів на місяць), 4 – часто (приблизно щотижня), 5 – завжди (майже щоденно). Загальний бал коливається від 10 до 50. Оцінка FAS <22 вказує на відсутність втоми, бал ≥ 22 вказує на втому. Шкала доступна українською мовою за посиланням <https://www.wasog.org>.

Тест із шестихвилинною ходою (6-Minute Walk Test, 6MWT) оцінює функціональні можливості різних систем організму хворої дитини під час фізичної активності, зокрема дихальну, серцево-судинну та нервово-м'язову. Його суть полягає у визначенні відстані, яку пацієнт може пройти у зручному для нього темпі по рівній поверхні упродовж 6-ти хвилин, за стандартами США норма – це понад 550 метрів. Тест можна використовувати у дітей з 2-х років. Фахівець, що проводить дослідження, може кожні 30 секунд заохочувати словесно обстежуваного, щоб той йшов якомога швидше, але не біг. До та після тесту рекомендовано вимірювати частоту серцевих скорочень, рівень насичення киснем кров'яних судин або сатурацію (приладом Пульсоксиметр) та задишку за шкалою Борга (від 0 до 10 балів, де 0 – немає задишки, 10 – максимальна задишка), це дасть змогу використати тест для оцінки стану функціональних резервів організму дитини [29].

Для оцінки здатності дитини пройти певну відстань за певний час, що є важливим у повсякденному житті, зокрема в шкільних умовах, використовують тест 30-секундної ходи (ThirtySecond Walk Test). Під час дослідження дитина 30 секунд повинна ходити по прямій лінії, тест проводився для кожного пацієнта окремо. Більша відстань вказує на кращі функціональні можливості. Автори вказують, що середнім значенням для дітей від 5 до 13 років є відстань від 42,4 м до 49,7 м [30].

Є роботи, в яких рекомендують використовувати Тест на підйом по сходах за 10 кроків (Stair Climb Test, SCT). Дитині пропонують якнайшвидше піднятися сходами, не пропускаючи жодної сходинки, використовуючи одну ногу для кожного кроку, розвернутися і спускатися без зупинки, тривалість фіксується. Даний тест оцінює здатність дитини підніматися та спускатися по сходах а, отже, силу та функцію нижніх кінцівок, що є дуже важливим у повсякденній активності дитини [24,31].

У останні роки у світі набирає популярності реабілітація вдома з використанням телереабілітації, домашніх візитів фахівців і телефонних комунікацій. Автори вважають можливим, для оцінки ефективності плану реабілітації в дистанційному режимі, використовувати оцінку якості життя, пов'язану зі здоров'ям за алгоритмом HRQoL, шестихвилинний тест ходьби, трихвилинний степ-тест



тощо. З позиції самоконтролю реабілітація в домашніх умовах може мати вирішальне значення для досягнення максимального рівня повсякденної активності [26]. Є дослідження, що описують покращення показників функції зовнішнього дихання, а саме – ОФВ 1 і ФЖЕЛ, а також якості життя у дітей із муковісцидозом під впливом ЛГ у домашніх умовах [24,32].

Також є дослідження, що доводять ефективність використання відеоуроків у програмах ЛГ для дітей з астмою. Так, пацієнтам було рекомендовано переглянути відеопрограму для навчання терапевтичних вправ, які вони мали виконувати протягом трьох місяців, по 30 хв заняття, три заняття на тиждень. У кінці програми спостерігалось значне покращення самопочуття дитини, збільшився контроль астми та показники функції зовнішнього дихання, проте програма не вплинула на марке-

ри локального запалення дихальних шляхів [7,14,33].

Висновки

Діти з захворюваннями бронхо-легеневої системи потребують легеневої реабілітації на всіх етапах надання медичної допомоги. Основною метою є зменшення симптомів, покращення функції легень і якості життя загалом.

Легенева реабілітація – це комплексна програма, що включає тренування дихальних м'язів, загальні фізичні вправи, підтримку психічного здоров'я, правильне харчування і навчання дітей та їх батьків повноцінно жити з хворобою. Підбір виду тренувань, їх інтенсивності, а також інших компонентів реабілітаційної програми повинен бути індивідуальним, враховувати не лише наявну патологію, але й вік дитини.

REFERENCES

1. Di Cicco M, Tozzi MG, Ragazzo V, Peroni D, & Kantar A. (2021). Chronic respiratory diseases other than asthma in children: the COVID-19 tsunami. *Italian journal of pediatrics*.2021;47(1):220. DOI:10.1186/s13052-021-01155-9
2. De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, et al. Covid-19 in children: A brief overview after three months experience. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:9-14. DOI:10.1016/j.prrv.2020.05.006
3. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;297(1):E216-E222. DOI:10.1148/radiol.2020201629
4. Garcia-Pachon E, et al. Low prevalence of post-COVID-19 syndrome in patients with asthma. *Journal of Infection*. 2021;82(4):68–70. DOI:10.1016/j.jinf.2021.03.023
5. Ha EK, Kim JH, & Han MY. Long COVID in children and adolescents: prevalence, clinical manifestations, and management strategies. *Clinical and experimental pediatrics*. 2023;66(11):465–474. DOI:10.3345/cep.2023.00472
6. Audag N, Dubus JC, & Combret Y. La kinésithérapie respiratoire en pédiatrie [Respiratory physiotherapy in pediatric practice]. *Revue des maladies respiratoires*. 2022;39(6):547–560. DOI:10.1016/j.rmr.2022.05.001
7. Li W, Liu T, Yao M, et al. Effect of interesting respiratory rehabilitation training for the treatment of refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):561. DOI:10.1186/s12879-023-08513-4
8. Wilson LM, Saldanha IJ, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD007862. DOI:10.1002/14651858.CD007862.pub5
9. Wu P, Hu Y, Yan X. Progress in Research into the Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Children with Asthma - A Narrative Review. *J Asthma Allergy*. 2024 Aug 7;17:743-750. DOI:10.2147/JAA.S475367
10. Bathoorn E, Liesker J, Postma D, Koëter G, van Oosterhout AJ, Kerstjens HA. Safety of sputum induction during exacerbations of COPD. *Chest*. 2007;131(2):432-438. DOI:10.1378/chest.06-2216
11. Belli S, Prince I, Savio G, Paracchini E, Cattaneo D, Bianchi M, Masocco F, Bellanti MT and Balbi B (2021) Airway Clearance Techniques: The Right Choice for the Right Patient. *Front. Med*. 8:544826. DOI:10.3389/fmed.2021.544826
12. Leemans G, Belmans D, Van Holsbeke C, et al. The effectiveness of a mobile high-frequency chest wall oscillation (HFCWO) device for airway clearance. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):1984-1992. DOI:10.1002/ppul.24784
13. Chatwin M, Wakeman RH. Mechanical Insufflation-Exsufflation: Considerations for Improving Clinical Practice. *J Clin Med*. 2023;12(7):2626. DOI:10.3390/jcm12072626



14. Qian K, Xu H, Chen Z, Zheng Y. Advances in pulmonary rehabilitation for children with bronchial asthma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023 Aug 25;52(4):518-525. DOI:10.3724/zdxbyxb-2023-0081
15. Ramli MI, Hamzaid NA, Engkasan JP, Usman J. Respiratory muscle training: a bibliometric analysis of 60 years' multidisciplinary journey. *Biomed Eng Online*. 2023;22(1):50. Published 2023 May 22. DOI:10.1186/s12938-023-01103-0
16. Fernández-Lázaro D, Gallego-Gallego D, Corchete LA, Fernández Zoppino D, González-Bernal JJ, García Gómez B, & Mielgo-Ayuso J. Inspiratory Muscle Training Program Using the PowerBreath®: Does It Have Ergogenic Potential for Respiratory and/or Athletic Performance? A Systematic Review with Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13):6703. DOI:10.3390/ijerph18136703
17. Troosters T, Janssens W, Demeyer H, Rabinovich RA. Pulmonary rehabilitation and physical interventions. *Eur Respir Rev*. 2023;32(168):220222. DOI:10.1183/16000617.0222-2022
18. Gelbart M, Ziv-Baran T, Williams CA, Yarom Y, Dubnov-Raz G. Prediction of Maximal Heart Rate in Children and Adolescents. *Clin J Sport Med*. 2017 Mar; 27(2):139-144. DOI:10.1097/JSM.0000000000000315
19. Balfour-Lynn IM. Hypoxic Challenge Test for airflight in children with respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:62-64. DOI:10.1016/j.prrv.2016.05.002
20. Ullah SE, Zahoor MM, Gupta S, et al. Efficacy of hypertonic saline versus isotonic saline among children with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*. 2023;59:1-7. DOI:10.29390/cjrt-2022-046
21. Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: Mechanisms of Curative Effect and Place in the Respiratory Rehabilitation. *Balneo PRM Res J*. 2021;12(4):365-75. DOI:10.12680/balneo.2021.464
22. Crisan-Dabija R, Sandu IG, Popa IV, Scripcariu DV, Covic A, Burlacu A. Halotherapy-An Ancient Natural Ally in the Management of Asthma: A Comprehensive Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1604. DOI:10.3390/healthcare9111604
23. Ring AM, Carlens J, Bush A, et al. Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200019. Published 2020 Jul 21. DOI:10.1183/16000617.0019-2020
24. Kim DY, Mo YH, Kim KW, Hong SM, Park A, Jang BH, Lee SH, Lee JH, Yoon J, Yu J, Ko EJ. Feasibility of Home-Based Pulmonary Rehabilitation of Pediatric Patients with Chronic Respiratory Diseases. *Children (Basel)*. 2024 Apr 29;11(5):534. DOI:10.3390/children11050534
25. Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_1):S3-S11. DOI:10.1513/AnnalsATS.201612-997FR
26. Jacinto T, Smith E, Diciolla NS, van Herck M, Silva L, Granados Santiago M, et al. ERS International Congress 2023: highlights from the Allied Respiratory Professionals Assembly. *ERJ open research*. 2024;10(2):00889-2023. DOI:10.1183/23120541.00889-2023
27. Devlin N, Finch AP, Parkin D. Guidance to Users of EQ-5D-5L Value Sets. In: Devlin N, Roudijk B, Ludwig K, eds. *Value Sets for EQ-5D-5L: A Compendium, Comparative Review & User Guide*. Cham (CH): Springer; March 24, 2022.213-233
28. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77. DOI:10.1016/s0022-3999(01)00296-3
29. Matos Casano HA, Anjum F. Six-Minute Walk Test. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576420/>
30. Lieberstein M, Weingarten G, Vialu C, et al. Thirty-Second Walk Test: Expansion of Normative Data. *Pediatr Phys Ther*. 2018;30(1):18-25. DOI:10.1097/PEP.0000000000000464
31. Elbaskan B, Tunali N, Duzgun I, et al. Effects of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in young children with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr* 38, 2 (2012). DOI:10.1186/1824-7288-38-2
32. Junior MGDN, Xavier DM, Abreu RAL, et al. Home Based Rehabilitation in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: A Systematic Review with Meta-Analysis and Grade Recommendations. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2023;43(5):528-547. DOI:10.1080/01942638.2023.2169093
33. Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, Holland AE. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD013485. DOI:10.1002/14651858.CD013485.pub2



УДК 616.9-053.32-07

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).39-44](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).39-44)

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ І МІКРОФЛОРИ НОСОГЛОТКИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З АЛЕРГІЧНИМИ ХВОРОБАМИ В УМОВАХ ГУМАНІТАРНОЇ КРИЗИ

Ростока-Резнікова М. В.¹, Товт-Коршинська М. І.¹, Клечар К. В.²

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород;

²Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa, Poland

Резюме. *Вступ.* Діти з рекурентними респіраторними інфекціями і алергіями показують вищу схильність до бактеріальних ускладнень гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, що може бути пов'язано з особливостями мікрофлори носоглотки. Внутрішньо переміщені особи є однією з найбільш вразливих категорій дітей, однак перебіг ускладнених респіраторних інфекцій і мікрофлора носоглотки у таких дітей практично не вивчалися.

Мета дослідження. Вивчити особливості мікрофлори носоглотки у дітей шкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями і алергічними хворобами в умовах гуманітарної кризи.

Матеріали та методи. Обстежено 128 дітей 6–9 років із рекурентними респіраторними інфекціями з/без алергії в анамнезі (з них 62 – внутрішньо переміщені особи, що тимчасово проживають у гуртожитках) із проведенням опитування батьків, об'єктивного обстеження і загальноклінічних лабораторних методів дослідження. У подальшому дітям із ускладненим перебігом гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів і алергією було виконано мікробіологічне дослідження мікрофлори носоглотки. Проводився також аналіз первинної документації (епізоди в медичній інформаційній системі, амбулаторні картки) із встановленням особливостей перебігу рекурентних респіраторних інфекцій і алергій.

Результати досліджень. Серед обстежених дітей внутрішньо переміщених осіб порівняно з місцевими, виявлено достовірно вищу частоту гострих респіраторних захворювань, зокрема гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, тонзилітів і бронхітів, без суттєвої різниці частоти рекурентних респіраторних інфекцій. При цьому серед внутрішньо переміщених осіб простежувався важчий перебіг респіраторних інфекцій (достовірно частіше призначення антибіотиків, вища тривалість епізоду загалом і курсу антибактеріальної терапії зокрема, а також довший термін перебування в стаціонарі), без істотної різниці частоти госпіталізацій. Частота рекурентних респіраторних інфекцій достовірно не відрізнялася в групах внутрішньо переміщених і місцевих дітей. Алергії виявлено у 22% дітей із рекурентними респіраторними інфекціями і 12% дітей без рекурентних респіраторних інфекцій. Серед дітей із рекурентними респіраторними інфекціями і алергіями, порівняно з відсутністю алергії, частота гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, бактеріальних тонзилітів і бронхітів була достовірно вищою, а їх перебіг – важчим, із достовірно тривалішими епізодами інфекції, частішими госпіталізаціями та призначенням антибіотиків, а також довшими курсами антибактеріальної терапії та терміном перебування у стаціонарі. Бактеріологічне дослідження мікрофлори носоглотки у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями і алергією порівняно з відсутністю алергії показало ріст умовно-патогенної і патогенної мікрофлори у 76% і 45% випадків відповідно, в тому числі частота виявлення патогенних збудників і їх асоціацій складала 29% і 10% відповідно. У групі рекурентних респіраторних інфекцій і алергії висівалися такі патогенні збудники, як *Str. Pneumoniae* (30%, в асоціації з грибками роду *Candida* – 15%), *St. Aureus* і *Kl. Pneumoniae*, в той час як у групі без алергії частота висівання *Str. Pneumoniae* складала 10%, а росту *St. Aureus* і *Kl. Pneumoniae* та поєднання різних збудників не спостерігалось.

Висновки. 1. Серед обстежених дітей внутрішньо переміщених осіб, порівняно з місцевими, простежувалися достовірно вища частота і важчий перебіг гострих респіраторних інфекцій і їх ускладнень (тонзиліт, бронхіт), без суттєвої різниці в поширеності рекурентних респіраторних інфекцій.

2. Алергічні захворювання виявлялися майже вдвічі частіше серед дітей із рекурентними респіраторними інфекціями (22%) порівняно з дітьми, котрі не хворіють на рекурентні респіраторні інфекції (12%). Серед дітей із рекурентними респіраторними інфекціями і алергією порівняно з групою без алергії виявлено достовірно вищу частоту бактеріального тонзиліту, а також частіші госпіталізації, призначення антибіотиків і довший термін перебування в стаціонарі та тривалість епізоду хвороби загалом.



3. У групі рекурентних респіраторних інфекції у поєднанні з алергією порівняно з групою без алергії виявлено майже вдвічі вищу частоту росту патогенної і/або умовно-патогенної мікрофлори, із висіванням *St. Aureus*, *Kl. Pneumoniae*, а також поєднанням двох збудників, чого не спостерігалось серед дітей групи рекурентних респіраторних інфекцій без алергії.

Ключові слова: діти, рекурентні респіраторні інфекції, алергія, мікрофлора носоглотки.

Features of recurrent respiratory infections course and nasopharyngeal microflora at schoolchildren with allergies in the conditions of a humanitarian crisis

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

Abstract. Introduction. Children with recurrent respiratory infections and allergies show a higher susceptibility to bacterial complications of acute upper respiratory tract infections, what can be related to the nasopharyngeal microflora features. Internally displaced persons are potentially one of the most vulnerable categories of children, however, the course of complicated respiratory infections and nasopharyngeal microflora in such children remain under investigated.

Objective. Nasopharyngeal microflora features in schoolchildren with recurrent respiratory infections and allergic diseases investigation in the conditions of a humanitarian crisis.

Materials and methods. 128 children aged 6–9 years with recurrent respiratory infections with/without a history of allergies were examined (62 of them are internally displaced persons temporarily living in dormitories) with a survey of parents, objective examination and general clinical laboratory research methods. Subsequently, microbiological examination of the microflora of the nasopharynx was performed in children with a complicated course of acute respiratory infections of the upper respiratory tract and allergies. An analysis of the primary documentation (episodes in the medical information system, outpatient cards) was also carried out with the establishment of features of the course of recurrent respiratory infections and allergies.

Results. Among the examined children of internally displaced persons vs local ones, we revealed a significantly higher frequency of acute respiratory diseases, such as acute upper respiratory infections, tonsillitis and bronchitis, without relevant difference in recurrent respiratory infections frequency. The same time, a more severe course of respiratory infections was noted among internally displaced persons with significantly higher frequency of antibiotics prescription, duration of the respiratory infection episode and course of antibacterial therapy, as well as a longer hospitalization term, without a significant difference in the frequency of hospitalizations. The prevalence of recurrent respiratory infections wasn't significantly different in the groups of internally displaced vs local children. Allergies were noted in 22% of children with recurrent respiratory infections and 12% of children without recurrent respiratory infections. Among children with recurrent respiratory infections and allergies vs without allergies, the frequency of acute upper respiratory tract infections, bacterial tonsillitis, and bronchitis was significantly higher and their course was more severe, with significantly longer episodes of infection, more frequent hospitalizations and antibiotic prescriptions, and longer courses antibacterial therapy as well as duration of hospitalization. Nasopharyngeal microflora of children with recurrent respiratory infections and allergies compared to the absence of allergies showed the growth of opportunistic and pathogenic microflora in 76% and 45% of cases, respectively, including the frequency of detection of pathogenic pathogens and their associations in 29% and 10%, respectively. In the group of recurrent respiratory infections and allergies, pathogens such as *Str. Pneumoniae* (30%, in association with *Candida* fungi – 15%), *St. Aureus* and *Kl. Pneumoniae* had been revealed, while in the group without allergy the frequency of *Str. Pneumoniae* detection was 10%, and *St. Aureus* and *Kl. Pneumoniae* as well as a combination of different pathogens were not observed.

Conclusions. 1. In children of internally displaced persons vs local ones, a significantly higher frequency and more severe course of acute respiratory infections and their complications (tonsillitis, bronchitis) had been revealed, without a significant difference in recurrent respiratory infections prevalence.

2. Prevalence of allergic diseases was almost two-fold higher among children with recurrent respiratory infections (22%) vs without recurrent respiratory infections (12%). In children with recurrent respiratory infections and allergies vs group without allergies, we revealed a significantly higher frequency of bacterial tonsillitis as well as more frequent hospitalizations, antibiotics prescription and a longer hospitalization term with higher duration of respiratory disease episode in general.

3. In the group of recurrent respiratory infections with allergy vs without allergy, an almost two-fold higher frequency of pathogenic and/or opportunistic microflora growth had been found, with *St. Aureus*, *Cl. Pneumoniae*, as well as a combination of two pathogens detection, that wasn't observed among children with recurrent respiratory infections without allergies.

Key words: children, recurrent respiratory infections, allergy, nasopharyngeal microflora.



Вступ

За останні роки серед дітей спостерігається зростання поширеності рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ), частота яких може досягати 25%, а також алергічних захворювань (АЗ), причому атопія вважається додатковим тягарем і фактором ризику РРІ як основа дисфункції імунної системи і джерело персистуючого запального процесу, що сприяє вищій схильності до бактеріальних ускладнень гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) [1,2].

Діти з РРІ та АЗ характеризуються порушенням протизапальної відповіді організму з недостатнім виділенням протизапальних цитокінів, що створює передумови для обтяження перебігу ГРВІ і може призводити до частішого застосування нестероїдних протизапальних засобів або навіть антибіотиків, у свою чергу сприяючи підвищенню алергізації організму дитини. Разом із тим, часте застосування антибіотиків порушує баланс мікрофлори, зокрема слизових оболонок дихальних шляхів, сприяючи контамінації патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами [3,4].

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 (ВПО), включаючи дітей. Дослідження останніх років, проведені в притулках для переміщених осіб США та Європі, вказують на зростання частоти РРІ та їх ускладнень, зокрема пневмоній у дітей [5,6].

Згідно з деякими літературними даними, атопія у дітей із РРІ асоціювалася з удвічі вищою частотою пневмококової інфекції порівняно із загальною популяцією, а також зниженням базового рівня антипневмококових антитіл та іншими порушеннями запальної відповіді на інфекцію [1,7]. Разом з тим, особливості мікрофлори дихальних шляхів у дітей внутрішньо переміщених осіб (ВПО) із РРІ та АЗ, зокрема в Україні, практично не вивчалися.

Мета дослідження

Вивчити особливості мікрофлори носоглотки у дітей шкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями і алергічними хворобами в умовах гуманітарної кризи.

Матеріали та методи

Обстежено 128 дітей 6–9 років (із них 62 – внутрішньо переміщені особи, котрі тимчасово

проживають у гуртожитках) на базі клініки «Інтерфемілі» м. Ужгород протягом року.

Обстежені діти були розділені на дві групи: групу 1 склали ВПО (62 дітей, 30 хлопчиків і 32 дівчаток, середній вік $8,05 \pm 1,57$ року), групу 2 – місцеві (56 дітей – 24 хлопчики, 32 дівчаток, середній вік $7,89 \pm 1,62$ року). Групи були зіставні за віком і статтю, а також умовами проживання. Обстеження проводилося за умов повного клінічного благополуччя впродовж останнього місяця.

Проводилося опитування батьків, об'єктивне обстеження дітей і загальноклінічні лабораторні методи дослідження. У подальшому дітям із ускладненим перебігом гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів і алергією було виконано бактеріологічне дослідження мікрофлори зіву за стандартною методикою на базі лабораторії CSD Lab. Проводився також аналіз первинної документації (епізоди в медичній інформаційній системі, амбулаторні картки) із встановленням особливостей перебігу рекурентних респіраторних інфекцій і алергій. 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-Уїлкі, критерій Стьюдента, розрахунок середньої величини M і похибки m , а також відносних показників.

Результати досліджень

Виявлено достовірне переважання респіраторних інфекцій у групі ВПО порівняно із місцевими, що свідчить про вищу сприйнятливність цих дітей до збудників інфекцій дихальних шляхів. Так, загальна частота гострих респіраторних інфекцій складала $8,45 \pm 0,5$ разу/рік серед ВПО проти $7,32 \pm 0,25$ у групі місцевих ($p < 0,05$), частота ГРВІ – $7,14 \pm 0,36$ разу/рік і $6,25 \pm 0,13$ разу/рік відповідно ($p < 0,05$).

Оцінка ускладнень ГРВІ у групі ВПО порівняно з місцевими показала істотно вищу частоту тонзилітів ($2,8 \pm 0,32$ разу/рік проти $1,63 \pm 0,31$ разу/рік, $p < 0,05$) і бронхітів ($2,95 \pm 0,14$ разу/рік проти $2,21 \pm 0,3$ разу/рік,



$p < 0,05$), підкреслюючи вищу сприйнятливість до бактеріальних інфекцій серед ВПО.

Під час оцінки важкості перебігу зазначених респіраторних інфекцій у порівнюваних групах, серед ВПО порівняно з місцевими дітьми виявлено достовірно вищі середню тривалість епізоду респіраторної інфекції ($19,22 \pm 0,43$ дня/рік і $13,51 \pm 0,38$ дня/рік відповідно, $p < 0,05$), частоти призначення антибактеріальної терапії ($2,31 \pm 0,18$ разу/рік і $1,85 \pm 0,23$ разу/рік відповідно, $p < 0,05$) і тривалості її курсу ($18,72 \pm 0,26$ дня/рік і $14,28 \pm 0,55$ дня/рік відповідно, $p < 0,05$) та термін перебування в лікарні ($10,67 \pm 0,54$ дня/рік і $8,42 \pm 0,26$ дня/рік відповідно, $p < 0,05$), вказуючи на обтяження перебігу респіраторних інфекцій серед дітей ВПО шкільного віку, без суттєвої різниці частоти госпіталізацій серед ВПО порівняно з групою місцевих.

Оцінка частоти РРІ не виявила достовірної різниці їх поширеності серед ВПО порівняно з місцевими дітьми шкільного віку, які виявлялися у 39 (63%) дітей групи ВПО і 37 (66%) місцевих дітей ($p > 0,05$). Оцінка наявності су-

путньої патології показала, що серед дітей, які хворіли на РРІ, супутні хвороби спостерігалися в 1,5 разу частіше порівняно з підгрупою без РРІ (58% проти 30% відповідно групі ВПО, $p > 0,05$ та 55% проти 32% відповідно серед місцевих, $p > 0,05$), і їх частота складала понад 50%, незалежно від фактора ВПО. Оскільки суттєвих відмінностей у частоті РРІ серед місцевих дітей порівняно з ВПО нами не виявлено, для подальшого дослідження ці групи було об'єднано.

АЗ виявлено у 22% дітей із РРІ та 12% – серед дітей без РРІ. При цьому аналіз частоти різних респіраторних інфекцій серед дітей із РРІ та АЗ (табл. 1) показав достовірне переважання ГРВІ, бронхітів і тонзилітів, що може вказувати на вищу сприйнятливість до бактеріальних інфекцій дихальних шляхів за наявності супутніх АЗ. Вища схильність до бактеріальних інфекцій у дітей із АЗ узгоджується з даними літератури про активне хронічне запалення мінімальної інтенсивності у дітей за умов алергії, що знижує як системну імунну відповідь на інфекцію, так і місцевий імунітет слизових оболонок [2].

Таблиця 1

Поширеність і особливості перебігу інфекцій дихальних шляхів серед обстежених дітей із рекурентними респіраторними інфекціями з/без алергії ($M \pm m$), разів/рік

Хвороба/ознака, частота (разів/рік)	Наявність алергії	
	Алергія	Без алергії
ГРВІ	$9,06 \pm 0,61^{*+}$	$7,48 \pm 0,22^{+}$
Бронхіт	$3,68 \pm 0,75^{*}$	$2,14 \pm 0,2^{+}$
Бактеріальний тонзиліт	$3,6 \pm 0,25^{*}$	$1,21 \pm 0,11$
Пневмонія	$1,22 \pm 0,1$	$1,13 \pm 0,28$
Синусит	$1,38 \pm 0,23$	$1,45 \pm 0,16$
Середня тривалість епізоду респіраторної інфекції, днів	$18,34 \pm 0,32^{*}$	$14,22 \pm 0,46$
Частота госпіталізацій, разів/рік	$1,67 \pm 0,25^{*}$	$0,84 \pm 0,17$
Тривалість госпіталізації, днів/рік	$10,48 \pm 0,24^{*}$	$7,79 \pm 0,63$
Призначення антибактеріальної терапії, курсів/рік	$3,97 \pm 0,13^{*}$	$2,63 \pm 0,52$
Тривалість антибактеріальної терапії, днів/рік	$14,43 \pm 0,55$	$13,86 \pm 0,75$

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групою без алергії; ГРВІ – гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів.

У групі дітей із РРІ та алергією порівняно з групою РРІ без алергії звертає на себе увагу достовірно вища частота бактеріальних тонзилітів, а також істотно вищі тривалість епізоду інфекції дихальних шляхів та частото-

та госпіталізацій і призначення антибактеріальної терапії, очевидно вказуючи на вищу сприйнятливість до бактеріальних інфекцій і підкреслюючи важливість дослідження мікрофлори носоглотки.

Мікробіологічне дослідження мазка із зіву дітей із РРІ в поєднанні з АЗ (рис. 1) показало ріст умовно-патогенної і патогенної мікрофлори у 75% випадків. При цьому серед 20% дітей

цієї групи виявлено асоціацію *Str. Pneumoniae* і грибки роду *Candida*. Патогенна мікрофлора (*Str. Pneumoniae*, *Kl. Pneumoniae*, *Staph. Aureus*) була в 14% обстежених дітей із РРІ та АЗ.

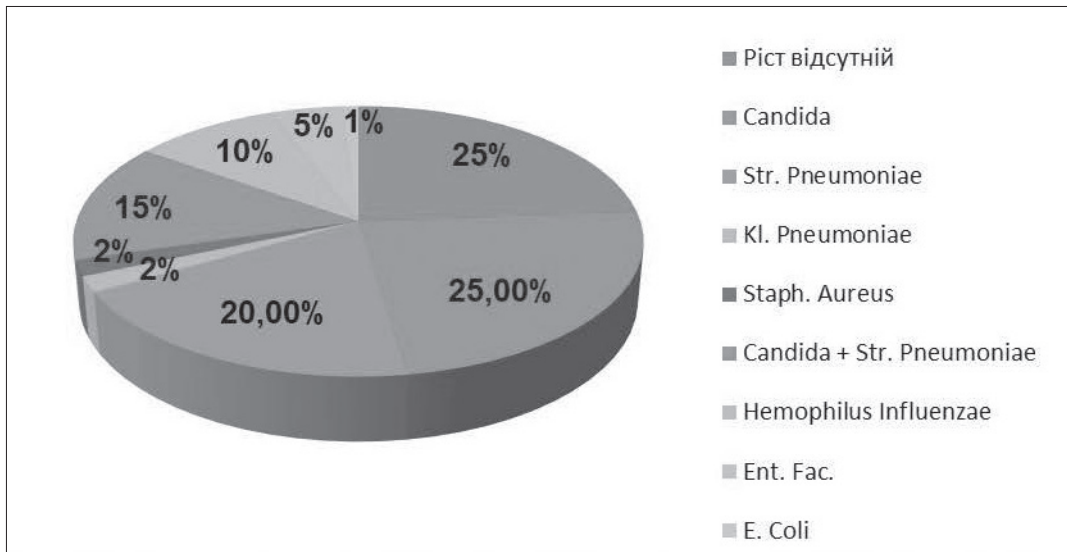


Рис. 1. Результати мікробіологічного дослідження мазка із зіву у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями і алергією.

Під час мікробіологічного дослідження мазка із зіву в групі дітей із РРІ без алергії (рис. 2) росту умовно-патогенної і патогенної мікрофлори не виявлено серед більшості обстежених пацієнтів (55%). Водно-

час у мазках домінувала умовно-патогенна мікрофлора, в той час як росту *St. Aureus*, *Kl. Pneumoniae*, а також поєднання різних збудників у цій групі нами не виявлено.

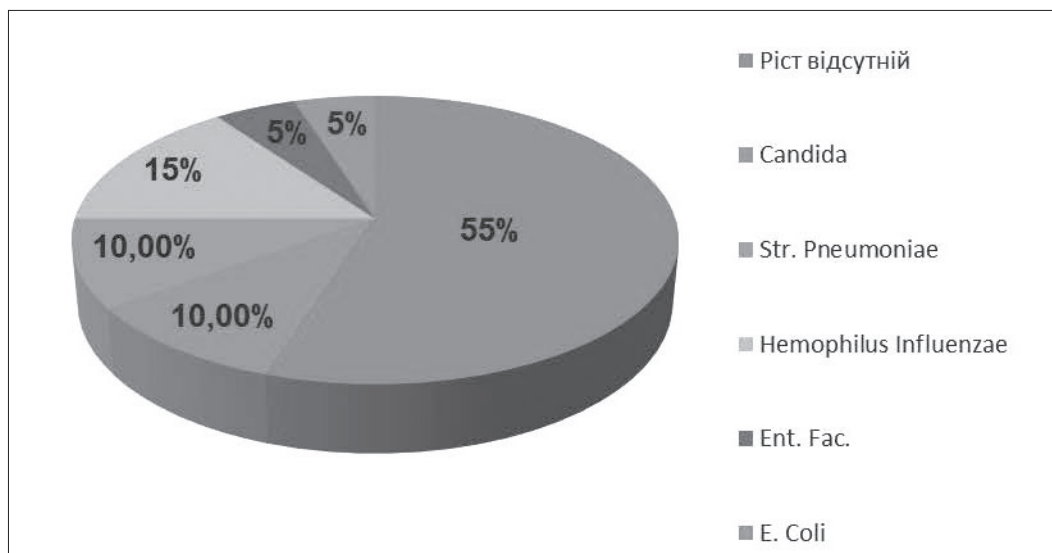


Рис. 2. Результати мікробіологічного дослідження мазка із зіву у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями без алергії.

Висновки

1. Серед обстежених дітей внутрішньо переміщених осіб, порівняно з місцевими, виявлено достовірно вищу частоту гострих респіраторних інфекцій і їх ускладнень (тонзиліт, бронхіт), що характеризувалися важчим перебігом (вищі

середня тривалість епізоду, частота і тривалість антибіотикотерапії, термін перебування в стаціонарі), без суттєвої різниці в поширеності рекурентних респіраторних інфекцій.

2. Алергічні захворювання виявлялися майже вдвічі частіше серед дітей із реку-



рентними респіраторними інфекціями (22%) порівняно з дітьми, котрі не хворіють на рекурентні респіраторні інфекції (12%). Серед дітей із рекурентними респіраторними інфекціями і алергією порівняно з групою без алергії виявлено достовірно вищу частоту бактеріального тонзиліту, а також частіші госпіталізації, призначення антибіотиків і довший термін перебування в стаціонарі та тривалість епізоду хвороби загалом.

3. У групі рекурентних респіраторних інфекцій у поєднанні з алергією порівняно з групою без алергії виявлено майже вдвічі вищу частоту росту патогенної і/або умовно-патогенної мікрофлори, із висіванням *St. Aureus*, *Kl. Pneumoniae*, а також поєднанням двох збудників, чого не спостерігалось серед дітей групи рекурентних респіраторних інфекцій без алергії.

REFERENCES

1. Fabio Cardinale, Federico Zuccarino, Cristina Serio, Francesca Bizzoco, Lucia Grazia et al. Recurrent respiratory infections in children: New perspectives, *Global Pediatrics*, Volume 8, 2024, 100105, ISSN 2667-0097, <https://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100105>.
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 Yuan XH, Li YM, Shen YY, Yang J, Jin Y.
3. Zicari AM, De Castro G, Brindisi G, Papale M, Marinelli G, Licari A, Ciprandi G. Respiratory infections in allergic children: the preventive role of a multicomponent nutraceutical. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020072. doi: 10.23750/abm.v91i3.10550.
4. Kansen, Hannah M, Lebbink, Melanie A, Mul, Joeri et al. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology*. 2020 Nov 55 (11): 3168-3179. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.25042>
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. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L et al. Prevention of recurrent respiratory infections : Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021 Oct 25;47(1):211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0.

Отримано 16.09.2024 р.

УДК 616.314.9 – 089.28

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).45-47](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).45-47)

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СТАНДАРТНИХ КОРОНОК ІЗ НЕРЖАВІЮЧОЇ СТАЛІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕФЕКТІВ ТВЕРДИХ ТКАНИН КОРОНКОВОЇ ЧАСТИНИ ТИМЧАСОВИХ ЗУБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Локота Є. Ю., Локота Ю. Є., Кайла М. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет, кафедра ортопедичної стоматології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. У сучасному світі є актуальною проблема ранніх ушкоджень твердих тканин тимчасових зубів, що призводить до необхідності ортопедичного лікування для попередження розвитку наступних ускладнень.

Мета дослідження – проаналізувати показання до можливого ортопедичного лікування карієсу тимчасових зубів та оцінити переваги використання незнімних конструкцій із нержавіючої сталі у дітей.

Матеріали та методи. Проаналізувати показання до можливого ортопедичного лікування карієсу тимчасових зубів та оцінити переваги використання незнімних конструкцій із нержавіючої сталі у дітей.

Результати досліджень. Проаналізовано, що коронки з нержавіючої сталі є одними з найуспішніших методів ортопедичного лікування дефектів коронок тимчасових зубів. Ці коронки не потребують заміни при використанні для заміщення великих дефектів коронкової частини зуба. Ретроспективні дослідження показали, що застосування коронок з нержавіючої сталі для зубів після пульпотомії дає кращі результати ніж застосування амальгами або композитів. Застосування коронки з нержавіючої сталі у поєднанні із хорошою гігієною порожнини рота не має шкідливого впливу на слизову оболонку та тканину міжальвеолярної перегородки. Попри хороші клінічні результати, коронки з нержавіючої сталі не відповідають високим естетичним вимогам.

Висновки. При значній втраті твердих тканин тимчасових зубів у дитячому віці, показаним є ортопедичне лікування. Серед його методів одним із найуспішніших є застосування коронок із нержавіючої сталі. Ці коронки забезпечують хороше функціональне відновлення та показують добрі результати при ретроспективних дослідженнях. Недоліком коронок є невідповідність високим естетичним вимогам.

Ключові слова: незнімні ортопедичні конструкції, коронки із нержавіючої сталі, дефекти твердих тканин коронок тимчасових зубів

Effectiveness of using the standard stainless steel crowns for the treatment of hard tissue defects of primary teeth (literature review)

Lokota Yu.E., Lokota E.Yu., Kayla M.I.

Abstract. *Introduction.* In today's world, the problem of early damage to the hard tissues of temporary teeth is relevant, which leads to the need for orthopedic treatment to prevent the development of further complications.

The purpose of the study – to analyze the indications for possible orthopedic treatment of caries of temporary teeth and evaluate the benefits of using fixed stainless steel structures in children.

Materials and methods: to analyze the indications for possible orthopedic treatment of caries of temporary teeth and evaluate the benefits of using non-removable stainless steel structures in children.

Research results. It is analyzed that stainless steel crowns are one of the most successful methods of orthopedic treatment of defects of crowns of temporary teeth. These crowns do not need to be replaced when used to replace large defects in the crown of the tooth. Retrospective studies have shown that the use of stainless steel crowns for teeth after pulpotomy gives better results than the use of amalgams or composites. The use of a stainless steel crown in combination with good oral hygiene does not have a detrimental effect on the mucous membrane and the tissue of the interalveolar septum. Despite good clinical results, stainless steel crowns do not meet high aesthetic requirements.



Conclusions. With significant loss of hard tissues of temporary teeth in childhood, orthopedic treatment is indicated. Among his methods, one of the most successful is the use of stainless steel crowns. These crowns provide good functional recovery and show good results in retrospective studies. The disadvantage of crowns is non-compliance with high aesthetic requirements.

Key words: fixed orthopedic structures, stainless steel crowns, hard tissue defects of primary teeth crowns.

Вступ

У сучасному світі питання ураження зубів каріозним процесом залишається одним із найактуальніших. Ураження тимчасових зубів спостерігається починаючи з віку 1–1,5 року. При цьому поширеність карієсу серед дітей різних вікових періодів неоднакова [1].

Особливості будови твердих тканин тимчасових зубів, стану організму дитини, стадія формування кореня зуба та інші фактори впливають на перебіг каріозного процесу в молочних зубах. Як наслідок, характерним є гострий і найгостріший перебіг карієсу, що викликають значну втрату об'єму твердих тканин у тимчасових зубах [2].

Карієс і його ускладнення – одна з основних причин ранньої втрати тимчасових зубів – 45,88% [3]. Особливу увагу приділяється втраті перших молочних молярів, оскільки їх відсутність може бути причиною розвитку неправильного прикусу й подальшого розвитку зубощелепних деформацій [4,5]. Важливість збереження анатомічної цілісності молочних зубів обумовлена їх впливом на оптимальний розвиток зубощелепного апарату в дитячому віці. Є різні методи лікування карієсу тимчасових зубів, серед яких – ортопедичне лікування.

Мета дослідження

Проаналізувати показання до можливого ортопедичного лікування карієсу тимчасових зубів й оцінити переваги використання незнімних конструкцій з нержавіючої сталі у дітей.

Матеріали та методи

У ході дослідження було проаналізовано вітчизняні й іноземні публікації стосовно даної тематики.

Результати досліджень

На основі результатів проведених досліджень [5] встановлено, що повне руйнування коронкової частини тимчасових зубів спостерігається вже у віці від 2-х років. А найбільша кількість передчасно видалених зубів припадає на дитяче населення віком 5–6 років.

Хромонікелева сталь є сплавом блискучого білого кольору. До її складу входять 18% хрому, 9% нікелю, до 1% титану, 0,1–0,2% вуг-

лецю, 0,2–0,3% кремнію, 0,4–0,5% марганцю і до 71% заліза.

Показами для застосування стандартних коронок із нержавіючої сталі є [7]:

- руйнуванні поверхні коронки тимчасового зуба більше ніж на 2/3;
- повне руйнування зуба карієсом (при висоті над ясеневим краєм не менше 2 мм);
- відколи коронки;
- реставрація після проведення пульпотомії або пульпектомії;
- відновлення коронкою зубів при некаріозних ураженнях (гіпоплазія, недосконалий амелогенез та ін.);
- реставрація у дітей із високим ризиком розвитку каріозного процесу;
- бруксизм.

Серед протипоказів до їх застосування виділяють:

1. Індивідуальна гіперчутливість у пацієнта на компоненти нержавіючої сталі (кобальт, хром, нікель, залізо).

2. Резорбція кореня зуба більш ніж на половину довжини.

3. Перелом у ділянці біфуркації коренів молярів.

4. Недостатня опора для фіксації пломбувального матеріалу: висота клінічної коронки <2 мм, виражене зниження висоти прикусу.

5. Негативне ставлення батьків пацієнта до цього виду лікування.

Коронки з нержавіючої сталі є одними з найуспішніших методів ортопедичного лікування дефектів коронок тимчасових зубів. За результатами досліджень, термін функціонування таких коронок близький до терміну функціонування тимчасових зубів. Ці коронки не потребують заміни при використанні для заміщення великих дефектів коронкової частини зуба. Ретроспективні дослідження показали, що застосування коронок із нержавіючої сталі для зубів після пульпотомії дає кращі результати ніж застосування амальгами або композитів [6].

Стандартні коронки з нержавіючої сталі мають забезпечення виконання таких функцій [7]:



- відновлювати анатомічну будову і функціонування;
- запобігати перелому неушкоджених стінок;
- герметично закривати дефект коронки зуба і попереджати розвиток вторинного карієсу;
- ремінералізація тканин під коронкою за рахунок застосування цементу, що виділяє фториди.

За даними досліджень [8], застосування коронки з нержавіючої сталі у поєднанні із хорошою гігієною порожнини рота не має шкідливого впливу на слизову оболонку та тканину міжальвеолярної перегородки. При правильному встановленні явища запалення та резорбції при рентгенологічному дослідженні були відсутні.

Попри добрі клінічні результати, коронки з нержавіючої сталі не відповідають високим естетичним вимогам. При їх застосуванні одним із важливих факторів є врахування ставлення батьків і дитини до металевої конструкції в ротовій порожнині дитини. За результатами опи-

тування дітей та їх батьків щодо їх ставлення до металевих конструкцій було встановлено, що більшість дітей (61,81%) були задоволені виглядом їх коронок. Однак майже половині дітей не подобалось отримувати питання щодо їх коронок. Меншість батьків були задоволені виглядом коронок їх дітей (27,3%), але більшість вказували на те, що їх дитина нормально сприймає вигляд коронки (74,85%) [9]. Тому питання встановлення такої конструкції має також враховувати думку пацієнтів та їх батьків.

Висновки

У ході проведеного аналізу наукової літератури встановлено, що коронки з нержавіючої сталі є одним із найуспішніших методів ортопедичного лікування дефектів коронок тимчасових зубів. Встановленні переваги використання коронок із нержавіючої сталі, а саме: ефективність використання після проведення пульпотомії, відсутність шкідливого впливу на слизову оболонку порожнини рота та тканину міжальвеолярної перегородки.

REFERENCES

1. Khomenko LA. Terapevtychna stomatolohiia dytiachoho viku [Therapeutic dentistry for children]. Kyiv: «Knyha plus». [Kyiv: «Book Plus»]; 2001. 523 p.
2. Voznyuk VP. Diahnostyka ta ortopedychni metody likuvannia defektiv koronkovoї chasty ny zubiv u ditei [Diagnosis and orthopedic methods of treatment of defects of the crown of the teeth in children]. Dysertatsiia: 14.01.22 - Dissertation: 14.01.22. Kyiv: Natsionalnyi medychnyi universytet im. O.O. Bohomoltsia - Bogomolets National Medical University; 2006.
3. Karnkovsky AY, Pynda MY, Karnkovska GB. Prychyny defektiv zubiv i zubnykh riadiv u ditei riznogo viku [Causes of defects of teeth and dentition in children of different ages]. Klinichna stomatolohiia. [Clinical dentistry]. 2011;(1-2):84–88.
4. Flis PS, Voznyuk VP, Petrus VV. Vybir optymalnykh metodiv profilaktyky ta likuvannia tymchasovykh moliariv pry znachnomu ruinovanni koronkovoї chasty ny zubiv za dopomohoiu indyvidualnykh tonkostinnykh shtampovanykh koronok. [Selection of optimal methods of prevention and treatment of temporary molars with significant destruction of the crown of the teeth with the help of individual thin-walled stamped crowns]. Naukovyi visnyk Natsionalnoho Medychnoho Universytetu imeni O.O. Bohomoltsia. [Scientific Bulletin of the National Medical University named after O.O. Bogomolets]. 2010;(4):179–181.
5. Duggal MS, Cuzon MEJ, Fayle SA, Toumba KJ, Robertson AJ. Restorative Techniques in Paediatric Dentistry: An Illustrated Guide to the Restoration of Extensive Carious Primary Teeth. 2nd ed. London: CRC Press; 2002. 152 p.
6. Kaskova LF, Amosova LI, Soloshenko YI, Khmil OV, Berezhna OE. Vykrystannia standartnykh koronok pry likuvanni tymchasovykh zubiv u ditei (ohliad problemy). [The Use Of Standard Crowns In The Treatment Of Temporary Teeth In Children (Overview Of The Problem)]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. [Bulletin of problems of biology and medicine]. 2016;(3-2):108–111.
7. Sharaf AA, Farsi NM. A clinical and radiographic evaluation of stainless steel crowns for primary molars. Journal of Dentistry. 2004;32(1):27–33.
8. Akhlaghi N, Hajiahmadi M, Golbidi M. Attitudes of Parents and Children toward Primary Molars Restoration with Stainless Steel Crown. Contemporary clinical dentistry. 2017;8(3):421–426.
9. Seale NS. The use of stainless steel crowns. Pediatric dentistry. 2002;24(5):501–505. PMID: 12412965.



УДК 616.21/24-085.001.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).48-55](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).48-55)

РОЛЬ ВІТАМІНІВ І МІНЕРАЛІВ У РОЗВИТКУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Горленко О. М., Березовська О. М.

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

Резюме. Вступ. Рекурентні респіраторні захворювання є досить поширеними в дитячому віці. Вони негативно впливають на стан здоров'я і благополуччя дітей та створюють соціально-економічний тягар.

Мета дослідження. Обстежити та проаналізувати стан вітамінно-мінерального гомеостазу в дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями.

Матеріали та методи. Обстежено 62 дітей віком $7,48 \pm 0,68$ року (вага – $28,41 \pm 6,65$ кг; зріст – $131,42 \pm 8,22$ см) молодшого шкільного віку з діагнозом рекурентні респіраторні захворювання порівняно із даними здорових дітей контрольної групи ($n=26$), ідентичних за віком та антропометричними даними. Дослідження включало клінічне обстеження дітей, визначення рівня вітамінів і мінералів сироватки крові.

Результати досліджень. Рекурентні респіраторні захворювання супроводжуються порушенням роботи імунної системи та дефіцитом мікроелементів та вітамінів. Було виявлено зниження рівня вітамінів за межі референції: вітаміну D в 1,4 разу нижче даних контрольної групи ($26,82 \pm 2,90$ нг/мл порівняно з даними контрольної групи $36,05 \pm 2,58$ нг/мл, $p < 0,01$), вітаміну С в 1,9 разу нижче даних контрольної групи ($4,78 \pm 2,41$ мг/л проти $9,17 \pm 2,63$ мг/л, $p < 0,01$), та ціанокобаламіну в 1,9 разу нижче щодо даних контрольної групи ($206,39 \pm 24,91$ пг/мл проти $385,57 \pm 54,26$ пг/мл, $p < 0,01$). Стосовно мікроелементів, нижче межі референтних величин спостерігалися рівні кальцію: загального ($2,14 \pm 0,04$ ммоль/л порівняно з даними контрольної групи $2,53 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,01$), та іонізованого ($1,15 \pm 0,01$ ммоль/л проти $1,26 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,01$). На нижній межі референції спостерігалися достовірні відмінності рівнів цинку (в 1,6 разу нижче даних контрольної групи, відповідно $47,27 \pm 3,46$ мкг/дл проти $75,35 \pm 18,05$ мкг/дл, $p < 0,01$), міді (в 1,4 разу нижче даних контрольної групи, відповідно $11,05 \pm 1,53$ мкмоль/л проти $15,89 \pm 1,32$ мкмоль/л, $p < 0,01$) та недостовірні – магнію ($p < 0,12$), натрію ($p < 0,62$).

Висновки. Проаналізувавши стан вітамінно-мінерального гомеостазу у дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями, було виявлено зниження рівня деяких вітамінів (D, С, В12) та мікроелементів (Са) нижче межі референції, а також порівняно з контрольною групою. Рівень фолієвої кислоти, цинку та міді знаходилися на нижній межі референції, і також були нижчими порівняно з контрольною групою. Це дає привід говорити про те, що діти з рекурентними респіраторними захворюваннями мають порушення вітамінно-мінерального гомеостазу. Отримані дані можуть бути використані з метою вивчення питань профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей, і потребують подальших наукових досліджень.

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції, рекурентні респіраторні захворювання, вітаміни, мінерали, ланки гомеостазу, діти.

The role of vitamins and minerals in the recurrent respiratory diseases development

Horlenko O.M., Berezovska O.M.

Abstract. Introduction. Recurrent respiratory diseases are quite common in childhood. They negatively affect the health and well-being of children and create a socio-economic burden.

The aim of the study. To examine and analyze the state of vitamin and mineral homeostasis in children with recurrent respiratory diseases.

Materials and methods. 62 children aged $7,48 \pm 0,68$ years (weight – $28,41 \pm 6,65$ kg; height – $131,42 \pm 8,22$ cm) of primary school age with a diagnosis of recurrent respiratory diseases were examined in comparison with the data of healthy control children groups ($n=26$) identical in age and anthropometric data. The study included a clinical examination of children, determination of the level of vitamins and minerals in blood serum.

Results. Recurrent respiratory diseases are accompanied by a malfunction of the immune system and a deficiency of trace elements and vitamins. A decrease in the level of vitamins beyond the reference limit was found:



vitamin D 1,4 times lower than the data of the control group ($26,82 \pm 2,90$ ng/ml in comparison with the data of the control group $36,05 \pm 2,58$ ng/ml, $p < 0,01$), vitamin C 1,9 times lower than the data of the control group ($4,78 \pm 2,41$ mg/l vs. $9,17 \pm 2,63$ mg/l, $p < 0,01$), and cyanocobalamin in 1,9 times lower in relation to the data of the control group ($206,39 \pm 24,91$ pg/ml vs. $385,57 \pm 54,26$ pg/ml, $p < 0,01$). With regard to microelements, calcium levels below the limit of reference values were observed: total ($2,14 \pm 0,04$ mmol/l compared to the data of the control group $2,53 \pm 0,07$ mmol/l, $p < 0,01$), and ionized ($1,15 \pm 0,01$ mmol/l versus $1,26 \pm 0,05$ mmol/l, $p < 0,01$). At the lower reference limit, significant differences in zinc levels were observed (1,6 times lower than the data of the control group, respectively $47,27 \pm 3,46$ $\mu\text{g/dL}$ vs. $75,35 \pm 18,05$ $\mu\text{g/dL}$, $p < 0,01$), copper (1,4 times lower than the data of the control group, respectively $11,05 \pm 1,53$ $\mu\text{mol/l}$ versus $15,89 \pm 1,32$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$) and unreliable – magnesium ($p < 0,12$), sodium ($p < 0,62$).

Conclusions. Analyzing the state of vitamin-mineral homeostasis in children with recurrent respiratory diseases, a decrease in the level of some vitamins (D, C, B12) and trace elements (Ca) below the reference limit, as well as in comparison with the control group, was revealed. Folic acid, zinc and copper levels were at the lower limit of reference and were also lower compared to the control group. This gives reason to say that children with recurrent respiratory diseases have a violation of vitamin and mineral homeostasis. The obtained data can be used for the purpose of studying the prevention of recurrent respiratory diseases in children, and require further scientific research.

Key words: recurrent respiratory infections, recurrent respiratory diseases, vitamins, minerals, homeostasis disorders, children.

Вступ

Рецидивуючі респіраторні інфекції (РРІ) є дуже поширеним клінічним станом у дитинстві, що має важливий соціальний та економічний вплив. За оцінками, близько 25% дітей віком до 1 року та 6% дітей перших 6 років життя мають РРІ, що робить їх однією з найпоширеніших причин відвідувань педіатра у перші роки життя [1–3]. Незважаючи на те, що це доброякісний стан, який, скоріше за все, поступово покращиться до 12 років, він значно заважає благополуччю дитини та спричиняє значні медичні й соціальні витрати. У рамках РРІ конкретне визначення рецидиву ще не знайшло консенсусу в літературі, навпаки, рецидив деяких специфічних респіраторних захворювань добре виражений. До них відноситься інфекційний риніт [4], який визначається як рецидивуючий, якщо він виникає більше 5 разів на рік, або гострий середній отит, який класифікується як рецидивуючий із 3 епізодами за 6 місяців або 4 епізодами за 12 місяців [5].

У минулому клінічний бал для оцінки РРІ пропонувався для дітей, і це ґрунтувалося на типі інфекційного епізоду, його тривалості, відвідуваннях педіатра, терапії та відсутності в суспільстві [1]. Випадки, які набрали понад 30 балів за 6 місяців, були класифіковані як РРІ. Як альтернатива нещодавно було введено визначення, яке враховує різні тенденції розвитку респіраторних інфекцій залежно від віку: щоб визначити їх як РРІ, потрібно 8 або більше інфекцій на рік у суб'єктів віком до 3 років, 6 або більше інфекцій у дітей старше 3 років [6].

Щоб скерувати лікарів у лікуванні та профілактиці дітей із РРІ, на основі аналізу було розроблено міжсоціальний консенсусний документ, який включає оновлене визначення РРІ, практичний діагностичний алгоритм і рекомендації щодо використання можливих заходів для запобігання РРІ у дітей. Доступна міжнародна наукова література, розроблена за методом GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Щодо лікування певних інфекційних епізодів комісія рекомендує контролювати кожну окрему інфекцію відповідно до національних і міжнародних рекомендацій, опублікованих для кожного респіраторного захворювання (наприклад, тонзиліту, риніту, отиту тощо) [7].

Мета дослідження

Обстежити й проаналізувати стан вітамінно-мінерального гомеостазу в дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями (РРЗ).

Матеріали та методи

Для досягнення мети було обстежено 62 дітей (вік – $7,48 \pm 0,68$ року (мін – 6 років; мах – 9 років); вага – $28,41 \pm 6,65$ кг (мін – 17,80 кг; мах – 49,5 кг); зріст – $131,42 \pm 8,22$ см (мін – 114,5 см; мах – 156,5 см) молодшого шкільного віку з діагнозом рекурентні респіраторні захворювання порівняно із даними здорових дітей контрольної групи ($n=26$), ідентичних за віком та антропометричними даними. Дослідження включало клінічні дослідження дітей, визначення рівнів вітамінів і мінералів сироватки крові.



Результати досліджень

РРІ характеризуються порушенням імунної функції та дефіцитом запасів мікроелементів, а також вітамінів, включаючи вітаміни А, В6, В12, С, D та Е [8]. Є повідомлення, що деякі нутритивні складові беруть активну участь у належному функціонуванні та зміц-

ненні імунної системи, включаючи білки, омега-3 жирні кислоти, вітаміни А, D, Е, В1, В6, В12 і С [8].

Грунтуючись на дослідженнях, які показують, що вітаміни є ефективними у профілактиці респіраторної патології, розглянемо роль вітамінів та їх вплив на РРІ (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень вітамінів у дітей із РРІ

Лабораторні параметри	Контрольна група (n=26)	1 група – ОТ (n=62)	Статистична значимість відмінностей
Вітамін D3 (30–50, нг/мл)	36,05±2,58	26,82±2,90	p<0,01;
Вітамін А (0,26–0,49, мг/л)	0,39±0,07	0,38±0,05	p=0,45;
Вітамін Е (3,0–9,0, мг/л)	7,28±1,47	10,56±2,67	p<0,01;
Вітамін С (5,00–15,00, мг/л)	9,17±2,63	4,78±2,41	p<0,01;
Фолієва кислота (вітамін В9) (3,00–17,00, нг/мл)	8,26±2,61	3,75±0,54	p<0,01;
Ціанокобаламін (вітамін В12) (211,0–911,0, пг/мл)	385,57±54,26	206,39±24,91	p<0,01;

Примітки: p – статистична значимість відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп.

Згідно з таблицею 1, спостерігається зниження рівня вітамінів за межі референції: вітаміну D (26,82±2,90 нг/мл та порівняно із даними контрольної групи 36,05±2,58 нг/мл, p<0,01), вітаміну С (4,78±2,41 мг/л проти 9,17±2,63 мг/л, p<0,01) та ціанокобаламіну (206,39±24,91 пг/мл проти 385,57±54,26 пг/мл, p<0,01).

При інфекційних захворюваннях вітамін D відіграє роль у збереженні фізичного бар'єру імунної системи шляхом підтримки цілісності слизової оболонки, яка зазвичай порушується вірусами й іншими мікроорганізмами, посилює вроджений і клітинний імунітет частково через індукцію антимікробних пептидів, безпосередньо проявляє антимікробну дію, антивірусну, протигрибкову дію, зменшує реплікацію вірусу грипу А. У адаптивній імунній відповіді вітамін D пригнічує прозапальні цитокіни, опосередковані Т-хелперними клітинами типу 1 (Th1), і посилює вироблення протизапальних цитокінів Т-хелперними клітинами типу 2 (Th2), сприяє індукції Т-регуляторних клітин, тим самим пригнічуючи запальні процеси [9].

Незважаючи на переконливі докази важливої ролі вітаміну D для імунної системи, клінічні випробування показали суперечливі висновки щодо впливу добавок вітаміну D на респіраторні інфекції. Систематичний огляд, який включав 39 досліджень, показав значний зв'язок між низьким вмістом вітаміну D і підвищеним ризиком інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів [10,11].

За нашими дослідженнями, спостерігалися значення вітаміну D нижче референції та в 1,4 разу нижче даних контрольної групи. У контексті респіраторних інфекцій з'являється все більше наукових доказів того, що вітамін D може мати захисну дію проти різних інфекцій і зменшувати тяжкість протікання захворювань. Ці висновки підвищили науковий інтерес до зв'язку між вітаміном D та інфекціями, зокрема до молекулярних механізмів, пов'язаних із впливом статусу вітаміну D на інфекції дихальних шляхів. Незважаючи на те, що неоднорідність між дослідженнями є високою для більшості результатів, а упередження публікацій могло призвести до пе-



реоцінки розміру ефекту даних про кількість захворюваності, добавки вітаміну D можуть бути корисними для підвищення стійкості до загальних респіраторних інфекцій, особливо при щоденному застосуванні [12].

З функціональної точки зору, вітамін С бере участь у багатьох біологічних процесах: запобігає окислювальному пошкодженню біомолекул шляхом безпосереднього поглинання вільних радикалів, шляхом віддачі цим радикалам електронів, і опосередкованого поглинання вільних радикалів шляхом реактивації інших поглиначів вільних радикалів, таких як альфа-токоферол (вітамін Е) і глутатіон (GSH), а також діє як кофактор для більш ніж шістдесяти ферментів, які каталізують важливі реакції, включаючи синтез колагену, карнітину, серотоніну та норадреналіну (Ang et al. 2018) [13].

Крім того, спостерігаються супресивні впливи на рівень медіаторів запалення шляхом інгібування активності ядерного фактора каппа В (NF- κ B) і проникнення імунних клітин у мікроциркуляцію шляхом інгібування експресії молекул внутрішньоклітинної адгезії (Du et al. 2022) [14]. Відповідно до цієї великої біологічної активності, також повідомлялося про сприятливий вплив вітаміну С у контексті різних захворювань. Крім того, були опубліковані багаточисельні висновки про вплив вітаміну С на респіраторні, алергічні та імунологічні захворювання. Тому було показано, що лікування вітаміном С покращує перебіг грипу та інфекцій верхніх дихальних шляхів (Colunga Biancatelli та ін. 2020; van Driel та ін. 2019) [15].

У дослідженнях, присвячених вітаміну С і застуді, 3 з 5 досліджень показали ефект зменшення частоти діагностики застуди та тривалості симптомів застуди при споживанні 500–6000 мг вітаміну С [16, 17, 18,19].

Враховуючи, що вітамін В12 відіграє вирішальну роль у метаболічних процесах, серцево-судинній та кровоносній системах, а також контролює імунну систему та протівірусну дію, бере участь у відновленні пошкоджених тканин, і компенсує зменшення запасів у печінці під час вірусного гепатиту [20], можна думати про зниження позитивних впливів у нашого досліджуваного контингенту на вищевказані біологічні характеристики. Значення рівня вітаміну В12 демонструють зниження його рівня відносно референтних значень та достовірне зниження в 1,9 разу щодо даних контрольної групи (206,39 \pm 24,91 пг/мл проти 385,57 \pm 54,26 пг/мл, $p < 0,01$).

За нашими дослідженнями, спостерігалося незначне підвищення вітаміну Е за межі референтних величин (10,56 \pm 2,67 мг/л проти 7,28 \pm 1,47 мг/л, $p < 0,01$). За даними науковців, порівняно з групою пневмонії рівень вітаміну Е підвищився в групі рецидивуючої респіраторної інфекції, і різниця була статистично значущою ($P < 0,05$), що відповідає нашим дослідженням. Рівні вітаміну Е в групі астми з кашлем були знижені порівняно з групою повторної респіраторної інфекції, групою астми та пневмонії ($P < 0,05$) [21].

Рівень фолієвої кислоти, за нашими даними, знаходиться у межах референції (3,75 \pm 0,54 нг/мл проти 8,26 \pm 2,61 нг/мл даних контрольної групи), тобто у 2 рази нижчий, ніж у дітей контрольної групи. Враховуючи властивості функціонування системи організму, фолієва кислота необхідна для створення і підтримки в здоровому стані нових клітин, отже, її наявність особливо потрібна для розвитку організму, особливо дитячого віку. Можна думати про передпатологічний рівень фолієвої кислоти у наших пацієнтів, який потребує корекції [22].

Два дослідження, пов'язані з фолієвою кислотою, показали, що фолієва кислота позитивно впливає на профілактику вірусних інфекцій. Дослідження, пов'язане з фолієвою кислотою та респіраторними інфекціями, вказує, що дефіцит поживних мікроелементів, таких як фолієва кислота, був тісно пов'язаний із виникненням пневмонії або застуди ($p < 0,001$) [23].

Розглядаючи рівень вітаміну А у наших пацієнтів, підвищення не було виявлено та достовірних відмінностей між досліджуваними показниками не було ідентифіковано ($p = 0,45$). Із багаточисленних наукових досліджень було доведено, що діти з низьким рівнем вітаміну А в сироватці крові були суттєво пов'язані з респіраторними захворюваннями у дітей та підлітків, на противагу нашим результатам [24].

Вивчення показників проліферативної активності лімфоцитів із мітогеном у хворих із рекурентними респіраторними захворюваннями показало, що рівень її достовірно відрізняється від значень контрольної групи дітей і варіює в межах референтних величин протиінфекційного захисту хворих (1,54 \pm 0,08 опт. од. проти 1,45 \pm 0,07 опт. од., $p < 0,01$).

Розглянемо насичення організму дітей мікро- та макроелементами при РРЗ (табл. 2).



Таблиця 2

Рівні мінерального обміну в дітей із РРЗ

Лабораторні параметри	Контрольна група (n=26)	1 група (n=62)	Статистична значимість відмінностей
Zn (46–150, мкг/дл)	75,35±18,05	47,27±3,46	p<0,01
Cu (10,4–21,4, мкмоль/л)	15,89±1,32	11,05±1,53	p<0,01
Se (0,05–0,28, мкг/л)	0,17±0,05	0,11±0,02	p<0,01
Mg (0,7–0,86, ммоль/л)	0,80±0,04	0,79±0,02	p<0,12
Ca загальний (2,2–2,7, ммоль/л)	2,53±0,07	2,14±0,04	p<0,01
Ca іонізований (1,16–1,32, ммоль/л)	1,26±0,05	1,15±0,01	p<0,01
P (фосфор) (0,95–1,75, ммоль/л)	1,64±0,18	1,69±0,19	p=0,26
Na (136,0–145,0, ммоль/л)	139,66±2,07	139,89±1,94	p=0,62
K (3,5–5,1, ммоль/л)	4,43±0,29	4,42±0,34	p=0,89
Cl (98,0–107,0, ммоль/л)	103,07±2,64	102,35±2,15	p=0,18

Примітки: p_2 – статистична значимість відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп.

Згідно з даними таблиці, нижче межі референтних величин спостерігалися рівні кальцію, як загального (2,14±0,04 ммоль/л проти 2,53±0,07 ммоль/л, $p<0,01$), так й іонізованого (1,15±0,01 ммоль/л проти 1,26±0,05 ммоль/л, $p<0,01$). На нижній межі референції спостерігалися достовірні відмінності рівнів цинку (47,27±3,46 мкг/дл проти 75,35±18,05 мкг/дл, $p<0,01$, у 1,6 разу), міді (11,05±1,53 мкмоль/л проти 15,89±1,32 мкмоль/л, $p<0,01$ в 1,4 разу) та недостовірні магнію ($p<0,12$), натрію ($p<0,62$). Значення рівня селену варіювало в межах референції, але із достовірним зниженням у 1,5 разу, порівняно із даними контрольної групи (0,11±0,02 мкг/л проти 0,17±0,05 мкг/л, $p<0,01$). Також недостовірними відмінностями презентували значення калію ($p=0,89$), хлору ($p=0,18$), фосфору ($p=0,26$).

Кальцій виконує багато важливих функцій, включаючи внутрішньоклітинну передачу сигналів, функцію м'язів, нервову передачу та опосередкування скорочення і розширення

судин. Загальна концентрація кальцію в сироватці істотно змінюється залежно від концентрації альбуміну в сироватці крові та статусу гідратації, без будь-яких змін у концентрації іонізованого кальцію. Золотим стандартом для оцінки статусу кальцію є вимірювання іонізованого кальцію. Хоча гіпокальціємія може призвести до гострої дихальної недостатності внаслідок м'язової слабкості, тетанії, ларингеального та бронхоспазму, пацієнти з тяжкою гіперкальціємією можуть мати летаргію, сплутаність свідомості та кому. Низький рівень іонізованого кальцію в сироватці також може спричинити серцеву дисфункцію, включаючи подовження інтервалу QTc і зниження систолічної функції лівого шлуночка, що призводить до гострого набряку легенів. Низький рівень іонізованого кальцію в сироватці також може відображати тяжкість респіраторного алкалозу, який зрештою призводить до втоми та слабкості діафрагми через гіпокальціємію, а також велике навантаження на діафрагму внаслідок основного захворю-



вання як такого [25]. Цинк, мідь і залізо є мікроелементами, які беруть участь у розвитку імунної відповіді. Що стосується ефективності мікроелементів у профілактиці PPI, є кілька доступних досліджень низької якості, обтяжені недостатньою відтворюваністю, методологічною неточністю, малим розміром популяції та гетерогенністю досліджуваної популяції і отриманих результатів, тому неможливо рекомендувати використання мікроелементів для профілактики PPI [26].

Цинк бере участь у клітинно-опосередкованій та гуморальній імунній відповіді організму, кожна з яких генерується для певного патогену. Низький рівень його може вплинути на здатність імунної системи боротися з інфекціями [27]. Мідь є важливим мікроелементом для різноманітних фізіологічних процесів у майже всіх типах клітин людини. Дисфункціональний метаболізм Cu або регуляторні шляхи можуть призвести до дисбалансу гомеостазу Cu в легенях, впливаючи як на гострі, так і на хронічні патологічні процеси. Недавні дослідження виявили нову форму Cu-залежної смерті клітин під назвою купроптоз, що викликало новий інтерес до ролі гомеостазу Cu у захворюваннях. Купроптоз відрізняється від інших відомих шляхів загибелі клітин. Це відбувається через пряме зв'язування іонів Cu з ліпоїльованими компонентами циклу трикарбонових кислот під час мітохондріального дихання, що викликає токсичний стрес для білків і, зрештою, призводить до загибелі клітини. При розгляді гомеостазу Cu на патогенез різних респіраторних захворювань треба враховувати вплив наявності нерегульованого метаболізму. Можливий також терапевтичний потенціал механізмів взаємодії міді з інфекціями та імунним запаленням, як складової клітинних процесів, які задіяні в гомеостазі дихальних шляхів у контексті респіраторних захворювань і вивчення потенціалу терапевтичних стратегій [28].

У групі з низьким вмістом селену в сироватці крові сироваткові рівні С-реактивного білку, були підвищені, що служило індикатором системних запальних реакцій. Відповідно до цього, багатофакторний аналіз також показав, що низькі рівні селену в сироватці крові також мали значну кореляцію з більш високими рівнями С-реактивного білку в сироватці крові. Дефіцит Se впливає на імунну

функцію, експресію селенопротеїну, змінює антиоксидантну реакцію, сприяючи більшій чутливості до важких вірусних і бактеріальних інфекцій [29].

Висновки

1. Спостерігалось зниження рівня вітамінів за межі референції: вітаміну D ($26,82 \pm 2,90$ нг/мл та у порівнянні із даними контрольної групи $36,05 \pm 2,58$ нг/мл, $p < 0,01$) та в 1,4 рази нижче даних контрольної групи, вітаміну С ($4,78 \pm 2,41$ проти $9,17 \pm 2,63$ мг/л, $p < 0,01$) в 1,9 рази нижче даних контрольної групи та ціанокобаламіну ($206,39 \pm 24,91$ пг/мл проти $385,57 \pm 54,26$ пг/мл, $p < 0,01$), рівень якого мав достовірне зниження в 1,9 рази щодо даних контрольної групи.

2. За нашими даними рівень фолієвої кислоти знаходиться у межах референції ($3,75 \pm 0,54$ нг/мл проти $8,26 \pm 2,61$ нг/мл даних контрольної групи) та у 2 рази нижчий ніж у дітей контрольної групи.

3. Виявлено незначне підвищення вітаміну Е за межі референтних величин ($10,56 \pm 2,67$ мг/л проти $7,28 \pm 1,47$ мг/л, $p < 0,01$).

4. Підвищення рівня вітаміну А не було виявлено, достовірних відмінностей між досліджуваними показниками не було ідентифіковано ($p = 0,45$).

5. Значення проліферативної активності лімфоцитів із мітогеном у хворих РРЗ показало достовірну відмінність від значень контрольної групи дітей, та варіювання в межах референтних величин протиінфекційного захисту хворих ($1,54 \pm 0,08$ опт. од. проти $1,45 \pm 0,07$ опт. од., $p < 0,01$).

6. Рівні кальцію спостерігалися нижче межі референтних величин, як загального ($2,14 \pm 0,04$ ммоль/л проти $2,53 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,01$), такі іонізованого ($1,15 \pm 0,01$ ммоль/л проти $1,26 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,01$). На нижній межі референції спостерігалися достовірні відмінності рівнів цинку ($47,27 \pm 3,46$ мкг/дл проти $75,35 \pm 18,05$ мкг/дл, $p < 0,01$, в 1,6 рази), міді ($11,05 \pm 1,53$ мкмоль/л проти $15,89 \pm 1,32$ мкмоль/л, $p < 0,01$ в 1,4 рази) та недостовірні магнію ($p < 0,12$), натрію ($p < 0,62$). Значення рівня селену варіювало в межах референції, але із достовірним зниженням у 1,5 рази порівняно з даними контрольної групи ($0,11 \pm 0,02$ мкг/л проти $0,17 \pm 0,05$ мкг/л, $p < 0,01$).



REFERENCES

1. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(Suppl 18):13–18. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
2. 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.
3. De Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ.* 2018;362:k2698. doi: 10.1136/bmj.k2698.
4. Brook I. Dynamics of nasopharyngitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(5):696–700. doi: 10.1016/S0194-5998(00)70199-9.
5. Steele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis.* 1989;160(1):83–94. doi: 10.1093/infdis/160.1.83.
6. Ugazio AG, Cavagni G. Il bambino con infezioni ricorrenti. Masson: Milano; 2003. pp. 27–251.
7. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021. Oct 25;47(1):211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0.
8. Park JH, Lee Y, Choi M. The Role of Some Vitamins in Respiratory-related Viral Infections: A Narrative Review. *Clin Nutr Res.* 2023 Jan;12(1):77-89. <https://doi.org/10.7762/cnr.2023.12.1.77>
9. Maggini S, Maldonado P, Cardim P, et al. Vitamins C, D and zinc: synergistic roles in immune function and infections. *Vitam Miner.* 2017;6:3.
10. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000980.
11. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12:988.
12. Anitua E, Tierno R, Hamdan AM. Current opinion on the role of vitamin D supplementation in respiratory infections and asthma/COPD exacerbations: A need to establish publication guidelines for overcoming the unpublished data, *Clinical Nutrition*, 2022;Volume 41, Issue 3: 755-777. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.029>.
13. Teoh AYB, Dhir V, Kida M et al. Consensus guidelines on the optimal management in interventional EUS procedures: results from the Asian EUS group RAND/UCLA expert panel *Gut* 2018;67:1209–1228. doi:10.1136/gutjnl-2017-314341
14. Long Chen, Jun Duan, Penghui Du et al. Accurate identification of radicals by in-situ electron paramagnetic resonance in ultraviolet-based homogenous advanced oxidation processes, *Water Research*, Volume 221, 2022, 118747, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118747>.
15. Kumari P, Dembra S, Dembra P et al. The role of vitamin C as adjuvant therapy in COVID-19. *Cureus* 2020;12:e11779.
16. Van Straten M, Josling P. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther* 2002;19:151–159.
17. Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2014;6:2572–2583.
18. Kim TK, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. *BMJ Mil Health* 2022;168:117–123.
19. Ghalibaf MHE, Kianian F, Beigoli S et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacol.* 2023;31:653–672. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01169-1>
20. Moatasim Y, Kutkat O, Osman AM et al. Potent Antiviral Activity of Vitamin B12 against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, and Human Coronavirus 229E. *Microorganisms.* 2023;11(11):2777. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112777>
21. Bichen WU, Niu DING, Huaping RAO et al. Analysis of vitamin A and E levels in children of different ages with different respiratory diseases. *Journal of Chinese Physician.* 2020; (12): 1497-1500,1504, Article em Zh | WPRIM | ID: wpr-867428. Biblioteca responsável: WPRO.
22. Berber VB, de Jong NE, Meyer R et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis *Allergy.* 09 October 2021.%;Volume77, Issue5: 1373 1388 <https://doi.org/10.1111/all.15136>.



23. Hamer DH, Sempértegui F, Estrella B et al. Micronutrient deficiencies are associated with impaired immune response and higher burden of respiratory infections in elderly Ecuadorians. *J Nutr.* 2009;139:113–119.
24. Wang X, Li X, Jin C et al. Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Front. Pediatr.* 2021; 9:756217. doi: 10.3389/fped.2021.756217
25. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Chewcharat A et al. Serum ionised calcium and the risk of acute respiratory failure in hospitalised patients: a single-centre cohort study in the USA. *BMJ Open.* 2020 Mar 23;10(3):e034325. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034325.
26. Zhang X, Ding F, Li Het al. Low serum levels of vitamins a, D, and E are associated with recurrent respiratory tract infections in children living in northern China: a case control study. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167689. doi: 10.1371/journal.pone.0167689.
27. Calder PC, Carr AC, Gombart AF et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 2020;12:1181.
28. Song W, Yue Y, Zhang Q, Wang X. Copper homeostasis dysregulation in respiratory diseases: a review of current knowledge. *Front. Physiol.* 2024; 15:1243629. doi: 10.3389/fphys.2024.1243629
29. Lee YH, Lee SJ, Lee MK et al. Serum selenium levels in patients with respiratory diseases: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2016 Aug;8(8):2068-78. doi: 10.21037/jtd.2016.07.60.

Отримано 24.09.2024 р.



УДК 616.311.2-002:616.314.16-74:616.314.17-008.1:616.5-002.525.2]-089
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).56-60](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).56-60)

ХІРУРГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТУ

Лучин І. І., Криванич А. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультету, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Системний червоний вовчак (СЧВ) і пародонтит – захворювання з групи дифузних хвороб сполучної тканини, що розвивається на основі генетично обумовлених, недосконалих імунорегуляторних процесів, які призводять до створення множинних антитіл до клітин і їх компонентів та виникнення імунотоксичного запалення, внаслідок чого є ураження багатьох органів і систем.

Мета дослідження. Оцінити ефективність хірургічного втручання, спрямованого на регенерацію кісткової тканини, у хворих на пародонтит при СЧВ.

Матеріали та методи. У роботу включені 50 хворих на СЧВ (10 чоловіків, 40 жінок) різних вікових груп від 20 до 55 років.

Результати досліджень. Метою всіх видів втручання є усунення кишень (справжніх і хибних), які є резервуаром мікробних скупчень і продуктів їх життєдіяльності. Характер і радикальність цих втручань залежить від глибини пародонтальних кишень (ПК). Необхідною умовою для цих втручань є нормальна ширина прикріплених (кератинізованих) ясен і відсутність патології архітектоники присінка порожнини рота.

Висновки. Проведення професійної гігієни ротової порожнини, як перший, основний та найпростіший етап, дозволяє покращити стан пародонту хворих на СЧВ. Закритий кюретаж ПК зарекомендував себе як найпростіший та малоінвазивний хірургічний метод, який дозволяє якісно боротись із ПК хворих на СЧВ. Регенеративні остеопластичні операції значно покращують стан пародонту хворого на СЧВ. Складність операції та вартість матеріалів ставить під сумнів доцільність проведення даної маніпуляції всім хворим.

Ключові слова: пародонтит, кюретаж, операції, системний червоний вовчак.

Surgical approaches to the treatment of periodontitis

Luchyn I., Kryvanych A.

Abstract. *Introduction.* Systemic lupus erythematosus (SLE) and periodontitis are diseases of the group of diffuse connective tissue diseases that develop on the basis of genetically determined, imperfect immunoregulatory processes that lead to the creation of multiple antibodies to cells and their components, and the occurrence of immunocomplex inflammation, resulting in the defeat of many organs and systems.

Aim of the study. To evaluate the effectiveness of surgical interventions aimed at bone tissue regeneration in patients with periodontitis in SLE.

Materials and methods. The study included 50 patients with SLE (10 men, 40 women) of different age groups from 20 to 55 years.

Results of the study. The purpose of all types of interventions is to eliminate pockets (true and false), which are a reservoir of microbial accumulations and their waste products. The nature and radicality of these interventions depends on the depth of periodontal pockets (PP). A prerequisite for these interventions is the normal width of the attached (keratinized) gums and the absence of pathology of the architectonics of the oral vestibule.

Conclusions. Professional oral hygiene, as the first, basic and simplest stage, can improve the periodontal condition of patients with SLE. Closed curettage of the PC has proven to be the simplest and most minimally invasive surgical method that allows for high-quality treatment of PC in patients with SLE. Regenerative osteoplastic surgery significantly improves the periodontal condition of patients with SLE. The complexity of the operation and the cost of materials casts doubt on the feasibility of this manipulation for all patients.

Key words: periodontitis, curettage, surgery, systemic lupus erythematosus.

Вступ

СЧВ і пародонтит – захворювання з групи дифузних хвороб сполучної тканини, що розвивається на основі генетично обумовлених недосконалих імунорегуляторних

процесів, які призводять до створення множинних антитіл до клітин і їх компонентів та виникнення імунотоксичного запалення, внаслідок чого є ураження багатьох органів і систем [1–2].

Однією з головних ланок у патогенезі генералізованого пародонтиту при СЧВ є виникнення ПК [3–5]. Наявність ПК створює сприятливі умови для накопичення залишків їжі, розвитку мікроорганізмів і руйнівного впливу продуктів їх життєдіяльності (ферментів, кислот, токсинів тощо) на тканини пародонта [6]. Тому усунення ПК при генералізованому пародонтиті є важливою та обов'язковою ланкою його лікування. Вибір способу залежить від перебігу захворювання, глибини ПК, характеру та кількості виділень, ступеня та характеру резорбції кістки альвеолярного відростку [7].

При глибині кишень більшій, ніж 3 мм, консервативне лікування не дозволяє їх повністю усунути. Зробити це можливо за допомогою хірургічних методів: кюретажу і його різновидів, відкритого та закритого, або більш об'ємних втручань на пародонті – клаптевих операцій та операцій направленої тканинної регенерації кістки [8–9].

На міжнародному конгресі клінічної пародонтології терміном «направлена тканинна регенерація» було вирішено позначати операцію, спрямовану на досягнення регенерації з роз'єднанням окремих тканин [10].

Лікування являє собою сукупність етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії. Пародонтит не зазнає зворотного розвитку, а лише може бути стабілізований завдяки значним зусиллям лікаря-стоматолога, застосування комплексу лікувально-хірургічних заходів та засобів [11].

Мета дослідження

Оцінити ефективність хірургічних втручань, спрямованих на регенерацію кісткової тканини, у хворих на пародонтит при системному червоному вовчаку.

Матеріали та методи

У роботу включені 50 хворих на СЧВ (10 чоловіків, 40 жінок) різних вікових груп від 20 до 55 років (середній вік становив $38,8 \pm 7,6$ року). Усі хворі проходили лікування в ревматологічному відділенні КНП «ЗОКЛ» ім. А. Новака ЗОР.

Враховуючи важкість захворювання тканин пародонту, хворих поділено на 3 групи. Оцінку ураження пародонтиту проводили за кількома критеріями: зовнішній вигляд ясен, пародонтологічне зондування кишень, рівень кісткової тканини на ортопантомограмі

(ОПГ), кровоточивості та ексудації з кишень під час зондування. Для порівняння результатів дослідження кожний пацієнт мав заповнену пародонтальну карту індексу глибини ПК у мм. (рис. 1).

I група. 22 особам провели лише поглиблену професійну гігієну порожнини рота з використанням ультразвукових (УЗ) методів, чистку содоструйним апаратом та місцевими протимікробними препаратами. Середнє значення глибини кишень до лікування 4,2 мм на верхній щелепі та 4,5 мм на нижній щелепі.

II група. 20 особам провели закритий та відкритий кюретаж. Відкритий кюретаж кишень проводився при глибині кишень в окремих ділянках більше 6 мм, та місцевим протимікробним промиванням. Середнє значення глибини кишень до лікування 4,9 мм на верхній щелепі та 4,8 мм на нижній щелепі.

III група. 8 особам провели операцію клаптевої пародонтології в поєднанні з кістковою пластикою. Середнє значення глибини кишень до лікування 5,7 мм на верхній щелепі та 5,9 мм на нижній щелепі.

Пацієнтам із СЧВ усіх груп для первинного знезараження кишень обов'язково було зроблено професійну гігієну порожнини рота для видалення каменю та ексудації з використанням УЗ-методів апаратом «Woodpecker UDS-E LED», чистку проводили содоструйним апаратом «MDS Handy Junior M4» (Україна) та порошками «EMS Air-Flow PERIO» на основі гліцин (Glycine) та «EMS Air-Flow PLUS» на основі еритритолу (Швейцарія).

Закритий кюретаж проводили при глибині кишень не більше 6 мм за допомогою набору кюрет. Усі хірургічні втручання проводилися при обов'язковому адекватному знеболюванні, лише після надійного усунення запалення та гноєтечі з кишень, та видалення зубних відкладень. Зубний камінь видаляли за допомогою УЗ-апаратів, у наступне відвідування згладжували кореневі поверхні й видаляли грануляції з ПК за допомогою кюрет різного типу.

При проведенні операцій кюретажу та остеопластики дотримувались усіх заходів післяопераційного ведення пацієнтів. Було забезпечено стерильні умови під час маніпуляцій, дотримано сучасні протоколи, вжито якісний інструментарій та матеріали. Використовували пародонтальні пов'язки, які запобігають мікробній інвазії в ПК, у післяопераційному періоді всім пацієнтам призна-



чали антисептичні полоскання «Стоматидин» (Hexetidine) або хлоргексидин-вмісні препарати типу «Perio-Aid 0.12% Intensive Care» на 7–10 днів.

Закритий і відкритий кюретаж кишень проводилися кюретками фірми «Hu-Friedy» Gracey (США), для кожної зі сторін кореня використовувалась окрема кюретка, проксимальні сторони (дистальна та медіальні), вестибулярна, язикова або піднебінна сторони, номерами кюрет: SG1, SG5, SG7, SG11, SG 13.

Остеопластику здійснювали за допомогою матеріалу «Bio-Oss» у по'єднанні з колагено-

вою мембраною для регенерації «Geistlich Bio-Gide».

Усі хворі отримали промивання ПК хлоргексидину 0,2% та введення спеціальних місцевих антибіотиків безпосередньо в кишень.

Дані хворих, занесені в пародонтальну картку (рис. 1), оцінювалися до та після хірургічних втручань інтервалом не менше 90 днів, позитивним показником було зменшення середньої глибини кишень у всіх оброблених ділянках та кінцевий приріст рівня прикріплення ясен.

		ВЕСТИБУЛЯРНО															
Статус зуба		Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	Наваний	
Ясенний край		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Глибина зондування		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Фуркація		0	0	0											0	0	
Рухомість		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Кровоточивість																	
Зубні відкладення																	
		18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Зубні відкладення																	
Кровоточивість																	
Фуркація		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Глибина зондування		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ясенний край		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ОРАЛЬНО															

Рис. 1. Пародонтальна карта хворого [12].

Результати досліджень

Метою всіх видів втручань є усунення кишень (справжніх і хибних), які є резервуаром мікробних скупчень і продуктів їх життєдіяльності. Характер і радикальність цих втручань залежить від глибини ПК. Необхідною умовою для цих втручань є нормальна ширина прикріплених (кератинізованих) ясен і відсутність патології архітекτονіки присінка порожнини рота.

I група, якій було проведено лише професійну гігієну порожнини рота з місцевою антисептичною обробкою антибіотиком і хлоргексидином 0,2%. За результатами дослідження приріст кісткової тканини та прикріплення ясен відбувся мінімально, в серед-

ньому усунення глибини ПК відбулося на 0,5 мм, на окремих ділянках 1–1,5 мм. Незначно покращився стан ясен, менша кровоточивість при зондуванні.

Середнє значення глибини кишень після лікування 3,6 мм на верхній щелепі та 4,1 мм на нижній щелепі. Метод першої групи не дозволяє адекватно вичистити весь камінь і грануляції підясенно. Стан ясен покращився за рахунок зняття біо-плівки, частково підясенної, та промиванням ПК антисептиками. Стандартна професійна гігієна ротової порожнини не може гарантувати повноцінної обробки ПК та адекватний приріст прикріплення ясен, призначається як первинний етап у лікуванні пародонтиту.



Попереднє зняття зубних відкладень усім групам хворих, УЗ та подальша обробка содо-струйним апаратом – дуже доцільна з кількох причин. На першому відвідуванні знезаразити ПК, максимально видаливши підясенний та надясенний зубний камінь, також видаляється м'який зубний наліт та ексудат. Використання УЗ не тільки значно скорочує час обробки, але й дозволяє використовувати як зрошення антисептичні розчини (наприклад, хлоргексидин), що істотно підвищує антимікробний ефект впливу.

II група. 20 осіб. Провели закритий та відкритий кюретаж кишень. Відкритий проводився при глибині кишень в окремих ділянках більше 6 мм, та місцевим протимікробним промиванням. До оперативного втручання обов'язковим було зняття запальної стадії УЗ та содоструйним апаратом із додатковим промиванням.

Значний приріст кістки та приріст прикріплення ясен досягли завдяки закритому та відкритому кюретажу кишень. У свою чергу закритий кюретаж, кюретаж «наосліп» ніяк не може гарантувати повноцінної обробки кореневих поверхонь та стінок кишень від грануляцій та епітеліальних тяжів. Перевагою відкритого кюретажу доцільно віднести, візуалізацію дефекту та підясенних каменів, для кращого забарвання. Недоліками методу відкритого кюретажу є травматизація та довший період реабілітації.

До групи відкритого кюретажу відносяться кілька подібних втручань піддесневого кюретажу. Це модифікований клапоть Відмана, авторами якого є Рамфьорд і Нісле [1974], але операція відома як методика Рамфьорда, та процедура висічення нового прикріплення – як методика Юкна [13]. Для цього скальпелем розсікають міжзубні сосочки в ділянці втручання, клапті відсувають з обох сторін. При рівномірній деструкції після цього забезпечується ідеальний огляд. Вертикальних розрізів не проводять, клапті не мобілізують. Таким чином, це найпростіше з хірургічних втручань, яке можна проводити в умовах фактично будь-яких стоматологічних.

За результатами дослідження відбувся приріст кісткової тканини та прикріплення ясен, у середньому усунення глибини ПК відбулося на 1,4 мм, на окремих ділянках приріст досягнув 3–4 мм, за рахунок операції відкритого та закритого кюретажу. Стан ясен значно

покращився, на повторній ОПГ видніється утворення молодої кістки на місці глибоких ПК. Середнє значення глибини ПК покращилось після лікування і склало 3,5 мм на верхній щелепі та 3,4 мм на нижній щелепі.

III група. Брали участь 8 осіб. Провели операцію клаптевої пародонтології в поєднанні з кістковою пластикою. Середнє значення глибини кишень до лікування 5,7 мм на верхній щелепі та 5,9 мм на нижній щелепі. У передопераційне відвідування проводили первинне знезараження ПК, УЗ та содоструйним апаратом із додатковим промиванням антисептичними препаратами.

Клаптеву операцію (за Відманом-Нейманом, 1974) та додаткову остеопластику проводили при глибині кишень більше 6 мм. Для поліпшення огляду та доступу до коренів і кісткових кишень, можливості їх кращої обробки на межах клаптя роблять два вертикальні розрізи, після цього клапті відшаровують і відкидають. За умови їх мобілізації можливе подальше проведення коронарної репозиції клаптя, що дозволяє іноді уникнути, а частіше зменшити післяопераційну рецесію.

Комбіновану операцію проводили на різних ділянках зубів, пріоритетом були глибокі дефекти пародонту, усунення дефекту твердих тканин проводили за допомогою кісткового ксенотрансплантату «Bio-Oss» у по'єднанні з колагеновою мембраною для регенерації «Geistlich Bio-Gide» (Швейцарія).

Операція проводилася під місцевим знеболенням, розріз робили за методикою Рамфьорда, після відшарування слизової від окістя обов'язковим було УЗ-обробка зубів, твердосплавним бором клиноподібної форми на малих обертах було проведено полірування коренів. Кожний етап супроводжувався антисептичним промиванням. Після підсилення штучної кістки для запобігання промокання та втрати штучної кістки використовували колагенову мембрану. Завершальним етапом було щільне ушивання ниткою «Medipac propylen 6/0» колючо-ріжуча (Греція).

Хворі з III групи досягли максимально-високого рівня регенерації кісткової тканини та значний приріст висоти прикріплення ясен. Середнє значення рівня ПК зменшилося на 2,3 мм, в окремих ділянках приріст склав 6–7 мм.

Середнє значення глибини ПК після лікування склало 3,1 мм на верхній щелепі, та 3,9 мм на нижній щелепі.



Висновки

Регенеративні остеопластичні операції значно покращують стан пародонту хворого на СЧВ. Складність операції та вартість матеріалів ставить під сумнів доцільність проведення даної маніпуляції всім хворим.

У всіх групах глибина ПК на нижній щелепі після лікування більша ніж із тим самим проведеним лікуванням на верхній щелепі, можливо, за рахунок щільності кістки

та меншого кровопостачання нижньої щелепи.

Проведення професійної гігієни ротової порожнини, як перший, основний та найпростіший етап, дозволяє покращити стан пародонту хворих на СЧВ.

Закритий кюретаж ПК зарекомендував себе як найпростіший та малоінвазивний хірургічний метод, який дозволяє якісно боротися з ПК хворих на СЧВ.

REFERENCES

1. Gasner NS, Schure RS. Periodontal disease. InStatPearls [Internet] 2022 Aug 16. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>
2. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021 Dec 7;11:1210. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.766944/full>
3. Neurath N, Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2024 Aug 26;15:1435054. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1435054/full>
4. Saleh MH, Dias DR, Mandil O, Oliveira RP, Alrmali A, Araújo MG, Wang HL, Barath Z, Urban IA. Influence of residual pockets on periodontal tooth loss: a retrospective analysis. *Journal of Periodontology*. 2024 May;95(5):444-455. Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JPER.23-0448>
5. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJ, Gul SS, Sha A, Chapple IL. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *Journal of Oral Microbiology*. 2023 Dec 31;15(1):2197779. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20002297.2023.2197779>
6. Ramadan DE, Hariyani N, Indrawati R, Ridwan RD, Diyatri I. Cytokines and chemokines in periodontitis. *European journal of dentistry*. 2020 Jul;14(03):483-495. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1712718>
7. Lu J, Wang Z, Zhang H, Xu W, Zhang C, Yang Y, Zheng X, Xu J. Bone graft materials for alveolar bone defects in orthodontic tooth movement. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2022 Feb 1;28(1):35-51. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ten.TEB.2020.0212>
8. FEIER¹ R, RAFTUG, MARISM, CARAIANE A. THE CLINICAL-BIOLOGICAL EFFECTS OF PERIODONTAL CURETTAGE IN DENTAL PRACTICE. Available from: https://medicineandmaterials.com/wp-content/uploads/MM_2021_006.pdf
9. Awasthi R, Jalaluddin M, Agrawal U, Singh DK. Conceptual Approach to Periodontal Microsurgery: An Insight. *Journal of Primary Care Dentistry and Oral Health*. 2022 May 1;3(2):29-35. Available from: https://journals.lww.com/jpoh/fulltext/2022/03020/conceptual_approach_to_periodontal_microsurgery_2.aspx
10. Kučić AC, Gašperšič R. Minimally invasive non-surgical therapy (MINST) in stage III periodontitis patients: 6-month results of a split-mouth, randomised controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2023 May;27(5):2075-2087. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-023-04994-4>
11. Calniceanu H, Stratul SI, Rusu D, Jianu A, Boariu M, Nica L, Ogodescu A, Sima L, Bolintineanu S, Anghel A, Milicescu S. Changes in clinical and microbiological parameters of the periodontium during initial stages of orthodontic movement in patients with treated severe periodontitis: A longitudinal site-level analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020 Dec 1;20(6):1-1. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.9329>
12. Available from: <https://periochart.uaperio.org>
13. Harsas NA, Safira D, Aldilavita H, Yukiko I, Alfarikhi MP, Saadi MT, Feria Q, Kiranahayu R, Muchlisya S. Curettage treatment on stage III and IV periodontitis patients. *Journal of Indonesian Dental Association*. 2021 Apr 30;4(1):47-54. Available from: <http://jurnal.pdgi.or.id/index.php/jida/article/view/501>



УДК 616.718.42/.44-001.5:616.71-007.234:616.379-008.64:616-056.52:577.175.7
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).61-66](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).61-66)

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ РІВНЯ СОМАТОСТАТИНУ ТА ГРЕЛІНУ ПРИ ОСТЕОПОРОЗІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ ПРИ ВЕРТЛЮГОВИХ ПЕРЕЛОМАХ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

Канзюба А. І., Попюрканич П. П.

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

Резюме. Вступ. Дослідження особливостей зміни рівня соматостатину (ССТ), греліну у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом (ХП) при вертлюговому переломі стегнової кістки (ВПСК) є актуальним питанням медичної спільноти.

Мета дослідження. Визначити особливості зміни рівня ССТ та греліну в сироватці крові при остеопорозі у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при ВПСК.

Матеріали та методи. Обстежено 52 хворих на ЦД 2 типу та ожиріння при ВПСК. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, а також визначено рівні ССТ, греліну, кальцію та вітаміну D₃ у сироватці крові.

Результати досліджень. У пацієнтів, котрі перебували під нашим спостереженням, частіше діагностовано ожиріння II ст. – у 48,1 % випадків, тоді як ожиріння I ст. діагностовано у 32,7 % обстежених, а ожиріння III ст. – у 19,2 % пацієнтів. Встановлено достовірне збільшення рівня ССТ у сироватці крові у хворих з ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК. Рівень греліну в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу при ВПСК у 1,4 разу був нижчим ніж такі дані контрольної групи ($p < 0,05$). Показник 25(OH)D у сироватці крові вказує на дефіцит вітаміну D₃ в організмі у обстежених хворих при ВПСК (його зниження до $19,09 \pm 1,15$ нг/мл, $p < 0,01$). Також визначено зниження рівня кальцію у сироватці крові у хворих до $1,82 \pm 0,05$ ммоль/л при нормі $2,36 \pm 0,07$ ммоль/л у контрольної групи – $p < 0,01$.

Висновки. У хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК встановлено достовірне зниження рівня греліну та підвищення показника ССТ у сироватці крові. Виявлено залежність між зміною показників даних гастроінтестинальних гормонів та рівнем вітаміну D₃ та кальцію у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння і ХП при ВПСК.

Ключові слова: вертлюговий перелом стегнової кістки, первинна артропластика, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, зовнішньо-секреторна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, остеопороз, гастроінтестинальні гормони (соматостатин, грелін).

Peculiarities of changes in somatostatin and ghrelin levels in osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity with acetabular fractures of the femur

Kanziuba A.I., Popurkanych P.P.

Abstract. Introduction. The study of the peculiarities of changes in the level of somatostatin (SST) and ghrelin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with obesity and chronic pancreatitis (CP) in acetabular fracture of the femur (AFF) is an urgent issue for the medical community.

The aim of the study. Determine the peculiarities of changes in serum SST and ghrelin levels in osteoporosis in patients with type 2 diabetes and obesity with AFF.

Materials and methods. We examined 52 patients with type 2 diabetes and obesity in AFF. All patients underwent general clinical examinations, as well as serum levels of SST, ghrelin, calcium and vitamin D₃ were determined.

Results of the study. In the patients under our observation, grade II obesity was diagnosed more often - in 48.1 % of cases, while grade I obesity was diagnosed in 32.7 % of the subjects, and grade III obesity - in 19.2 % of patients. A significant increase in serum SST levels was found in patients with type 2 DM in combination with obesity and CP and AFF. The level of ghrelin in the blood serum of patients with type 2 DM with AFF was 1.4 times lower than that of the control group ($p < 0.05$). Serum 25(OH)D indicates a deficiency of vitamin D₃ in the body of the examined patients with AFF (its decrease to 19.09 ± 1.15 ng/ml, $p < 0.01$). Also, a decrease in serum calcium



levels in patients to 1.82 ± 0.05 mmol/l was determined, with a normal value of 2.36 ± 0.07 mmol/l in the control group - $p < 0.01$.

Conclusions. In patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity and CP, a significant decrease in ghrelin levels and an increase in serum SST levels were found. A correlation between changes in these gastrointestinal hormones and vitamin D3 and calcium levels in patients with type 2 diabetes and obesity and CP in AFF was revealed.

Key words: acetabular fracture of the femur, primary arthroplasty, type 2 diabetes mellitus, obesity, pancreatic exocrine insufficiency, chronic pancreatitis, osteoporosis, gastrointestinal hormones (somatostatin, ghrelin).

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) – вагома проблема в ортопедії, що пов'язано з його негативним впливом на підвищений ризик щодо травм, а також із негативним впливом на результати лікування [1]. Водночас ЦД визначений як незалежний фактор ризику переломів, у тому числі й стегнової кістки [2]. Доведено, що ЦД підвищує захворюваність і смертність у хворих із переломами стегнової кістки [3,4,5].

З іншого боку, результати проведених досліджень вказують на те, що хронічний панкреатит (ХП) може поєднуватись із ЦД, є фактором ризику остеопоротичних переломів [6]. Проте даних про основні патофізіологічні механізми формування остеопорозу, що може бути результатом мальабсорбції та мальдігестії, небагато. Не до кінця вивчено також вплив гастроінтестинальних гормонів, а саме – соматостатину (ССТ) та греліну на кальцієвий обмін та зв'язок із ризиком вертлюгових переломів стегнової кістки (ВПСК), особливо у пацієнтів із ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП.

Соматостатин (ССТ) на сьогодні визнаний і як гормон, і як паракринний регулятор. ССТ інгібує деякі фізіологічні процеси, а саме – секреція гастрину в шлунку та секреція інсуліну в острівцях підшлункової залози. Системний прояв ССТ полягає в інгібуванні вивільнення гормону росту, інсуліну, глюкагону, гастрину, холецистокініну [7].

Грелін має протилежну ендокринну функцію, як ССТ. Він стимулює вивільнення гормону росту, пролактину, адренкортиотропного гормону з гіпофізу. Рилізінг – дія греліну, є результатом не лише пригнічення вивільнення ССТ, а також прямої активації вивільнення гормону росту. Грелін впливає на показник індексу маси тіла (ІМТ), а також на проліферацію та диференціювання остеобластів, підвищує літогенез у кістковому мозку. Встановлено, що показник греліну зменшується при метаболічних захворюваннях, зокрема й при ЦД 2 типу [8].

Прогормон вітамін D₃ (холекальциферол) з його активними формами кальцифедіолом та кальцитріолом впливає на всмоктування кальцію та фосфатів у кишечнику та нирках. Він впливає як остеокласти, так і остеобласти, сприяючи регенерації та формуванню кісткової тканини. Нестача вітаміну D₃ призводить до рахіту, а також пов'язана з онкологічними захворюваннями, такими як рак простати, товстої кишки та молочної залози, а також асоціює із запаленням і ЦД, інсулінорезистентністю, серцево-судинними захворюваннями, респіраторними захворюваннями та загальною смертністю. Дефіцит вітаміну D₃ призводить до порушення мінералізації кісткової тканини і до остеомаліції, остеопорозу, міопатії, підвищуючи ризик переломів. Встановлено залежність між рівнем вітаміну D₃ та кальцій/фосфатним гомеостазом, гормоном росту та показником ІМТ [9,10,11].

Отже, визначення особливостей зміни рівня ССТ, греліну у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК є актуальним питанням медичної спільноти.

Мета дослідження

Визначити особливості зміни рівня соматостатину та греліну в сироватці крові при остеопорозі у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння при ВПСК.

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

Матеріали та методи

Обстежено 52 хворих із вертлюговими переломами стегнової кістки (ВПСК) при ЦД 2 типу та ожиріння, які перебували на стаціонарному лікуванні на клінічних базах кафедри загальної хірургії ДВНЗ «УжНУ» за 2018 р. та 2024 рр. У всіх хворих на ЦД 2 типу та ожиріння різного ступеня вираженості виявлено порушення зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози (ПЗ) та хронічний панкреатит (ХП).



Серед обстежених чоловіків було 20 (38,5 %), жінок – 32 (61,5 %). Середній вік чоловіків становив $53,7 \pm 8,2$ року, жінок – $60,2 \pm 7,7$ року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб: 8 чоловіків (40,0 %) і 12 жінок (60,0 %). Середній вік чоловіків контрольної складав $52,1 \pm 8,4$ року, жінок – $59,9 \pm 7,6$ року.

У обстежених пацієнтів ВПСК виникали при падінні на стегно з положення стоячи на ногах. Термін госпіталізації хворих у травматологічні відділення складав від 1 до 5 діб після травми. Усім пацієнтам виконана первинна артропластика кульшового суглоба у період від 3 до 9 діб після травми (середній термін – $5,8 \pm 0,9$ доби).

Інволютивний остеопороз у пацієнтів із ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ЦД 2 типу діагностовано за результатами рентгенографічного обстеження кульшових суглобів, тазу та хребта. Мінеральну щільність кісткової тканини визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) з використанням денситометра «PRODIGY, GENC Lunar, Madison, WI, USA».

Критерії включення в дослідження: ВПСК у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння у поєднанні з ХП; первинна артропластика.

Критерії виключення з дослідження: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу (стадія декомпенсації), показник ІМТ, що відповідає нормальній або понижений вазі тіла, гострі респіраторні інфекційні захворювання, гостре ураження серцево-судинної системи, онкологічна патологія, психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан пацієнтів.

Усі проведені обстеження та методи лікування виконувалися за згодою пацієнтів, а їх методика відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім пацієнтам виконано загальноприйнятні клінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи дослідження. Для виставлення діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові визначено стандартні загальні та біохімічні показники з акцентом на вуглеводний обмін (рівень глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), розраховано індекс НОМА).

При антропометричному дослідженні розраховували показник ІМТ. При цьому, відповідно до рекомендацій ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ за ступенями важкості ожиріння, при якому ІМТ 30,0–34,9 відповідав ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [12].

Діагноз ЦД 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій IDF (2005 р.), а також критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118).

Зовнішньосекреторну функцію ПЗ у обстежених пацієнтів визначали за допомогою результатів копрологічного дослідження, оцінки рівня панкреатичної еластази, а також даних ^{13}C -змішаного тригліцеридного (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазного дихальних тестів (^{13}C -АДТ). Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та уточненнями МКХ-10.

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали рівні соматостатину (ССТ) (тест-системи фірми Human Somatostatin EIA-1 Kit фірми RayBiotech No. 1.03930004301) та греліну (тест-системи RayBio® Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit). Показник загального кальцію (Ca^{++}) у сироватці крові в обстежених хворих досліджували колориметричним методом. Рівень 25-гідроксівітаміну D (25(OH)D) визначено для оцінки статусу вітаміну D₃ в обстежених (імунохімічний метод з електрохемицелюмінісцентною детекцією, ECLIA – Cobas 6000, використовуючи тест системи Roche Diagnostics, Швейцарія). Показник 25(OH)D <20 нг/мл розцінювали як дефіцит вітаміну D₃; 20,0 – <30 нг/мл – недостатність, а рівень ≥ 30 нг/мл розцінено як оптимальний рівень вітаміну D₃.

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

Результати досліджень

У обстежених хворих, котрі знаходилися під нашим спостереженням, встановлено ЦД 2 типу переважно легкого та середнього ступенів важкості.

Розподіл обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХП при ВПСК залежно від показника ІМТ наведено на рисунку 1.



Як вказують отримані результати, частіше у обстежених нами пацієнтів діагностовано ожиріння II ст. – у 48,1 % випадків,

тоді як ожиріння I ст. встановлено у 32,7 % хворих, а ожиріння III ст. – лише у 19,2 % пацієнтів.

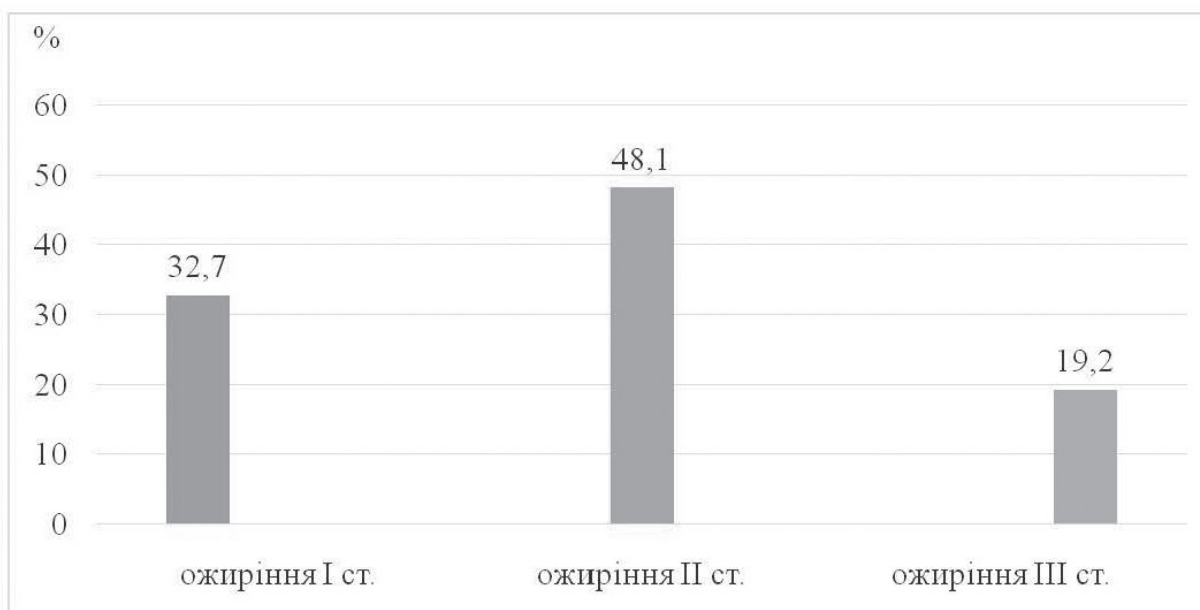


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих із ВПСК при ЦД 2 типу та ХП залежно від показника ІМТ.

Оцінено зміни рівнів ССТ та греліну в сироватці крові у пацієнтів із ВПСК з остеопорозом при ЦД 2 типу та ожирінні у поєднанні з ХП, а також визначено їх вплив на кальцієвий обмін у даних хворих (табл. 1).

Виявлено достовірне збільшення показника ССТ у сироватці крові у хворих із ЦД

2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК. При цьому, рівень греліну в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу при ВПСК у 1,4 разу був нижчим за такі дані контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Рівні ССТ, греліну та показників кальцієвого обміну в сироватці крові в обстежених хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК

Показник	Обстежені	
	Контрольна група	Хворі з ЦД 2 типу при ВПСК
Гастроінтестинальні гормони:		
ССТ, пг/мл	0,456±0,021	0,592±0,012 **
Грелін, нг/мл	103,47±2,45	76,08±1,06 *
Показники кальцієвого обміну:		
25(ОН)D, нг/мл	38,67±0,32	19,09±1,15 **
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	2,36±0,07	1,82±0,05**

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

Аналіз рівня 25(ОН)D у сироватці крові вказує на дефіцит вітаміну D₃ в організмі у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ХП та ожирінням при ВПСК (його зниження до 19,09±1,15 нг/мл, $p < 0,01$). Також встановлено зменшення рівня кальцію у сироватці крові до

1,82±0,05 ммоль/л (норма 2,36±0,07 ммоль/л у контрольної групи – $p < 0,01$).

Кореляційний аналіз вказує на залежність між показниками ССТ і греліну в сироватці крові та зниженням рівня 25(ОН)D і Ca⁺⁺ у сироватці крові у обстежених нами пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

Зіставлення рівня ССТ та греліну з показниками кальцієвого обміну в сироватці крові в обстежених хворих із ЦД 2 типу та ХП залежно від зміни ІМТ

Показник	Показники гастроінтестинальних гормонів					
	ССТ			Грелін		
	Ступені ожиріння			Ступені ожиріння		
	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
25(OH)D	r=0,62; p<0,05	r=0,78; p<0,01	r=0,76; p<0,01	r=0,70; p<0,05	r=0,90; p<0,01	r=0,92; p<0,01
Ca ⁺⁺	-	r=0,80; p<0,01	r=0,77; p<0,01	r=-0,72; p<0,05	r=-0,88; p<0,01	r=-0,94; p<0,01

Сильну залежність встановлено між зазначеними показниками та рівнем ССТ у хворих на ЦД 2 типу та ХП при ожирінні II та III ст., а також середньої сили інтенсивності – при ожирінні I ст. У хворих із ЦД 2 типу, ожирінням та ХП при ВПСК позитивну кореляцію встановлено з рівнем греліну та 25(OH)D, а показник кальцію негативно корелював з орексигенним гормоном греліном у даних хворих. При цьому, максимальну залежність виявлено у пацієнтів з ожирінням III ст. (r=-0,94; p<0,01 між рівнем кальцію та греліну).

Отже, зі збільшенням поширеності ЦД 2 типу та його зв'язок із гіршими результатами лікування після ВПСК, дані хворі є особливо важливою групою для дослідження. Дослідження факторів, що окремо або ж у поєднанні між собою можуть негативно впливати на прогноз та тактику лікування ВПСК, є надзвичайно актуальним питанням сучасної медицини.

Отримані нами результати щодо зміни показників ССТ і греліну в сироватці крові вказують на їх вплив у формуванні порушень каль-

цієвого обміну, що, зі свого боку, сприяє формуванню остеопорозу у хворих із ЦД 2 типу та ХП. Порушення показників ССТ та греліну підтримуються негативним впливом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД 2 типу та процеси всмоктування та перетравлювання, що є одним із компонентів зміни процесів обміну мікро- та макроелементів в організмі. Отже, лікування ВПСК, окрім ортопедичних втручань, має передбачати комплексну корекцію не лише глікемічного профілю, а й корекції ваги та показників кальцієвого обміну, екзокринної функції підшлункової залози у пацієнтів із ЦД 2 типу, ожирінням і ХП.

Висновки

У хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням та ХП при ВПСК встановлено достовірне зниження рівня греліну та підвищення показника ССТ у сироватці крові. Виявлено залежність між зміною показників даних гастроінтестинальних гормонів і рівнем вітаміну D₃ та кальцію у хворих на ЦД 2 типу та ожирінням і ХП при ВПСК.

REFERENCES

1. Hoffa MT, Furdock RJ, Moon TJ, Bacharach A, Heimke IM, Vallier HA. Fractures in Patients With Diabetes Mellitus: Findings From a 20-year Registry at a Single Level 1 Trauma Center. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2024 May 2; 8 (5): e23.00166. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-23-00166. PMID: 38768051; PMCID: PMC11068150.
2. Tebé C, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between type 2 diabetes mellitus, hip fracture, and post-hip fracture mortality: a multi-state cohort analysis. *Osteoporos Int.* 2019 Dec; 30 (12): 2407-2415. doi: 10.1007/s00198-019-05122-3. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31444526.
3. Long A, Xie Z, Wang X, Zhang Y, Han D. The impact of perioperative glucose variability on outcomes after hip fracture. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jan 28; 101 (4): e28728. doi: 10.1097/MD.00000000000028728. PMID: 35089246; PMCID: PMC8797594.
4. Di Giovanni P, Di Martino G, Zecca IAL, Porfilio I, Romano F, Staniscia T. Predictors of Prolonged Hospitalization and In-Hospital Mortality After Hip Fracture: A Retrospective Study on Discharge Registry. *Ann Ig.* 2022 Sep-Oct; 34 (5): 467-477. doi: 10.7416/ai.2021.2493. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34882166.



5. Frenkel Rutenberg T, Vintenberg M, Khamudis A, Rubin T, Rutenberg R, Bdeir A, Shemesh S. Outcome of fragility hip fractures in elderly patients: Does diabetes mellitus and its severity matter? *Arch Gerontol Geriatr.* 2021 Mar-Apr; 93: 104297. doi: 10.1016/j.archger.2020.104297. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33248319.
6. Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, Conwell DL. Chronic Pancreatitis and Fracture: A Retrospective, Population-Based Veterans Administration Study. *Pancreas.* 2016 Mar; 45(3): 355-61. doi: 10.1097/MPA.0000000000000381. PMID: 26199986.
7. Kossut M, Łukomska A, Dobrzański G, Liguz-Lęcznar M. Somatostatin receptors in the brain. *Postepy Biochem.* 2018 Oct 25; 64 (3): 213-221. English. doi: 10.18388/pb.2018_133. PMID: 30656906.
8. Stengel A, Taché Y. Activation of somatostatin 2 receptors in the brain and the periphery induces opposite changes in circulating ghrelin levels: functional implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013 Jan 11; 3: 178. doi: 10.3389/fendo.2012.00178. PMID: 23335913; PMCID: PMC3542632.
9. Rafiq S, Jeppesen PB. Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance. *Nutrients.* 2021 Dec 3; 13 (12): 4358. doi: 10.3390/nu13124358. PMID: 34959910; PMCID: PMC8705502.
10. Doering L, Khatri R, Petry SF, Sauer H, Howaldt HP, Linn T. Regulation of somatostatin expression by vitamin D3 and valproic acid in human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Aug 6; 10 (1): 240. doi: 10.1186/s13287-019-1330-x. PMID: 31387633; PMCID: PMC6685151.
11. Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Patients with Active Acromegaly are at High Risk of 25(OH)D Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 Jun 2; 6: 89. doi: 10.3389/fendo.2015.00089. PMID: 26082755; PMCID: PMC4451637.
12. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

Отримано 27.09.2024 р.



УДК 616-056.52:616.36-003.826:616.37-008.64:616.98:578.834.11
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).67-72](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).67-72)

ОСОБЛИВОСТІ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯ В УМОВАХ COVID-19

Сірчак Є. С., Калитич В. В., Волошин М. М., Коваль В. Ю., Росола Т. Ф.

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

Резюме. *Вступ.* Панкреатичний стеатоз – це нове клінічне захворювання, патофізіологія, перебіг і віддалені ускладнення якого погано описані в сучасній літературі. Хоча природний перебіг недостатньо вивчений, існує сильний зв'язок з ожирінням, метаболічним синдромом, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Мета дослідження. Визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням та гіпотиреозом (ГТ) при COVID-19.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 94 хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19. Хворих розподілено на дві клінічні групи залежно від наявності чи відсутності порушень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) чи тиреотропного гормону (ТТГ). У I групу віднесено 44 хворих із НАЖХП та ожиріння при COVID-19, у яких діагностовано ГТ. До II групи віднесено 50 пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при COVID-19 із нормальним рівнем тиреоїдних гормонів. ЗСН ПЗ визначали за показником фекальної еластази-1 (ФЕ-1) та даних ¹³С-змішаного тригліцеридного (¹³С-ЗТДТ) та ¹³С-амілазного дихальних тестів.

Результати досліджень. Результат копрологічного дослідження вказує на стеаторею (за рахунок жирних кислот в обох групах обстежуваних пацієнтів), проте більш виражені зміни встановлено у пацієнтів I групи. У хворих при ГТ достовірно частіше виявлено стеаторею, креаторею (за рахунок м'язових волокон, що зберігали поперечну посмугованість), а також наявність мила у підвищеній кількості, порівняно із даними у хворих II групи. Аналіз рівня ФЕ-1 підтверджує ЗСН ПЗ у обох групах досліджуваних пацієнтів. Проте у хворих I групи рівень ФЕ-1 на $46,6 \pm 0,1$ мкг/г перевищував такий показник у хворих II групи ($p < 0,05$). Результати ¹³С-ЗТДТ та ¹³С-АДТ підтверджують у ЗСН ПЗ у хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19, що більш виражено у пацієнтів при гіпотиреозі.

Висновки. У хворих на НАЖХП та ожирінні при COVID-19 встановлено порушення ЗСН ПЗ за даними ¹³С-ЗТДТ та ¹³С-АДТ та результату ФЕ-1. Більш виражені зміни встановлено у пацієнтів із гіпофункцією щитоподібної залози.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, ожиріння, ліпідний обмін, інсулінорезистентність, гіпотиреоз, діагностика (фекальна еластаза, дихальні тести).

Features of pancreatic exocrine insufficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease and obesity in covid-19

Sirchak Ye.S., Kalytych V.V., Voloshyn M.M., Koval V.Yu., Rosola T.F.

Abstract. *Introduction.* Pancreatic steatosis is a new clinical disease, the pathophysiology, course and long-term complications of which are poorly described in the current literature. Although the natural history is poorly understood, there is a strong association with obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The aim of the study. To determine the features of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with NAFLD in combination with obesity and hypothyroidism (HT) in COVID-19.

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 94 patients with NAFLD and obesity in COVID-19 were examined. Patients were divided into two clinical groups, depending on the presence or severity of thyroid hormone (TH) or thyroid-stimulating hormone (TSH) disorders. Group I included 44 patients with NAFLD and obesity in COVID-19 who were diagnosed with HT. Group II includ-



ed 50 patients with NAFLD and obesity in COVID-19 with normal thyroid hormone levels. PEI was determined by fecal elastase-1 (FE-1) and ^{13}C -mixed triglyceride (^{13}C -TMBT) and ^{13}C -amylase (^{13}C -ABT) breath tests.

Results of the study. The results of the coprological study indicate steatorrhoea (due to fatty acids in both groups of patients), but more pronounced changes were found in patients of group I. In patients with HT, steatorrhoea, creatorrhoea (due to muscle fibres that retained transverse striation), and the presence of soap in increased amounts were significantly more common compared with those in patients of group II. The analysis of the level of FE-1 confirms the presence of PEI in the both groups of patients. However, in patients of group I, the level of FE-1 was $46.6 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ higher than in patients of group II ($p < 0.05$). The results of ^{13}C -TMBT and ^{13}C -ABT confirm the following in the PEI in patients with NAFLD and obesity in COVID-19, which is more pronounced in patients with hypothyroidism.

Conclusions. In patients with NAFLD and obesity in COVID-19, impaired pancreatic endocrine function was found according to ^{13}C -TMBT and ^{13}C -ABT and FE-1 results. More pronounced changes were found in patients with thyroid hypofunction.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; pancreatic exocrine insufficiency; chronic pancreatitis; obesity; lipid metabolism; insulin resistance; hypothyroidism; diagnostics (faecal elastase, breath tests).

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) або метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у світі з глобальною поширеністю серед дорослого населення на рівні 25% [1]. Основні супутні захворювання, пов'язані з ожирінням, є факторами ризику прогресування НАЖХП і навпаки [2]. Справді, НАЖХП є фактором ризику багатьох метаболічних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання (основна причина смерті в усьому світі) і цукровий діабет 2 типу. Вік, тривалість і тяжкість ожиріння також впливають на поширеність і тяжкість НАЖХП та їх перебіг. Поширеність НАЖХП, що визначається за допомогою візуалізації, у дорослих із тяжким ожирінням і супутніми ознаками метаболічного синдрому становить приблизно 90–95%, і більше третини цих пацієнтів мають неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) при гістологічному дослідженні [3]. МАЖХП охоплює континуум захворювань печінки, починаючи від стеатозу печінки до метаболічного стеатогепатиту, гепатофіброзу та гепатоцелюлярного раку. Відомі причини та фактори ризику розвитку МАЖХП тісно пов'язані з модернізацією способу життя (зміни в харчуванні та зниження фізичної активності, пов'язані з соціально-економічними факторами). Ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу і НАЖХП мають частково спільну патолофізіологію, що включає, зокрема, метаболічне запалення та інсулінорезистентність (ІР). Ці аномалії самі по собі пов'язані з системними ускладненнями, такими як атеросклероз і запечінковий рак [3].

Поширеність ожиріння продовжує експоненціально зростати в усьому світі і тісно пов'язана з численними супутніми захво-

руваннями, такими як серцево-судинні захворювання (ССЗ), діабет, гіпертонія та деякі види раку [4]. Ожиріння прискорює ранні атеросклеротичні зміни і є загально визнаним незалежним фактором ризику ССЗ [5]. Тим не менш, не всі люди з ожирінням мають підвищений ризик кардіометаболічних захворювань. Останнім часом зростає інтерес до унікальної підгрупи людей з ожирінням, які не мають метаболічних порушень, так званого метаболічно здорового ожиріння, незважаючи на підвищену жирову масу [6, 7].

Панкреатичний стеатоз – це нове клінічне захворювання, патофізіологія, перебіг та віддалені ускладнення якого погано описані в сучасній літературі. Епідеміологічні та проспективні дослідження описують показники поширеності від 16% до 35%. Хоча природний перебіг недостатньо вивчений, існує сильний зв'язок з ожирінням, метаболічним синдромом, ЦД 2 типу та НАЖХП. Ектопічне накопичення жиру в підшлунковій залозі може спричинити хронічне запалення низького ступеня через дисбаланс адипоцитокінів, у якому беруть участь бета-клітини та ацинарні клітини. Цей механізм може призвести до ендокринної та екзокринної дисфункції підшлункової залози та ініціювати канцерогенез. Хоча стеатоз підшлункової залози пов'язаний з патологічними станами, він може піддаватися лікуванню за допомогою здорового харчування, зменшення споживання м'яса, фізичних вправ і відмови від куріння. Стеатоз підшлункової залози слід враховувати при прийнятті клінічних рішень і прогнозуванні стану пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози та системними захворюваннями [8].

Отже, дослідження особливостей зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожи-



рінням, а також з іншими метаболічно-асоційованими станами, такими як ІР, ЦД 2 типу, гіпофункція щитоподібної залози, особливо в умовах пандемії COVID-19 є затребуваним і актуальним питанням сучасної медицини.

Мета дослідження

Визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням і гіпотиреозом при COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

Комплексне обстеження та лікування пацієнтів проводили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». У дослідження включено 94 пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОП) або на амбулаторному спостереженні у сімейного лікаря за період 2021 – 2024 рр. У всіх пацієнтів в анамнезі (до 6 місяців) діагностований і підтверджений діагноз COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2).

Усі хворі були віком від 18 до 70 років, а середній вік становив $45,2 \pm 4,1$ року. Хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19 розподілено на дві клінічні групи, залежно від наявності чи відсутності порушень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) чи тиреотропного гормону (ТТГ). У I групу віднесено 44 хворих із НАЖХП та ожиріння при COVID-19, у яких діагностовано гіпотиреоз (ГТ). Серед обстежених I групи жінок було 28 (63,3 %), а чоловіків було 16 (36,4 %). До II групи віднесено 50 пацієнтів із НАЖХП та ожирінням при COVID-19 із нормальним рівнем тиреоїдних гормонів, серед них жінок 24 (44,0 %) та 26 чоловіків (56,0 %).

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, серед них 17 жінок (56,7 %) та 13 чоловіків (43,3 %), середній вік яких становив $45,1 \pm 5,8$ року.

Усі дослідження проводилися за згодою пацієнтів, а їх методологія відповідала Гельсінській декларації про права людини 1975 року в редакції 1983 року, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, а також законодавству України.

Усі пацієнти були обстежені за допомогою загально-клінічних методів дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг та анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні вимірювали зріст і вагу, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, пацієнти були розподілені залежно від ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше вважається дефіцитом маси тіла (виражений дефіцит маси тіла); 16,0–18,5 – недостатньою масою тіла; 18,5–24,9 – нормальною масою тіла; 25,0–29,9 – надлишковою масою тіла; 30,0–34,9 – ожирінням 1-го ступеня; 35,0–39,9 – ожирінням 2-го ступеня; 40,0 і більше – ожирінням 3-го ступеня.

Усім пацієнтам проведено ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (з акцентом на органи гепато-пакреато-біліарної зони), а також ЩЗ. У сироватці крові проводили стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на ліпідний та вуглеводний обмін. Усім пацієнтам визначали рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові (вільний триоксин (Т4), трийодтиронін (Т3)) та тиреотропний гормон (ТТГ).

НАЖХП діагностували відповідно критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки визначали за допомогою сурогатних маркерів фіброзу із використанням онлайн-калькуляторів (NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест), а також комерційного тесту FibroMax. Хворим також проведено еластометрію печінки.

Діагноз ГТ встановлювали відповідно до рекомендацій NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2019), настанов Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) та Американської тиреоїдної асоціації (ЕТА) – 2012–2014, а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу.



Для вивчення ЗСН ПЗ проводилося копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові та показник фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Також хворим проведено ¹³С-змішаний тригліцеридний (¹³С-ЗТДТ) і ¹³С-амілазний дихальні тести. Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та уточнень МКХ-10.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: хворі з НАЖХП та ожирінням, що в анамнезі мали COVID-19 (від 1-го до 6-ти місяців); гіпотиреоз.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: хронічний гепатит алкогольної, вірусної (вірус гепатитів В, С, D) етіологій, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коно-

валова, гемохроматоз, цукровий діабет (ЦД) 1 типу, ЦД 2 типу (стадія декомпенсації), онкологічні захворювання, психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан пацієнтів, гострі інфекційні захворювання.

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

Результати досліджень

Проведено розподіл хворих із НАЖХП при COVID-19 залежно від показника ІМТ (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих залежно від показника ІМТ

Показник	Обстежені хворі	
	I група (n=44) Абс. кількість/%	II група (n=50) Абс. кількість/%
Ожиріння 1 ступеня (ІМТ: 30,0 – 34,9)	10/22,7 %	18/36,0 % *
Ожиріння 2 ступеня (ІМТ: 35,0 – 39,9)	23/52,3 %	25/50,0 %
Ожиріння 3 ступеня (ІМТ: 40,0 і більше)	11/25,0 % *	7/14,0 %

Примітка: різниця між показниками у хворих I та II групи достовірна: * - $p < 0,05$.

Оцінка результатів даних антропометричного дослідження підтверджує ожиріння різного ступеня вираженості в обстежуваних пацієнтів на НАЖХП при COVID-19. Проте слід зазначити деякі відмінності у пацієнтів щодо вираженості ожиріння залежно від наявності чи відсутності ураження ЩП, а саме: у хворих I групи (пацієнти із ГТ) на 11,0 % частіше встановлено ожиріння 3 ст., а у хворих II групи на 13,3 % частіше визначалось ІМТ, що відповідало ожирінню 1 ст. ($p < 0,05$). Ожиріння 2 ст. майже з однаковою частотою встановлено у пацієнтів обох груп.

Для дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ у обстежуваних нами пацієнтів

проведено дослідження показників калу та сечі, а також оцінено результати дихальних тестів.

Результати копрологічного дослідження вказують на стеаторею (за рахунок жирних кислот в обох групах обстежуваних пацієнтів), проте більш виражені зміни встановлено у пацієнтів I групи (табл. 2). У хворих при пониженні функції ЩЗ достовірно частіше виявлено стеаторею, креаторею (за рахунок м'язових волокон, що зберігали поперечну посмугованість), а також наявність мила у підвищеній кількості, порівняно із даними у хворих II групи.

Таблиця 2

Результати копрологічного дослідження в обстежених

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі	
		I група (n=44)	II група (n=50)
Копрологічне дослідження			
Стеаторея (+)	-	81,2 %*	64,0 %
Амілорея (+)	-	40,9 %	38,0 %
Креаторея (+)	-	50,0 %*	40,0 %
Мила	6,7 %	88,6 % *	80,0 %

Примітка: статистично достовірна різниця між показниками у хворих I та II групи: * - $p < 0,05$.

Амілорея (наявність крохмальних зерен) майже з однаковою частотою встановлена у пацієнтів обох досліджуваних груп. У хворих I групи частіше визначено мила при копрологічному дослідженні, що вказує на порушення функціонального стану жовчовидільної системи у обстежуваних пацієнтів. Отже, за даними копрологічного дослідження можна

зробити висновок про наявність порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих обох досліджуваних груп з НАЖХП та ожирінням при COVID-19.

Оцінено показники амілази у сироватці крові, а також α -амілази (у сечі) та показник фекальної еластази-1 (ФЕ-1) калі (табл. 3).

Таблиця 3

Лабораторні показники ЗСН ПЗ в обстежених

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі	
		I група (n=44)	II група (n=50)
Амілаза сироватки крові (норма: 0–115 ОД/л)	62,3±3,2	82,6±5,4 +	77,6±3,3
α -амілаза сечі (норма: 0–350 ОД/л)	70,6±2,4	85,9±3,6	80,3±2,0
ФЕ-1, мкг/г	423,8±10,5	98,2±3,0 ++,*	144,8±2,9 ++

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

Рівень сироваткової α -амілази у сечі та амілази у сироватці крові у обстежуваних пацієнтів не відрізнявся від такого показника у контрольної групи і не перевищував референтні значення, що вказують на норму. Проте результат рівня ФЕ-1 підтверджує виражену ЗСН ПЗ у обох групах досліджуваних пацієнтів. У хворих I групи рівень ФЕ-1 на $46,6 \pm 0,1$ мкг/г перевищував такий показник у хворих II групи ($p < 0,05$).

Отже, у обстежених хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19 діагностовано ЗСН ПЗ за даними результатів лабораторних методів обстеження, що проявлялося порушенням ЗСН ПЗ за даними копрологічного дослідження та зміни рівня фекальної еластази-1, що більш виражено у хворих I групи.

Оцінено ЗСН ПЗ за даними дихальних тестів (^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ) (табл. 4).

Таблиця 4

Результати дихальних тестів у обстежених хворих і контрольної групи

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі	
		I група (n=52)	II група (n=32)
^{13}C -ЗТДТ:			
Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження	16,2±0,8 %	8,2±0,7 % ++*	12,4±0,6 % +
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ у кінці дослідження (360 хв)	34,1±0,6 %	14,6±1,1 % ++*	19,8±0,9 % +
^{13}C -АДТ:			
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ у кінці дослідження (360 хв)	15,2±0,9 %	8,7±0,8 % +	9,7±0,4 %

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

Результати ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ підтверджують у ЗСН ПЗ у хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19, що більш виражено у пацієнтів при гіпотиреозі, на що вказують ре-

зультати проведених досліджень. Слід зазначити більшу чутливість саме ^{13}C -ЗТДТ щодо визначення ЗСН ПЗ у даних пацієнтів



Отже, результати поведених досліджень вказують на ЗСН ПЗ у хворих на НАЖХП при ожирінні та ЦД 2 типу й ожиріння при COVID-19. При цьому, більш виражені зміни функціонального стану ПЗ встановлено у пацієнтів при гіпофункції ЩЗ. Звертає увагу той факт, що клінічно, фактично нами не встановлено скарг, що б могли вказувати на функціональне порушення ПЗ у даної категорії пацієнтів. Отримані результати слід враховувати

при введенні даних пацієнтів і в комплекс обов'язкових досліджень включити тести для визначення ЗСН ПЗ.

Висновки

У хворих на НАЖХП та ожиріння при COVID-19 встановлено порушення ЗСН ПЗ за даними ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ та результату ФЕ-1. Більш виражені зміни встановлено у пацієнтів із гіпофункцією щитоподібної залози.

REFERENCES

1. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: *Hepatology*. *Hepatology*. 2019; 69: 2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251.
2. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab*. 2018 Jan 9; 27 (1): 22-41. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.002. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28867301; PMCID: PMC5762395.
3. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol*. 2020 Jul-Aug; 19 (4): 359-366. doi: 10.1016/j.aohp.2020.03.001. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32349939.
3. Le Garf S, Nègre V, Anty R, Gual P. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines*. 2021 Dec 14; 9 (12): 1915. doi: 10.3390/biomedicines9121915. PMID: 34944730; PMCID: PMC8698722.
4. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: A population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 944–953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
5. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab. Syndr*. 2019; 11: 74.
6. Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: The low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 249–258. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30292-9. doi: 10.1186/s13098-019-0468-0.
7. Seo DH, Cho Y, Seo S, et al. Association between Metabolically Healthy Obesity and Subclinical Atherosclerosis in the Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) Cohort. *J Clin Med*. 2022 Apr 26;11(9):2440. doi: 10.3390/jcm11092440. PMID: 35566567; PMCID: PMC9103721.
8. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic Steatosis: An Emerging Clinical Entity. *Am J Gastroenterol*. 2019 Nov; 114 (11): 1726-1734. doi: 10.14309/ajg.000000000000262. PMID: 31185002.

Отримано 01.10.2024 р.

УДК 616.345-002.44:616.36-003.826:616.61+616.155:577.175.859]-036-085
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).73-78](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).73-78)

РІВЕНЬ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ПРИ СИНДРОМІ ПОДРАЗНЕНОЇ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ

Сірчак Є. С., Корнаш В. В.

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

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

Мета дослідження. Вивчити особливості зміни рівнів простагландину та простагландину F_{2a} у сироватці крові у хворих при НАЖХП із СПК та їх динаміку на фоні комплексного лікування.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 64 хворих з ураженням кишечника при хронічних дифузних захворюваннях кишечника. Хворих розподілено на 2 групи: I група основна (n=44) – пацієнти з НАЖХП та СПК (переважання діарейного синдрому); у II групі ввійшло 20 хворих із НВК в поєднанні з токсичним гепатитом (в деяких випадках – алкогольним ураженням печінки). Проведено загально-клінічні та лабораторні методи обстеження, а також визначення рівня простагландинів (P_g) (простагландин – P_{gI₂}) та P_g F_{2a}. Хворим призначено лікування, що включало препарат урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК), ребаміпід у поєднанні з рифаксиміном та пре-і пробіотичним комплексом.

Результати досліджень. Встановлено достовірне зменшення лабораторних маркерів цитолітичного та холестатичного синдромів в обох групах пацієнтів після лікування. У хворих на НВК у поєднанні з ХДЗК встановлено збільшення рівня простагландину F_{2a} (до 178,5±3,1 пг/мл у хворих I групи та до 103,8±2,3 пг/мл у обстежених II групи). Рівень простагландину в сироватці крові в обстежуваних нами пацієнтів до лікування був достовірно нижчим за такий показник у контрольній групі. Проведене лікування сприяло зменшенню рівня P_g F_{2a} та збільшенню показника простагландину в даних хворих обох груп.

Висновки. У хворих на НАЖХП і СПК встановлено зменшення рівня простагландину та збільшення показника простагландину F_{2a} у сироватці крові. Додаткове призначення до стандартного лікування у хворих на НАЖХП та СПК чи токсичний гепатит і НВК ребаміпід у поєднанні з УДХК сприяє нормалізації функціонального стану печінки і є ефективним комплексним методом лікування також й на динаміку рівня простагландинів, що приводить до покращення функціонального стану кишечника у даних пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, токсичний гепатит, алкогольна хвороба печінки, синдром подразненої товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт, індекс маси тіла, діагностика (простагландин, простагландин F_{2a}), лікування (урсодезоксихолієва кислота, ребаміпід, рифаксимін, комплексний пробіотик).

Prostaglandin level in irritable bowel syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease, possibilities of correction

Sirchak Ye.S., Kornash V.V.

Abstract. *Introduction.* Early diagnosis of various forms of intestinal damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), especially when it is combined with ulcerative colitis (UC) or irritable bowel syndrome (IBS), can reveal new pathogenetic aspects of liver damage progression in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

The aim of the study. To study the peculiarities of changes in the levels of prostacyclin and prostaglandin F_{2a} in the blood serum of patients with NAFLD with IBS and their dynamics on the background of complex treatment.

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 64 patients with intestinal lesions in chronic diffuse intestinal diseases were examined. The patients were divided into 2 groups: Group I was the main group (n=44) – patients with NAFLD and IBS (predominance of diarrhoeal



syndrome); Group II included 20 patients with UC in combination with toxic hepatitis (in some cases, alcoholic liver disease). General clinical and laboratory methods of examination were performed, as well as determination of prostaglandin (Pg) levels (prostacyclin – PgI₂) and Pg F_{2a}. Patients were prescribed treatment, which included ursodeoxycholic acid (UDCA), rebamipide in combination with rifaximin and pre- and probiotic complex.

Results of the study. A significant decrease in laboratory markers of cytolytic and cholestatic syndromes in both groups of patients after treatment was found. In patients with UC in combination with IBD, an increase in the level of prostaglandin F_{2a} was found (up to 178.5±3.1 pg/ml in patients of group I and up to 103.8±2.3 pg/ml in patients of group II). The level of prostacyclin in the blood serum of the patients we examined before treatment was significantly lower than that of the control group. The treatment contributed to a decrease in the level of Pg F_{2a} and an increase in prostacyclin in these patients of both groups.

Conclusions. A decrease in prostacyclin levels and an increase in serum prostaglandin F_{2a} were found in patients with NAFLD and IBS. Additional prescription of rebamipide in combination with UDCA to the standard treatment in patients with NAFLD and IBS or toxic hepatitis and UC helps to normalise the functional state of the liver and is an effective complex treatment method also for the dynamics of prostaglandin levels, which in turn leads to an improvement in the functional state of the intestine in these patients.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; toxic hepatitis; alcoholic liver disease; irritable bowel syndrome; ulcerative colitis; body mass index; diagnostics (prostacyclin, prostaglandin F_{2a}); treatment (ursodeoxycholic acid, rebamipide, rifaximin, complex probiotic).

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у всьому світі є найпоширенішою формою хронічних захворювань печінки (25%) [1]. Факторами ризику розвитку НАЖХП є ожиріння, метаболічний синдром та інсулінорезистентність. Патогенез НАЖХП обумовлений інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією. Гіперінсулінемія сприяє створенню прозапального середовища з підвищеним рівнем цитокінів, фактора некрозу пухлин-α та ендокринних порушень з підвищеним рівнем лептину та зниженим рівнем адипонектину. Цей складний багатофакторний процес призводить до утворення стеатозних відкладень у печінці та сприяє фіброзу гепатоцитів і навколишнього позаклітинного матриксу. Діагностика та градація НАЖХП ґрунтуються на відсутності значного вживання алкоголю, супутніх причин хронічних захворювань печінки, а також ступеня стеатозу та фіброзних змін у печінці [2,3].

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) виникають внаслідок імунної дисрегуляції слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у відповідь на зміну кишкової мікробіоти у генетично схильних до них людей. Вона складається з двох клінічно відмінних утворень – хвороби Крона (ХК) та неспецифічного виразкового коліту (НВК) [2].

НАЖХП була описана як поширена супутня патологія при імуноопосередкованих запальних захворюваннях [4]. Існують суперечливі дані щодо поширеності НАЖХП серед пацієнтів із ЗЗК, а етіологія цього зв'язку залишається нез'ясованою. Проте повідомляється, що НАЖХП може спостерігатися приблизно

у третини пацієнтів із ЗЗК. Обидва захворювання передбачають складний взаємозв'язок між навколишнім середовищем і полігенними факторами, причому імунна дисрегуляція також відіграє центральну роль. Неалкогольна жирова хвороба печінки асоціюється з діабетом, ожирінням і метаболічним синдромом; однак існує підгрупа пацієнтів, які мають «нежирну НАЖХП». Хоча частота ожиріння при ЗЗК зростає, підгрупа пацієнтів із коморбідним перебігом ЗЗК і НАЖХП може потрапити в категорію «нежирної НАЖХП», оскільки було показано, що НАЖХП може бути поширеною і серед пацієнтів із ЗЗК з низькою вагою [5, 6]. У пацієнтів із ЗЗК, при яких особливо поширені фіброз печінки та гепатоцелюлярна дисфункція настільки, що жирова хвороба печінки є найпоширенішим поясненням аномальних печінкових тестів у пацієнтів із ЗЗК [5, 7, 8].

Зміни мікробіоти кишечника, імуносупресивна терапія, операції на товстій кишці та загальна тривалість захворювання вважаються можливими предикторами розвитку НАЖХП у пацієнтів із ЗЗК [2].

Однак даних про НАЖХП та її вплив на частоту госпіталізацій з приводу ЗЗК, а також формування уражень різних органів та систем дуже мало. Позакишкові прояви можуть виникати у 5–50% пацієнтів із ЗЗК, потенційно впливаючи на будь-яку систему органів, включаючи опорно-руховий апарат, шкіру, нирки, печінку, легені та очі [9]. Отже, захворювання кишечника, асоційовані з ЗЗК, а також із функціональними розладами (синдром подразненої товстої кишки (СПК)) мають значний вплив на якість життя пацієнтів і асоціюються з підвищеною захворюваністю і навіть смертністю. Незважаючи



на це, наслідки ураження кишечника у пацієнтів, а особливо при поєднанні НВК і токсичного ураження печінки чи НАЖХП та СПК, їх основні предиктори майже не оцінювалися.

Мета дослідження

Вивчити особливості зміни рівнів простагланіну та простагландину F_{2a} у сироватці крові у хворих при НАЖХП із СПК та їх динаміку на фоні комплексного лікування.

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 та проліковано 64 хворих з ураженням кишечника при хронічних дифузних захворюваннях кишечника (ХДЗП) (НАЖХП, токсичний гепатит). Обстежені хворі за період із 2020 р. по 2024 р. проходили обстеження та лікування у гастроентерологічному, ендокринологічному відділеннях Кошарського підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОП). Серед обстежених хворих чоловіків було 40 (62,5 %), середній вік становив 39,8±5,9 року; жінок було 24 (37,5 %), середній вік для них складав 40,7±5,1 року. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (чоловіків було 18 (60,0%), жінок – 12 (40,0%). Середній вік складав 44,3±4,7 року.

Усі дослідження та лікування проведено за згодою пацієнтів. Від хворих 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 відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Критеріями включення у дослідження були: вік обстежених від 18 років до 75 років, які мали гістологічно підтверджений діагноз НВК чи синдром подразненої товстої кишки (із переважанням діарейного синдрому) у поєднанні із ХДЗП.

Критеріями виключення із дослідження були: вік обстежених до 18 років та більше 75

років, ураження печінки вірусом (віруси гепатитів В, С, D); хвороба Вільсона-Коновалова; гемохроматоз; хвороба Крона; непереносимість лактози; глютену; оперативні втручання на кишечнику, зокрема 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; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання, перенесена COVID-19 інфекція в анамнезі (до 6 місяців).

Обстежених хворих розподілено на 2 групи:

- I група основна (n=44) – пацієнти з НАЖХП і СПК (переважання діарейного синдрому);
- II група – 20 хворих із НВК у поєднанні з токсичним гепатитом (в окремих випадках алкогольним ураженням печінки).

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 EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування даних хворих [11].

Діагноз СПК визначали на основі IV Римських критеріїв та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на синдром подразненої кишки. Діагноз НВК встановлено згідно зі стандартами діагностики ЗЗК. У всіх хворих діагноз НВК був верифікований за допомогою ендоскопічних (ректороманоскопія, сігмоскопія, колоноскопія), морфологічних методів дослідження.

При антропометричному дослідженні оцінювали індекс маси тіла (ІМТ). Відповідно до рекомендацій 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 [12].

У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для ви-



значення 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).

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 та даних комерційного тесту ФіброМакс. ФіброМакс включає 5 розрахункових алгоритмів (ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест), які спрямовані для кількісної оцінки ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR, для кількісної оцінки активності некрозо-запального процесу в печінці, визначення стеатозу або жирової хвороби печінки при метаболічних порушеннях та оцінки запалення при алкогольній хворобі печінки.

Усім обстеженим хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки, селезінки та нирок.

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначено показники б-ке-

то-простагландину $F_{1\alpha}$ (простациклін у крові – PgI_2) та простагландину (Pg) F2a, використовуючи тест-системи Enzo Life Sciences фірми «BCM Diagnostics» (США).

Лікування хворих із поєднаною патологією проведено відповідно до надання медичної допомоги хворим із дифузним ураженням печінки у поєднанні з СПК чи НВК. Хворим призначено препарат урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) із розрахунку 15 мг/кг маси тіла на добу ввечері перед сном. Хворим додатково призначено препарат ребаміпід («Мукоген» фірми «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед») по 100 мг 3 рази на добу до прийому їжі протягом 1 місяця та рифаксимін («Альфа нормікс», фірми «Альфасігма С.п.А.») по 400 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця. Хворим також додатково призначено пре- та пробіотичний комплекс («Зафакол IQ» фірми «Ворвартс Фарма», Україна), що містить масляну кислоту 250 мг, інулін 100 мг, *Lactobacillus helveticus* $3,0 \times 10^9$ колонієутворюючих одиниць (КУО), *Bifidobacterium longum* $3,18 \times 10^8$ КУО та вітамін D₃ 600 МО) по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом 1 місяця.

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

Результати досліджень

Після проведеного лікування оцінено динаміку показників функціонального стану печінки (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=44)		II група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЛТ, Од/л	26,2±1,1	120,3±2,6**	58,9±1,7++	124,9±2,0**	69,7±1,4+^
АСТ, Од/л	24,7±1,6	99,3±2,1**	60,1±1,2+	95,4±1,9**	62,3±1,5+
ЗБ, ммоль/л	15,1±0,7	28,7±1,0*	21,3±0,9+	30,1±0,7*	20,6±0,6+
ЛФ, ммоль/л	118,3±2,5	289,3±3,2**	143,9±1,4++	286,1±2,0**	131,3±1,4++
ГГТ, Од/л	32,4±1,9	111,8±2,5*	64,9±1,8++	114,3±2,3*	68,0±1,3++

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 за групами до та після лікування різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,05$.



При повторній оцінці показників функціонального стану печінки встановлено достовірне зменшення лабораторних маркерів цитолітичного синдрому (активності АЛТ та АСТ у сироватці крові) та рівня ЗБ, ЛФ і ГГТ у пацієнтів з ураженням кишечника при ХДЗП. Достовірної різниці між групами хворих після лікування отримано лише у активності АЛТ, а саме: зниження його активності до $58,9 \pm 1,7$ ОД/л у хворих I групи та до $69,7 \pm 1,4$ ОД/л у пацієнтів II групи – $p < 0,05$.

Проведено визначення рівнів простагландіну (P_g) I₂ і простагландину F_{2a} у сироватці крові в обстежуваних пацієнтів. При цьому, у хворих на НВК у поєднанні з токсичним ураженням печінки встановлено збільшення рівня простагландину F_{2a} (до $178,5 \pm 3,1$ пг/мл у хворих I групи та до $103,8 \pm 2,3$ пг/мл у обстежених II групи). Рівень простагландіну у сироватці крові в обстежуваних пацієнтів до лікування був достовірно нижчим за такий показник у контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників простагландинів у сироватці крові в обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=44)		II група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
PgI ₂ (пг/мл)	$45,2 \pm 1,6$	$21,6 \pm 0,5^{**}$	$43,6 \pm 0,7^{++\wedge}$	$23,5 \pm 0,8^{**}$	$38,7 \pm 0,8^{+}$
PgF _{2a} (пг/мл)	$85,2 \pm 1,4$	$176,2 \pm 2,5^{**}$	$103,8 \pm 2,3^{++\wedge}$	$178,5 \pm 3,1^{**}$	$123,1 \pm 2,6^{++}$

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 за групами до та після лікування різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: \wedge – $p < 0,05$.

Проведена терапія сприяла нормалізації рівнів простагландинів у сироватці крові в обстежуваних нами пацієнтів, що супроводжувалося достовірним зменшенням показника простагландину F_{2a} та збільшенням показника простагландіну. Слід зазначити, що у хворих I групи (пацієнти з НАЖХП у поєднанні з СПК) рівень як простагландіну, так і простагландину F_{2a} після лікування достовірно відрізнявся від таких показників у хворих II групи ($p < 0,05$).

Проведений статистичний аналіз дав змогу встановити корелійну залежність між динамікою показника простагландіну після лікування та зменшенням частоти випорожнення переважно у хворих I групи ($r = 0,86$; $p < 0,01$).

Отже, призначення препарату ребаміпід в поєднанні з рифаксиміном та пре- і пробіотичним комплексом у хворих із СПК та НАЖХП є патогенетично обґрунтованим, про що свідчать отримані результати щодо зменшення частоти акту дефекації у даних пацієнтів. Додаткове призначення препарату УДХК даним пацієнтам приводить до покращення функціонального стану печінки, що відповідно позитивно впливає на перебіг не лише СПК, а й НВК у хворих при токсичному ураженні печінки. Як вказують проведені нами дослідження, додаткове призначення до базисно-

го лікування у хворих із НВК та токсичним гепатитом чи СПК+НАЖХП є обґрунтованим, про що свідчить не лише позитивна динаміка лабораторних показників цитолітичного та холестатичного синдромів, а й нормалізація рівнів простагландинів у даних пацієнтів. Отже, результати наших спостережень дають змогу встановити, що препарат ребаміпід у поєднанні з УДХК та рифаксимін, окрім відомих нами позитивних ефектів на різні органи і системи також проявляє позитивний ефекти при ураженні кишечника у хворих на НАЖХП чи токсичний гепатит.

Висновки

1. У хворих на НАЖХП і СПК встановлено зменшення рівня простагландіну та збільшення показника простагландину F_{2a} у сироватці крові.

2. Додаткове призначення до стандартного лікування у хворих на НАЖХП і СПК чи токсичний гепатит та НВК ребаміпід у поєднанні з УДХК сприяє нормалізації функціонального стану печінки і є ефективним комплексним методом лікування також й на динаміку рівня простагландинів, що приводить до покращення функціонального стану кишечника у даних пацієнтів.



REFERENCES

1. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020 May; 158 (7): 1851-1864. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061595.
2. Soni A, Yekula A, Dahiya DS, et al. Influence of nonalcoholic fatty liver disease on inflammatory bowel disease hospitalizations in the United States. *Ann Gastroenterol*. 2023 Nov-Dec; 36 (6): 646-653. doi: 10.20524/aog.2023.0839. Epub 2023 Oct 30. PMID: 38023970; PMCID: PMC10662065.
3. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Feb 1; 17 (1): 23-28. doi: 10.1002/cld.1045. PMID: 33552482; PMCID: PMC7849298.
4. Navarro P, Gutiérrez-Ramírez L, Tejera-Muñoz A, Arias Á, Lucendo AJ. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023 Oct 24; 15 (21): 4507. doi: 10.3390/nu15214507. PMID: 37960160; PMCID: PMC10648917.
5. Lin A, Roth H, Anyane-Yeboa A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 May 17; 27 (6): 947-955. doi: 10.1093/ibd/izaa189. PMID: 32780094; PMCID: PMC8600033.
6. Adams LC, Lübke F, Bresslem K, Wagner M, Hamm B, Makowski MR. Non-alcoholic fatty liver disease in underweight patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *PLoS One*. 2018 Nov 14; 13 (11): e0206450. doi: 10.1371/journal.pone.0206450. PMID: 30427909; PMCID: PMC6241122.
7. Dias E, Andrade P, Lopes S, Gonçalves R, Cardoso P, Gaspar R, Cardoso H, Lopes J, Carneiro F, Macedo G. Liver biopsy in inflammatory bowel disease patients with sustained abnormal liver function tests: a retrospective single-center study. *Ann Gastroenterol*. 2023 Jan-Feb; 36 (1): 54-60. doi: 10.20524/aog.2023.0761. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36593810; PMCID: PMC9756023.
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23; 390 (10114): 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3; 396(10256):e56. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32028-6. PMID: 29050646.
9. Yandian F, Caravaca-Fontán F, Herrera Hernandez LP, Soler MJ, Sethi S, Fervenza FC. Kidney Diseases Associated With Inflammatory Bowel Disease: Impact of Chronic Histologic Damage, Treatments, and Outcomes. *Kidney Int Rep*. 2023 Nov 20; 9 (2): 383-394. doi: 10.1016/j.ekir.2023.11.011. PMID: 38344742; PMCID: PMC10851004.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388-1402.
11. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

Отримано 04.10.2024 р.

УДК 616-056.52:616.36-008.326:616.98:578.834.11]-53.2
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).79-84](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).79-84)

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ПРИ ОЖИРІННІ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Сірчак Є. С., Студеняк Т. О., Архій Е. Й.

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

Резюме. *Вступ.* Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на життя дітей та молоді в усьому світі. Дослідження особливостей клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у дітей та ожиріння при COVID-19 є актуальним питанням не лише медицини, а й громадського здоров'я.

Мета дослідження. Вивчити особливість клінічного перебігу НАЖХП у дітей з ожирінням при COVID-19.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 60 дітей із НАЖХП та ожирінням. Дітей розподілено на дві клінічні групи. У I групу (n=30) увійшли діти, котрі перехворіли на COVID-19, а II групу склало 30 дітей, які не хворіли на COVID-19 і не мали антитіла до вірусу SARS-CoV-2 при серологічному дослідженні.

Результати досліджень. У дітей з ожирінням після перенесеної COVID-19 більш виражені симптоми, що вказують на ураження печінки. На 10,0 % частіше у дітей I групи визначено загальну слабкість ($p<0,05$), на 20,0 % – зниження фізичної активності ($p<0,01$), на 13,3 % – швидку втомлюваність при виконанні повсякденних дій у школі ($p<0,05$). Біль у правому підребер'ї, що є результатом перерозтягнення капсули печінки при її збільшенні, також частіше виявлено у дітей після COVID-19. У дітей з ожирінням НАЖХП проявляється лабораторно підвищенням активності цитолітичних ферментів, а також показника загального білірубину в сироватці крові, що більш виражено після COVID-19.

Висновки. У дітей з ожирінням після COVID-19 клінічно НАЖХП проявляється вираженою симптоматикою, а саме – загальною слабкістю, зниженням фізичної активності, болем у правому підребер'ї, нудотою, зниженням апетиту. НАЖХП у дітей з ожирінням після COVID-19 лабораторно проявляється цитолітичним синдромом (збільшенням активності переважно АЛТ у сироватці крові), а також підвищенням рівня загального білірубину.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID-19, гострі рекурентні респіраторні захворювання, фіброз, ожиріння, ліпідний обмін, інсулінорезистентність, діагностика, діти.

Features of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity in the context of the COVID-19 pandemic

Sirchak Ye.S., Studeniak T.O., Arkhii E.Yo.

Abstract. *Introduction.* The COVID-19 pandemic has significantly affected the lives of children and young people around the world. The study of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children with COVID-19 is an urgent issue not only for medicine but also for public health.

The aim of the study. To study the clinical course of NAFLD in obese children with COVID-19.

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Disease, 60 children with NAFLD and obesity were examined. The children were divided into two clinical groups. Group I (n=30) included children who had COVID-19, and Group II consisted of 30 children who had't COVID-19 and did not have antibodies to the SARS-CoV-2 virus in serological testing.

Results of the study. Obese children after COVID-19 have more severe symptoms indicating liver damage. Generalised weakness ($p<0.05$) was 10.0% more common in children of group I, physical activity decreased by 20.0% ($p<0.01$), and fatigue was 13.3% more common during daily activities at school ($p<0.05$). Pain in the right hypochondrium, which is the result of overstretching of the liver capsule with its enlargement, is also more common in children after COVID-19. In obese children, NAFLD is manifested by laboratory increases in the activity of cytolytic enzymes and total bilirubin in the blood serum, which is more pronounced after COVID-19.

Conclusions. In obese children after COVID-19, NAFLD is clinically manifested by severe symptoms, namely, generalised weakness, decreased physical activity, right hypochondrium pain, nausea, and decreased appetite.



NAFLD in obese children after COVID-19 is manifested in the laboratory by a cytolytic syndrome (increased serum ALT activity), as well as increased total bilirubin levels.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19, acute recurrent respiratory diseases, fibrosis, obesity, lipid metabolism, insulin resistance, diagnosis, children.

Вступ

Через епідемію ожиріння неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у дітей та дорослих. Сукупна поширеність НАЖХП у дітей з ожирінням становить 34%. Хоча більшість дітей із НАЖХП мають простий стеатоз, про розвинутий фіброз повідомляється у 17% дітей, яких після скринінгу направляють до центрів із лікування печінки, і повідомлялося про деякі випадки пов'язаного з НАЖХП цирозу печінки у дітей. Фіброз печінки є найбільш клінічно значущою детермінантою віддалених результатів при цьому захворюванні. Сучасні педіатричні настанови рекомендують проводити скринінг на фіброз у дітей із НАЖХП, але не уточнюють, який тест слід використовувати для оцінки фіброзу. Крім того, точні тести можуть слугувати сурогатними кінцевими точками в майбутніх педіатричних терапевтичних випробуваннях [1].

Хоча більшість дітей із НАЖХП мають надлишкову вагу або ожиріння, зростає підгрупа дітей із нормальним індексом маси тіла з так званою худою НАЖХП. НАЖХП у дітей асоціюється з кількома позапечінковими проявами, включаючи гіперліпідемію, інсулінорезистентність та обструктивне апное сну. Патогенез НАЖХП у дітей включає багатофакторну взаємодію між генетичними факторами, внутрішньоутробним впливом, впливом у ранньому дитинстві та поточним аліментарним впливом. Хоча існує певна схожість між дитячою та дорослою НАЖХП, біопсія печінки у дітей показує гістологічні відмінності між ними. Сучасним стандартом лікування НАЖХП у дітей є зміна способу життя, спрямована на зменшення споживання калорій і збільшення фізичної активності. Наразі не існує жодних лікарських засобів, схвалених для лікування НАЖХП у дітей [2].

Діти з НАЖХП майже завжди безсимптомні на момент встановлення діагнозу. За наявності симптомів біль у правому верхньому квадранті вважається можливим результатом розтягнення печінкової капсули внаслідок відкладення жиру в печінці, що призводить до гепатомегалії та/або підвищення рівня алані-

намінотрансферази (АЛТ). Однак у цих випадках НАЖХП може бути випадковою знахідкою. У 2007 році Американська академія педіатрії опублікувала консенсусні рекомендації експертів щодо скринінгу НАЖХП за допомогою тестування АЛТ у дітей із надмірною вагою та іншими факторами ризику або дітей з ожирінням, починаючи з 10-річного віку. Якщо у пацієнта з надмірною вагою або ожирінням рівень АЛТ перевищує або дорівнює 2-кратному перевищенню верхньої межі норми (ВМН), рекомендується провести обстеження на наявність інших причин захворювання печінки, перш ніж можна буде встановити діагноз НАЖХП. Однак у нещодавньому багатоцентровому ретроспективному дослідженні 900 дітей із надмірною вагою або ожирінням у США, яких направили на обстеження з приводу НАЖХП, лише у 2% було діагностовано альтернативну причину захворювання печінки, і в жодної дитини не було діагностовано хворобу Вільсона або аутоімунний гепатит. Це дослідження підтверджує результати попередніх досліджень, які свідчать про те, що подальше обстеження підвищеного рівня АЛТ у дітей із надмірною вагою може бути малоефективним [3,4]. Найбільш перспективними тестами для визначення ступеня фіброзу в дослідженнях за допомогою методу FibroScan® або ультразвукова еластометрія печінки. Проте необхідні подальші дослідження для валідації найбільш перспективних тестів і визначення їх точності в різних клінічних умовах [5,6].

Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на життя дітей і молоді в усьому світі у 2020 та 2021 роках. Заходи громадської охорони здоров'я, спрямовані на зменшення передачі SARS-CoV-2 в громаді, включали безпрецедентне закриття шкіл і розпорядження залишатися вдома. Паралельно із закриттям шкіл були введені різного рівня обмеження на відпочинок на свіжому повітрі, соціальні збори та економічну діяльність. Хоча роль соціальної нерівності в посиленні негативних наслідків карантину для здоров'я та благополуччя дітей була очевидною ще після першої хвилі COVID-19, нові дані підкреслюють вплив пандемії та соціально-економічної депривації на рівень дитячого ожиріння [7,8].



До COVID-19 ожиріння гострі рекурентні респіраторні захворювання були визнані глобальною пандемією та однією з найбільших загроз для громадського здоров'я в багатьох країнах. Кількість дітей і підлітків (у віці 5–19 років), які живуть з ожирінням у всьому світі, зросла більш ніж у десять разів із 1975 по 2016 рік – з 11 мільйонів до 124 мільйонів. Зростання поширеності надмірної ваги та ожиріння вже не є винятком лише країн із високим рівнем доходу – з 2000 року воно спостерігається і в багатьох країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Ці дані викликають занепокоєння, оскільки численні дослідження показали, що дитяче ожиріння значною мірою прогнозує ожиріння у дорослих і підвищений ризик смертності від кардіометаболічних захворювань, а також НАЖХП. Звіти з багатьох країн свідчать про подальше зростання дитячого ожиріння, тісно пов'язаного з соціально-економічним статусом, під час пандемії COVID-19 [9,10].

Отже, дослідження особливостей клінічного перебігу НАЖХП у дітей на ожиріння при COVID-19 є актуальним питанням не лише медицини, а й громадського здоров'я.

Мета дослідження

Вивчити особливість клінічного перебігу НАЖХП у дітей з ожирінням при COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» проведено комплексне обстеження 60 дітей із НАЖХП та ожирінням.

Дітей із НАЖХП та ожирінням розподілено на дві клінічні групи, залежно від перенесеного COVID-19. У I групу (n=30) увійшли діти, котрі перехворіли на COVID-19, а II групу складало 30 дітей, які не хворіли на COVID-19 і не мали антитіла до вірусу SARS-CoV-2 при серологічному дослідженні. Усі діти I групи мали підтверджений діагноз COVID-19 (позитивний результат полімеразної ланцюгової

реакції (ПЛР) до РНК SARS-CoV-2 (ген SARS-CoV-2 RdRP, ген SARS-CoV-2 E) в анамнезі.

Вік дітей коливався від 5 до 13 років. Серед обстежених дітей переважали хлопчики – їх було 36 (60,0 %), дівчат – 40 (40,0 %). У контрольну групу увійшло 20 дітей відповідного віку. Серед них хлопчиків було 12 (60,0 %), а дівчат – 8 (40,0 %).

Критерії включення в наукове дослідження: діти віком від 5 до 13 років із НАЖХП та ожирінням.

Критерії виключення з наукового дослідження: вірусне (віруси гепатитів В, С, D) ураження печінки, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, цукровий діабету 1 типу, індекс маси тіла (ІМТ), що відповідає нормальній вазі тіла.

Усі наукові дослідження виконано за згодою батьків обстежених дітей (вони надали письмову згоду на проведення відповідних діагностичних заходів), а методологія досліджень відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року, Конвенції про права людини та біомедицини, розробленій Радою Європи, а також відповідала вимогам українського законодавства.

Обстеженим дітям проведено загальноклінічні методи обстеження, що включало збір анамнезу, скарг, стандартне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. При антропометричному дослідженні вимірювали зріст, вагу, окружність талії, ІМТ дітей.

Усім дітям проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою, а також виконано еластографію печінки (оцінки ступеня фіброзу) за загальноприйнятою методикою. Проводилися стандартні загальні та біохімічні дослідження сироватки крові для визначення функціонального стану печінки (досліджувався рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)), показників ліпідного обміну (рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), показників вуглеводного обміну (рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду, глікованого гемоглобіну (HbA1c,%)).

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного про-



токолу та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO з діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки розраховували з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також FibroTest.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою ком-

п'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

Проведено оцінку клінічних симптомів, що вказує на ураження печінки в обстежуваних дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні симптоми в обстежених дітей

Клінічні симптоми	Обстежені діти	
	I група (n=30)	II група (n=30)
	Абс. кількість / %	Абс. кількість / %
Загальна слабкість	27 / 90,0 % *	24 / 80,0 %
Зниження фізичної активності	21 / 70,0 % **	15 / 50,0 %
Швидка втомлюваність	16 / 53,3 % *	12 / 40, %
Біль у правому підребер'ї	15 / 50,0 % *	11 / 36,7 %
Зниження апетиту	14 / 46,7 % *	10 / 33,3 %
Нудота	9 / 30,0 % *	6 / 20,0 %
Блювота (періодична)	5 / 16,7 %	3 / 10,0 %

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

Як вказують результати отриманих даних, у дітей з ожирінням після перенесеної COVID-19 більш виражені симптоми, що вказують на ураження печінки. На 10,0 % частіше у дітей I групи визначено загальну слабкість ($p < 0,05$), на 20,0 % – зниження фізичної активності ($p < 0,01$), на 13,3 % – швидку втомлюваність при виконанні повсякденних дій у школі ($p < 0,05$). Біль у правому підребер'ї, що є

результатом перерозтягнення капсули печінки при її збільшенні також частіше виявлено у дітей після COVID-19. Нудота, а також періодична блювота частіше спостерігається у дітей I групи ($p < 0,05$).

Проаналізовано зміни лабораторних показників крові у дітей з ожирінням при COVID-19 (табл. 2).

Таблиця 2

Показники функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених дітей

Показник	Обстежені діти		
	Контрольна група (n=20)	I група (n=30)	II група (n=30)
АЛТ, ОД/л	17,6±0,5	97,4±1,4 ***++	71,0±1,9 ***
АСТ, ОД/л	15,2±0,7	63,6±2,0 ***+	52,6±1,6 ***
ЗБ, ммоль/л	13,7±0,4	34,8±1,1 **	29,7±0,8 **
ЛФ, ммоль/л	72,5±0,9	92,3±2,3 *+	85,3±1,4 *
ГГТ, ОД/л	14,1±1,2	35,4±1,5 **	29,7±1,3 *

Примітки: 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: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.



У дітей з ожирінням НАЖХП проявляється лабораторно підвищенням активності цитолітичних ферментів (рівня АЛТ та АСТ у сироватці крові), а також показника ЗБ у сироватці крові. Хоча в обох групах дітей виявлено достовірне збільшення рівня ГГТ та ЛФ у сироватці крові порівняно із такими показниками дітей контрольної групи, проте ні у дітей із I групи, ні у дітей II групи рівні

ГГТ та ЛФ не перевищували референтні значення, що вказують на норму. Відзначимо, що після перенесеної COVID-19 у дітей з ожирінням при НАЖХП достовірно вищі рівні АСТ та АЛТ, порівняно із дітьми, котрі не хворіли на гостру респіраторну інфекцію, спричинену вірусом SARS-CoV-2.

Також оцінено показники ліпідного обміну в обстежуваних дітей (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну в сироватці крові в обстежених дітей

Показник	Обстежені діти		
	Контрольна група (n=20)	I група (n=30)	II група (n=30)
ТГ, ммоль/л	1,22±0,05	2,98±0,05 ** ++	2,21±0,12 **
ЗХ, ммоль/л	4,32±0,23	7,07±0,12 ** +	6,88±0,15 *
ЛПНЩ, ммоль/л	1,72±0,28	2,89±0,17 * +	2,44±0,11 *
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,54±0,07	1,18±0,06 **	1,02±0,07 **
ЛПВЩ, ммоль/л	1,90±0,07	1,34±0,04 * +	1,56±0,08 *

Примітки: 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: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Проведений аналіз показників ліпідного обміну в дітей з ожирінням та НАЖХП вказує на більш виражені зміни щодо даних контрольної групи при COVID-19. Це проявлялося більш вираженим достовірним збільшенням рівня ЗХ, ТГ, ЛПДНЩ ($p < 0,01$), а також ЛПНЩ ($p < 0,05$) у сироватці крові у дітей I групи. При цьому, між зазначеними параметрами встановлено достовірну різницю у дітей на ожиріння та НАЖХП, котрі перехворіли на COVID-19 (I група), та дітьми, які не хворіли на гостру респіраторну інфекцію, спричинену вірусом SARS-CoV-2.

Отже, як вказують результати наших дослідження, перенесена гостра респіраторна інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, негативно впливає на метаболічні процеси у дітей з ожирінням та НАЖХП. Отримані результати дають змогу стверджувати про необхідність подальшого скринінгу дітей із метабо-

лічно порушеним фоном для своєчасного визначення можливих супутніх станів, що може мати місце у дітей при ожирінні та НАЖХП. При цьому, тактика подальшого введення таких дітей має бути спрямована на зниження маси тіла, а також корекцію порушень показників функціонального стану печінки.

Висновки

1. У дітей з ожирінням після COVID-19 клінічно НАЖХП проявляється вираженою симптоматикою, а саме – загальною слабкістю, зниженням фізичної активності, болем у правому підребер'ї, нудотою, зниженням апетиту.

2. НАЖХП у дітей з ожирінням після COVID-19 лабораторно проявляється цитолітичним синдромом (збільшенням активності переважно АЛТ у сироватці крові), а також підвищенням рівня загального білірубину.

REFERENCES

1. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int.* 2021 Sep; 41 (9): 2087-2100. doi: 10.1111/liv.14908. Epub 2021 May 11. PMID: 33894100; PMCID: PMC8453517.
2. Sweeny KF, Lee CK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021 Dec;17 (12): 579-587. PMID: 35465068; PMCID: PMC9021174.
3. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and



- Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb; 64 (2): 319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482. PMID: 28107283; PMCID: PMC5413933.
4. Yodoshi T, Orkin S, Arce-Clachar AC, et al. Alternative Etiologies of Liver Disease in Children With Suspected NAFLD. *Pediatrics.* 2021 Apr; 147 (4): e2020009829. doi: 10.1542/peds.2020-009829. PMID: 33785637; PMCID: PMC8015155.
 5. LITMUS. Report describing minimally acceptable performance criteria for diagnostic testing. 2018.
 6. Mann JP, Vreugdenhil A, Socha P, et al. European paediatric non-alcoholic fatty liver disease registry (EU-PNAFLD): Design and rationale. *Contemp Clin Trials.* 2018 Dec; 75: 67-71. doi: 10.1016/j.cct.2018.11.003. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30408605.
 7. Rajmil L, Hjern A, Boran P, Gunnlaugsson G, Kraus de Camargo O, Raman S. International Society for Social Pediatrics & Child Health (ISSOP) and International Network for Research on Inequalities in Child Health (INRICH) COVID-19 Working Group. Impact of lockdown and school closure on children's health and well-being during the first wave of COVID-19: a narrative review. *BMJ Paediatr Open.* 2021 May 25; 5 (1): e001043. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001043. PMID: 34192198; PMCID: PMC8154298.
 8. Jenssen BP, Kelly MK, Powell M, Bouchelle Z, Mayne SL, Fiks AG. COVID-19 and Changes in Child Obesity. *Pediatrics.* 2021 May; 147 (5): e2021050123. doi: 10.1542/peds.2021-050123. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33653879.
 9. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan; 1411 (1): 166-183. doi: 10.1111/nyas.13602. PMID: 29377201; PMCID: PMC5931397.
 10. Moore JB. COVID-19, childhood obesity, and NAFLD: colliding pandemics. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun; 7 (6): 499-501. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00100-5. PMID: 35550045; PMCID: PMC9084622.

Отримано 07.10.2024 р.

УДК 616.853:616.831.314-004:616-073-71-085.035.1]-06:001.82
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).85-95](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).85-95)

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ДАНИМИ ЕЕГ ТА РЕЗУЛЬТАТАМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ ВНАСЛІДОК ГІПОКАМПАЛЬНОГО СКЛЕРОЗУ

Прийма М. Ю.^{1,2}, Студеняк Т. О.^{1,2}

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет»;

²КНП «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» ЗОР, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Гіпокампальний склероз – основна причина мезіальної скроневої епілепсії, яка часто є рефрактерною до медикаментозного лікування. Електроенцефалографія (ЕЕГ) використовується для оцінки ефективності протинападкових препаратів (ПНП) і прогнозування результатів терапії.

Мета дослідження: проаналізувати кореляції між даними ЕЕГ та ефективністю медикаментозного лікування у пацієнтів із гіпокампальним склерозом.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 167 пацієнтів із діагностованим гіпокампальним склерозом, які отримували лікування у період із 2014 по 2023 роки. Пацієнти проходили стандартний і довготривалий відео-ЕЕГ моніторинг. Оцінювалися такі показники, як однобічна або двобічна епілептиформна активність, частота розрядів, серійність розрядів і низка інших.

Результати досліджень. Аналіз показав, що більшість ПНП, включаючи карбамазепін, ламотригін та левітірацетам, не мали значущих кореляцій із показниками ЕЕГ. Однак білатеральна епілептиформна активність була пов'язана з гіршою ефективністю зонісаміду ($r=0,61$, $p=0,001$). Частота епілептиформних феноменів, їх серійність і вогнищеве уповільнення корелювали з гіршою ефективністю левітірацетаму ($r=0,28$, $p=0,001$). Типова епілептиформна активність у передньо-скроневому регіоні мала слабку позитивну кореляцію з гіршою ефективністю ламотригіну ($r=0,29$, $p=0,001$).

Висновки. Результати свідчать, що дані ЕЕГ можуть використовуватись як прогностичний інструмент для визначення ефективності протиепілептичної терапії у пацієнтів із гіпокампальним склерозом. Отримані результати підтверджують, що певні показники ЕЕГ можуть слугувати маркерами для оцінки ефективності різних протиепілептичних препаратів. Однак значних кореляцій між ЕЕГ та результатами хірургічного лікування виявлено не було.

Ключові слова: гіпокампальний склероз, електроенцефалографія (ЕЕГ), протинападкові препарати (ПНП), скронева епілепсія, фармакотерапія, хірургічне лікування.

Correlation between EEG data and the results of drug treatment in patients with epilepsy due to hippocampal sclerosis

Pryima M.Yu., Studeniak T.O.

Abstract. Introduction. Hippocampal sclerosis is the primary cause of mesial temporal epilepsy, which is often refractory to medical treatment. Electroencephalography (EEG) is used to assess the effectiveness of antiseizures drugs (ASDs) and to predict treatment outcomes. The aim of our study was to analyze the correlations between EEG data and the effectiveness of medical treatment in patients with hippocampal sclerosis.

Materials and methods. The study included 167 patients diagnosed with hippocampal sclerosis who received treatment from 2014 to 2023. The patients underwent standard and long-term video-EEG monitoring. The evaluated parameters included unilateral or bilateral epileptiform activity, frequency of discharges, serial discharges, and slowing of the posterior dominant rhythm. The effectiveness of AEDs was assessed using a 5-point scale.

Results. The analysis showed that most ASDs, including carbamazepine, lamotrigine, and levetiracetam, did not have significant correlations with EEG parameters. However, bilateral epileptiform activity was associated with poorer effectiveness of zonisamide ($r=0.61$, $p=0.001$). The frequency of epileptiform phenomena, their seriality, and focal slowing correlated with poorer effectiveness of levetiracetam ($r=0.28$, $p=0.001$). Typical epileptiform activity in the anterior temporal region had a weak positive correlation with poorer effectiveness of lamotrigine ($r=0.29$, $p=0.001$).



Conclusions. The results suggest that EEG data can be used as a prognostic tool to determine the effectiveness of antiepileptic therapy in patients with hippocampal sclerosis. These results confirm that certain EEG parameters can serve as markers for assessing the effectiveness of various antiepileptic drugs. However, no significant correlations were found between EEG data and the outcomes of surgical treatment.

Key words: Hippocampal sclerosis, electroencephalography (EEG), antiseizures drugs (ASD), temporal epilepsy, pharmacotherapy, surgery treatment.

Вступ

Епілепсія – це хронічний розлад головного мозку, який характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів та має серйозні нейробіологічні, когнітивні, психологічні і соціальні наслідки [1]. Як одне з найбільш поширених неврологічних захворювань, епілепсія часто супроводжується стигматизацією та значним зниженням якості життя пацієнтів [2,3,4]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 50 мільйонів людей у світі страждають на епілепсію. Поширеність активної епілепсії становить 6,38 на 1000 осіб і не залежить від статі чи віку, хоча рівень поширеності є значно вищим у країнах із низьким та середнім рівнем доходу [5].

Однією з найпоширеніших форм епілепсії є скронева епілепсія, яка складає близько 30% всіх випадків епілепсії та 60% фокальних форм [6]. Найчастіше причиною мезіальної скроневої епілепсії є гіпокампальний склероз.

Діагноз скроневої епілепсії з гіпокампальним склерозом вимагає комплексного підходу, що включає оцінку характерної нападкової симптоматики [7,8]. Для підтвердження діагнозу необхідна конкордантність даних різних досліджень, таких як магнітно-резонансна томографія (МРТ), електроенцефалографія (ЕЕГ), відео-ЕЕГ моніторинг та нейропсихологічне тестування [9].

На міжнападівій ЕЕГ часто виявляють односторонні або двосторонньо-незалежні мезіальні скроневі розряди, які найкраще візуалізуються за допомогою базальних відведенень, таких як сфеноїдальні та нижні скроневі електроди. Скронева періодична ритмічна дельта-активність має важливе локалізуюче значення для епілептогенної зони при мезо-скроневої епілепсії, що відрізняє її від переривчастої ритмічної дельта-активності в інших ділянках мозку [10].

Для лікування гіпокампального склерозу (ГС) використовуються препарати з мінімальними побічними діями, які підбираються індивідуально для кожного пацієнта. Зокрема, для лікування скроневої епілепсії (СГ) підходять

такі препарати, як карбамазепін, левітірацетам і фенітоїн у вигляді монотерапії. Проте для СГ може знадобитися досягнення вищого рівня препаратів у сироватці крові порівняно з генералізованими нападами. Інші протинападкові препарати (ПНП) широкого спектру дії, такі як вальпроати, топірамат і ламотриджин, можуть бути ефективними, якщо початкові препарати не забезпечують бажаного результату [11].

Дослідження показали, що як старі, так і нові протиепілептичні препарати мають обмежену ефективність у лікуванні нападів при ГС. Левітірацетам і карбамазепін були оцінені як найбільш ефективні при СГ; однак частка пацієнтів, які не мали нападів, становила лише 11,0% при прийомі карбамазепіну та 9,2% при прийомі левітірацетаму. Інші дослідники також не виявили значної переваги нових препаратів над старими [12].

Коли напади стають медикаментозно рефрактерними і не піддаються лікуванню ПНП, хірургічне втручання стає важливим варіантом лікування. Пацієнти зі скроневою епілепсією та однобічним ГС є хорошими кандидатами для хірургічного лікування, з шансом 60–80% звільнитися від інвалідизуючих нападів [13].

Багато дослідників проводять дослідження, спрямовані на визначення ролі ЕЕГ в оцінці ефективності лікування ГС за допомогою фармакотерапії та хірургічного втручання. Однак єдині базові прогностичні фактори, що чітко корелюють з ефективністю лікування, ще не встановлені [14,15,16].

Мета дослідження

Метою даного дослідження є оцінка впливу даних ЕЕГ на ефективність фармакологічного та хірургічного лікування пацієнтів з епілепсією на фоні гіпокампального склерозу. Зокрема, дослідження спрямоване на:

1. Визначення кореляцій між параметрами ЕЕГ та ефективністю протиепілептичних препаратів.

2. Оцінку впливу електроенцефалографічних даних на результати хірургічного втручання при ГС.



3. Аналіз прогностичної цінності показників ЕЕГ для оцінки ймовірності успіху лікування, як фармакологічного, так і хірургічного.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 167 пацієнтів із ГС, які обстежувалися та лікувалися в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології в м. Ужгород у період із січня 2014 року по грудень 2023 року.

Критерії включення: наявність однобічного ГС за даними магнітно-резонансної томографії (обстеження проводилося на приладі з силою магнітного поля не менше 1,5 тесла з використанням епі-протоколу), наявність типової семіології скроневих нападів та вогнищевої епілептиформної активності над скроневими відведеннями на боці ураження під час ЕЕГ. Обов'язковим було проведення стандартного обстеження з використанням не менше 16 каналів і тривалістю не менше 30 хвилин.

Критерії виключення: двобічний ГС, наявність дуальної патології на МРТ, дитячий вік пацієнтів.

Серед 167 пацієнтів було 80 жінок і 87 чоловіків. Середній вік пацієнтів склав $34,9 \pm 11,6$ року. Середній вік початку епілепсії – $16,2 \pm 12,5$ року. Середня тривалість хвороби – $18,6 \pm 11,3$ року. У 93 пацієнтів було ураження лівого гіпокампу, а у 74 – правого. 63 пацієнтам проводилося хірургічне лікування – передня скронева лобектомія; 104 пацієнтам проводилося тільки медикаментозне лікування.

Усім пацієнтам проводилась оцінка всіх протинападкових препаратів (ПНП), які вони приймали на момент дослідження та раніше. Оцінювалася ефективність медикаментів за 5-бальною шкалою: 1 – повний контроль над нападами; 2 – зменшення частоти нападів більше ніж на 90% або лише аури; 3 – зменшення частоти нападів більше ніж на 50%; 4 – незначне зменшення частоти нападів; 5 – відсутність ефекту лікування або погіршення. Ефективність хірургічного лікування визначалася за шкалою Engel.

Проводилась оцінка даних ЕЕГ, а саме: наявність однобічної чи двобічної епілептиформної активності; частота епілептиформних феноменів; наявність серійних розрядів; наявність типової передньо-скроневої активності, найбільш характерної для ГС; наявність норми на стандартній 30-хвилинній ЕЕГ; факт проведення довготривалого відео-ЕЕГ моніторингу; фіксація нападу під час моніторингу; наявність вогнищевого уповільнення над ділянкою гіпокамपालного склерозу; частота заднього домінантного ритму; максимальна амплітуда епілептиформних феноменів на монополярному та біполярному монтажі; місце локалізації максимально вираженої епілептиформної активності.

Оцінювалися кореляційні зв'язки між даними ЕЕГ та ПНП, які пацієнти приймали на момент дослідження, а також тими, які приймали раніше. Також досліджувалися кореляції між даними ЕЕГ та ефективністю ПНП, а також між даними ЕЕГ та ефективністю хірургічного лікування ГС.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення StatPlus, AnalystSoft Inc., версія 7. Для оцінки параметричних і непараметричних даних використовувалися такі тести: критерій Стьюдента, кореляція Пірсона та хі-квадрат Пірсона.

Результати досліджень

Проведено оцінку фармакотерапії пацієнтів. Середня кількість ПНП на момент дослідження становила 1,7 ($SD=0,6$). Загальна кількість спроб лікування протинападковими препаратами – 3,9 ($SD=1,9$).

119 пацієнтів мали фармакорезистентну форму епілепсії. Фармакорезистентність визначалась як відсутність відповіді щонайменше на два ПНП в адекватних терапевтичних дозах.

Із 167 пацієнтів досліджуваної групи 67 перебували на монотерапії, 94 приймали більше ніж один препарат, а 6 не отримували лікування. 76 пацієнтів отримували подвійну терапію, 17 – потрійну, один пацієнт приймав 4 препарати. Дані щодо препаратів, які пацієнти приймали на момент дослідження, продемонстровані на рисунку 1.

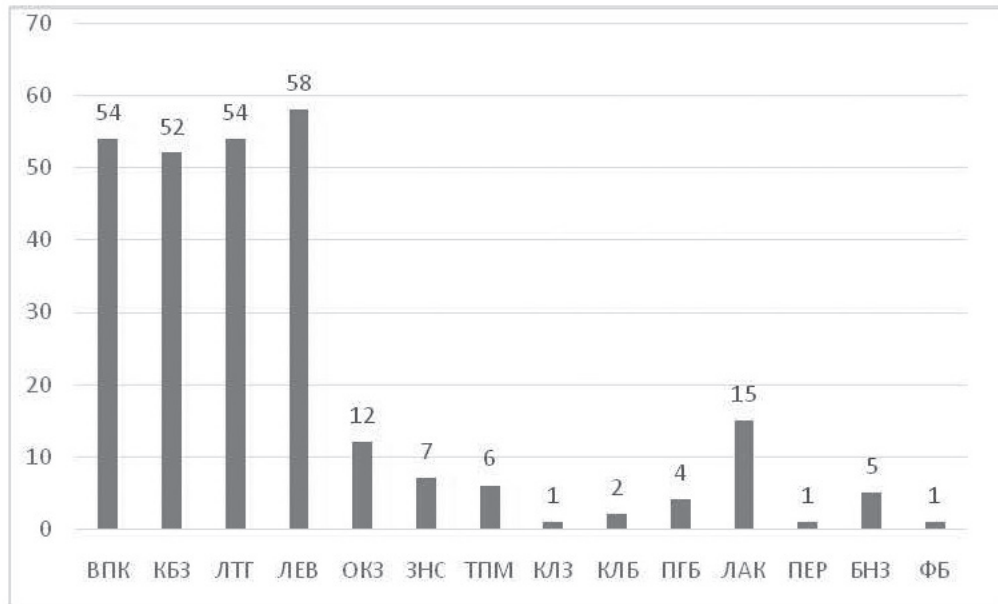


Рис. 1. Кількість пацієнтів із гіпокампульним склерозом на різних протинападкових препаратах (N=167). ВПК – вальпроєва кислота; КБЗ – карбамазепін; ЛТГ – ламотригін; ЛЕВ – левітірацетам; ОКЗ – окскарбазепін; ЗНС – зонісамід; ТПМ – топірамат; КЛБ – клобазам; КЛЗ – клоназепам; ПГБ – прегабалін; ЛАК – лакосамід; ПЕР – перампанел; БНЗ – бензонал; ФБ – фенобарбітал. Низка пацієнтів приймали більше ніж один препарат.

Як видно з рисунку 1, найчастіше пацієнти приймали такі протинападкові препарати: левітірацетам – 58 (34,7%) пацієнтів; ламотригін – 54 (32,3%) пацієнти; карбамазепін – 52 (31,3%) випадки; вальпроєва кислота – 54 (32,3%) спостереження. Інші протинападкові препарати приймали значно рідше. Напри-

клад, лакосамід вживали 15 (9,0%) учасників, а зонісамід – 7 (4,2%). Клоназепам, перампанел і фенобарбітал приймала тільки по 1 (1,6%) людини.

Проаналізовано, які ПНП приймали пацієнти протягом усієї історії захворювання. Результати наведено на рисунку 2.

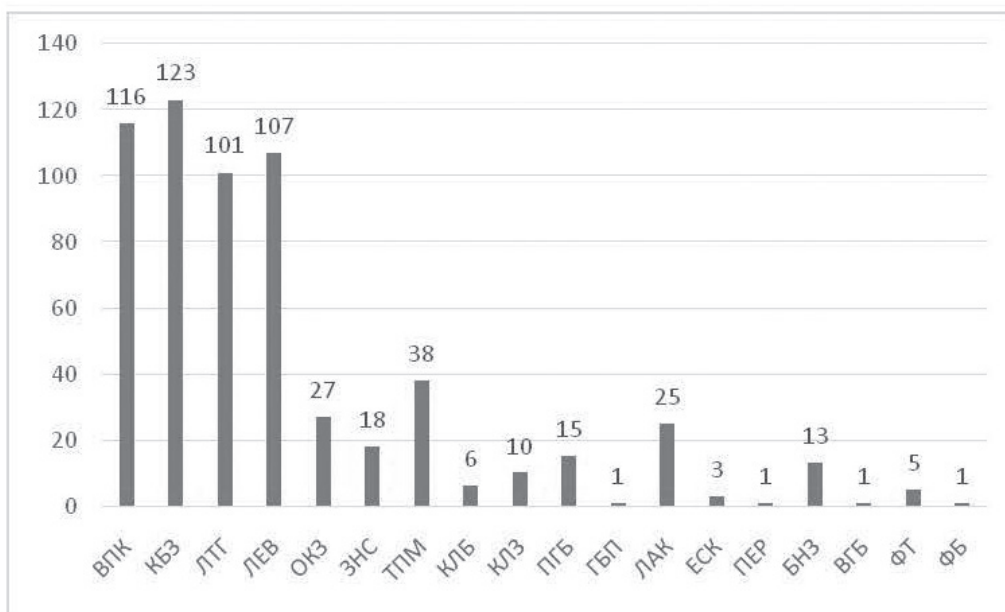


Рис. 2. Кількість пацієнтів із гіпокампульним склерозом із різними протинападковими препаратами в анамнезі (N=167). ВПК – вальпроєва кислота; КБЗ – карбамазепін; ЛТГ – ламотригін; ЛЕВ – левітірацетам; ОКЗ – окскарбазепін; ЗНС – зонісамід; ТПМ – топірамат; КЛБ – клобазам; КЛЗ – клоназепам; ПГБ – прегабалін; ГБП – габапентин; ЛАК – лакосамід; ЕСК – етосуксемід; ПЕР – перампанел; БНЗ – бензонал; ВГБ – вігабатрин; ФТ – фенітоїн; ФБ – фенобарбітал.



Із рисунку 2 видно, що найбільш вживаними препаратами були: левітірацетам – 107 (64,1%) пацієнтів; ламотригін – 101 (60,5%) пацієнт; карбамазепін – 123 (73,3%) випадки; вальпроєва кислота – 116 (69,5%) спосте-

режень. Серед інших препаратів найчастіше вживали топірамат – 38 (22,8%), окскарбазепін – 27 (16,2%) та зонісамід – 25 (15,0%).

Основні дані, отримані з ЕЕГ, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розлади ЕЕГ у досліджуваній групі пацієнтів

Показник	Характеристика	N
Однобічність епілептиформних розрядів	Однобічна	108 (64,7%)
	Двобічна	59 (35,3%)
Типова активність над передньо-скроневими відведеннями	Наявна	99 (59,3%)
	Відсутня	68 (40,7%)
Частота розрядів на ЕЕГ	Рідкі	94 (56,3%)
	Середньою частотою	36 (21,6%)
	Часті	37 (22,1%)
Серійність розрядів на ЕЕГ	Наявна	73 (43,7%)
	Відсутня	94 (56,3%)
Вогнищеве вповільнення на ЕЕГ	Наявне	109 (65,3%)
	Відсутнє	58 (34,7%)
Норма на 30-хвилинному ЕЕГ	Наявна	39 (23,3%)
	Відсутня	128 (76,7%)
Довготривалий відео-ЕЕГ моніторинг	Наявний	72 (43,1%)
	Відсутній	95 (56,9%)
Фіксація нападу під час моніторингу	Наявна	22 (13,2%)
	Відсутня	145 (86,8%)
Частота заднього домінуючого ритму	<6 Гц	7 (4,2%)
	6–6,9 Гц	9 (5,4%)
	7–7,9 Гц	18 (10,8%)
	8–8,9 Гц	34 (20,4%)
	9,0–9,9 Гц	37 (22,2%)
	10,0–10,9 Гц	45 (26,9%)
	>11 Гц	17 (10,1%)
Максимальна амплітуда епілептиформних феноменів у біполярному монтажі	<40 мкВ	27 (16,2%)
	40–59 мкВ	56 (33,5%)
	60–79 мкВ	45 (27,0%)
	80–99 мкВ	25 (14,9%)
	>100 мкВ	14 (8,4%)
Максимальна амплітуда епілептиформних феноменів у монополярному монтажі	<50 мкВ	23 (13,8%)
	50–99 мкВ	84 (50,3%)
	100–149 мкВ	48 (28,7%)
	150–199 мкВ	8 (4,8%)
	>200 мкВ	4 (2,4%)
Максимальна вираженість епілептиформної активності в передньо-скроневих відведеннях на біполярному монтажі	Наявна	107 (64,0%)
	Частково наявна	35 (21,0%)
	Відсутня	25 (15,0%)
Максимальна вираженість епілептиформної активності в передньо-скроневих відведеннях на монополярному монтажі	Наявна	104 (62,3%)
	Частково наявна	30 (18,0%)
	Відсутня	33 (19,8%)



Проведено кореляційний аналіз між даними електроенцефалографії та поточним прийомом протинападової терапії у пацієнтів із гіпокампульним склерозом (ГС).

Однобічна або двобічна епілептиформна активність на ЕЕГ не корелювала з даними поточного прийому протинападкових препаратів (ПНП). Не виявлено кореляції між використанням медикаментів і наявністю типових епілептиформних феноменів на ЕЕГ. Частота епілептиформних розрядів на ЕЕГ мала тільки слабку позитивну кореляцію з прийомом бензоналу ($r=0,16$, $p=0,03$), що вказує на дещо більшу кількість розрядів на фоні вживання цього препарату. Серійність розрядів під час обстеження не корелювала з прийомом терапії. Прийом леветирацетаму (ЛЕВ) мав слабкий позитивний зв'язок із нормою на стандартному 30-хвилинному ЕЕГ обстеженні ($r=0,16$, $p=0,03$). Пацієнти мали чіткий кореляційний зв'язок між проведенням довготривалого відео-ЕЕГ моніторингу та фармакорезистентністю ($r=0,20$, $p=0,01$). Ці результати підтверджують, що пацієнти з фармакорезистентною епілепсією потребують проведення довготривалого відео-ЕЕГ моніторингу. З іншого боку, виявлено негативну слабку кореляцію між проведенням довготривалого моніторингу та прийомом топірамату (ТПМ) ($r=-0,17$, $p=0,02$). Фіксація нападу під час відео-ЕЕГ моніторингу не мала кореляції з прийомом ПНП.

Зниження частоти заднього потиличного ритму корелювало з кількістю ПНП, які пацієнти приймали на момент обстеження ($r=-0,20$, $p=0,01$), а також із прийомом зонісаміду ($r=-0,22$, $p=0,01$). Несподівано, кореляцій між частотою заднього потиличного ритму та прийомом топірамату, карбамазепіну або фенобарбіталу не виявлено, хоча ці препарати відомі своїм седативним ефектом. Можливо, це пов'язано з тим, що пацієнти, які приймали ці препарати, використовували їх тривало, і препарати з вираженим седативним ефектом були відмінені.

Проведено кореляційний аналіз між максимальною амплітудою епілептиформних феноменів на ЕЕГ у біполярному монтажі (поздовжньому) та поточним ПНП. З'ясовано, що тільки прийом окскарбазепіну мав слабкий позитивний кореляційний зв'язок із збільшенням амплітуди на ЕЕГ ($r=0,17$, $p=0,04$). Інші препарати не корелювали з цим параметром. Позитивний вплив окскарбазепіну також виявлено під час дослідження амплітуд у моно-

полярному режимі ($r=0,20$, $p=0,01$). Крім того, амплітуда епілептиформних феноменів у монополярному режимі також корелювала з прийомом зонісаміду ($r=0,16$, $p=0,05$) та клобазаму ($r=0,22$, $p=0,01$). Вплив інших ПНП на амплітуду епілептиформних феноменів у пацієнтів із ГС не виявлено.

Досліджено вплив різноманітних ПНП на розташування епілептиформних феноменів на ЕЕГ у різних монтажах. У випадку біполярного монтажу прийом клобазаму та бензоналу слабко корелював із меншою ймовірністю розташування епілептиформної зони в типовій передньо-скроневій ділянці ($r=-0,16$, $p=0,05$ та $r=-0,22$, $p=0,01$). Водночас для монополярного монтажу вплив виявлено тільки для прийому окскарбазепіну ($r=-0,20$, $p=0,01$).

Досліджено вплив усіх ПНП на зміни на ЕЕГ. Виявлено, що двобічна активність на ЕЕГ корелює з прийомом лакосаміду ($r=0,19$, $p=0,02$). Наявність типової передньо-скроневої епілептиформної активності на ЕЕГ корелювала слабко позитивно з прийомом ламотригіну ($r=0,20$, $p=0,01$) та клобазаму ($r=0,16$, $p=0,04$). Частота епілептиформних розрядів на ЕЕГ не корелювала з прийомом більшості ПНП, крім лакосаміду ($r=0,17$, $p=0,03$). Найімовірніше, це зумовлено потенційною фармакорезистентністю більшості пацієнтів із ГС. Виявлено низку слабких позитивних кореляцій між наявністю серійних розрядів на ЕЕГ та особливостями прийому препаратів. Перш за все, є кореляція між кількістю спроб протинападової терапії та серійністю розрядів ($r=0,22$, $p=0,01$). Також серійні розряди спостерігалися достовірно частіше у пацієнтів, які приймали топірамат ($r=0,22$, $p=0,01$) та лакосамід ($r=0,17$, $p=0,04$). Незважаючи на те, що кількість спроб ПНП позитивно корелювала із серійністю розрядів на ЕЕГ, кількість спроб терапії також слабко корелювала із ймовірністю нормального результату на стандартному 30-хвилинному ЕЕГ обстеженні ($r=0,18$, $p=0,02$). Норма на ЕЕГ також корелювала з прийомом топірамату ($r=0,22$, $p=0,01$) та прегабаліну в анамнезі ($r=0,16$, $p=0,04$). Проведення довготривалого ЕЕГ моніторингу корелювало із кількістю спроб протинападової терапії ($r=0,24$, $p=0,01$). Також прийом ламотригіну ($r=0,16$, $p=0,04$) та леветирацетаму ($r=0,21$, $p=0,01$) в анамнезі корелював із проведенням довготривалого відео-ЕЕГ моніторингу. Слід зазначити, що це два з найбільш вживаних протинападкових препара-



тів. Виявлено кореляцію між кількістю спроб протинападової терапії та фіксацією нападу під час довготривалого відео-ЕЕГ моніторингу ($r=0,19$, $p=0,02$). Це ймовірно пов'язано з тим, що таким пацієнтам частіше проводилося більше обстежень. У пацієнтів, які приймали вальпроєву кислоту, леветирацетам і габапентин, достовірно частіше фіксували епілептичні напади під час обстежень ($r=0,19$, $p=0,01$; $r=0,16$, $p=0,04$; $r=0,19$, $p=0,01$ відповідно). Вогнищеве вповільнення на ЕЕГ не корелювало із прийомом жодного ПНП.

Досліджено вплив попередньої терапії ПНП на дані електроенцефалографії, зокрема на частоту заднього ритму, розташування епілептиформних феноменів та амплітудні характеристики епілептиформних феноменів. Виявлено, що тільки прийом лакосаміду впливав на уповільнення заднього потиличного ритму

($r=-0,21$, $p=0,01$). Прийом лакосаміду та етосуксеміду корелював із підвищенням амплітуди епілептиформних феноменів як у біполярному монтажі ($r=0,19$, $p=0,03$; $r=0,19$, $p=0,03$), так і в монополярному монтажі ($r=0,24$, $p=0,01$; $r=0,32$, $p=0,01$). Окрім того, на збільшення амплітуди в монополярному монтажі впливав прийом окскарбазепіну ($r=0,18$, $p=0,03$) та загальна кількість спроб протинападової терапії ($r=0,24$, $p=0,01$). Слід зазначити, що на поширення епілептиформної активності різними відведеннями ЕЕГ у біполярному монтажі не впливав жодний препарат. У монополярній схемі лише бензонал мав слабкий вплив у вигляді більш частого розташування вогнища в передньо-скроневій ділянці.

Проведено аналіз зв'язків між даними електроенцефалографії та ефективністю дії різноманітних ПНП. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Кореляції між даними електроенцефалографії та ефективністю медикаментозного та хірургічного лікування гіпокамपालного склерозу (частина 1)

R	Однобічна активність	Типова активність	Частота розрядів	Серійність розрядів	Норма на станд. ЕЕГ	Довготривале ЕЕГ	Фіксація нападу	Вповільнення
КБЗ ефект	-0,12	0,08	-0,07	0,07	0,11	0,01	0,07	0,17
<i>p</i>	0,17	0,36	0,47	0,42	0,21	0,92	0,68	0,06
ВПК ефект	-0,05	0,05	0,16	-0,05	-0,04	-0,07	-0,01	0,10
<i>p</i>	0,58	0,58	0,09	0,58	0,68	0,42	0,94	0,29
ЛТГ ефект	0,12	0,29	0,19	0,19	0,14	-0,01	0,09	0,16
<i>p</i>	0,23	0,01	0,07	0,07	0,17	0,94	0,36	0,12
ЛЕВ ефект	0,01	0,18	0,28	0,19	-0,04	0,06	0,13	0,26
<i>p</i>	0,95	0,06	0,01	0,05	0,65	0,51	0,17	0,01
ТПМ ефект	0,03	-0,17	0,12	-0,20	0,11	0,15	0,08	0,01
<i>p</i>	0,84	0,32	0,50	0,25	0,53	0,39	0,63	0,94
ОКЗ ефект	-0,23	0,01	-0,01	0,05	-0,11	0,16	-0,16	-0,25
<i>p</i>	0,24	0,97	0,97	0,82	0,60	0,42	0,44	0,24
ЗНС ефект	0,61	0,06	0,36	0,22	0,05	0,22	-0,11	0,31
<i>p</i>	0,01	0,79	0,13	0,36	0,83	0,36	0,64	0,20



Продовження табл. 2

ЛАК ефект	-0,22	0,02	0,43	0,18	-0,25	-0,31	-0,44	0,00
<i>p</i>	0,29	0,94	0,03	0,39	0,24	0,14	0,03	1,00
ПГБ ефект	-0,09	-0,31	-0,13	-0,36	-0,41	-0,31	0,19	-0,12
<i>p</i>	0,75	0,26	0,64	0,19	0,13	0,26	0,49	0,70
КНЗ ефект	-0,25	0,13	-0,01	0,34	0,23	0,23	0,25	-0,13
<i>p</i>	0,52	0,73	0,98	0,37	0,54	0,54	0,51	0,73
КЛБ ефект	-0,42	0,39	0,35	0,00	0,00	0,29	0,00	0,77
<i>p</i>	0,41	0,45	0,49	1,00	1,00	0,58	1,00	0,07
Engel	-0,04	-0,06	-0,25	-0,03	0,05	0,19	-0,10	-0,17
<i>p</i>	0,75	0,61	0,05	0,80	0,67	0,12	0,50	0,20

Примітка: ВПК – вальпроєва кислота; КБЗ – карбамазепін; ЛТГ – ламотригін; ЛЕВ – левітірацетам; ОКЗ – окскарбазепін; ЗНС – зонісамід; ТПМ – топірамат; КЛБ – клобазам; КЛЗ – клоназепам; ЛАК – лакосамід.

Із таблиці видно, що жоден із загальних показників ЕЕГ не корелює з ефективністю карбамазепіну чи вальпроєвої кислоти. Наявність типової передньо-скроневої активності на ЕЕГ помірно корелює з гіршою ефективністю ламотригіну ($r=0,29$, $p=0,01$). Більша частота розрядів на обстеженні ($r=0,28$, $p=0,01$), їх серійність ($r=0,19$, $p=0,05$) та вогнищеве уповільнення ($r=0,26$, $p=0,01$) достовірно корелюють із гіршою ефективністю левітірацетаму. Ефективність топірамату та окскарбазепіну не корелює з досліджуваними параметрами. Наявність білатеральних епілептиформних

феноменів помірно корелює з ефективністю зонісаміду ($r=0,61$, $p=0,01$). Отримані дані вказують на кореляцію більшої частоти епілептичних нападів із гіршою ефективністю лакосаміду ($r=0,43$, $p=0,03$). Водночас у пацієнтів, у яких був зафіксований напад під час обстеження, лакосамід показав кращу ефективність ($r=-0,44$, $p=0,03$). Не виявлено кореляцій між ефективністю прегабаліну, клоназепаму та клобазаму і досліджуваними факторами.

У таблиці 3 проаналізовано низку інших кореляцій між даними ЕЕГ та ефективністю лікування.

Таблиця 3

Кореляції між даними електроенцефалографії та ефективністю медикаментозного та хірургічного лікування гіпокамपालного склерозу (частина 2)

R	Частота заднього ритму	Максимальна амплітуда на біполярному монтажі	Задіяні електроди біполярний монтаж	Максимальна амплітуда на монополярному монтажі	Задіяні електроди монополярний монтаж
КБЗ ефект	0,07	-0,08	-0,12	-0,05	-0,12
<i>p</i>	0,43	0,39	0,22	0,61	0,20
ВПК ефект	-0,16	-0,14	0,01	-0,03	0,15
<i>p</i>	0,08	0,15	0,93	0,75	0,12
ЛТГ ефект	-0,07	0,09	0,07	0,13	0,17



Продовження табл. 3

<i>p</i>	0,52	0,44	0,52	0,21	0,10
ЛЕВ ефект	-0,07	0,06	-0,02	0,03	-0,09
<i>p</i>	0,44	0,61	0,87	0,78	0,36
ТПМ ефект	0,05	0,22	0,18	0,08	-0,11
<i>p</i>	0,75	0,23	0,32	0,64	0,52
ОКЗ ефект	0,12	0,05	0,14	-0,11	0,03
<i>p</i>	0,56	0,84	0,52	0,60	0,89
ЗНС ефект	-0,39	0,25	0,13	0,43	-0,20
<i>p</i>	0,09	0,30	0,59	0,07	0,41
ЛАК ефект	-0,10	0,35	-0,19	0,36	0,12
<i>p</i>	0,64	0,10	0,38	0,08	0,58
ПГБ ефект	-0,17	0,12	-0,09	-0,03	0,46
<i>p</i>	0,56	0,70	0,77	0,91	0,08
КНЗ ефект	0,08	-0,23	0,03	-0,18	-0,13
<i>p</i>	0,83	0,54	0,94	0,64	0,73
КЛЗ ефект	0,17	0,42	-0,57	0,35	0,42
<i>p</i>	0,75	0,41	0,24	0,50	0,41
Engel	-0,09	-0,07	-0,13	-0,08	-0,08
<i>p</i>	0,49	0,60	0,32	0,52	0,53

Примітка: ВПК – вальпроєва кислота; КБЗ – карбамазепін; ЛТГ – ламотригін; ЛЕВ – левітірацетам; ОКЗ – окскарбазепін; ЗНС – зонісамід; ТПМ – топірамаат; КЛБ – клобазам; КЛЗ – клоназепам; ЛАК – лакосамід.

З аналізу таблиці видно, що частота заднього домінуючого ритму, амплітуда епілептиформних феноменів у монополярному та біполярному монтажах, а також місце локалізації епілептиформної активності не корелюють з ефективністю жодного з досліджуваних протинападкових препаратів або з ефективністю хірургічного лікування ГС. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що поточний прийом протинападової терапії не має суттєвих кореляцій зі змінами на ЕЕГ у пацієнтів із ГС. Лише для окскарбазепіну виявлено три кореляційні зв'язки, тоді як для інших препаратів кількість кореляцій не перевищує одну-дві слабкі зв'язки. Вальпроєва кислота, карбамазепін, ла-

мотригін, клоназепам, прегабалін, перампанел і фенобарбітал не продемонстрували жодних кореляцій із параметрами ЕЕГ. Аналіз впливу попередньої терапії на 13 параметрів ЕЕГ виявив, що лакосамід у анамнезі мав найбільшу кількість кореляцій (шість) із даними ЕЕГ. Це може бути пов'язано з тим, що лакосамід є новим препаратом, який лише нещодавно почав використовуватися в Україні і, можливо, мав більший вплив через те, що його застосовували на пізніх етапах терапії. Однак кореляцій між поточним прийомом лакосаміду та параметрами ЕЕГ не виявлено. Ще одним фактором, що демонструє значну кількість кореляцій, є загальна кількість спроб протинападової терапії.



Більшість препаратів показали лише одну-дві кореляції, а між карбамазепіном, зонісамідом, клоназепамом, перампанелом, вігabatрином і фенобарбіталом кореляцій не знайдено. Усі виявлені кореляції були слабкими.

Висновки

1. Вплив ЕЕГ на ефективність медикаментозного лікування показав такі важливі результати:

- білатеральна активність на ЕЕГ асоціюється з гіршою ефективністю зонісаміду;
- більша частота епілептиформних феноменів, їх серійність та вогнищеве вповільнення на ЕЕГ корелюють із гіршою ефективністю левітірацетаму;
- типова епілептиформна активність у передньо-скроневого регіоні може бути пов'язана з гіршою ефективністю ламотригіну;

- більша частота розрядів на ЕЕГ впливає на гіршу ефективність лакосаміду.

2. Не виявлено жодного зв'язку між даними ЕЕГ і позитивними результатами лікування протипадковими препаратами. Також не виявлено кореляцій між даними ЕЕГ та ефективністю хірургічного лікування ГС.

3. Поточний прийом протипадової терапії не демонструє значних кореляцій із даними електроенцефалографії у пацієнтів з епілепсією, спричиненою гіпокампульним склерозом.

4. Найвищий ступінь кореляції був виявлений між наявністю двобічної епілептиформної активності на ЕЕГ і зниженням ефективності зонісаміду.

5. Жодних кореляцій між даними ЕЕГ і результатами хірургічного лікування епілепсії внаслідок гіпокампульного склерозу не було виявлено.

REFERENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014;55(4):475-482. doi: 10.1111/epi.12550.
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi: 10.1159/000503831.
3. Chen Y, Huang Sh, Wu Wen-Y et al. Associated and predictive factors of quality of life in patients with temporal lobe epilepsy, *Epilepsy & Behavior*, 2018;vol. 86: 85-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.025>.
4. Fiest KM, Birbeck GL, Jacoby A, Jette N. Stigma in Epilepsy, *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; vol. 14, no. 5:444, , doi: 10.1007/s11910-014-0444-x.
5. Fiest KM, Sauro Kh M, Wiebe S et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies, *Neurology*. 2017; 88(3): 296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509
6. Alvarez-Linera J. Temporal lobe epilepsy (TLE) and neuroimaging, *Clinical Neuroradiology. The ESNR Textbook*. Cham: Springer International Publishing 2019: 891-914. doi:10.1007/978-3-319-61423-6_50-1.
7. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018 Jan;139:73-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
8. Fisher RS Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia*, Apr. 2017; 58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
9. Pryima My, Studeniak TO. Typovyy perebih hipokampal'noho sklerozu: ohlyad literatury, *Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal*[Typical course of hippocampal sclerosis: a review of the literature, *International Journal of Neurology*] Jul. 2024; 20(4):167-175. doi: 10.22141/2224-0713.20.4.2024.1078.
10. Dasgupta D, Finn R, Chari A, Giampiccolo D, de Tisi J, O'Keeffe AG, Misericocchi A, McEvoy AW, Vos SB, Duncan JS. Hippocampal resection in temporal lobe epilepsy: Do we need to resect the tail? *Epilepsy Res*. 2023 Feb; 190:107086. doi: 10.1016/j.eplepsyres. 2023.107086. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36709527; PMCID: PMC10626579.
11. Kwan P, Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr*. 2004 Feb; 9(2):110-119. doi: 10.1017/s1092852900008476.
12. Androsova G, Krause R, Borghei M et al. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, Oct. 2017; 58(10):1734-1741. doi: 10.1111/epi.13871.



13. Li Y, Liu P, Lin Q et al. Postoperative seizure and memory outcome of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: A systematic review, John Wiley and Sons Inc. Nov. 01, 2023: 2845-2860. doi: 10.1111/epi.17757.
14. Sirin NG, Gurses C, Bebek N et al. A Quadruple Examination of Ictal EEG Patterns in Mesial Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Sclerosis: Onset, Propagation, Later Significant Pattern, and Termination. *Epilepsia*. 2023 Nov;64(11):2845-2860. doi: 10.1111/epi.17757.
15. Lee S, Wu Sh, Tao J X et al. Manifestation of Hippocampal Interictal Discharges on Clinical Scalp EEG Recordings. *Journal of Clinical Neurophysiology*. Feb. 2023; 40:144-150. doi: 10.1097/WNP.0000000000000867.
16. GennaroG Di, RomigiA, Quarato PP et al. Prognostic value of scalp EEG ictal patterns in epilepsy surgery of hippocampal sclerosis. *Neurological Sciences*. 2024 Oct;45(10):5003-5009. doi: 10.1007/s10072-024-07564-y.

Отримано 11.10.2024 р.



УДК 616.9-02:578.834.1

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.\(65\).96-103](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.3.(65).96-103)

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ДІТЕЙ, ЯКІ ХВОРИЛИ НА COVID-19, ТА ВАКЦИНОВАНИХ ПРОТИ COVID-19 (ЧЕРЕЗ 6 МІСЯЦІВ)

Горленко О. М., Гечко Х. А.

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

Резюме. *Вступ.* Програми вакцинації проти COVID-19 включали дітей набагато пізніше, ніж дорослих, через відсутність раних даних про безпеку, ефективність і відносно легкий профіль захворювання в педіатричній популяції.

Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати дані клініко-лабораторних параметрів у дітей, які хворіли на COVID-19, та вакцинованих проти COVID-19 (через 6 місяців).

Матеріали та методи. Здійснено проспективне клініко-лабораторне обстеження дітей, які перехворіли на COVID-19 (n=68), та вакцинованих проти COVID-19 (n=31) протягом 6 місяців.

Результати досліджень. Виявлені достовірні відмінності у групі дітей, які хворіли на COVID-19, після лікування через 6 місяців та в контрольній групі, а також у групі до і після вакцинації проти COVID-19 через 6 місяців за такими параметрами: Іл-2 ($p_6 < 0,01$; $p_7 < 0,01$, із переважанням у 6 та 4 рази відповідно); Іл-4 ($p_6 < 0,01$; $p_7 < 0,01$ із переважанням у 6 і 4,6 рази відповідно), Іл-6 ($p_6 < 0,01$; $p_7 < 0,01$ із переважанням у 3,3 та 3,2 рази відповідно), Іл-10 ($p_6 < 0,01$; $p_7 < 0,01$ із переважанням у 6 та 4,8 рази відповідно). Рівень прокальцитоніну презентував вірогідні відмінності у обох групах ($p_6 < 0,01$; $p_7 < 0,01$), у дітей, які перехворіли на COVID-19, зниження рівня у 18 разів, у групі вакцинованих проти COVID-19 – в 1,4 рази, що складало достовірну відмінність між показниками $p_8 < 0,01$, але всі значення варіювали в межах референтних величин. Спостерігалось достовірне зниження показників СРП ($p_6 = 0,01$) та Д-димеру ($p_6 = 0,01$) у поствакцинованих дітей через 6 місяців, але, знову-таки, у межах референтних величин.

Виявлено достовірні підвищення рівня адипонектину ($p_6 < 0,01$; $p_7 < 0,01$; $p_8 < 0,01$) у обох групах та між ними, з варіюванням у межах референції. Простежувалось вірогідне підвищення рівня феритину ($p_7 = 0,002$; $p_8 = 0,05$) у обох групах і поряд – вірогідне зниження значень лептину ($p_7 = 0,01$; $p_8 < 0,01$).

Висновки. При порівнянні міжгрупових даних антитіл до спайкового білка були виявлені недостовірні відмінності між рівнями (344,71±87,62 проти 315,67±74,91 ВАУ/мл, $p = 0,11$), що свідчить про дієвість проведеної вакцинації у дітей. Не спостерігалось достовірних відмінностей між рівнями вітаміну D3 (33,63±5,17 проти 34,68±2,91 та порівняно з даними контрольної групи 35,27±4,28 нг/мл, при $p_1 = 0,54$; $p_2 = 0,29$) значень Zn (14,75±4,27 проти 16,47±4,35 та порівняно з даними контрольної групи 16,28±3,05 мкмоль/л, при $p_1 = 0,85$; $p_2 = 0,07$).

Ключові слова: COVID-19, вакцинація, клініко-лабораторне дослідження, діти.

Comparative characteristics of clinical and laboratory parameters of the study in children who were sick by COVID-19 and vaccinated against COVID-19 (after 6 months)

Horlenko O.M., Hechko K.A.

Abstract. *Introduction.* The vaccination programs against COVID-19 included children much later than adults due to the lack of early data on safety, efficacy and the relatively mild disease profile in the pediatric population.

The aim to investigate and analyze the data of clinical and laboratory parameters in children who were sick with COVID-19 and vaccinated against COVID-19 (after 6 months).

Materials and methods. A prospective clinical and laboratory examination of children who became ill with COVID-19 (n=68) and vaccinated against COVID-19 (n=31) within 6 months was carried out.

Results. Significant differences were found in the group of children, who were sick by COVID-19, 6 months after treatment and the control group, as well as in the group before and after vaccination against COVID-19



after 6 months, according to the following parameters: Il-2 ($p_6 < 0.01$; $p_7 < 0.01$, with a predominance of 6 and 4 times, respectively); Il-4 ($p_6 < 0.01$; $p_7 < 0.01$ with a predominance of 6 and 4.6 times, respectively), Il-6 ($p_6 < 0.01$; $p_7 < 0.01$ with a predominance of 3.3 and 3.2 times, respectively), Il-10 ($p_6 < 0.01$; $p_7 < 0.01$ with a predominance of 6 and 4.8 times, respectively). The level of Procalcitonin presented significant differences in both groups ($p_6 < 0.01$; $p_7 < 0.01$), in children who were sick by COVID-19, the level decreased in 18 times, in the group vaccinated against COVID-19 - in 1.4 times, which was a significant difference between indicators $p_8 < 0.01$, but all values varied within the reference values. A significant decrease in CRP ($p_6 = 0.01$) and D-dimer ($p_6 = 0.01$) indicators was observed in post-vaccinated children after 6 months, but again, within the reference values. Significant increases in the level of Adiponectin ($p_6 < 0.01$; $p_7 < 0.01$; $p_8 < 0.01$) were found in both groups and between them, with within the reference range variations. A probable increase in the level of Ferritin ($p_7 = 0.002$; $p_8 = 0.05$) was noted in both groups and there was a probable decrease in Leptin values ($p_7 = 0.01$; $p_8 < 0.01$).

Conclusions. The unreliable differences between the of Anti-SARS-CoV-2-S1-RBD levels, were found (344.71 ± 87.62 vs. 315.67 ± 74.91 BAU/ml, $p = 0.11$), which indicated the effectiveness of the vaccination in children. No significant differences were observed between the levels of vitamin D3 (33.63 ± 5.17 vs. 34.68 ± 2.91 and in comparison with the data of the control group 35.27 ± 4.28 ng/ml, with $p_1 = 0.54$; $p_2 = 0.29$) of Zn values (14.75 ± 4.27 against 16.47 ± 4.35 and in comparison with the data of the control group 16.28 ± 3.05 $\mu\text{mol/l}$, at $p_1 = 0.85$; $p_2 = 0.07$).

Key words: COVID-19, vaccination, clinical laboratory research, children.

Вступ

Програми вакцинації проти COVID-19 включали дітей набагато пізніше, ніж дорослих, через відсутність ранніх даних про безпеку, ефективність і відносно легкий профіль захворювання в педіатричній популяції. Хоча імунна система дітей функціонально відрізняється від імунної системи представників інших вікових груп, розробка вакцини, спеціально зробленої для педіатричної популяції, здебільшого обмежувалася титруванням дози препаратів, розроблених переважно для дорослих [1]. Водночас у наш час при розробленні нових вакцин використовується вікова деескалація: після встановлення безпеки та ефективності у дорослому населенні залучаються й вивчаються всі молодші когорти [2].

Кілька вакцин проти COVID-19 були схвалені для використання у дітей та/або підлітків, включаючи Comirnaty (Pfizer), Spikevax (Moderna) і CoronaVac (Sinovac Biotech). На сьогоднішній день вакцина Pfizer-BioNTech проти COVID-19 (BNT162b2) є єдиною вакциною, схваленою Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) для дітей віком 12–17 років у США. Крім того, у червні 2022 р. FDA видало екстрений дозвіл на використання BNT162b2 і вакцини Moderna для осіб віком від 6 місяців до 5 років. Хоча інгредієнти в цих педіатричних вакцинах не відрізняються від рецептур для дорослих, дозу було скориговано залежно від віку. Хоча вакцини діють дещо по-різному, усі вони готують імунну систему людини, щоб запобігти зараженню SARS-CoV-2 або, якщо вони інфікуються, запобігти важкій хворобі [3,4].

Мета дослідження

Дослідити та проаналізувати дані клініко-лабораторних параметрів у дітей у динаміці протягом 6 місяців: у тих, які хворіли на COVID-19, та вакцинованих проти COVID-19.

Матеріали та методи

Здійснено проспективне клініко-лабораторне обстеження групи дітей (група 1) з ідентифікованим COVID-19 ($n = 68$), які знаходилися на амбулаторному лікуванні в поліклінічному відділенні міської багатопрофільної клінічної лікарні м. Ужгород порівняно з групою вакцинованих дітей (група 2) проти COVID-19 ($n = 31$) упродовж 6 місяців. Контрольна група включала здорових дітей ($n = 28$), ідентичних за віком та антропометричними параметрами. Проведено клініко-лабораторні дослідження, які включали біохімічне, імунологічне обстеження, маркери запально-ендокринної регуляції.

Результати досліджень

МРНК-вакцини SARS-CoV-2 (BNT162b2) та (mRNA-1273) були схвалені Європейським агентством і лікарських засобів та Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) для використання у дітей віком від 6 місяців. Ці вакцини пропонують чудовий захист від важких захворювань у дітей [5].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, згідно з наказом №1477 від 17.07.2021, затверджено рекомендації Національної технічної групи експертів з імунопрофілактики про можливість вакцинації дітей віком від 12 років вакциною Comirnaty, Pfizer-BioNTech.



На основі наявних наукових досліджень, рекомендацій ВООЗ з відповідними змінами до інструкції вакцини Comirnaty/Pfizer-BioNTech, даний препарат дозволено використовувати дітям віком від 12 років в Україні. За розробленими рекомендаціями дітям із 12 років вводили 2 дози вакцини Comirnaty/Pfizer-BioNTech по 0,3 мл з інтервалом у 21–28 днів із необхідним дотриманням 14-денного інтервалу між введенням вакцини від COVID-19 та іншими хворобами [6].

У нашому дослідженні розглядалися показники дитячого організму у відповідь на

вакцинацію проти SARS-CoV-2 та порівняно з перенесеною інфекцією COVID-19, через 6 місяців, шляхом визначення маркерів запалення, імунної відповіді, стану тиреоїдної системи та гормонів жирової тканини. Вакцинація здійснювалася в рамках первинної серії вакцинації (тобто перші дві дози введені за рекомендованим графіком) та введених до зареєстрованої інфекції. Ми порівняли системні рівні антитіл (Anti-SARS-CoV-2-S1-RBDIgG) у підгрупі інфікованих і вакцинованих дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні Anti-SARS-CoV-2-S1-RBDIgG у групах дослідження

Лабораторні показники	1 група (n=68) M±m	2 група (n=31) M±m	Рівень статистичної значущості (p)
	Через 6 місяців після лікування	Через 6 місяців після вакцинації	
Anti-SARS-CoV-2-S1-RBD IgG (BAU/мл)	344,71±87,62	315,67±74,91	0,11

При порівнянні даних антитіл до спайкового білка були виявлені недостовірні відмінності між рівнями (344,71±87,62 проти 315,67±74,91 BAU/мл, p=0,11), що свідчить про

дієвість проведеної вакцинації у дітей. Наші дані співзвучні з даними багатьох науковців [7].

Було досліджено динамічні рівні показників метаболічного пулу (табл. 2).

Таблиця 2

Показники метаболічного пулу в динаміці

Лабораторні показники	Контрольна група (n=28) M±m	1 група (n=68) M±m	2 група (n=31) M±m
		Через 6 місяців після лікування	Через 6 місяців після вакцинації
Вітамін D3 (30–70, нг/мл)	35,27±4,28	33,63±5,17	34,68±2,91 (p ₁ =0,54; p ₂ =0,29)
Zn (12–25, мкмоль/л)	16,28±3,05	14,75±4,27	16,47±4,35 (p ₁ =0,85; p ₂ =0,07)

Примітки: p₁ – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та контрольною групою; p₂ – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та показників у пацієнтів, які хворіли на COVID, через 6 місяців після лікування.

За даними таблиці 2 не спостерігалось достовірних відмінностей між рівнями вітаміну D3 (33,63±5,17 проти 34,68±2,91 та порівняно з даними контрольної групи 35,27±4,28 нг/мл, при p₁=0,54; p₂=0,29), значень Zn (14,75±4,27 проти 16,47±4,35 та порівня-

но з даними контрольної групи 16,28±3,05 мкмоль/л, при p₁=0,85; p₂=0,07).

Також розглянемо ряд цитокінів та інші маркери запальної реакції дитячого організму та їх порівняльні динамічні характеристики у досліджуваних групах (табл. 3).



Таблиця 3

Порівняльні динамічні характеристики показників запалення у групах
постковідних і вакцинованих дітей

Лабораторні показники	Контрольна група (n=28) M±m	1 група (n=68) M±m	2 група (n=31) M±m	
		Через 6 місяців після лікування	Перед вакцинацією	Через 6 місяців після вакцинації
Іл-1 (0-11, пг/мл)	0,65±0,06	0,66±0,62	0,68±0,07 (p ₅ =0,08)	0,67±0,12 (p ₆ =0,69; p ₇ =0,43; p ₈ =0,93)
Іл-2 (0-10, пг/мл)	0,34±0,15	1,88±0,89	0,40±0,09 (p ₅ =0,07)	1,57±0,65 (p ₆ <0,01; p ₇ <0,01; p ₈ =0,09)
Іл-4 (до 0,5, нг/мл)	0,17±0,04	0,99±0,61	0,20±0,08 (p ₅ =0,08)	0,91±0,42 (p ₆ <0,01; p ₇ <0,01; p ₈ =0,51)
Іл-6 (0-10, пг/мл)	0,77±0,04	2,53±1,07	0,69±0,32 (p ₅ =0,20)	2,18±1,03 (p ₆ <0,01; p ₇ <0,01; p ₈ =0,13)
Іл-10 (0-20, пг/мл)	0,48±0,06	2,87±1,92	0,51±0,12 (p ₅ =0,24)	2,43±1,51 (p ₆ <0,01; p ₇ <0,01; p ₈ =0,26)
γ-ІФН (до 15,0, пг/мл)	8,01±0,32	6,23±4,82	7,48±1,71 (p ₅ =0,11)	6,73±5,02 (p ₆ =0,43; p ₇ =0,18; p ₈ =0,64)
ФНП-α (до 6, пг/мл)	3,62±0,31	3,17±1,30	3,31±0,86 (p ₅ =0,08)	3,09±1,66 (p ₆ =0,52; p ₇ =0,10; p ₈ =0,79)
Неоптерин (до 10, нмоль/л)	7,61±1,50	8,68±6,39	6,97±1,41 (p ₅ =0,10)	8,25±5,74 (p ₆ =0,23; p ₇ =0,57; p ₈ =0,75)
С-реактивний протеїн (<3, мг/л)	1,91±0,53	1,64±0,73	2,01±0,39 (p ₅ =0,41)	1,58±0,82 (p ₆ =0,01; p ₇ =0,08; p ₈ =0,72)
Прокальци-тонін (0-11, пг/мл)	1,61±0,23	0,09±0,01	1,49±0,35 (p ₅ =0,13)	1,02±0,02 (p ₆ <0,01; p ₇ <0,01; p ₈ <0,01)
Фібриноген (2-4, г/л)	2,77±0,33	2,97±0,57	2,84±0,29 (p ₅ =0,39)	3,02±0,65 (p ₆ =0,16; p ₇ =0,07; p ₈ =0,70)



Продовження табл. 3

Д-димер (до 0,5, мкг/мл)	0,33±0,05	0,28±0,14	0,35±0,03 ($p_5=0,07$)	0,30±0,09 ($p_6=0,01$; $p_7=0,13$; $p_8=0,47$)
-----------------------------	-----------	-----------	-----------------------------	---

Примітки: p_5 – достовірність відмінностей між значеннями показників перед вакцинацією та контрольною групою; p_6 – достовірність відмінностей між значеннями перед вакцинацією та після вакцинації; p_7 – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та контрольною групою; p_8 – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та показників у пацієнтів, які хворіли на COVID, через 6 місяців після лікування.

Згідно з таблицею 3, виявлені достовірні відмінності у групах контрольній і після лікування через 6 місяців та групі перед вакцинацією і через 6 місяців за такими параметрами: Іл-2 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$, з переважанням у 6 та 4 рази відповідно); Іл-4 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$ з переважанням у 6 і 4,6 рази відповідно), Іл-6 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$ з переважанням у 3,3 та 3,2 рази відповідно), Іл-10 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$ з переважанням у 6 та 4,8 рази відповідно). Рівень прокальцитоніну презентував вірогідні відмінності у обох гру-

пах ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$), у постковідних дітей зниження рівня у 18 разів, у групі вакцинованих – в 1,4 разу, що складало достовірну відмінність між показниками $p_8<0,01$, але вісі значення відповідали референтним величинам. Спостерігалось достовірне зниження показників С-реактивного протеїну ($p_6=0,01$) та Д-димеру ($p_6=0,01$) у поствакцинованих дітей через 6 місяців, але, знову-таки, у межах референтних величин. Розглянемо імунограму в дітей досліджуваних груп (табл. 4).

Таблиця 4

Динамічні показники імунограми у досліджуваних дітей

Лабораторні показники	Контрольна група (n=28) M±m	1 група (n=68) M±m	2 група (n=31) M±m	
		Через 6 місяців після лікування	Перед вакцинацією	Через 6 місяців після вакцинації
Ig M (0,31–1,79, г/л)	1,37±0,06	1,53±0,44	1,39±0,24 ($p_5=0,67$)	1,41±0,34 ($p_6=0,79$; $p_7=0,54$; $p_8=0,18$)
Ig G (6,98–15,49, г/л)	11,02±0,07	10,21±2,29	10,95±0,46 ($p_5=0,43$)	10,08±2,63 ($p_6=0,08$; $p_7=0,06$; $p_8=0,80$)
Ig E (до 120 МО/мл)	15,38±5,07	13,61±4,24	14,42±6,01 ($p_5=0,51$)	14,63±5,31 ($p_6=0,89$; $p_7=0,58$; $p_8=0,31$)
Ig A (0,61–3,48, г/л)	1,69±0,43	1,75±0,44	1,73±0,52 ($p_5=0,75$)	1,77±0,63 ($p_6=0,79$; $p_7=0,58$; $p_8=0,86$)

Примітки: p_5 – достовірність відмінностей між значеннями показників перед вакцинацією та контрольною групою; p_6 – достовірність відмінностей між значеннями перед вакцинацією та після вакцинації; p_7 – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та контрольною групою; p_8 – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та показників у пацієнтів, які хворіли на COVID, через 6 місяців після лікування.



За даними таблиці 4, достовірних відмінностей між показниками імунограми не було виявлено, що свідчить про міжгрупову ідентичність, або наближеність значень імуногра-

ми у дітей як після перенесеного COVID-19, так і у вакцинованих дітей проти COVID-19 у термін через 6 місяців. Розглянемо дані тиреоїдного статусу в досліджуваних групах (табл. 5).

Таблиця 5

Характеристика тиреоїдного стану в дітей

Лабораторні показники	Контрольна група (n=28) M±m	1 група (n=68) M±m	2 група (n=31) M±m	
		Через 6 місяців після лікування	Перед вакцинацією	Через 6 місяців після вакцинації
Тиреотропний гормон (0,4–4,0, мкМО/мл)	1,87±0,46	1,26±0,44	1,95±0,51 (p ₅ =0,53)	1,40±0,39 (p ₆ <0,01; p ₇ <0,01; p ₈ =0,13)
Вільний трийодтиронін (1,2–2,8, нмоль/л)	1,33±0,08	1,28±0,16	1,41±0,23 (p ₅ =0,09)	1,32±0,11 (p ₆ =0,05; p ₇ =0,69; p ₈ =0,21)
Вільний тироксин (12,5–21,0, пмоль/л)	14,22±0,49	13,81±1,17	15,07±2,35 (p ₅ =0,07)	14,29±1,22 (p ₆ =0,11; p ₇ =0,78; p ₈ =0,07)
Антитіла до тиреопероксидази (< 35, МО/мл)	5,69±0,11	1,33±1,28	4,92±2,36 (p ₅ =0,09)	5,04±3,13 (p ₆ =0,87; p ₇ =0,28; p ₈ <0,01)

Примітки: p₅ – достовірність відмінностей між значеннями показників перед вакцинацією і контрольною групою; p₆ – достовірність відмінностей між значеннями перед вакцинацією та після вакцинації; p₇ – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та контрольною групою; p₈ – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та показників у пацієнтів, які хворіли на COVID, через 6 місяців після лікування.

За даними таблиці спостерігалось достовірне зниження значень, зокрема тиреотропного гормону у обох досліджуваних групах (p₆<0,01; p₇<0,01) та вільного трийодтироніну (p₆=0,05) у групі постковідних дітей.

Багато дописів було проанонсовано на тему метаболічної адаптації при COVID-19, тому обгрунтованим є дослідження рівня гормонів жирової тканини у досліджуваного контингенту (табл. 6).

Таблиця 6

Аналіз показників метаболічного гомеостазу у досліджуваних групах дітей

Лабораторні показники	Контрольна група (n = 28) M±m	1 група (n = 68) M±m	2 група (n = 31) M±m	
		Через 6 місяців після лікування	Перед вакцинацією	Через 6 місяців після вакцинації
Феритин (7–140, нг/мл)	77,07±10,40	96,81±20,67	82,37±12,11 (p ₅ =0,08)	88,41±15,35 (p ₆ =0,09; p ₇ =0,002; p ₈ =0,05)
Адипонектин (5–18,6 мкг/мл)	7,73±0,86	8,35±8,62	8,95±3,24 (p ₅ =0,06)	12,14±2,61 (p ₆ <0,01; p ₇ <0,01; p ₈ <0,01)



Продовження табл. 6

Лептин (2,05–11,09, нг/мл)	6,97±0,32	4,08±0,61	6,53±1,71 ($p_5=0,19$)	6,19±1,17 ($p_6=0,37$; $p_7=0,01$; $p_8<0,01$)
С-пептид (0,81–3,85, нг/мл)	1,43±0,08	1,56±0,43	1,61±0,62 ($p_5=0,13$)	1,58±0,71 ($p_6=0,86$; $p_7=0,27$; $p_8=0,86$)

Примітки: p_5 – достовірність відмінностей між значеннями показників перед вакцинацією та контрольною групою; p_6 – достовірність відмінностей між значеннями перед вакцинацією та після вакцинації; p_7 – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та контрольною групою; p_8 – достовірність відмінностей між значеннями показників через 6 місяців після вакцинації та показників у пацієнтів, які хворіли на COVID, через 6 місяців після лікування.

За даними таблиці 6, спостерігаються достовірні підвищення рівня адипонектину ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$; $p_8<0,01$) у обох групах та між ними, з варіюванням у межах референції. Простежувалося вірогідне підвищення рівня феритину ($p_7=0,002$; $p_8=0,05$) у обох групах та поряд – вірогідне зниження значень лептину ($p_7=0,01$; $p_8<0,01$). Кілька попередніх досліджень ефективності вакцини проти довгострокових наслідків COVID-19 здебільшого продемонстрували захисні ефекти з широким діапазоном оцінок ефекту, але деякі не продемонстрували загального захисного ефекту [8,9]. Методологія та дані, включені в попередні дослідження, були неоднорідними й мали обмеження. Досліджувані популяції рідко базувалися на великих популяціях і часто включали невелику кількість учасників [10,11]. Аналіз різних ефектів для різної кількості доз вакцини до COVID-19 не завжди проводився [12]. Важливим у наукових дослідженнях є розуміння нюансів імунної відповіді як на інфекцію, так і на вакцинацію, що можна використати для удосконалення або розробки нових вакцин, які здатні краще корегувати та запобігати поширенню коронавірусної інфекції.

Висновки

1. При порівнянні даних антитіл до спайкового білка були виявлені недостовірні міжгрупові відмінності за рівнями (344,71±87,62 проти 315,67±74,91 ВАУ/мл, $p=0,11$), що свідчить про дієвість проведеної вакцинації у дітей.

2. Не спостерігалось достовірних відмінностей між рівнями вітаміну D3 (33,63±5,17 проти 34,68±2,91 та порівняно з даними контрольної групи 35,27±4,28 нг/мл, при $p_1=0,54$;

$p_2=0,29$), значень Zn (14,75±4,27 проти 16,47±4,35 та порівняно з даними контрольною групи 16,28±3,05 мкмоль/л, при $p_1=0,85$; $p_2=0,07$).

3. Виявлені достовірні відмінності у групі дітей, які хворіли на COVID-19, після лікування через 6 місяців та в контрольній групі, а також у групі до і після вакцинації проти COVID-19 через 6 місяців за такими параметрами: Іл-2 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$, з переважанням у 6 та 4 рази відповідно); Іл-4 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$ з переважанням у 6 і 4,6 разу відповідно), Іл-6 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$ з переважанням у 3,3 та 3,2 разу відповідно), Іл-10 ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$ з переважанням у 6 та 4,8 разу відповідно). Рівень прокальцитоніну презентував вірогідні відмінності у обох групах ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$), у постковідних дітей зниження рівня у 18 разів, у групі вакцинованих у 1,4 разу, що складало достовірну відмінність між показниками $p_8<0,01$, але вісі значення відповідали референтним величинам. Спостерігалось достовірне зниження показників С-реактивного протеїну ($p_6=0,01$) та Д-димеру ($p_6=0,01$) у поствакцинованих дітей через 6 місяців, але, знову-таки, у межах референтних величин.

4. Спостерігалось достовірне зниження значень тиреотропного гормону у обох досліджуваних групах ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$) та вільного трийодироніну ($p_6=0,05$) у групі постковідних дітей.

5. Виявлено достовірні підвищення рівня адипонектину ($p_6<0,01$; $p_7<0,01$; $p_8<0,01$) у обох групах та між ними, з варіюванням у межах референції. Простежувалося вірогідне підвищення рівня феритину ($p_7=0,002$; $p_8=0,05$) у обох групах і поряд – вірогідне зниження значень лептину ($p_7=0,01$; $p_8<0,01$).



REFERENCES

1. Kamidani S, Rostad CA, Anderson EJ. COVID-19 vaccine development: a pediatric perspective. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Feb 1;33(1):144-51. doi: 10.1097/MOP.0000000000000978.
2. Harbin A, Laventhal N, Navin M. Ethics of age de-escalation in pediatric vaccine trials: Attending to the case of COVID-19. *Vaccine*. 2023 Feb 24;41(9):1584-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.01.055. 89
3. Frencck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):239-250. doi: 10.1056/NEJMoa2107456.
4. Pillai A, Nayak A, Tiwari D, Pillai PK, Pandita A, Sakharkar S, et al. COVID-19 disease in under-5 children: current status and strategies for prevention including vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 17;11(3):693. doi: 10.3390/vaccines11030693.
5. Petter Brodin, Immune responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination in children, *Seminars in Immunology*, Volume 69, 2023, 101794, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101794>.
6. Nakaz MOZ Ukrainy vid 17.07.2021 № 1477 «Pro vvedennya v diyu Rishennya operatyvnoho shtabu Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy z reahuvannya na sytuatsiyi z poshyrennya infektsiynykh khvorob, yakym mozhna zapobihty shlyakhom vaktсынnatsiyi vid 02 lypnya 2021 roku»[Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 17, 2021 No. 1477 «On the implementation of the Decision of the operational headquarters of the Ministry of Health of Ukraine on responding to situations of the spread of infectious diseases that can be prevented by vaccination from July 2, 2021»].access: <https://old.moz.gov.ua> > nakazi-moz
7. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, Herold KC, Herold BC. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight*. 2021 May 10;6(9):e148694. doi: 10.1172/jci.insight.148694. PMID: 33822777; PMCID: PMC8262299.
8. Simon MA, Luginbuhl RD, Parker R. Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After. *medRxiv2021:2021.11.17.21263608*. doi:10.1101/2021.11.17.21263608
9. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*2022;28:1461-7. doi:10.1038/s41591-022-01840-0. pmid:35614233
10. Azzolini E, Levi R, Sarti R, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*2022;328:676-8. doi:10.1001/jama.2022.11691. pmid:35796131
11. Ballouz T, Menges D, Kaufmann M, et al. Post COVID-19 condition after Wildtype, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 infection and prior vaccination: Pooled analysis of two population-based cohorts. *PLoS One*2023;18:e0281429. doi:10.1371/journal.pone.0281429. pmid:36812215
12. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, et al. Risk of Long COVID in People Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*2022;9:ofac464. doi:10.1093/ofid/ofac464. pmid:36168555

Отримано 15.10.2024 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

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

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

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

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

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

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

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

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

Скорочення слів (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.