

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*

№ 4 (66) 2024

Ужгород – 2024

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66))

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 26.12.2024 р. протокол № 13.

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](mailto: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 30.12.2024 р.  
Зам. № 0134. Умов. друк. арк. 15,6. Тираж 200 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".  
м. Ужгород, вул. Митрака, 25  
[www.lira-print.com](http://www.lira-print.com)

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66))

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 26.12.2024, № 13.

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](mailto: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 30.12.2024.  
Order № 0134. 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](http://www.lira-print.com)



## ЗМІСТ

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<b>Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: клініко-патогенетичні характеристики, превенція</b> <i>Абатуров О.Є., Токарева Н.М.</i> .....	8
<b>Клінічні фенотипи високого ризику наявності первинних мітохондріальних цитопатій (частина 1)</b> <i>Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.</i> .....	21
<b>Діагностика ендометріозу методами дифузної інтроскопії гістологічних зрізів біопсії ендометрію</b> <i>Бакун О.В.</i> .....	32
<b>У чому небезпека кору для дитини?</b> <i>Банадига Н.В., Рогальський І.О.</i> .....	42
<b>Особливості діагностики зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на неспецифічний виразковий коліт у поєднанні з хронічним панкреатитом</b> <i>Варваринець А.В.</i> .....	49
<b>Клініко-епідеміологічна характеристика та фактори ризику рекурентних респіраторних захворювань у дітей</b> <i>Горленко О.М., Березовська О.М.</i> .....	56
<b>Особливості перебігу рекурентних інфекцій у дітей та дорослих при ожирінні та неалкогольній жировій хворобі печінки та зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози в умовах пандемії COVID-19</b> <i>Горленко О.М., Сірчак Є.С., Студеняк Т.О., Козутич І.І.</i> .....	65
<b>Ефективність нефармакологічного підходу в лікуванні та профілактиці рекурентних респіраторних захворювань у дітей</b> <i>Колоскова О.К., Тарнавська С.І., Гарас М.Н., Шахова О.О.</i> .....	72
<b>Особливості лікування гострого коронарного синдрому у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння</b> <i>Матій В.В., Рішко М.В.</i> .....	81
<b>Особливості лікування компресійних нейропатій у хворих на хронічний панкреатит та ожиріння</b> <i>Мигович В.В., Смоланка А.В.</i> .....	88
<b>Діагностика автономної дисфункції у дітей із саркопенічним ожирінням за даними аналізу варіабельності серцевого ритму</b> <i>Паламарчук О.С., Петрик К.Ю., Калій В.В., Горленко О.М., Фекета В.П.</i> .....	95
<b>Фактори, що впливають на клінічний варіант синдрому подразненої товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки</b> <i>Сірчак Є.С., Корнаш В.В.</i> .....	102



## CONTENT

### ORIGINAL STUDIES

<b>Recurrent respiratory diseases in children: clinical and pathogenetic characteristics, prevention</b> <i>Abaturov O.E., Tokarieva N.M.</i> .....	8
<b>Clinical phenotypes of high risk of the presence of primary mitochondrial cytopathies (Part 1)</b> <i>Abaturov O.E., Nikulina A.O.</i> .....	21
<b>Diagnosis of endometriosis by methods of diffuse introscopy of histological sections of endometrium biopsy</b> <i>Bakun O.V.</i> .....	32
<b>What is the danger of measles for a child?</b> <i>Banadyha N.V., Rohalsky I.O.</i> .....	42
<b>Peculiarities of diagnostics of pancreatic exocrine function in patients with ulcerative colitis in combination with chronic pancreatitis</b> <i>Varvarynec A.V.</i> .....	49
<b>Clinical and epidemiological characteristics and risk factors of recurrent respiratory diseases in children</b> <i>Horlenko O.M., Berezovska O.M.</i> .....	56
<b>Features of the course of recurrent infections in children and adults with obesity and non-alcoholic fatty liver disease and pancreatic exocrine insufficiency in the context of the COVID-19 pandemic</b> <i>Horlenko O.M., Sirchak Ye.S., Studeniak T.O., Kohutykh I.I.</i> .....	65
<b>Effectiveness of non-pharmacological approach in the treatment and prevention of recurrent respiratory diseases in children</b> <i>Koloskova Olena, Tarnavska Svitlana, Haras Mykola, Shakhova Olha</i> .....	72
<b>Features of treatment of acute coronary syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease and obesity</b> <i>Matiy V.V., Rishko M.V.</i> .....	81
<b>Disturbances in the content of vitamins of the group b in compression neuropathy in patients with chronic pancreatitis</b> <i>Myhovych V.V., Smolanka A.V.</i> .....	88
<b>Diagnosis of autonomic dysfunction in children with sarcopenic obesity based on heart rate variability analysis</b> <i>Palamarchuk O.S., Petryk K.Yu., Kaliy V.V., Horlenko O.M., Feketa V.P.</i> .....	95
<b>Factors influencing the clinical variant of irritable bowel syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease</b> <i>Sirchak Ye.S., Kornash V.V.</i> .....	102



**Вплив COVID-19 на прогресування когнітивних порушень у дітей із затримкою мовленнєвого розвитку при неалкогольній жировій хворобі печінки та ожирінні**

*Орос М.М., Сорока Л.В.* ..... 111

**Оцінка обізнаності та готовності пацієнтів до скринінгу серцево-судинних захворювань та психічних розладів на первинній ланці в умовах гуманітарної кризи**

*Дурунда М.І., Товт-Коршинська М.І.* ..... 116

**Єрсиніоз та репродуктивне здоров'я**

*Турияниця С.Р., Турияниця С.М., Корчинська О.О., Шуміліна Т.Р.* ..... 124



**The impact of COVID-19 on the progression of cognitive impairment  
in children with speech delay in non-alcoholic fatty liver disease  
and obesity**

*Oros M.M., Soroka L.V.* ..... 111

**Assessment of patients' awareness and readiness for cardiovascular diseases  
screening and mental disorders at the primary level during the humanitarian crisis**

*Durunda M.I., Tovt-Korshynska M.I.* ..... 116

**Yersiniosis and reproductive health**

*Turyanitsa S.R., Turyanitsa S.M., Korshynska O.O., Shumilina T.R.* ..... 124



УДК 616.2:616.98]-002-092-07-084-053.5

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).8-20](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).8-20)

# РЕКУРЕНТНІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРЕВЕНЦІЯ

**Абатуров О. Є., Токарєва Н. М.**

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро*

**Резюме.** Вступ. За даними ВООЗ, у структурі загальної захворюваності дітей гострі респіраторні інфекції (ГРІ) займають перше місце і складають до 65% всіх зареєстрованих гострих інфекційних захворювань. Особливу увагу привертають діти, у яких респіраторні захворювання характеризуються не лише високою частотою, але й несприятливим перебігом. У разі повторних епізодів гострих респіраторних інфекцій без чіткого «прив'язування» до певної нозологічної форми захворювання застосовується термін «рекурентні респіраторні інфекції».

**Мета дослідження.** Проаналізувати результати досліджень впливу респіраторних вірусних агентів на ймовірність розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей та можливості превенції.

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

**Результати досліджень.** Рекурентні респіраторні інфекції можуть призводити до порушення фізичного розвитку, зниження функціональної активності імунітету та зриву компенсаторно-адаптаційних механізмів із раннім розвитком хронічних захворювань. Основними причинно-значущими збудниками гострих респіраторних інфекцій є вірусні агенти. Респіраторні віруси розпізнаються різними молекулами сенсінга вродженої імунної системи, які активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, призводять до розвитку запалення, відповіді адаптивної імунної системи та активації механізмів ерадикації інфекційних агентів.

Розвиток запалення та порушення структурної цілісності тканин респіраторного тракту зумовлює зниження місцевої резистентності до респіраторних інфекційних агентів і сприяє повторному інфікуванню дихальних шляхів. Аутофагія відноситься до процесу неселективної внутрішньоклітинної деградації пошкоджених органел, структурних компонентів і протеїнів, який підтримує клітинний гомеостаз. Аутофагія під час вірусної інфекції елімінує інфекти на ранній фазі їх внутрішньоклітинної інвазії регулює активацію вродженої імунної системи шляхом селективної деградації патоген-асоційованих молекулярних патернів патогенів, та презентацію вірусних антигенів Т-лімфоцитам, сприяючи активації адаптивної імунної системи без попереднього збудження вродженої імунної системи.

**Висновки.** Таким чином активація механізмів аутофагії так само як посилення імунних механізмів елімінації інфекційних агентів, дотримання правил особистої гігієни та проведення специфічної профілактики, відіграє вагомий роль у превенції рекурентного перебігу респіраторних захворювань.

**Ключові слова:** діти, рекурентні респіраторні інфекції, гострі респіраторні інфекції, предиктори розвитку, клініко-патогенетичні характеристики, превенція.

**Recurrent respiratory diseases in children: clinical and pathogenetic characteristics, prevention**

*Abatur O.E., Tokarjeva N.M.*

**Abstract. Introduction.** According to WHO data, acute respiratory infections (ARIs) rank first in the overall structure of childhood morbidity, accounting for up to 65% of all registered acute infectious diseases. Particular attention is drawn to children whose respiratory diseases are characterized not only by high frequency but also by an unfavorable course. In cases of repeated episodes of ARIs without clear attribution to a specific nosological form, the term "recurrent respiratory infections" is used.

*The aim of the study is to analyze the study's results of the respiratory viral agents influence on the likelihood of recurrent respiratory diseases developing in the children and the possibilities of prevention.*



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

*Results.* Recurrent respiratory infections can lead to impaired physical development, reduced functional activity of the immune system, and disruption of compensatory and adaptive mechanisms with the early development of chronic diseases.

Viral agents are the main causal agents of acute respiratory infections. Respiratory viruses are recognized by various sensing molecules of the innate immune system, which, by activating intracellular signaling pathways, lead to the development of inflammation, the response of the adaptive immune system, and the activation of mechanisms for the eradication of infectious agents.

The development of inflammation and disruption of the structural integrity of respiratory tract tissues reduces local resistance to respiratory infectious agents and promotes reinfection of the respiratory tract. Autophagy is a non-selective process of intracellular degradation of damaged organelles, structural components, and proteins that maintains cellular homeostasis. During viral infection, autophagy eliminates infectants in the early phase of their intracellular invasion, regulates the activation of the innate immune system by selective degradation of pathogen-associated molecular patterns of pathogens, and presentation of viral antigens to T lymphocytes, promoting the activation of the adaptive immune system without prior excitation of the innate immune system.

*Conclusions.* Thus, the activation of autophagy mechanisms, along with the enhancement of immune mechanisms for eliminating infectious agents, adherence to personal hygiene rules, and specific preventive measures, plays a significant role in preventing the recurrent course of respiratory diseases.

**Key words:** children, recurrent respiratory infections, acute respiratory infections, developmental predictors, clinical and pathogenetic characteristics, prevention.

## Вступ

Рекурентні респіраторні інфекції дуже поширені у дітей, але іноді можуть бути ознакою основного захворювання, починаючи від вроджених аномалій легень і закінчуючи первинними синдромами імунодефіциту. Однак оскільки в середньому маленька дитина хворіє шість-десять «простудних захворювань» на рік, може бути важко зрозуміти, коли варто хвилюватися [1]. Діти з рекурентними респіраторними інфекціями (РРІ) є щоденним викликом для педіатра та отоларинголога в клінічній практиці. Рекурентні респіраторні захворювання зазвичай встановлюються за такими критеріями: у дітей 1–3 років >6 або більше епізодів ГРІ (гострих респіраторних інфекцій, 1 з яких може бути пневмонією, включаючи важку пневмонію) на рік; або >2 легких випадків пневмоній, підтверджених клінічними та/або рентгенологічними критеріями; у дітей 3–6 років >5 або більше епізодів ГРІ (1 з яких може бути пневмонією, включаючи важку пневмонію) протягом року або епізодів >2 легких випадків пневмоній, підтверджених клінічними та/або рентгенологічними критеріями; у дітей 6–12 років >3 або більше епізодів ГРІ (1 з яких може бути пневмонією, включаючи важку пневмонію) протягом року або >2 легких випадків пневмоній, підтверджених клі-

нічними та/або рентгенологічними критеріями [2,3]. Рекурентні респіраторні інфекції є дуже поширеним клінічним станом у дітей, особливо в періоді молодшого шкільного віку, що суттєво впливає на стан здоров'я дітей. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, приблизно у 25% дітей першого року життя та у 6% дітей у дошкільному та молодшому шкільному віці спостерігаються РРІ [3–6]. Повторні інфекції можуть призвести до ускладнень, але самі по собі можуть мати величезний вплив як на дитину, так і на її родину. Фізично рекурентні інфекції в дитинстві є основною причиною бронхоектазів, типу ХОЗЛ, що характеризується розширенням дихальних шляхів і надлишковим утворенням слизу. Зниження функції легенів є серйозною проблемою, асоційованою з РРІ. Діти, які страждають від РРІ, також часто потребують терапії антибіотиками, і нещодавно було показано, що використання антибіотиків негативно впливає на мікробіом або флору кишечника (кишкові бактерії) і навіть підвищує ризик раку товстої кишки. Використання антибіотиків також може призвести до розвитку антибіотикорезистентності [1]. Повторювані інфекції можуть вплинути на емоційний стан усіх членів родини та змінити сімейну динаміку на негативну. Для батьків втрачений час на роботі, економіч-



ний тягар охорони здоров'я, стрес у зв'язку з народженням хворої дитини та недосипання можуть разом ще більше вплинути на сім'ю.

Крім численних і різноманітних ендогенних факторів організму дитини, респіраторні вірусні агенти мають особливий і безпосередній вплив на неспецифічні механізми захисту респіраторного тракту та ймовірність персистенції інфекційних агентів, тим самим зумовлюючи виникнення РРІ. Проте вплив респіраторних вірусних агентів на ймовірність розвитку РРІ у доступній науковій літературі висвітлено мало.

### **Мета дослідження**

Проаналізувати результати досліджень впливу респіраторних вірусних агентів на ймовірність розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей та можливості превенції.

### **Матеріали та методи**

Здійснено аналіз літературних джерел як закордонної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років за тематикою рекурентних респіраторних захворювань у дітей на основі інформаційного пошуку в бібліографічних базах даних: PubMed, American College of Physicians (ACP), Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club.

### **Результати досліджень**

**Респіраторні вірусні агенти, які сприяють суттєвому ураженню легеневої тканини**

Вірусні агенти є основними причинно-значущими збудниками ГРІ, у тому числі пневмоній. Останнім часом встановлено, що серед гострої респіраторної інфекційної патології значне місце займають пневмонії, викликані вірусами: грипу, парагрипу, герпесвірусами, аденовірусами, людськими метапневмовірусами, коронавірусами, бокавірусами. Згідно з даними метааналізу, віруси є єдиним патогеном, виділеним від 10 до 30% імунокомпетентних дорослих, госпіталізованих із приводу позалікарняної пневмонії. Позагоспітальна пневмонія у дітей була викликана вірусними агентами в 40–70% випадків [7–9].

За останні 15 років особливу увагу викликали три респіраторнотропні віруси, інфікування якими часто супроводжується загрозливим життю перебігом захворювання: це віруси грипу, особливо грипу А/Н1N1 pdm09 і два нові коронавіруси – коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому (severe acute respiratory syndrome coronavirus – SARS-CoV) і коронавірус Близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome – MERS-CoV) [10,11]. Пневмонії можуть бути викликані бактеріями, вірусами, грибами, найпростішими та їх асоціаціями. Тривалий час вважалося, що пневмонії є інфекційними захворюваннями, переважно бактеріальної етіології. Однак сучасні методи детекції вірусних агентів показали, що пневмонії асоціюються з вірусами якщо не в більшій, то явно не в меншій мірі, ніж з іншими збудниками. У дорослих на частку вірусних пневмоній припадає близько 22%, і найбільш часто вони викликаються риновірусом, вірусом грипу та RSV [12–14].

У етіологічній структурі вірусних пневмоній у дітей дошкільного віку переважним патогеном є респіраторно-синцитіальний вірус (respiratory syncytial virus – RSV) – в 28–37% випадків, за яким слідує вірус грипу типу А/Н1N1 pdm09 (5–10%), типу А/Н3N2 (5%), типу В (4%), риновіруси (14–27%), метапневмовіруси (5–13%), аденовіруси (3–12%), коронавіруси (5–7%), бокавіруси (7–12%), віруси парагрипу 1/2/3 (2–8%) та інші. У дітей до п'ятирічного віку як причинно-значущі збудники пневмонії переважно ідентифікуються: RSV, аденовіруси та метапневмовіруси [14–17].

**Вплив респіраторних вірусних агентів на епітелій респіраторного тракту та на розвиток запалення**

Епітеліальні клітини респіраторного тракту грають ключову роль у противірусній відповіді макроорганізму під час гострих респіраторних вірусних інфекцій. Опосередковане вірусом порушення функціонування епітеліоцитів як елементів протиінфекційного захисту призводить до інфікування тканини легень й девіаціям реакції імунної системи (табл. 1).



Таблиця 1

## Вплив вірусних агентів на захисну функцію епітелію респіраторного тракту [18]

Патогени, що негативно впливають на функціонування епітеліальних клітин	Молекулярні цілі й сенситивні компоненти	Ефект
RSV, вірус грипу А, вірус Сендай	Рецептори TLR, NLR, RLR	Модуляція розпізнавання образів і активності низхідного сигналу
Вірус грипу А, RSV, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, коронавірус	IL-1 $\beta$ , IFN I типу, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , фактор транскрипції NF- $\kappa$ B	Індукція запалення
Вірус грипу А, аденовірус, вірус Коксакі, RSV риновірус	Клаудини, оклюдин, Е-кадгерин, катенин	Порушення бар'єрної функції епітелію
Вірус грипу А, RSV, риновіруси	Глікон'юговані муцини, $\beta$ -дефензини, сурфактантний білок D	Модуляція секреції антимікробних пептидів
Вірус грипу А	IFN I і II типів, CCL5, CCL2, CCL8	Рекрутинг імунних клітин
Вірус грипу А, RSV	Резолвіни, IL-10, TGF- $\beta$ , IFN - $\lambda$	Розрешення запалення
Вірус грипу А, RSV	TGF- $\beta$ , AREG, IL-22, IFN- $\lambda$ , FGFR2b, ADAMTS4	Збільшення проліферації, диференціювання клітин

Епітеліальні клітини респіраторного тракту після збудження вірусними агентами образ-розпізнавальних рецепторів секретують численні цитокини (IL-6, TNF- $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF та інших), хемокини (CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP10 та інших), антимікробні речовини (дефензини, лізоцим, лактоферин, інгібітор секреторної лейкоцитарної протеїнази), які безпосередньо здійснюють кілінг патогенних мікроорганізмів. Протягом перших 3–24 годин після зараження вірусом грипу посилюється продукція інтерферонів (interferons – IFN): IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ; цитокинів: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12p40/p70, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ; хемокинів: CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, у той час як інфікування RSV ініціює продукування IL-6, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP10 [19–21].

Цитокини, що секретуються епітеліоцитами у відповідь на вплив вірусів, переважно викликають запальну реакцію. Експресія цитокинів має послідовний характер і починається з активації експресії IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , які рекрутують нейтрофіли у вогнище ураження тканин. Також TNF- $\alpha$  активує ендотеліальні клітини, синтез гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (granulocyte colony stimulating factor – G-CSF) і гранулоцитарного макрофагального колонієстимулюючого фактора (granulocyte macrophage-CSF – GM-CSF),

які індукують диференціювання клітин місцевого походження; а IL-6 стимулює рекрутування, диференціювання і активність моноцитів і Т-клітин [22,23].

Хемокини, які продукуються дихальним епітелієм, стимулюють міграцію імуніцитів як вродженої, так і адаптивної імунної системи в тканину легень. Хемокин CCL2/MCP-1 є активним хемоатрактантом моноцитів і макрофагів [24, 25].

Хемокини CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 підсилюють міграцію клітин CXCR3<sup>+</sup>-активованих CD8<sup>+</sup>T-, Th<sub>1</sub>-клітин та інгібують міграцію CCR3<sup>+</sup>клітин (CCR3 є характерним рецептором Т-хелперів 2 типу). Дані хемокини стимулюють міграцію переважно моноцитів, Th<sub>1</sub>-клітин, NK- і NKT-клітин. Хемокини CXCL9/MIG і CXCL10/IP-10 інгібують міграцію еозинофілів у тканину легень [17]. Посилена продукція прозапальних цитокинів і рекрутинг прозапальних ефекторних імунних клітин в інфіковані тканини безпосередньо пов'язані з тяжкістю захворювання і ймовірністю розвитку пневмонії. Інфекції, викликані вірусами грипу і RSV можуть викликати гострий респіраторний дистрес-синдром [38].

Тканинні макрофаги легень, зокрема альвеолярні макрофаги, локалізуються в повітряному просторі всередині альвеол і грають ключову роль в обмеженні дисемінації вірусу в легеневій тканині. Альвеолярні макрофаги



необхідні під час гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Альвеолярні макрофаги є одними з перших клітин, які реагують на респіраторні віруси, вони відіграють ключову роль у розвитку вродженої імунної відповіді. При ГРВІ альвеолярні макрофаги приймають прозапальний фенотип й ініціюють імунну відповідь. Так, під час інфікування RSV альвеолярні макрофаги відповідають за ранню вироблення цитокінів та IFN, який організовує початковий противірусний відповідь. Відсутність альвеолярних макрофагів сприяє неконтрольованій реплікації вірусу грипу, що призводить до вираженої тяжкості захворювання і смертності в експериментальних тварин [26].

Інфікування легеневої тканини вірусами призводить до рекрутування нейтрофілів. Нейтрофіли дуже рано – протягом перших 48 годин після інфікування – потрапляють у місце ураження легень і разом із резидентними макрофагами є представниками першої лінії клітинного захисту макроорганізму від пато-

генів. Після фагоцитозу нейтрофіли використовують безліч протеолітичних ферментів і антимікробних пептидів, що вивільняються з внутрішньоклітинних гранул; і активних кисневмісних метаболітів (АКМ) для знищення або інактивації патогенів. Під час будь-якої вірусної інфекції, але особливо при інфекціях, спричинених вірусами пандемічного грипу, RSV, риновірусом у респіраторному тракті збільшується кількість нейтрофілів за рахунок їх рекрутування з кровоносного русла під дією хемокінів, які продукуються інфікованими епітеліальними клітинами респіраторного тракту (табл. 2). Залишається незрозумілим, чи і за допомогою яких основних імунологічних механізмів нейтрофіли сприяють контролю вірусу, чи забезпечують захист від внутрішньоклітинного патогену. Крім того, нейтрофіли необхідно жорстко регулювати, щоб уникнути пошкодження сторонніх спостерігачів тканин господаря. Рівень представництва нейтрофілів у нижніх дихальних шляхах корелює з тяжкістю захворювання [27,28].

Таблиця 2

**Вірусні агенти, що сприяють рекрутуванню нейтрофілів [27,28]**

Вірус	Первинна клітина-мішень у респіраторному тракті	Патологія	Представництво нейтрофілів у тканини легені
<b>Респіраторні віруси зі (-)РНК</b>			
Вірус грипу А	Епітеліальні клітини респіраторного тракту	Риніт і трахеїт, помірний: некротичний бронхіоліт і альвеоліт, дифузне альвеолярне пошкодження	+++
RSV	Епітеліальні клітини респіраторного тракту	Бронхіоліт і альвеоліт, обструкція бронхіол	+++
Метапневмовірус	Епітеліальні клітини респіраторного тракту	Запалення дихальних шляхів	+
Вірус парагрипу	Війчастий епітелій	Бронхіоліт, ларингіт і альвеоліт	Не визначено
<b>Респіраторні віруси зі (+) РНК</b>			
Риновіруси	Епітелій	Нейтрофільний риніт, бронхіоліт і альвеоліт	+++
Аденовіруси (HAdv3, HAdv7)	Епітелій	Бронхіт і альвеоліт	++
SARS-CoV	Епітелій	Альвеоліт, гострий респіраторний дистрес-синдром	++



Нейтрофіли переважно видаляють інфіковані, загиблі клітини та мікробні патогени. Взаємодія RSV із нейтрофілами призводить до вивільнення CXCL8/IL-8, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , які залучають нейтрофіли «нової хвилі». Після фагоцитозу нейтрофіли використовують численні протеолітичні ферменти і антимікробні пептиди (дефензіни, лактоферин, лізоцим і кателіцидин), що вивільняються з внутрішньоклітинних гранул, і АКМ, які продукуються НАДФ-оксидазою, для знищення або інактивації патогенів. Однак надмірна кількість нейтрофілів може призвести до деструкції легеневої тканини [29,30].

Розвиток запалення та порушення структурної цілісності тканин респіраторного тракту зумовлює зниження місцевої резистентності до респіраторних інфекційних агентів і сприяє повторному інфікуванню дихальних шляхів.

#### **Вплив респіраторних вірусних агентів на колонізацію респіраторного тракту патогенними бактеріями**

Інфікування респіраторного тракту вірусними агентами супроводжується підвищенням ризику інфікування та колонізації патогенними бактеріями.

Так, вірус грипу, інфікуючи і розмножуючись в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, призводить як до індукції противірусних механізмів, так і до пошкодження епітелію за рахунок вірусної цитопатичної дії та дії імунної системи, яка лізує власні заражені клітини. Пошкодження епітелію дихальних шляхів сприяє посиленню колонізації бактерій, особливо стрептококів, на базальній мембрані [31]. Бактеріальні коінфекції виявлено у 26–55% зразків аутопсії тканини респіраторного тракту померлих хворих на грип А (H1N1) 2009 року [32]. Вірусне ураження респіраторного тракту супроводжується посиленням продукції слизу, що може порушувати дренажну функцію трахеобронхіального дерева і сприяти бактеріальній колонізації [33]. Також респіраторні віруси пригнічують функціонування мукоциліарного кліренсу – знижують частоту биття війок, порушують синхронність биття війок і викликають зменшення кількості війчастих клітин, що призводить до посилення бактеріальної колонізації [34]. Порушення мукоциліарного кліренсу під час зараження вірусом грипу призводить до збільшення рівня

бактеріального навантаження *Streptococcus pneumoniae* вже через 2 години після інфікування [35–37]. Вірус-асоційовані модуляції імунної системи як у гострий, так і в період реконвалесценції сприяють розвитку бактеріальної інфекції в легеневій тканині. Грипозна інфекція супроводжується виснаженням пулу альвеолярних макрофагів і пригніченням активності інтерстиціальних фагоцитів через три доби після інфікування, що сприяє розвитку бактеріальної суперінфекції. Незважаючи на те, що на відміну від вірусів грипу, риновіруси і RSV не заражають або тільки обмежено інфікують макрофаги, вони також пригнічують функціонування альвеолярних макрофагів [38,39].

Віруси грипу та RSV гальмують експресію макрофагального рецептора сміття CD36, який бере участь у фагоцитозі бактерій *Streptococcus pneumoniae*. Безпосередня рестрикція пулу альвеолярних макрофагів і пригнічення фагоцитозу респіраторними вірусами сприяє розвитку, зокрема, пневмококової пневмонії [40]. Зниження активності фагоцитозу апоптотичних нейтрофілів (ефероцитоза) в періоді розрешення запального процесу призводить до розвитку вторинного некрозу легеневої тканини і вивільненню DAMP, які індукують виражену запальну реакцію. Ефероцитоз і кліренс бактерій *Streptococcus pneumoniae* із зараженої легені виконуються за одними й тими ж механізмами. Розвиток ефероцитоз-залежного запалення може призвести до подальшого пошкодження тканини легені й підвищення ймовірності виникнення вторинної бактеріальної інфекції на тлі грипу та COVID-19 [21,41,42]. Віруси грипу та RSV підсилюють активність викиду нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular trap – NET), але вони не забезпечують захист від патогенних бактерій *Streptococcus pneumoniae* і *Staphylococcus aureus* через часткову деградацію і втрату антибактеріальної активності NET [43].

#### **Пролонговане інгібування імунної системи респіраторними вірусними агентами**

Респіраторні віруси розпізнаються різними молекулами сенсінга вродженої імунної системи, які активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, призводять до розвитку запалення, відповіді адаптивної імунної системи та активації механізмів ерадикації інфекційних агентів (табл. 3).



Таблиця 3

## Рекогніція респіраторних вірусів та відповідь імунної системи [44]

Імунний механізм	Вірус грипу	RSV	SARS-CoV-2
<b>Вроджена імунна відповідь</b>			
Рецептори вродженої імунної системи	TLR3, TLR7, TLR8, RIG-I індують експресію IFN I/III і прозапальних цитокинів, стимулюючи противірусні гени, і рекрутують імунні клітини. NLRP3-інфламасома активує IL-1 $\beta$ та IL-18, викликаючи піроптоз в інфікованих клітинах.	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 розпізнають PAMP вірусу, RIG-I та MDA5 розпізнають вірусну РНК. Активація NLRP3 сприяє секреції прозапальних цитокинів. Активація NLRP3 регулює експресію IFN I типу.	TLR2 розпізнає вірус, викликаючи вивільнення TNF- $\alpha$ та IFN- $\gamma$ . TLR3 індуює продукцію IL-1 $\beta$ та IL-18, активує NLRP3-інфламасому. TLR4, TLR1, TLR5, TLR7, TLR8 і TLR9 виявляють вірусну РНК, індуючи продукцію цитокинів та IFN I/III. RIG-I та MDA5 активують передачу сигналів NF- $\kappa$ B та IFN I/III.
IFN	IFN I/III стимулюють противірусні гени та рекрутують прозапальні клітини.	Вірусні білки пригнічують продукцію IFN. Підвищення рівня IFN- $\lambda$ пов'язане з тяжкістю захворювання.	IFN I/III активують JAK/STAT-шлях і індуюють експресію MHC класу I.
<b>Адаптивна імунна відповідь</b>			
Відповідь Т-клітин	CD4 <sup>+</sup> Т-клітини виробляють IFN та IL-2, допомагають В-клітинам виробляти антитіла та сприяють утворенню та відновленню пам'яті Т-клітин CD8. Клітини CD8 сприяють виведенню вірусу та зменшують тяжкість захворювання.	CD4 <sup>+</sup> Т-клітини сприяють диференціюванню цитотоксичних клітин CD8 <sup>+</sup> Т- і В-клітин. Th <sub>2</sub> -асоційована відповідь сприяє синтезу антитіл.	CD4 <sup>+</sup> Т-клітини стимулюють В-клітини та активують CD8 <sup>+</sup> Т-клітини, які сприяють знищенню інфікованих вірусом клітин.
Відповідь В-клітин	В-клітини виробляють антитіла, націлені на поверхневі глікопротеїни HA і NA. Ці антитіла нейтралізують вірусні частинки, пригнічують проникнення та вивільнення вірусу та сприяють опсонізації для фагоцитозу.	В-клітини виробляють антитіла, а антитіла проти білка F виявляють чудову нейтралізуючу здатність. В-клітини новонароджених сприяють посиленню Th <sub>2</sub> -асоційованої відповіді. Зниження синтезу IFN потенційно може призвести до зниження функції В-клітин у новонароджених.	В-клітини виробляють нейтралізуючі антитіла. Гострий COVID-19 характеризується відсутністю зародкових центрів, що призводить до генерації «пов'язаних із захворюванням» В-клітин з обмеженою захисною здатністю.
<b>Механізми ухилення вірусів</b>			
	Швидкі мутації HA і NA дозволяють вірусу уникнути розпізнавання. Антигенний дрейф і зрушення призводять до появи нових штамів зі зміненими антигенними властивостями, що ускладнює імунне розпізнавання. NS1 пригнічує відповідь IFN. Викликає імуносупресію, сприяючи персистенції та поширенню вірусу.	Білки NS1 і NS2 пригнічують продукцію і передачу сигналів IFN-I. Білки G, N, M і SH порушують вроджене імунне розпізнавання PRR і модулюють вроджену імунну відповідь господаря, сприяючи стійкій інфекції та рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів.	Пригнічує продукцію та передачу сигналів IFN, затримуючи активацію імунної відповіді. Ухиляється від розпізнавання TLR і RLR і модулює презентацію антигену. Маніпулює сигнальними шляхами цитокинів, загострюючи запалення та тяжкість захворювання. Зазнає антигенної варіації, ухиляючись від розпізнавання існуючим імунітетом і призводячи до повторного зараження або зниження ефективності вакцини.



Віруси грипу, RSV, риновіруси, коронавіруси викликають пролонговані зміни та функціонування імунної системи, тим самим сприяють зниженню резистентності організму до респіраторних патогенів [45].

Віруси грипу інгібують противірусні механізми макроорганізму, такі як система IFN, дозволяючи вірусу безконтрольно розмножуватися. Крім того, віруси грипу викликають імуносупресію або дисрегуляцію імунної системи макроорганізму, тим самим сприяючи персистенції вірусу та новому інфікуванню. Багатофункціональні білки вірусу грипу PA-X і NS1 модулюють вроджену імунну відповідь і патогенність вірусу. Примітно, що ці два вірусні білки мають синергетичний ефект при інгібуванні синтезу противірусних білків макроорганізму в інфікованих клітинах [44,46,47].

Вірус RSV синтезує неструктуровані білки NS1 і NS2, які пригнічують продукцію IFN-I та передачу його сигналів, зменшуючи ефективність імунного захисту від вірусу [48,49]. Крім того, за допомогою білків G, N, M і SH RSV порушує вроджене імунне розпізнавання, перешкоджаючи розпізнаванню вірусних компонентів, зрештою сприяючи пролонгованому перебігу інфекційного процесу та розвитку PPI [50].

Віруси SARS-CoV-2 пригнічують продукцію IFN I та III типу та передачу його сигналів, затримуючи активацію противірусного захисту. Різні білки (NSP1, NSP6, NSP8, NSP12, NSP13, NSP14, NSP15) SARS-CoV-2 сприяють ухиленню вірусу від імунної системи макроорганізму шляхом пригнічення продукції IFN- $\beta$  та активності каскаду TANK-зв'язуючої кінази 1 (TANK-binding kinase 1 - TBK1)/регуляторного фактора інтерферону 3 (interferon regulatory factor 3 - IRF3)/фактора транскрипції STAT1 (signal transducer and activator of transcription) та фосфорилування фактора транскрипції STAT2. Віруси SARS-CoV-2 також призводять до порушення регуляції імунної відповіді, сприяючи тяжкості захворювання. Нарешті віруси SARS-CoV-2 може зазнавати антигенної варіації, що призводить до повторного зараження або зниження ефективності вакцини [51].

Таким чином, респіраторні віруси, модулюючи активність вродженої та адаптивної імунної системи, здатні виживати віріони та персистенцію інфекції, а також підвищувати ризик інфікування іншими інфекційними агентами.

### ***Вплив респіраторних вірусних інфекцій на процеси аутофагії***

Аутофагія належить до процесу неселективної внутрішньоклітинної деградації пошкоджених органел і протеїнів, яка підтримує клітинний гомеостаз [52]. Розрізняють макроаутофагію, мікроаутофагію та аутофагію, опосередковану шаперонами (chaperone-mediated autophagy – CMA). Макроаутофагія внутрішньоклітинний процес, за допомогою якого пошкоджені або чужорідні структурні компоненти, розташовані в цитоплазмі клітини, захоплюються фагофорами, доставляють ними лізосоми для подальшої деградації; мікроаутофагія є механізмом, який забезпечує безпосереднє поглинання цих структур лізосомами; а в CMA беруть участь шаперони, які пов'язують аутофагічні мішені та доставляють їх до лізосом [53]. Аутофагія є не тільки фундаментальним процесом, необхідним для життя клітин, але вона грає одну з найважливіших ролей у противірусному захисті організму та у запобіганні виникнення клінічних форм ГРВІ. Вважають, що аутофагія – один із ключових механізмів, які клітини ссавців використовують для позбавлення від внутрішньоклітинних патогенів, включаючи віруси. Аутофагія використовується інфікованими клітинами для деградації вірусних компонентів усередині аутофаголізосом. Аутофагія під час вірусної інфекції не тільки елімінує інфекти на ранній фазі їх внутрішньоклітинної інвазії, але і: 1) регулює активацію вродженої імунної системи шляхом селективної деградації патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) патогенів, тим самим запобігаючи розвитку суперактивного запального процесу; 2) доставляє вірусні антигени у компартменти антигенпрезентуючих клітин для презентації їх Т-лімфоцитам, сприяючи активації адаптивної імунної системи без попереднього збудження вродженої імунної системи. Також аутофагія відрізняється високим рівнем колаборації з функціонуванням механізмів рекогніції PAMP вірусів та асоційованих із ними внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що беруть участь у регуляції експресії інтерферонових генів [54]. Активність або придушення активності аутофагії починається з того моменту, коли чужорідні патогенні організми, такі як віруси, інфікують клітини макроорганізму [56,56].

Однак більшість вірусів виробили стратегії життєдіяльності, які забезпечують їм



можливість уникати механізмів аутофагії або використовувати аутофагію для внутрішньоклітинного виживання, що призводить до персистенції інфекції [57–59, 60].

### **Можливі шляхи превенції розвитку рекурентних респіраторних захворювань**

Вагому роль у превенції розвитку PPI відіграють модифікація образу життя, протиепідемічні заходи та дотримання правил особистої гігієни, підвищення активності механізмів аутофагії, посилення імунних механізмів елімінації інфекційних агентів, та проведення специфічної профілактики, зокрема вакцинація протигрипозної, RSV-інфекції та COVID-19. Вакцинація залишається найбільш ефективним способом запобігання сезонного грипу та пов'язаних із ним ускладнень. З 2010 року Консультативний комітет CDC із практики імунізації рекомендує проводити щорічну вакцинацію проти грипу для всіх осіб старше 6-місячного віку, у яких немає протипоказань. Щороку, як правило, приблизно в лютому, створюються на основі даних епідагляду рекомендації стосовно складу вакцин проти грипу і публікується звіт, присвячений необхідним змінам компонентів вірусних антигенів вакцин проти сезонного грипу, для постачальників вакцин [61–63]. Elena Chiappini та колеги [3], які брали участь у розробці консенсусу щодо превенції PPI, підтримують призначення щеплення проти вірусів грипу, RSV та SARS-CoV-2 для профілактики PPI, хоча сила цієї рекомендації залишається слабкою. Пасивна імунопрофілактика з використанням палівізумабу, що містить моноклональні специфічні антитіла IgG<sub>2</sub>, знижує ризик госпіталізації та ймовірність розвитку RSV-інфекції на 39–78% у різних дітей із групи високого ризи-

ку, які схильні до розвитку важкого перебігу захворювання [64].

### **Висновки**

Таким чином, PPI є поширеним клінічним станом у дітей, котрий супроводжується зниження якості життя дитини. Респіраторні вірусні агенти, що спричиняють гострі респіраторні захворювання, безпосередньо сприяють виникненню PPI. Інфікування респіраторними вірусами призводить не лише до індукції захисних противірусних механізмів, а й сприяє створенню умов для персистенції патогенних мікроорганізмів та зниженню резистентності дихальної системи до інфікування іншими збудниками. Зокрема, вірусні інфекції викликають: 1) порушення цілісності епітеліального бар'єру дихальних шляхів; 2) дисфункцію вродженої та адаптивної імунної системи; 3) зниження можливостей механізмів аутофагії та 4) створюють умови для колонізації респіраторного тракту патогенними бактеріями. На жаль, використання більшості лікарських препаратів та способів лікування, розроблених для попередження PPI (модифікаторів біологічної відповіді, бактеріальних лізатів, пре-, пробіотиків, препаратів, що містять вітаміни та мікроелементи; назальних процедур) не супроводжується достатнім зменшенням частоти RRI [3]. Ми вважаємо, що крім вакцинації протигрипозної, RSV-інфекції та COVID-19, розробка препаратів, спрямованих на модуляцію активності механізмів аутофагії та інші механізми елімінації вірусних патогенів, може потенційно сприяти запобіганню виникненню PPI у дітей.

**Конфлікт інтересів:** автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

### **REFERENCES**

1. 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.
2. Chernyshova LI. Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya* [Internet]. 2018 Apr 29;(3(91)):92–7. Available from: <https://med-expert.com.ua/en/recurrent-respiratory-diseases-children-physicians-action-algorithm-lecture/>
3. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, Becherucci P, Biasci P, Bortone B, Bottero S, Caldarelli V, Cardinale F, Gattinara GC, Ciarcia M, Ciofi D, D'Elia S, Di Mauro G, Doria M, Indinnimeo L, Lo Vecchio A, Macrì F, Mattina R, Miniello VL, Del Giudice MM, Morbin G, Motisi MA, Novelli A, Palamara AT, Panatta ML, Pasinato A, Peroni D, Perruccio K, Piacentini G, Pifferi M, Pignataro L, Sitzia E, Tersigni C, Torretta S, Trambusti I, Trippella G, Valentini D, Valentini S, Varricchio A, Verga MC, Vicini C, Zecca M, Villani A. Prevention of recurrent respiratory infections : Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021 Oct 25;47(1):211. doi: 10.1186/s13052-021-01150-0. PMID: 34696778; PMCID: PMC8543868.



4. Kryuchko T, Abaturov, O., Tkachenko, O., & Tokareva, N. (2021). Priority of using herbal medicines in the treatment of viral respiratory infections in children. *CHILD'S HEALTH*, 13(1), 28–34. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127062>.
5. de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k2698. doi: 10.1136/bmj.k2698. PMID: 30002015.
6. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe// *J Clin Virol*. 2017 Oct;95:26-35. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.019.
7. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis// *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):178-88. doi: 10.1183/16000617.0076-2015.
8. Nidzworski D, Siuzdak K, Niedziałkowski P, Bogdanowicz R, Sobaszek M, Ryl J, Weiher P, Sawczak M, Wnuk E, Goddard WA, Jaramillo-Botero A, Ossowski T. A rapid-response ultrasensitive biosensor for influenza virus detection using antibody modified boron-doped diamond// *Sci Rep*. 2017 Nov 16;7(1):15707. doi: 10.1038/s41598-017-15806-7.
9. Alnuqaydan AM, Almutary AG, Sukamaram A, Yang BTW, Lee XT, Lim WX, Ng YM, Ibrahim R, Darmarajan T, Nanjappan S, Chellian J, Candasamy M, Madheswaran T, Sharma A, Dureja H, Prasher P, Verma N, Kumar D, Palaniveloo K, Bisht D, Gupta G, Madan JR, Singh SK, Jha NK, Dua K, Chellappan DK. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Virus-Pathophysiological Axis and the Current Treatment Strategies. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Jun 8;22(5):173. doi: 10.1208/s12249-021-02062-2. PMID: 34105037; PMCID: PMC8186825.
10. Papadopoulos NG, Megremis S, Kitsioulis NA, Vangelatou O, West P, Xepapadaki P. Promising approaches for the treatment and prevention of viral respiratory illnesses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 Oct 1;140(4):921–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917311132>
11. Perry J, Osman S, Wright J, Richard-Greenblatt M, Buchan SA, Sadarangani M, Bolotin S. Does a humoral correlate of protection exist for SARS-CoV-2? A systematic review. *PLoS One*. 2022 Apr 8;17(4):e0266852. doi: 10.1371/journal.pone.0266852. PMID: 35395052; PMCID: PMC8993021.
12. Jensen A, Stensballe LG. Viral pneumonia in Danish children. *Dan Med J*. 2021 Jul 12;68(8):A11200858. PMID: 34356014.
13. Jain S. Epidemiology of Viral Pneumonia// *Clin Chest Med*. 2017 Mar;38(1):1-9. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.012.
14. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018 Aug;66(6):957-965. doi: 10.1136/jim-2018-000712. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29680828.
15. Cilloniz C, Dy-Agra G, Pagcatipunan RS Jr, Torres A. Viral Pneumonia: From Influenza to COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024 Apr;45(2):207-224. doi: 10.1055/s-0043-177796. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38228165.
16. Pratt MTG, Abdalla T, Richmond PC, Moore HC, Snelling TL, Blyth CC, Bhuiyan MU. Prevalence of respiratory viruses in community-acquired pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Aug;6(8):555-570. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00092-X. Epub 2022 May 28. PMID: 35636455.
17. Вірусні пневмонії та гострий респіраторний дистрес-синдром у дітей. Навчально-методичний посібник. За редакцією професора О.Е. Абатурова. Хмельницький, ФОП Сторожук; 2019:175.
18. Crane MJ, Lee KM, FitzGerald ES, Jamieson AM. Surviving Deadly Lung Infections: Innate Host Tolerance Mechanisms in the Pulmonary System. *Front Immunol*. 2018 Jun 22;9:1421. doi: 10.3389/fimmu.2018.01421. PMID: 29988424; PMCID: PMC6024012.
19. Denney L, Ho LP. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection// *Biomed J*. 2018 Aug;41(4):218-233. doi: 10.1016/j.bj.2018.08.004.
20. Xu J, Xiao N, Zhou D, Xie L. Disease tolerance: a protective mechanism of lung infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 3;13:1037850. doi: 10.3389/fcimb.2023.1037850. PMID: 37207185; PMCID: PMC10189053.
21. Mifsud EJ, Kuba M, Barr IG. Innate Immune Responses to Influenza Virus Infections in the Upper Respiratory Tract. *Viruses*. 2021 Oct 17;13(10):2090. doi: 10.3390/v13102090. PMID: 34696520; PMCID: PMC8541359.
22. Halstead ES, Umstead TM, Davies ML, Kawasawa YI, Silveyra P, Howyrlak J, Yang L, Guo W, Hu S, Hewage EK, Chronos ZC. GM-CSF overexpression after influenza a virus infection prevents



- mortality and moderates M1-like airway monocyte/macrophage polarization. *Respir Res.* 2018 Jan 5;19(1):3. doi: 10.1186/s12931-017-0708-5. PMID: 29304863; PMCID: PMC5756339.
23. Li H, Wang A, Zhang Y, Wei F. Diverse roles of lung macrophages in the immune response to influenza A virus. *Front Microbiol.* 2023 Sep 13;14:1260543. doi: 10.3389/fmicb.2023.1260543. PMID: 37779697; PMCID: PMC10534047.
  24. Betakova T, Kostrabova A, Lachova V, Turianova L. Cytokines Induced During Influenza Virus Infection. *Curr Pharm Des.* 2017;23(18):2616-2622. doi: 10.2174/1381612823666170316123736. PMID: 28302021.
  25. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.
  26. Meischel T, Villalon-Letelier F, Saunders PM, Reading PC, Londrigan SL. Influenza A virus interactions with macrophages: Lessons from epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2020 May;22(5):e13170. doi: 10.1111/cmi.13170. Epub 2020 Feb 18. PMID: 31990121.
  27. Camp JV, Jonsson CB. A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease. *Front Immunol.* 2017 May 12;8:550. doi: 10.3389/fimmu.2017.00550. PMID: 28553293; PMCID: PMC5427094.
  28. Johansson C, Kirsebom FCM. Neutrophils in respiratory viral infections. *Mucosal Immunol.* 2021 Jul;14(4):815-827. doi: 10.1038/s41385-021-00397-4. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33758367; PMCID: PMC7985581.
  29. Habibi MS, Thwaites RS, Chang M, Jozwik A, Paras A, Kirsebom F, Varese A, Owen A, Cuthbertson L, James P, Tunstall T, Nickle D, Hansel TT, Moffatt MF, Johansson C, Chiu C, Openshaw PJM. Neutrophilic inflammation in the respiratory mucosa predisposes to RSV infection. *Science.* 2020 Oct 9;370(6513):eaba9301. doi: 10.1126/science.aba9301. PMID: 33033192; PMCID: PMC7613218.
  30. Chan L, Morovati S, Karimi N, Alizadeh K, Vanderkamp S, Kakish JE, Bridle BW, Karimi K. Neutrophil Functional Heterogeneity and Implications for Viral Infections and Treatments. *Cells.* 2022 Apr 13;11(8):1322. doi: 10.3390/cells11081322. PMID: 35456003; PMCID: PMC9025666.
  31. van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications. *Crit Care.* 2010;14(2):219. doi: 10.1186/cc8893. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20459593; PMCID: PMC2887122.
  32. Shirata M, Ito I, Jo T, Iwao T, Oi I, Hamao N, Nishioka K, Yamana H, Nagase T, Yasunaga H, Hirai T. Factors Associated With the Development of Bacterial Pneumonia Related to Seasonal Influenza Virus Infection: A Study Using a Large-scale Health Insurance Claim Database. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Apr 21;10(5):ofad222. doi: 10.1093/ofid/ofad222. PMID: 37234515; PMCID: PMC10205552.
  33. Suri C, Pande B, Sahithi LS, Sahu T, Verma HK. Interplay between Lung Diseases and Viral Infections: A Comprehensive Review. *Microorganisms.* 2024 Oct 8;12(10):2030. doi: 10.3390/microorganisms12102030. PMID: 39458339; PMCID: PMC11510474.
  34. Fu Y, Tong J, Meng F, Hoeltig D, Liu G, Yin X, Herrler G. Ciliostasis of airway epithelial cells facilitates influenza A virus infection. *Vet Res.* 2018 Jul 18;49(1):65. doi: 10.1186/s13567-018-0568-0. PMID: 30021653; PMCID: PMC6052543.
  35. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Apr;42(4):450-60. doi: 10.1165/rcmb.2007-04170C. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19520922; PMCID: PMC2848738.
  36. Aguilera ER, Lenz LL. Inflammation as a Modulator of Host Susceptibility to Pulmonary Influenza, Pneumococcal, and Co-Infections. *Front Immunol.* 2020 Feb 11;11:105. doi: 10.3389/fimmu.2020.00105. PMID: 32117259; PMCID: PMC7026256.
  37. Sura T, Gering V, Cammann C, Hammerschmidt S, Maaß S, Seifert U, Becher D. *Streptococcus pneumoniae* and Influenza A Virus Co-Infection Induces Altered Polyubiquitination in A549 Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Feb 24;12:817532. doi: 10.3389/fcimb.2022.817532. PMID: 35281454; PMCID: PMC8908964.
  38. Makris S, Bajorek M, Culley FJ, Goritzka M, Johansson C. Alveolar Macrophages Can Control Respiratory Syncytial Virus Infection in the Absence of Type I Interferons. *J Innate Immun.* 2016;8(5):452-63. doi: 10.1159/000446824. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27423203; PMCID: PMC5322584.
  39. Harper RW. Partners in Crime: Epithelial Priming of Macrophages during Viral Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017 Aug;57(2):145-146. doi: 10.1165/rcmb.2017-0153ED. PMID: 28762773.



40. Sharma-Chawla N, Sender V, Kershaw O, Gruber AD, Volckmar J, Henriques-Normark B, Stegemann-Koniszewski S, Bruder D. Influenza A Virus Infection Predisposes Hosts to Secondary Infection with Different Streptococcus pneumoniae Serotypes with Similar Outcome but Serotype-Specific Manifestation. *Infect Immun*. 2016 Nov 18;84(12):3445-3457. doi: 10.1128/IAI.00422-16. PMID: 27647871; PMCID: PMC5116722.
41. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711058; PMCID: PMC7832079.
42. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, Dashtbin S, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, Teimoori A, Tari K, Salari M, Ghiasvand S, Kazemi S, Yousefimashouf R, Keyvani H, Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020 Oct;72(10):2097-2111. doi: 10.1002/iub.2356. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770825; PMCID: PMC7436231.
43. Rich HE, Bhutia S, Gonzales de Los Santos F, Entrup GP, Warheit-Niemi HI, Gurczynski SJ, Bame M, Douglas MT, Morris SB, Zemans RL, Lukacs NW, Moore BB. RSV enhances Staphylococcus aureus bacterial growth in the lung. *Infect Immun*. 2024 Oct 15;92(10):e0030424. doi: 10.1128/iai.00304-24. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39150268; PMCID: PMC11475690.
44. Gambadauro A, Galletta F, Li Pomi A, Manti S, Piedimonte G. Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 4;25(11):6178. doi: 10.3390/ijms25116178. PMID: 38892370; PMCID: PMC11172738.
45. Narasimhan H, Wu Y, Goplen NP, Sun J. Immune determinants of chronic sequelae after respiratory viral infection. *Sci Immunol*. 2022 Jul 15;7(73):eabm7996. doi: 10.1126/sciimmunol.abm7996. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35857581.
46. Lamotte LA, Tafforeau L. How Influenza A Virus NS1 Deals with the Ubiquitin System to Evade Innate Immunity. *Viruses*. 2021 Nov 19;13(11):2309. doi: 10.3390/v13112309. PMID: 34835115; PMCID: PMC8619935.
47. Hensen L, Kedzierska K, Koutsakos M. Innate and adaptive immunity toward influenza B viruses. *Future Microbiol*. 2020 Jul;15:1045-1058. doi: 10.2217/fmb-2019-0340. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32811172.
48. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun*. 2020;12(1):4-20. doi: 10.1159/000503030. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31610541; PMCID: PMC6959104.
49. Agac A, Kolbe SM, Ludlow M, Osterhaus ADME, Meineke R, Rimmelzwaan GF. Host Responses to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses*. 2023 Sep 26;15(10):1999. doi: 10.3390/v15101999. PMID: 37896776; PMCID: PMC10611157.
50. Van Royen T, Rossey I, Sedeyn K, Schepens B, Saelens X. How RSV Proteins Join Forces to Overcome the Host Innate Immune Response. *Viruses*. 2022 Feb 17;14(2):419. doi: 10.3390/v14020419. PMID: 35216012; PMCID: PMC8874859.
51. Rashid F, Xie Z, Suleman M, Shah A, Khan S, Luo S. Roles and functions of SARS-CoV-2 proteins in host immune evasion. *Front Immunol*. 2022 Aug 8;13:940756. doi: 10.3389/fimmu.2022.940756. PMID: 36003396; PMCID: PMC9394213.
52. Carinci M, Palumbo L, Pelliello G, Agyapong ED, Morciano G, Patergnani S, Giorgi C, Pinton P, Rimessi A. The Multifaceted Roles of Autophagy in Infectious, Obstructive, and Malignant Airway Diseases. *Biomedicines*. 2022 Aug 11;10(8):1944. doi: 10.3390/biomedicines10081944. PMID: 36009490; PMCID: PMC9405571.
53. Yamamoto H, Matsui T. Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy. *J Nippon Med Sch*. 2024 Mar 9;91(1):2-9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2024\_91-102. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37271546.
54. Zhai H, Wang T, Liu D, Pan L, Sun Y, Qiu HJ. Autophagy as a dual-faced host response to viral infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Dec 6;13:1289170. doi: 10.3389/fcimb.2023.1289170. PMID: 38125906; PMCID: PMC10731275.
55. Zhai H, Wang T, Liu D, Pan L, Sun Y, Qiu HJ. Autophagy as a dual-faced host response to viral infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Dec 6;13:1289170. doi: 10.3389/fcimb.2023.1289170. PMID: 38125906; PMCID: PMC10731275.
56. Yin HC, Shao SL, Jiang XJ, Xie PY, Sun WS, Yu TF. Interactions between Autophagy and DNA Viruses. *Viruses*. 2019 Aug 23;11(9):776. doi: 10.3390/v11090776. PMID: 31450758; PMCID: PMC6784137.
57. Ivanova T, Mariienko Y, Mehterov N, Kazakova M, Sbirkov Y, Todorova K, Hayrabedian S, Sarafian V.



- Autophagy and SARS-CoV-2-Old Players in New Games. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 23;24(9):7734. doi: 10.3390/ijms24097734. PMID: 37175443; PMCID: PMC10178552.
58. Resnik R, Lopez Mingorance F, Rivera F, Mitchell F, Gonzalez CD, Vaccaro MI. Autophagy in Inflammatory Response against SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 3;24(5):4928. doi: 10.3390/ijms24054928. PMID: 36902354; PMCID: PMC10002778.
59. Zhou A, Zhang W, Dong X, Liu M, Chen H, Tang B. The battle for autophagy between host and influenza A virus. *Virulence.* 2022 Dec;13(1):46-59. doi: 10.1080/21505594.2021.2014680. PMID: 34967267; PMCID: PMC9794007.
60. Gheitasi H, Sabbaghian M, Fadaee M, Mohammadzadeh N, Shekarchi AA, Poortahmasebi V. The relationship between autophagy and respiratory viruses. *Arch Microbiol.* 2024 Mar 4;206(4):136. doi: 10.1007/s00203-024-03838-3. PMID: 38436746.
61. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med.* 2018 Aug;66(6):957-965. doi: 10.1136/jim-2018-000712. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29680828.
62. Cowling BJ, Okoli GN. Influenza Vaccine Effectiveness and Progress Towards a Universal Influenza Vaccine. *Drugs.* 2024 Sep;84(9):1013-1023. doi: 10.1007/s40265-024-02083-8. Epub 2024 Aug 21. PMID: 39167316; PMCID: PMC11438668.
63. Biasio LR, Zanobini P, Lorini C, Monaci P, Fanfani A, Gallinoro V, Cerini G, Albora G, Del Riccio M, Pecorelli S, Bonaccorsi G. COVID-19 vaccine literacy: A scoping review. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2176083. doi: 10.1080/21645515.2023.2176083. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36794338; PMCID: PMC10026896.
64. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, Zielen S. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 2022 Apr 28;13:880368. doi: 10.3389/fimmu.2022.880368. PMID: 35572550; PMCID: PMC9096079.

Отримано 01.11.2024 р.



УДК 576.311.347:577.213/.215:575.21:616-021.3-036.3

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).21-31](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).21-31)

# КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ НАЯВНОСТІ ПЕРВИННИХ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЦИТОПАТІЙ (частина 1)

**Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.**

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро*

**Резюме.** *Вступ.* Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ) відносяться до найпоширеніших успадкованих метаболічних захворювань. На сьогодні ідентифіковано близько 550 патогенних варіантів мітохондріальної ДНК (мтДНК) та понад 450 патогенних варіантів транспортної (тРНК) або рибосомальної (рРНК).

*Мета дослідження:* опис клінічних фенотипів первинних мітохондріальних цитопатій, пов'язаних із високою ймовірністю наявності значних генетичних дефектів мітохондріальної ДНК.

*Матеріали та методи.* Проведено аналіз 121 наукової роботи, представленої у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 6797 літературних джерел.

*Результати досліджень.* Спектр клінічних проявів уражень нервової системи варіює від глобального зниження активності нервової системи із затримкою та регресією психомоторного та когнітивного розвитку до судомних нападів, рухових та поведінкових розладів і нейропатій. Найбільш частими ознаками мітохондріальних цитопатій є прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; підвищена м'язова стомлюваність та слабкість; м'язовий біль, індукований фізичним навантаженням та зниження толерантності до фізичних навантажень. Найчастіше у хворих із ПМЦ діагностують тяжку форму гіпертрофічної кардіоміопатії у ранньому періоді, але також трапляються дилатаційні, рестриктивні типи кардіоміопатії. У хворих із ПМЦ ураження травного тракту проявляються у вигляді рецидивуючого блювання, діареї, порушення моторики, псевдообструктивних епізодів, гепатопатії, печінкової недостатності, яка індукована вальпроатом, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Ураження нирок при ПМЦ представлено нирковими тубулопатіями та стероїдрезистентним нефротичним синдромом.

*Висновки.* Численність генетичних варіантів, різний рівень гетероплазмії (пропорції між нормальними та мутантними варіантами мтДНК) сприяють клінічному поліморфізму проявів ПМЦ. Клінічний поліморфізм ПМЦ об'єктивно зумовлює складність діагностики ПМЦ. Відмінною патогенетичною рисою ПМЦ є пряме або опосередковане порушення процесу окисного фосфорилування, яке здійснюється молекулярними білковими комплексами дихального ланцюга, розташованого в мітохондріях.

**Ключові слова:** первинні мітохондріальні цитопатії, мітохондріальні захворювання, мітохондріальні енцефалопатії, мітохондріальні кардіоміопатії, мітохондріальний лактатацидоз.

## **Clinical phenotypes of high risk of the presence of primary mitochondrial cytopathies (Part 1)**

*AbaturOV O.E., Nikulina A.O.*

**Abstract.** *Introduction.* Primary mitochondrial cytopathies (PMCs) are among the most common inherited metabolic diseases. To date, about 550 pathogenic variants of mitochondrial DNA (mtDNA) and more than 450 pathogenic variants of transport (tRNA) or ribosomal (rRNA) have been identified.

*Purpose of this review is to describe the clinical phenotypes of primary mitochondrial cytopathies associated with a high probability of significant genetic defects in mitochondrial DNA.*

*Methods.* An analysis of 121 scientific works located in the databases Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, which were selected from 6797 literary sources, was carried out.

*Results.* The spectrum of clinical manifestations of lesions of the nervous system varies from a global decrease in the activity of the nervous system with delay and regression of psychomotor and cognitive development to seizures, movement and behavioral disorders, and neuropathies. The most frequent signs of mitochondrial myopathies are progressive external ophthalmoplegia; increased muscle fatigue and weakness; exercise-induced muscle pain and reduced exercise tolerance. Most often, patients with PMC are diagnosed with a severe form of hypertrophic cardiomyopathy in the early period, but there are also dilated, restrictive types of cardiomy-



opathies. In patients with PMC, lesions of the digestive tract are manifested in the form of recurrent vomiting, diarrhea, motility disorders, pseudo-obstructive episodes, hepatopathy, valproate-induced liver failure, exocrine pancreatic insufficiency. Renal damage in PMC is represented by renal tubulopathies and steroid-resistant nephrotic syndrome.

**Conclusions.** The number of genetic variants, different levels of heteroplasmy (proportions between normal and mutant variants of mtDNA) contribute to the clinical polymorphism of PMC manifestations. Clinical polymorphism of PMC objectively determines the complexity of diagnosis of PMC. A distinctive pathogenetic feature of PMC is a direct or indirect violation of the oxidative phosphorylation process, which is carried out by molecular protein complexes of the respiratory chain located in the mitochondria.

**Key words:** primary mitochondrial cytopathies, mitochondrial diseases, mitochondrial encephalopathies, mitochondrial cardiomyopathies, mitochondrial lactic acidosis.

## Вступ

Первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ) відносяться до найпоширеніших успадкованих метаболічних захворювань, розповсюдженість яких коливається в межах від 1:3000 до 1:5000 в людській популяції [1–4]. На сьогодні ідентифіковано близько 550 патогенних варіантів мітохондріальної ДНК (мтДНК) у структурних генах субодиниць I, III, IV, V комплексів дихального ланцюга та понад 450 патогенних варіантів транспортної (тРНК) або рибосомальної (рРНК). Більшість патогенних варіантів мтДНК є одонуклеотидними варіантами (single nucleotide variant – SNV), які характеризуються заміною одного нуклеотиду на інший. Крім точкових патогенних варіантів описано більше сотні соматичних делецій або вставок великих ділянок мтДНК. Також визнано численні мутації генів ядерної ДНК, які призводять до розвитку мітохондріальної дисфункції [5]. Відмінною патогенетичною рисою ПМЦ є пряме або опосередковане порушення процесу окисного фосфорилування, яке здійснюється молекулярними білковими комплексами дихального ланцюга, розташованого в мітохондріях [6].

Численність генетичних варіантів, різний рівень гетероплазмії (пропорції між нормальними та мутантними варіантами мтДНК) сприяють клінічному поліморфізму проявів ПМЦ [7]. Клінічний поліморфізм ПМЦ об'єктивно зумовлює складність діагностики ПМЦ. У той самий час певні клінічні ознаки та їх особливі поєднання можуть бути високо асоційовані з ПМЦ. Federica Conti та співавтори [8] вважають, що наявність так званих «червоних прапорців» є свідченням високого ризику ПМЦ у хворого.

## Мета дослідження

Метою цього огляду є опис клінічних фенотипів первинних мітохондріальних цитопатій, пов'язаних із високою ймовірністю наяв-

ності значних генетичних дефектів мітохондріальної ДНК. Раннє виявлення фенотипів, пов'язаних із патогенними варіантами ДНК, що призводять до мітохондріальної дисфункції, сприятиме як діагностиці захворювань, так і своєчасному призначенню адекватної, а можливо і таргетної терапії.

## Матеріали та методи

Проведено аналіз 121 наукової роботи, представленої у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, які були відібрані з 6797 літературних джерел за ключовими словами: первинні мітохондріальні цитопатії, мітохондріальні захворювання, мітохондріальні енцефалопатії, мітохондріальні міопатії, мітохондріальні кардіоміопатії, мітохондріальні гастропатії, гепатопатії, печінкова недостатність, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мітохондріальні нефропатії, мітохондріальні ендокринопатії, мітохондріальні ураження шкіри та її додатків, мітохондріальні ураження органів зору та слуху, мітохондріальні гематологічні порушення, мітохондріальний лактатацидоз, клінічний діагноз мітохондріальних захворювань.

## Результати досліджень

**Клінічні особливості ураження органів та систем організму, які є патогномонічними для ПМЦ**

**Мітохондріальні енцефалопатії та інші мітохондріальні ураження нервової системи**

Симптоми ураження нервової системи є найпоширенішими ознаками ПМЦ. Характерними клінічними особливостями уражень нервової системи, асоційованими з первинним порушенням функціональної активності мітохондрій є: мультисистемність ураження та/або прогресивність перебігу патологічного процесу. Спектр клінічних проявів ура-



жень нервової системи варіює від глобального зниження активності нервової системи із затримкою та регресією психомоторного та когнітивного розвитку до судомних нападів, рухових (атаксії, дистонії, хореї, тремору) та поведінкових розладів і нейропатій [9–11].

На думку Joyeeta Rahman [12], мітохондріальні енцефалопатії можуть бути представлені трьома великими нозологічними групами: захворюваннями з фенотипом синдрому Лея (Leigh syndrome), мітохондріальними епілепсіями та мітохондріальними лейкоенцефалопатіями. Первинні мітохондріальні цитопатії, що фенотипово подібні до синдрому Лея, характеризуються раннім початком, глобальним зниженням активності головного мозку, яскраво вираженим прогресивним перебігом. Патогномонічною особливістю синдрому Лея вважають ураження базальних гангліїв головного мозку.

Інсультоподібні епізоди є кардинальною клінічною ознакою синдрому мітохондріальної енцефалопатії з лактатацидозом та інсультоподібними епізодами (mitochondrial encephalomyopathy, lacticacidosis, and stroke – like episodes – MELAS) і можуть зустрічатися при синдромах міоклонічної епілепсії з рваними червоними волокнами (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – MERRF), Лея, Кернса-Сейра (Kearns - Sayre syndrome – KSS). Фенотипово інсультоподібний епізод імітує ішемічний або геморагічний інсульт, виявляючись порушенням свідомості, гіпертермією, ознаками осередкового ураження центральної нервової системи (геміпарезом, геміплегією, дисфагією або геміанопсією), і часто поєднується з епілептичними нападами, атаксією. В основі інсультоподібних епізодів лежить ураження головного мозку несудинного генезу, переважно локалізоване в тім'яно-скронево-потиличній ділянці [13–15]. На магнітно-резонансній томографії головного мозку простежується ураження кори головного мозку та юкстакортикальної білої речовини, яке зазвичай не обмежується судинними територіями. Інсультоподібні епізоди характеризуються підвищеним рівнем лактату як у зоні ураження, так і в явно неуражених областях [16]. Близько 80% випадків інсультоподібних епізодів пов'язані з патогенною мутацією  $m.3243A>G$  в гені *MT-TL1* [15,17].

Епілепсія є широко розповсюдженим синдромом серед хворих на ПМЦ. Судомні напади

асоційовані з мутаціями більш ніж 140 різних генів та є патогномонічним симптомом для 40–60% ПМЦ. У хворих із ПМЦ найчастіше трапляються міоклонічні, фокальні моторні напади з вторинною генералізацією, парціальна епілепсія, генералізовані тоніко-клонічні напади. При ПМЦ епілепсія, як правило, має рефрактерний до протисудомної терапії характер. У структурі розповсюженості ПМЦ, що супроводжуються епілепсією, перше місце посідають хвороби, зумовлені порушеннями мтДНК та мутаціями гена *POLG1*. Епілепсія, яка маніфестує в періоді дитячого віку, – ключова клінічна ознака синдромів Лея, Альперса-Гуттенлохера (Alpers-Huttenlocher syndrome – AHS), дефіциту комплексу піруватдегідрогенази, а прояв судомних нападів у дорослому періоді життя – характерний для синдромів MELAS, MERRF або *POLG*-пов'язаних захворювань. Зокрема, епілепсія внаслідок мутації в гені *POLG1* є високо рефрактерною до фармакотерапії [18–20].

Групу мітохондріальних лейкоенцефалопатій переважно складають синдроми, зумовлені порушеннями функціонування комплексів I і II мітохондріального дихального ланцюга (МДЛ), дефектами біосинтезу залізо-сірчаного кластера та обміну ліпоєвої кислоти [21,22].

Мозочкова атаксія є одним із синдромів рухових розладів, які також часто трапляються при ПМЦ. Першими проявами мозочкової атаксії є порушення ходи, диплопія при швидкому повороті голови, скандуюча, невиразна мова, порушення дрібної моторики рук. Мозочкова атаксія у поєднанні з сенсорною нейропатією характерна для аутосомно-рецесивної атаксії Фрідрейха (Friedreich ataxia – FRDA), яка може маніфестувати з періоду дитячого віку до третього десятиліття життя. Мозочкова атаксія у поєднанні з сенсомоторною аксональною нейропатією є патогномонічною для синдрому сенсорної атаксічної нейропатії, дизартрії та офтальмопарезу (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia – SANDO), який проявляється у людей, як правило, після двадцятирічного віку [23–25].

Когнітивні, поведінкові та рухові порушення, що прогресують, характерні для мітохондріальних нейродегенеративних захворювань – FRDA та хвороби Шарко-Марі-Тута (Charcot-Marie-Tooth disease – CMTD). Згідно з систематичним оглядом, хворі з мітохондріальною хворобою стикаються з високими



показниками когнітивних труднощів у різних сферах, включаючи (але не обмежуючись ними) зорово-просторове функціонування, пам'ять, увага, швидкість обробки інформації та виконавчі функції [26].

Класичними клінічними проявами мітохондріальних нейропатій є слабкість проксимальних м'язів і порушення чутливості. Мутації генів *MT-ATP6*, *GDAP1*, *MFN2*, *MPV17*, *MTRF*, *PDH*, *POLG*, *SCO2*, *SURF1*, *SURF1* високо асоційовані з розвитком нейропатій. Сенсорна нейропатія є домінуючою клінічною ознакою синдромів AHS, спадкової оптичної нейропатії Лебера (Leber hereditary optic neuropathy – LHON), мітохондріальної аутосомно-рецесивної атаксії (mitochondrial autosomal recessive ataxia syndrome – MIRAS), прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії (progressive external ophthalmoplegia – PEO). Сенсорно-моторна нейропатія спостерігається у хворих із синдромами Лея, KSS, MELAS, MERRF, мітохондріальної нейрогастроентцефалопатії (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy – MNGIE), нейропатії, атаксії та пігментного ретиніту (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa – NARP), SANDO та синдромом міоклонічної епілепсії, міопатії, сенсорної атаксії. Периферична нейропатія у поєднанні з множинним симетричним ліпоматозом асоційована з мутаціями гена мітохондріальний фактора ділення (mitochondrial fission factor – MFF) [27–29].

#### **Мітохондріальні міопатії**

Мітохондріальна міопатія може бути єдиним симптомом ПМЦ, а також одним із компонентів клінічного спектру мультисистемного мітохондрії-асоційованого ураження. Мітохондріальні міопатії являють собою генетично різноманітну групу ПМЦ, які можуть бути викликані мутаціями як мтДНК, так і генів ядерної ДНК. Міопатії є поширеним проявом ПМЦ частота їхнього виявлення становить близько 5–15/10000. Найбільш частими ознаками мітохондріальних міопатій є прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; підвищена м'язова стомлюваність та слабкість; м'язовий біль, індукований фізичним навантаженням та зниження толерантності до фізичних навантажень [30]. Розвиток мітохондріальних міопатій асоційований із му-

таціями більш ніж 60 генів: мтДНК, таких як *MT-TA*, *MT-TC*, *MT-TE*, *MT-TH*, *MT-TK*, *MT-TL2*, *MT-TQ*, *MT-TS1*, *MT-TS2*, *MT-TV* й інших; та ядерної ДНК, таких як *OPA1*, *MSTO1*, *GFER*, *SLC25A4*, *SLC25A42*, *SPG7*, *AFG3L2*, *SDHA*, *NDUFS1*, *COX20*, *POLG1*, *POLG2*, *RRM2B* та інших. З багатьох синдромів, які проявляються міопатіями, найчастіше трапляється синдром CPEO, який клінічно проявляється прогресуючим блефароптозом, обмеженням рухів очних яблук і помірною слабкістю м'язів кінцівок. Синдром CPEO може бути обумовлений мутаціями генів *DGUOK*, *POLG*, *POLG2*, *RRM2B*, *SLC25A4*, *SPG7*, *TWNK*. Міопатія є ключовою ознакою синдромів виснаження мтДНК (mitochondrial DNA depletion syndrome – MTDPS), Лея, KSS, MELAS, MERRF, MNGIE, NARP, глухоти та діабету, успадкованих за материнською лінією (maternally inherited deafness and diabetes – MIDD) [31–33].

#### **Мітохондріальні кардіоміопатії**

Кардіоміопатії є патологією серця, високо асоційованою з мітохондріальними порушеннями. Кардіоміопатії трапляються у 20–40% хворих на ПМЦ. Найчастіше у хворих із ПМЦ діагностують тяжку форму гіпертрофічної кардіоміопатії у ранньому періоді дитинства, але також трапляються дилатаційні, рестриктивні та інші типи кардіоміопатії (табл. 1) [33]. Кардіоміопатії у хворих на синдром MELAS трапляються у 30–32%, а на синдром Лея – у 18–21% випадків. Ступінь тяжкості мітохондріальних кардіоміопатій коливається від легкого до важкого з раннім, навіть внутрішньоутробним початком, що призводить до летального наслідку в ранньому дитинстві. Мітохондріальні кардіоміопатії часто пов'язані з порушеннями атріовентрикулярної провідності та характеризуються швидким прогресуванням серцевої недостатності до термінальної стадії. Мітохондріальні кардіоміопатії можуть бути зумовлені як порушеннями мтДНК, так і мутаціями генів ядерної ДНК, причому кардіоміопатії, викликані патогенними варіантами мтДНК, частіше маніфестують у дорослому періоді життя, тоді як ПМЦ, викликані мутаціями генів ядерної ДНК, проявляються у період дитинства [34–36].



Таблиця 1

**Гени, асоційовані з кардіоміопатіями [37–41]**

Причинні гени	Первинні мітохондріальні захворювання
<b>Гіпертрофічна кардіоміопатія</b>	
MT-ATP6	Синдроми NARP, Лея
MT-CYB	Септооптична дисплазія
MT-ND1	Синдром LHON
MT-ND5	Синдром Лея
MT-ND6	Синдроми LHON, MELAS
MT-TI	Синдроми MERRF, Лея
MT-TK	Синдроми MERRF, Лея
MT-TL1	Синдроми MELAS, Лея
MT-TV	Синдроми MERRF, Лея
AARS2	Синдром COXPD 8
ACAD9	Дефіцит комплексу I
ACAD9	Дефіцит MTP з міопатією та нейропатією
ACADVL	Дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот із дуже довгим ланцюгом
AGK	Синдром Сенгерса
ATAD3A	Спадкова спастична параплегія, аксональна нейропатія
BOLA3	Синдром множинної мітохондріальної дисфункції 2 типу
COA6	Дефіцит комплексу IV
CoQ4	Летальне дитяче мітохондріальне захворювання
COX10	Дефіцит комплексу IV
COX15	Дефіцит цитохром-с-оксидази
COX6B1	Синдроми MELAS, MERRF
ELAC2	Синдром COXPD17
FXN	FRDA, синдроми MELAS, MERRF
GTPB3	Синдром COXPD23
KARS	Прогресуюча лейкоенцефалопатія /або глухота з інфантильним початком
MIPEP	Синдром COXPD31
MRPL3	Синдром COXPD9
MRPL44	Дефіцит комплексу IV
MRPS22	Синдром COXPD 8
MT01	Синдром COXPD10
NDUFA11	Дефіцит комплексу I
NDUFAF1	Дефіцит комплексу I
NDUFS2	Дефіцит комплексу I
QRSL1	Синдром COXPD40
SCO2	Дефіцит цитохром-с-оксидази



Продовження табл. 1

SLC22A5	Системний первинний дефіцит карнітину
SLC25A4	MTDPS-12
TEME70	Дефіцит комплексу V
TSMF	Синдром COXPD3
XPNPEP3	Синдром NPHPL1
<b>Дилатаційна кардіоміопатія</b>	
MT-ND4	Синдром LHON
MT-ND6	Синдроми LHON, MELAS
ACADVL	Дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим ланцюгом
CLPB	Синдром MEGCANN (3-methylglutaconic aciduria, type VII; MGCA7)
DNAJC19	Синдром DCMA
GTPB3	Синдром COXPD23
MIPEP	Синдром COXPD31
KARS	Мітохондріальна цитопатія
SDHD	Дефіцит комплексу II
SLC22A5	Системний первинний дефіцит карнітину
TOP3A	Мітохондріальне захворювання, що виникає у дорослому віці
TSMF	Синдром COXPD3
WWTR1	Синдром Барта
XPNPEP3	Синдром NPHPL1
<b>Рестриктивна кардіоміопатія</b>	
MT-RNR1	Спадкова приглухуватість за материнською лінією
MT-TL1	Синдроми MELAS, Лея

*Примітка: COXPD (combined oxidative phosphorylation deficiency) – комбінований дефіцит окислювального фосфорилування; DCMA (dilated cardiomyopathy with ataxia syndrome) – дилатаційна кардіоміопатія з синдромом атаксії; MEGCANN (3-methylglutaconic aciduria, type VII; MGCA7) – 3-метилглутаконова ацидурія, тип VII, MGCA7; NPHPL1 (nephronophthisis-like nephropathy 1) – нефронофтизоподібна нефропатія 1.*

Дві синдромні мітохондріальні кардіоміопатії, що проявляються в дитинстві, – це синдром Барта (Barth syndrome – BTHS) та синдром Сенгерса (Sengers syndrome). Синдром Барта (OMIM#300394) – це X-зчеплений стан, що викликаний мутаціями гену *TAFAZZIN (TAZ)*, який кодує мітохондріальну ацил-трансферазу/трансацилазу, необхідну для біосинтезу кардіоліпіну й характеризується дилатаційною кардіоміопатією, скелетною проксимальною міопатією, уповільненим ростом, циклічною нейтропенією та 3-метилглутаконовою ацидурією [42,43]. Синдром Сенгерса (OMIM# 212350) – рідкісне аутосомно-рецесивне мітохондріальне захворюван-

ня, спричинене двоалельними патогенними варіантами гена, який кодує ацилгліцеринкіназу (acylglycerol kinase – AGK). Для синдрому Сенгерса характерна клінічна «тріада» – гіпертрофічна кардіоміопатія, катаракта та лактатацидоз зі скелетною міопатією або без неї [44].

#### **Мітохондріальне ураження травного тракту**

У хворих із ПМЦ ураження травного тракту проявляються у вигляді рецидивуючого блювання, діареї, порушення моторики, псевдообструктивних епізодів, гепатопатії, печінкової недостатності, яка індукована вальпроатом, зовнішньосекреторної недостатності



підшлункової залози. Порушення моторики травного тракту внаслідок дегенерації м'язів є тривожним сигналом для ПМЦ, які зазвичай трапляються з кількома генетичними дефектами [45].

Блювота часто трапляється при численних ПМЦ, патогенез яких характеризується гострим ураженням головного мозку, накопиченням токсичних метаболітів, вираженими порушеннями електролітного балансу, недостатністю надниркових залоз.

Немотивовані епізоди рецидивуючих блювання та діареї, які супроводжуються енцефаломіопатією, нейропатією та поступовим розвитком кахексії, патогномонічні для мітохондріальної нейрогастроенцефалопатії (MNGIE), викликані мутаціями гена *TYMP*. Прогресуюче порушення моторики травного тракту в поєднанні з РЕО, полінейропатією, втратою слуху та лейкоенцефалопатією є серйозною діагностичною ознакою синдрому MNGIE [46].

Ураження печінки часто супроводжує спадкові ПМЦ і клініко-лабораторно може проявлятися від мінімальних ознак у вигляді гепатомегалії, помірного підвищення рівня активності трансаминаз у сироватці крові до тяжкої печінкової недостатності. Необхідно підкреслити, що більшість гепатопатій, що діагностуються у неонатальному періоді життя, є проявом ПМЦ. Приблизно у 17% випадків гостра печінкова недостатність, що діагностується у дітей до дворічного віку, обумовлена первинними мітохондріальними порушеннями. Мітохондріальне ураження печінки часто супроводжується гіпоглікемією та лактатацидозом. Ураження печінки, що виникає при ПМЦ, відрізняється прогресуючим перебігом та високим рівнем несприятливих наслідків. Винятком є неонатальна печінкова дисфункція, асоційована з мутаціями гена *SERAC1*, яка приблизно у половини хворих, характеризується оборотним перебігом. Ураження печінки при ПМЦ гістологічно характеризується мікро- та макровезикулярним стеатогепатитом [47–49].

Найчастіше трапляються ПМЦ, які супроводжуються ураженням печінки: 1) гепатоцеребральні форми синдрому MTDPS, які викликані мутаціями генів *DGUOK* (MTDPS 3 типу), *MPV17* (нейрогепатопатія Навахо), *POLG1* (AHS), *RRM2B* (MTDPS8A), *TWINK* (MTDPS7); 2) синдроми, пов'язані з мутаціями генів компонентів комплексів I, III та IV, таких як *MT-TP*

(синдром MNGIE), *ACAD9* (дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 20 (mitochondrial complex I deficiency, nuclear type 20 – MC1DN20)), *BCS1L* (дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 1 (mitochondrial complex III deficiency, nuclear type 1 – MC3DN1)); *SCO1* (дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 4 (mitochondrial complex IV deficiency, nuclear type 4 – MC4DN4)); 3) хвороби, асоційовані з мутаціями генів, які беруть участь у β-окисленні та транспорті жирних кислот, зокрема генів *LCHAD*, *CPT1*, *CPT2*, *VLCAD*. Ураження печінки у неонатальний період життя притаманно ПМЦ, в основі яких лежать мутації генів *ACAD9*, *BCS1L*, *DGUOK*, *TWINK* [47; 50–52].

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози є ключовим симптомом синдрому Пірсона та стану, зумовленого мутаціями гена *COX4I2* [53].

#### **Мітохондріальні нефропатії**

Нефропатії в структурі частоти виявлення органопатології, що спостерігається у хворих із ПМЦ, стійко займають шосте місце після ураження нервової та м'язової системи. Ураження нирок при ПМЦ переважно представлено нирковими тубулопатіями та стероїдрезистентним нефротичним синдромом. Найчастіше трапляється проксимальна тубулопатія [54,55].

Висока частота ураження проксимальних каналців, імовірно, обумовлена відсутністю здатності їх епітеліальних клітин синтезувати АТФ за рахунок гліколізу, що швидко призводить до порушення реабсорбційної функції каналців. Зниження реабсорбції в проксимальних каналцях електролітів, амінокислот, білків і глюкози призводить до гіпофосфатемії, генералізованої аміноацидурії, низькомолекулярної протеїнурії, глюкозурії та розвитку проксимального ниркового каналцевого ацидозу. Проксимальна тубулопатія є характерною ознакою синдромів KSS, Пірсона, що зумовлені великомасштабними перебудовами мтДНК; та ПМЦ, пов'язаних із порушенням функціонування компонентів комплексів III (*BCS1L*), IV (*COX10*) МДЛ; факторів, що беруть участь у підтримці нуклеотидного пулу (*RRM2B*) та процесі трансляції (*MRPS22*). Дистальна тубулопатія, яка, як відомо, характеризується гіпомагніемією, гіпокаліємією та гіпокальціурією, спостерігається при синдромах KSS та Лея. Ураження епітелію дистальних каналців та петлі нефрону при-



зводить до розвитку нефронофтизоподібної нефропатії, розвиток якої індукується мутаціями гена *XPNPEP3* [56–58].

Стероїдрезистентний нефротичний синдром, що виникає при ПМЦ, морфологічно зумовлений фокально-сегментарним гломерулосклерозом і є проявом порушень біосинтезу КоQ10, зумовлених мутаціями генів *PDSS2*, *COQ2*, *COQ6*, *COQ8B* [58]. Також стероїдорезистентний нефротичний синдром і фокальний сегментарний гломерулосклероз спостерігається у хворих на ПМЦ із мутацією m.3243G>A гена, який кодує мітохондріальну тРНК<sup>Leu(UUR)</sup> [60].

Розвиток ниркової недостатності, що прогресує, відзначається у хворих із мутаціями генів серил-тРНК-синтетази 2 (seryl-tRNA synthetase 2, mitochondrial – SARS2), мітохондрі-

ального рибосомного білка S7 (mitochondrial ribosomal protein S7 – MRPS7) [61–63].

### Висновки

Численність генетичних варіантів, різний рівень гетероплазмії (пропорції між нормальними та мутантними варіантами мтДНК) сприяють клінічному поліморфізму проявів ПМЦ. Клінічний поліморфізм ПМЦ об'єктивно зумовлює складність діагностики ПМЦ. Відмінною патогенетичною рисою ПМЦ є пряме або опосередковане порушення процесу окисного фосфорилування, яке здійснюється молекулярними білковими комплексами дихального ланцюга, розташованого в мітохондріях.

**Конфлікт інтересів:** автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

### REFERENCES

- Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):753-9. doi: 10.1002/ana.24362. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25652200; PMCID: PMC4737121.
- Buajitti E, Rosella LC, Zabzuni E, et al. Prevalence and health care costs of mitochondrial disease in Ontario, Canada: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2022 Apr 8;17(4):e0265744. doi: 10.1371/journal.pone.0265744. PMID: 35395012; PMCID: PMC8993002.
- Abaturonv OE, Nikulina AO, Rusakova OO. [Aberrant DNA methylation associated with the development of metabolically associated fatty liver disease]. *Child's health*. 2024; 4 (19): 61-73. doi: 10.22141/2224-0551.19.4.2024.1710.
- Missen S, Wilson C, Potter H, et al. Mitochondrial disease in New Zealand: a nationwide prevalence study. *Intern Med J*. 2024 Mar;54(3):388-397. doi: 10.1111/imj.16211. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37732891.
- Tauchmannová K, Pecinová A, Houštěk J, et al. Variability of Clinical Phenotypes Caused by Isolated Defects of Mitochondrial ATP Synthase. *Physiol Res*. 2024 Aug 31;73(Suppl 1):S243-S278. doi: 10.33549/physiolres.935407. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39016153; PMCID: PMC11412354.
- Schlieben LD, Prokisch H. The Dimensions of Primary Mitochondrial Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Nov 26;8:600079. doi: 10.3389/fcell.2020.600079. PMID: 33324649; PMCID: PMC7726223.
- Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):573-584. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00098-3. PMID: 34146515.
- Conti F, Di Martino S, Drago F, et al. Red Flags in Primary Mitochondrial Diseases: What Should We Recognize? *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 25;24(23):16746. doi: 10.3390/ijms242316746. PMID: 38069070; PMCID: PMC10706469.
- Alshial EE, Abdulghaney MI, Wadan AS, et al. Mitochondrial dysfunction and neurological disorders: A narrative review and treatment overview. *Life Sci*. 2023 Dec 1;334:122257. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122257. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37949207.
- Sahab Uddin M, Alghamdi BS, Ashraf GM. Mitochondrial Medicine for Neurological Disorders. *Curr Neuroparmacol*. 2023;21(5):1024-1025. doi: 10.2174/1570159X2105230320095644. PMID: 37203188; PMCID: PMC10286594.
- Zhang L, Dai L, Li D. Mitophagy in neurological disorders. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 22;18(1):297. doi: 10.1186/s12974-021-02334-5. PMID: 34937577; PMCID: PMC8693476.
- Rahman S. Mitochondrial diseases and status epilepticus. *Epilepsia*. 2018 Oct;59 Suppl 2:70-77. doi: 10.1111/epi.14485. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30159903.
- Będkowska N, Zontek A, Paprocka J. Stroke-like Episodes in Inherited Neurometabolic Disorders. *Metabolites*. 2022 Sep 30;12(10):929. doi: 10.3390/metabo12100929. PMID: 36295831; PMCID: PMC9611026.



14. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, et al. Mitochondrial stroke-like episodes: The search for new therapies. *Pharmacol Res.* 2022 Jun;180:106228. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106228. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35462010.
15. Ng YS, Gorman GS. Stroke-like episodes in adult mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:65-78. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00005-1. PMID: 36813321.
16. Cheng W, Zhang Y, He L. MRI Features of Stroke-Like Episodes in Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes. *Front Neurol.* 2022 Feb 9;13:843386. doi: 10.3389/fneur.2022.843386. PMID: 35222261; PMCID: PMC8863858.
17. Ryytty S, Hämäläinen RH. The Mitochondrial m.3243A>G Mutation on the Dish, Lessons from In Vitro Models. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 30;24(17):13478. doi: 10.3390/ijms241713478. PMID: 37686280; PMCID: PMC10487608.
18. Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jan;24:47-52. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.021. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31973983.
19. Lopriore P, Gomes F, Montano V, et al. Mitochondrial Epilepsy, a Challenge for Neurologists. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 30;23(21):13216. doi: 10.3390/ijms232113216. PMID: 36362003; PMCID: PMC9656379.
20. Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2022 Jun;18(6):333-347. doi: 10.1038/s41582-022-00651-8. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35361967; PMCID: PMC10259193.
21. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology.* 2023 Oct 17;101(16):700-713. doi: 10.1212/WNL.0000000000207622. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37487750; PMCID: PMC10585672.
22. Pizzamiglio C, Hanna MG, Pitceathly RDS. Primary mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol.* 2024;204:53-76. doi: 10.1016/B978-0-323-99209-1.00004-1. PMID: 39322395.
23. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, et al. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol.* 2019 Feb;266(2):533-544. doi: 10.1007/s00415-018-9076-4. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284037; PMCID: PMC6373366
24. Kuo SH. Ataxia. *Continuum (Minneap Minn).* 2019 Aug;25(4):1036-1054. doi: 10.1212/CON.0000000000000753. PMID: 31356292; PMCID: PMC7339377.
25. Synofzik M, Rugarli E, Reid E, et al. Ataxia and spastic paraplegia in mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:79-98. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00009-9. PMID: 36813322.
26. Moore HL, Blain AP, Turnbull DM, et al. Systematic review of cognitive deficits in adult mitochondrial disease. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):3-17. doi: 10.1111/ene.14068. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31448495; PMCID: PMC6916601.
27. Lu JQ, Tarnopolsky MA. Mitochondrial neuropathy and neurogenic features in mitochondrial myopathy. *Mitochondrion.* 2021 Jan;56:52-61. doi: 10.1016/j.mito.2020.11.005. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33220502.
28. Horvath R, Medina J, Reilly MM, et al. Peripheral neuropathy in mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:99-116. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00014-2. PMID: 36813324.
29. Ferreira T, Polavarapu K, Olimpio C, et al. Variants in mitochondrial disease genes are common causes of inherited peripheral neuropathies. *J Neurol.* 2024 Jun;271(6):3546-3553. doi: 10.1007/s00415-024-12319-y. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38549004; PMCID: PMC11136726.
30. Chin HL, Lai PS, Tay SKH. A clinical approach to diagnosis and management of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics.* 2024 Jan;21(1):e00304. doi: 10.1016/j.neurot.2023.11.001. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38241155; PMCID: PMC10903095.
31. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, et al. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics.* 2018 Oct;15(4):943-953. doi: 10.1007/s13311-018-00674-4. PMID: 30406383; PMCID: PMC6277287.
32. Olimpio C, Tiet MY, Horvath R. Primary mitochondrial myopathies in childhood. *Neuromuscul Disord.* 2021 Oct;31(10):978-987. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.005. PMID: 34736635.
33. Bottoni P, Gionta G, Scatena R. Remarks on Mitochondrial Myopathies. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):124. doi: 10.3390/ijms24010124. PMID: 36613565; PMCID: PMC9820309.
34. Brunel-Guitton C, Levtova A, Sasarman F. Mitochondrial Diseases and Cardiomyopathies. *Can J Cardiol.* 2015 Nov;31(11):1360-76. doi: 10.1016/j.cjca.2015.08.017. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26518446.
35. Yang J, Chen S, Duan F, et al. Mitochondrial Cardiomyopathy: Molecular Epidemiology, Diagnosis, Models, and Therapeutic Management. *Cells.* 2022 Nov 6;11(21):3511. doi: 10.3390/cells11213511. PMID: 36359908; PMCID: PMC9655095.



36. Atici AE, Crother TR, Noval Rivas M. Mitochondrial quality control in health and cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Nov 6;11:1290046. doi: 10.3389/fcell.2023.1290046. PMID: 38020895; PMCID: PMC10657886.
37. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):838-854. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310987. PMID: 28912186.
38. St-Pierre G, Steinberg C, Dubois M, Sénéchal M. What the Cardiologist Should Know About Mitochondrial Cardiomyopathy? *Can J Cardiol.* 2019 Feb;35(2):221-224. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.018. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30760430.
39. Wachoski-Dark E, Zhao T, Khan A, Shutt TE, Greenway SC. Mitochondrial Protein Homeostasis and Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 20;23(6):3353. doi: 10.3390/ijms23063353. PMID: 35328774; PMCID: PMC8953902.
40. Schoonvelde SAC, Ruijmbek CWB, Verhagen JMA, et al. Mitochondrial Cardiomyopathy: Distinctive Yang J, Chen S, Duan F, Wang X, Zhang X, Lian B, Kou M, Chiang Z, Li Z, Lian Q. Mitochondrial Cardiomyopathy: Molecular Epidemiology, Diagnosis, Models, and Therapeutic Management. *Cells.* 2022 Nov 6;11(21):3511. doi: 10.3390/cells11213511. PMID: 36359908; PMCID: PMC9655095.
41. Schoonvelde SAC, Ruijmbek CWB, Verhagen JMA, et al. Mitochondrial Cardiomyopathy: Distinctive Cardiac Phenotype Detected with Cardiovascular MRI. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2023 Apr 13;5(2):e230014. doi: 10.1148/ryct.230014. PMID: 37124643; PMCID: PMC10141447.
42. Pang J, Bao Y, Mitchell-Silbaugh K, et al. Barth Syndrome Cardiomyopathy: An Update. *Genes (Basel).* 2022 Apr 8;13(4):656. doi: 10.3390/genes13040656. PMID: 35456462; PMCID: PMC9030331.
43. Pu WT. Experimental models of Barth syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Jan;45(1):72-81. doi: 10.1002/jimd.12423. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34370877; PMCID: PMC8814986.
44. Wu CW, Caha M, Smoot L, et al. Sengers syndrome and AGK-related disorders - Minireview of phenotypic variability and clinical outcomes in molecularly confirmed cases. *Mol Genet Metab.* 2023 Jul;139(3):107626. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107626. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37354892.
45. Haque PS, Kapur N, Barrett TA, et al. Mitochondrial function and gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 Aug;21(8):537-555. doi: 10.1038/s41575-024-00931-2. Epub 2024 May 13. PMID: 38740978.
46. Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Mar;44(2):376-387. doi: 10.1002/jimd.12300. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32898308; PMCID: PMC8399867.
47. Ayers M, Horslen SP, Gómez AM, et al. Mitochondrial Hepatopathy. *Clin Liver Dis.* 2022 Aug;26(3):421-438. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.006. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35868683.
48. Chinnery PF, DiMauro S. Mitochondrial hepatopathies. *J Hepatol.* 2005 Aug;43(2):207-9. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.012. PMID: 15964657.
49. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Aug;16(4):222-8. doi: 10.1016/j.siny.2011.05.002. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21680270.
50. Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):415-429. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.020. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36209983.
51. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Aug;16(4):222-8. doi: 10.1016/j.siny.2011.05.002. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21680270.
52. Mavraki E, Labrum R, Sergeant K, et al. Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines. *Eur J Hum Genet.* 2023 Feb;31(2):148-163. doi: 10.1038/s41431-022-01249-w. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36513735; PMCID: PMC9905091.
53. Shteyer E, Saada A, Shaag A, et al. Exocrine pancreatic insufficiency, dyserythropoietic anemia, and calvarial hyperostosis are caused by a mutation in the COX4I2 gene. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar;84(3):412-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.006. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19268275; PMCID: PMC2668012.
54. Govers LP, Toka HR, Hariri A, et al. Mitochondrial DNA mutations in renal disease: an overview. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):9-17. doi: 10.1007/s00467-019-04404-6. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31925537; PMCID: PMC7701126.
55. Doke T, Susztak K. The multifaceted role of kidney tubule mitochondrial dysfunction in kidney disease development. *Trends Cell Biol.* 2022 Oct;32(10):841-853. doi: 10.1016/j.tcb.2022.03.012. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35473814; PMCID: PMC9464682.



56. Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Ther.* 2017 Apr;13 Suppl 1:S23-S28. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.014. PMID: 28577739.
57. Gazdikova K, Fojtova A, Ticha L. Kidney manifestations of mitochondrial disorders. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123(9):659-671. doi: 10.4149/BLL\_2022\_106. PMID: 36039885.
58. Tong L, Rao J, Yang C, et al. Mutational burden of XPNPEP3 leads to defects in mitochondrial complex I and cilia in NPHPL1. *iScience.* 2023 Jul 23;26(8):107446. doi: 10.1016/j.isci.2023.107446. PMID: 37599822; PMCID: PMC10432713
59. [Mantle D, Millichap L, Castro-Marrero J, et al. Primary Coenzyme Q10 Deficiency: An Update. *Antioxidants (Basel).* 2023 Aug 21;12(8):1652. doi: 10.3390/antiox12081652. PMID: 37627647; PMCID: PMC10451954.
60. Emma F, Bertini E, Salviati L, et al. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatr Nephrol.* 2012 Apr;27(4):539-50. doi: 10.1007/s00467-011-1926-6. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21656172; PMCID: PMC3288375.
61. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, et al. Mutations in the mitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, HUPRA syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011 Feb 11;88(2):193-200. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.12.010. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21255763; PMCID: PMC3035710.
62. Menezes MJ, Guo Y, Zhang J, et al. Mutation in mitochondrial ribosomal protein S7 (MRPS7) causes congenital sensorineural deafness, progressive hepatic and renal failure and lactic acidemia. *Hum Mol Genet.* 2015 Apr 15;24(8):2297-307. doi: 10.1093/hmg/ddu747. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25556185.
63. Lahham EE, Hasassneh JJ, Adawi DO, et al. Variants in the SARS2 gene cause HUPRA syndrome with atypical features: two case reports and review of the literature. *Oxf Med Case Reports.* 2023 Nov 28;2023(11):omad119. doi: 10.1093/omcr/omad119. PMID: 38264205; PMCID: PMC10805608.

Отримано 04.11.2024 р.



УДК 618.145-007.415-076

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).32-41](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).32-41)

# ДІАГНОСТИКА ЕНДОМЕТРІОЗУ МЕТОДАМИ ДИFUЗНОЇ ІНТРОСКОПІЇ ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗРІЗІВ БІОПСІЇ ЕНДОМЕТРІЮ

**Бакун О. В.**

*Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології,  
м. Чернівці*

**Резюме.** *Вступ.* Враховуючи високу точність отриманих результатів при поляриметрії у прозорих середовищах, розпочато пошук модифікацій методу з отриманням якісних результатів у тканинах і біологічних рідинах із різною густиною. У даній статті представлено результати досліджень діагностики ендометріозу гістологічних зрізів біопсії ендометрію методами дифузної Мюллер-матричної інтроскопії.

*Мета дослідження.* Оцінити ефективність диференційної діагностики ендометріозу з використанням дифузної Мюллер-матричної інтроскопії гістологічних зрізів біопсії ендометрію.

*Матеріали та методи.* Досліджувалися дві групи зразків:

- біопсія «здорової» тканини матки, одержаної при діагностичній гістероскопії – контрольна група 11–68 зразків;
- біопсія ендометріодної тканини із ендометріозом – дослідна група 2–59 зразків.

*Результати досліджень.* Виявлено високий рівень параметрів діагностичної сили детектування ендометріозу шляхом використання набору статистичних маркерів методу поляризаційно-фазової Мюллер-матричної інтроскопії тезіограм лінійного двопронезаломлення нативних гістологічних зрізів біопсії ендометрія:

- дуже хороша точність діагностики з використанням статистичних маркерів 1-го і 2-го порядків ( $SM_1$ ;  $SM_2$  – 92,1% - 93,7%);
- відмінна точність діагностики з використанням статистичних маркерів 3-го і 4-го порядків ( $SM_3$ ;  $SM_4$  – 97,1% - 98,4%).

Діагностичними маркерами даного патологічного процесу є зростання статистично достовірне ( $p_{i=1,2,3,4} < 0,05$ ) величини середнього і дисперсії тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктацій циркулярного двопронезаломлення. Значення асиметрії та ексцесу, навпаки, зменшуються.

*Висновки.* Застосування методу поляризаційно-фазової Мюллер-матричної інтроскопії лінійного двопронезаломлення фібрилярних протеїнових сіток виявило відмінний рівень діагностики ендометріозу.

**Ключові слова:** ендометріоз, Мюллер-матрична інтроскопія, гістологічні зрізи ендометрію.

## **Diagnosis of endometriosis by methods of diffuse introscopy of histological sections of endometrium biopsy**

*Bakun O.V.*

**Abstract.** *Introduction.* The method to obtain high-quality results in tissues and biological fluids with different densities has been initiated taking into account high accuracy of the results by polarimetry in transparent media.

*The aim of the study.* To evaluate the effectiveness of differential diagnosis of endometriosis using diffuse Muller-matrix endoscopy of histological sections of endometrial biopsy.

*Material and methods.* This article contains the following results of endometriosis diagnosis of endometriosis histological sections of endometrial biopsy using the methods of diffuse Muller-matrix endoscopy. Two groups of samples were studied:

- biopsy of «healthy» uterine tissue obtained during diagnostic hysteroscopy - control group 1 - 68 samples;
- biopsy of endometrioid tissue with endometriosis - research group 2 - 59 samples.

*Research results.* A high level of parameters of the diagnostic power of detecting endometriosis was revealed by using a set of statistical markers of the method of polarization-phase Müller-matrix introscopy of linear birefringence thesiograms of native histological sections of endometrial biopsy:



- very good diagnostic accuracy using statistical markers of the 1st and 2nd orders (-92,1% - 93,7%);  $SM_1; SM_2$ ;

- excellent diagnostic accuracy using statistical markers of the 3rd and 4th orders (-97,1% - 98,4%);  $SM_3; SM_4$

Diagnostic markers of this pathological process are a statistically significant increase ( $p_{i=1,2,3,4} < 0,05$ ) in the value of the average and variance of theziograms of the coordinate distributions of the random values of the fluctuations of the circular birefringence. The values of asymmetry and kurtosis, on the contrary, decrease ( $p_{i=1,2,3,4} < 0,05$ ).

**Conclusions.** The application of the method of polarization-phase Müller-matrix introscopy of linear birefringence of fibrillar protein nets revealed an excellent level of diagnosis of endometriosis.

**Key words:** endometriosis, Müller-matrix endoscopy, histological sections of the endometrium.

## Вступ

Враховуючи високу точність отриманих результатів при поляриметрії у прозорих середовищах, розпочато пошук модифікацій методу з отриманням якісних результатів у тканинах і біологічних рідинах із різною густиною. Для підвищення контрасту і покращення можливості візуалізації тканин використано оптичну візуалізацію із застосуванням багаторазово розсіюючої (деполяризуючої) складової світлового променя, що дало позитивний результат і можливість оцінити різноманітні біологічні середовища [1–9]. При цьому результати залежать від стану поляризації падаючого пучка світла. Таким чином розроблено ряд модифікацій, зокрема лінійна або циркулярна поляризація, Стокс поляриметрія або Мюллер-матрична поляриметрія, геометрія виявлення (пропускання порівняно з відбиванням), спектроскопічні методи дослідження світла, такі як точкова спектроскопія і спектральна візуалізація (при цьому використовують різної довжини хвилі, дифузне відбивання, флуоресценцію, раманівське розсіювання) [10–13], інтерферометричні методи, поляризаційнокерована візуалізація, оптична поляризація, лазерна поляриметрія. Кожний метод має свої особливості. При застосування різних методик, враховується анізотропія біологічних об'єктів, оскільки майже всі біологічні тканини володіють оптичною анізотропією [14–17]. Двопроменезаломлення біологічних тканин обумовлено в основному лінійною анізотропією волокнистих структур, які утворюють позаклітинні середовища. Показник заломлення має більше значення вздовж волокон, ніж поперек. При цьому ми маємо паралельні циліндри, що утворюють одноосьове двопроменезаломлююче середовище з оптичною віссю, яка є паралельною до осі циліндрів (двопроменезаломлення форми), і є характерним для багатьох біотканин, таких як рогівка ока, хрящі, сухожилля, склера, тверда мозкова оболонка, м'язи, нерви, сітківка ока, кістка, зуби та інші біотканини

з одновісними і / або двовісними двопроменезаломлюючими структурами [5–8].

## Мета дослідження

Оцінити ефективність диференційної діагностики ендометріозу з використанням дифузної Мюллер-матричної інтроскопії гістологічних зрізів біопсії ендометрію.

## Матеріали та методи

Досліджувалися дві групи зразків: біопсія «здорової» тканини матки, одержаної при діагностичній гістероскопії – контрольна група 1–68 зразків; біопсія ендометріюїдної тканини із ендометріозом – дослідна група 2–59 зразків.

Для включення в основну групу керувалась такими критеріями:

- безпліддя тривалістю не менше 2 років;
- інформована згода;
- наявність верифікованого ендометріозу;
- прохідність маткових труб.

Для включення в контрольну групу керувалась такими критеріями:

- трубне безпліддя;
- відсутності ознак гострого гідросальпінксу;
- добровільна інформована згода на обстеження;

У дослідження не входили жінки з: загостренням супутніх захворювань, за наявності інфекційного процесу, прийому гормональних контрацептивів, опастистістю, позитивним тестом на Covid-19. Також, зважаючи на вироблення мезотеліну клітинами мезотелію перикарду та плеври, проведено усім пацієнткам дослідження ЕКГ серця та флюорографію органів грудної клітини.

Для дослідження було забрано тканину ендометрію, периферичну кров, перитонеальну рідину в жінок основної групи, для контрольної групи, бралися ендометріюїдні



гетеротопії при лапароскопії), а кров – перед проведенням операцій на 7–14 день менструального циклу. Гістологічні зрізи виготовлялися за стандартною методикою на мікротомі із швидким заморожуванням.

Дослідження виконували з дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964 – 2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.). Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 3 від 17.10.2024 року).

### Результати досліджень

Проведений цикл досліджень діагностичної ефективності нового у біомедичній практиці методу поляризаційно-фазової Мюллер-матричної інтроскопії полікристалічної складової біологічних препаратів виявив високий рівень точності ранньої діагностики ендометрію та контролю ефективності його лікування.

Разом із тим слабо вивченим на інформативність даної Мюллер-матричної методики впливу багатократного розсіювання лазерного випромінювання в об'ємі біологічних препаратів. Тому актуальним є розроблення і апробація нового методу дифузної Мюллер-матричної інтроскопії полікристалічної складової біологічних препаратів.

Даний підрозділ містить результати апробації методів дифузної Мюллер-матричної інтроскопії у визначенні ефективності детектування змін флуктуацій параметрів морфологічної полікристалічної структури тканини ендометрію хворих на ендометріоз.

Тезіограми координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення гістологічних зрізів біопсії ендометрію

На рисунку 1 представлено алгоритмічно відтворені тезіограми координатних розподілів випадкових значень та 3D розподіли величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення зразків гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів з контрольної групи 1.1 (фрагменти (1),(2)) і дослідної групи (фрагменти (3),(4)).

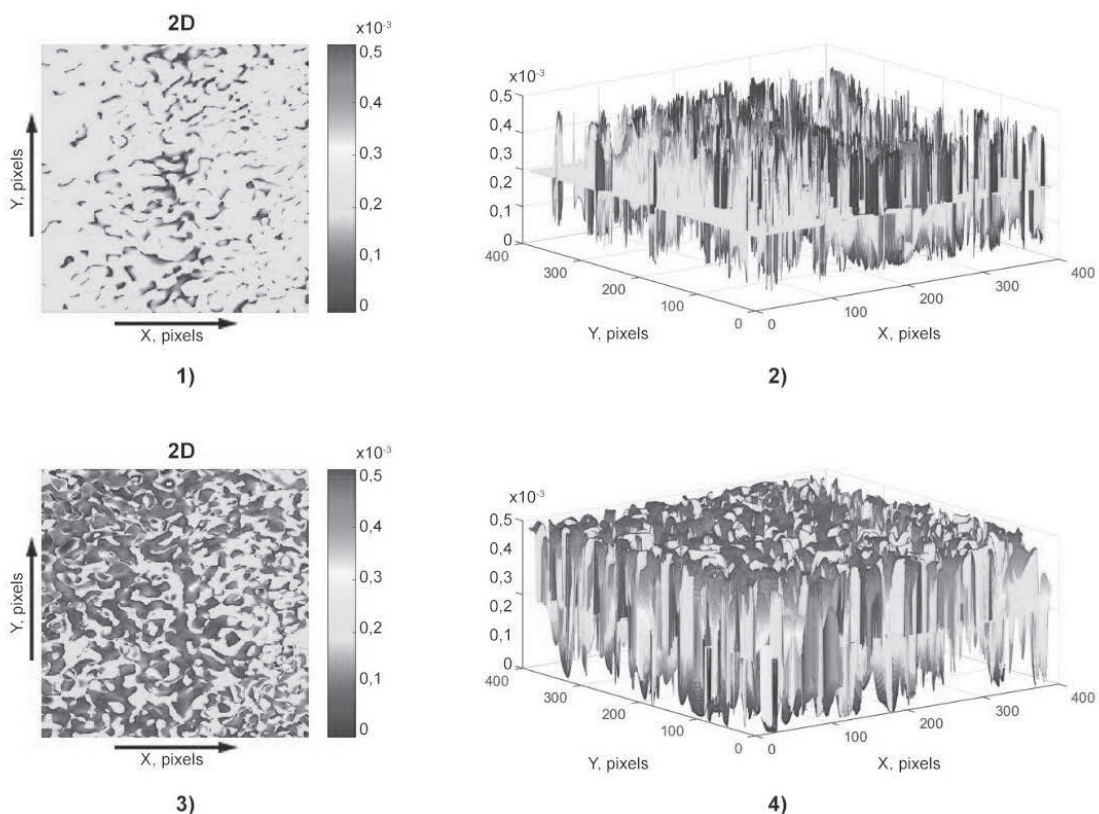


Рис. 1. Тезіограми координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій ((1), (3)) і 3D ((2), (4)) розподіли величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів з групи 1 ((1), (2)) і групи 1.2 ((3), (4)).



Аналіз одержаних даних виявив:

- наявність флуктуацій величини лінійного двопронезаломлення протеїнових фібрилярних мереж гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів зі всіх груп (рис. 1, фрагменти (1), (3));
- значне зростання величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення фібрилярних сіток зразків гістологічних зрізів хворих пацієнтів із ендометріозом – 3D розподіли величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення зразків гістологічних зрізів ендометрію з дослідної групи 2 володіють меншим середнім значенням і діапазоном зміни випадкових значень (рис. 1, фрагменти (2), (4)).

Результати порівняльного статистичного аналізу сукупності алгоритмічно відтворених ФФТЛД зразків усіх груп гістологічних зрізів наведені у таблиці 1.

Результати порівняльного статистичного аналізу сукупності алгоритмічно відтворених ФФТЛД зразків усіх груп гістологічних зрізів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Центральні статистичні моменти 1–4-го порядків, які характеризують тезіограми координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення гістологічних зрізів біопсії ендометрію**

Параметри	Група 1	Група 2
$SM_{1x} \cdot 10^{-3}$	0,29±016	0,41±023
$p_1$	p≤0,001	
$SM_{2x} \cdot 10^{-3}$	0,18±0,011	0,31±0,17
$p_1$	p≤0,001	
$SM_3$	1,09±0,058	0,62±036
$p_1$	p≤0,001	
$SM_4$	1,87±099	1,23±071
$p_1$	p≤0,001	

Аналіз одержаних даних статистичного аналізу сукупності алгоритмічно відтворених флуктуаційних тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій виявив значне зростання лінійного двопронезаломлення полікристалічної структури гістологічних зрізів біопсії ендометрію хворих на ендометріоз. Кількісно даний процес (діагностичні маркери) характеризує зростання величини середнього і дисперсії тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення. Зна-

чення асиметрії та ексцесу, навпаки, зменшуються.

*Операційні характеристики діагностичної сили методу тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення гістологічних зрізів біопсії ендометрію*

У таблиці 2 представлені величини чутливості, специфічності та збалансованої точності методу дифузної Мюллер-матричної інтроскопії у детектуванні патологічних змін фібрилярних протеїнових мереж зразків гістологічних зрізів біопсії ендометрію.

Таблиця 2

**Специфічність, чутливість, точність методу статистичного аналізу тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій лінійного двопронезаломлення гістологічних зрізів ендометрію**

Групи «1 – 2»			
Параметри	Чутливість, Se, % N=59	Специфічність, Sp, % H=68	Точність, Ac, % N+H=127
$SM_1$	A=57	B=66	A+B=123
	96,6	97	96,9



Продовження табл. 2

SM <sub>2</sub>	A=58	B=66	A+B=124
	98,3	97	97,6
SM <sub>3</sub>	A=58	B=67	A+B=125
	98,3	98,5	98,4
SM <sub>4</sub>	A=59	B=67	A+B=126
	100	98,5	99,2

Установлено такі показники діагностичних маркерів:

- відмінна точність діагностики з використанням статистичних маркерів 1-4-го порядків (SM<sub>1</sub>; SM<sub>2</sub>; SM<sub>3</sub>; SM<sub>4</sub> – 96,9% – 99,2%).

Отже, застосування методу дифузної Мюллер-матричної інтроскопії флуктуацій величини лінійного двопронезаломлення фібрилярних протеїнових сіток деполаризуючих зразків виявило нові маркери, які забезпечують відмінний рівень діагностики ендометріозу.

Тезіограми координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій циркулярного двопронезаломлення гістологічних зрізів біопсії ендометрію

Експериментально одержані тезіограми координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій та 3D розподіли величини флуктуацій циркулярного двопронезаломлення хіральных протеїнових комплексів дифузних зразків гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів з контрольної групи 1 (фрагменти (1), (2)) та дослідної групи (фрагменти (3), (4)) приведені на серії фрагментів (рис. 2).

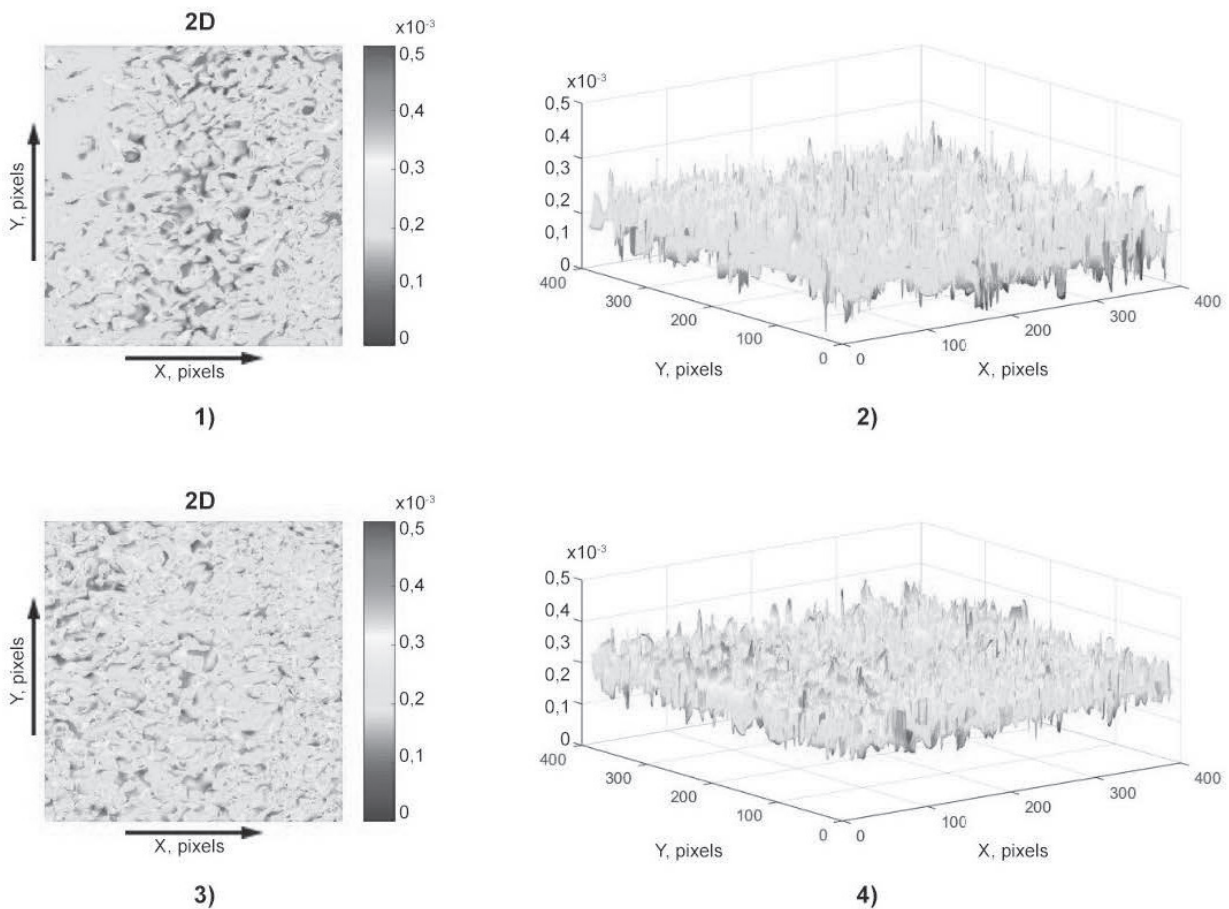


Рис. 2. Тезіограми координатних розподілів ((1), (3)) і 3D ((2), (4)) розподіли величини флуктуацій циркулярного двопронезаломлення хіральных протеїнових комплексів дифузних гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів з групи 1 ((1), (2)) і групи 2 ((3), (4)).



З отриманих даних встановлено незначне зростання рівня флуктуацій величини циркулярного двопронезаломлення оптично активних молекулярних структур дифузних зразків гістологічних зрізів пацієнтів із ендометріозом.

Об'єктивно відмінності між тезіограмами координатних розподілів випадкових

значень величини флуктуацій та величини циркулярного двопронезаломлення у межах групи 1 і групи 2 ілюструють величини набору центральних статистичних моментів 1–4-го порядків, які наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

**Центральні статистичні моменти 1–4-го порядків, які характеризують координатні розподіли величини флуктуацій циркулярного двопронезаломлення хіральних протеїнових комплексів дифузних гістологічних зрізів біопсії ендометрію**

Параметри	Група 1	Група 2
$SM_{1 \times} 10^{-3}$	0,18±0,011	0,34±0,018
$p_1$	p≤0,001	
$SM_{2 \times} 10^{-3}$	0,11±0,007	0,22±0,012
$p_1$	p≤0,001	
$SM_3$	1,55±0,079	1,16±0,063
$p_1$	p≤0,001	
$SM_4$	2,38±0,14	1,63±0,087
$p_1$	p≤0,001	

У результаті статистичного аналізу виявлено значне зростання флуктуацій величини циркулярного двопронезаломлення при наявності ендометріозу.

Діагностичними маркерами даного патологічного процесу є зростання статистично достовірне ( $p_{i=1,2,3,4} < 0,05$ ) величини середнього і дисперсії тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій циркулярного двопронезаломлення. Значення асиметрії та ексцесу, навпаки, зменшуються.

*Операційні характеристики діагностичної сили методу тезіограм флуктуацій циркулярного двопронезаломлення гістологічних зрізів біопсії ендометрію*

Діагностичні можливості використання статистичних маркерів, які характеризують

тезіограми флуктуацій циркулярного двопронезаломлення у детектуванні патологічних змін хіральних молекулярних комплексів зразків гістологічних зрізів біопсії ендометрію ілюструють обчислені величини операційних характеристик (табл. 4).

Для статистичних маркерів, які характеризують розподіли величини флуктуацій циркулярного двопронезаломлення встановлено:

- відмінний рівень діагностики з використанням статистичних маркерів 1-го і 2-го порядків ( $SM_1; SM_2$  – 97,9 % – 98,7 %);
- дуже хороший рівень діагностики з використанням статистичних маркерів 3-го і 4-го порядків ( $SM_3; SM_4$  – 93,4 % – 94,2 %).

Таблиця 4

**Специфічність, чутливість, точність методу статистичного аналізу мап флуктуацій величини циркулярного двопронезаломлення**

Групи «1 – 2»			
Параметри	Чутливість, Se, % N=59	Специфічність, Sp, % H=68	Точність, Ac, % N+H=127
$SM_1$	A=57	B=66	A+B=123
	99,1	98,3	98,7



Продовження табл. 4

SM <sub>2</sub>	A=57	B=66	A+B=123
	98,3	97,5	97,9
SM <sub>3</sub>	A=57	B=66	A+B=123
	95	93,4	94,2
SM <sub>4</sub>	A=57	B=66	A+B=123
	94,2	92,6	93,4

Тезіограми координатних розподілів величини флуктуацій лінійного дихроїзму гістологічних зрізів біопсії ендометрію

На серії фрагментів рис. 3 приведено аналітично відтворені мапи тезіограм координатних розподілів величини флуктуацій та 3D флуктуацій лінійного дихроїзму фібрилярних протеїнових сіток зразків гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів з контрольної групи 1 (фрагменти (1), (2)) та дослідної групи (фрагменти (3), (4)).

Аналіз одержаних експериментальних результатів виявив:

- наявність флуктуацій параметрів оптично-анізотропного поглинання – коор-

динатну неоднорідність топографічної структури тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій лінійного дихроїзму оптично анізотропних протеїнових фібрилярних мереж дифузних гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів усіх груп (рис. 3, фрагменти (1), (3));

- зростання величини флуктуацій лінійного дихроїзму просторово структурованих фібрилярних сіток зразків гістологічних зрізів пацієнтів із ендометріозом, а також діапазону їх розкиду (рис. 3, фрагменти (2), (4)).

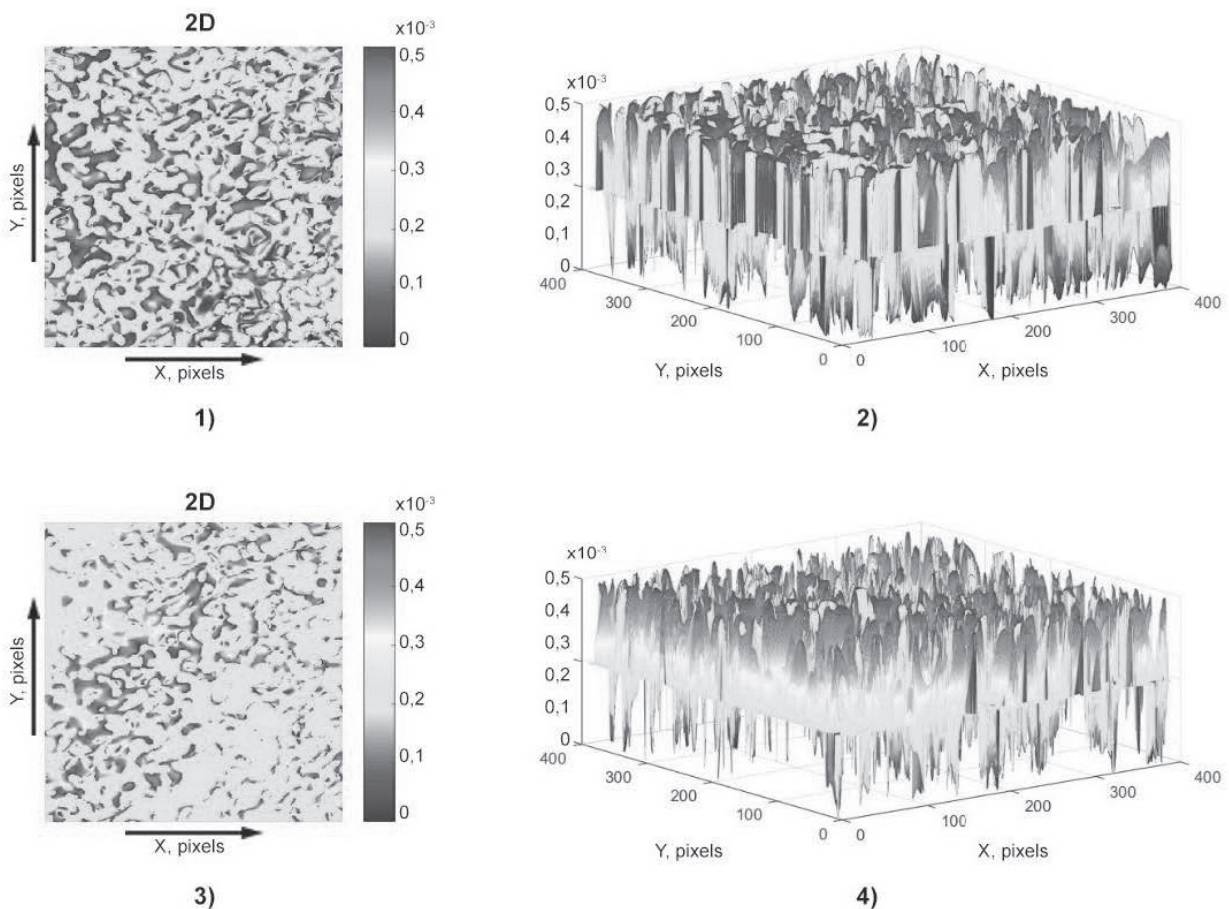


Рис. 3. Тезіограми координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій ((1), (3)) і 3D ((2), (4)) розподіли флуктуацій лінійного дихроїзму фібрилярних сіток гістологічних зрізів біопсії ендометрію пацієнтів із групи 1 ((1), (2)) і групи 2 ((3), (4)).

Статистичні відмінності між алгоритмічно відтвореними тезіограмами координатних розподілів величини флуктуацій лінійного

дихроїзму ілюструють обчислені у межах групи 1 і групи 2 значення ( $SM_{i=1-4}$ ) та їх середні похибки ( $\pm\Omega$ ) (табл. 5).

Таблиця 5

**Центральні статистичні моменти 1–4-го порядків, які характеризують координатні розподіли величини флуктуацій лінійного дихроїзму дифузних гістологічних зрізів біопсії ендометрію**

Параметри	Група 1	Група 2
$SM_{1x} \cdot 10^{-3}$	0,22±0,011	0,36±0,018
$p_1$	p≤0,001	
$SM_{2x} \cdot 10^{-3}$	0,14±0,008	0,23±0,012
$p_1$	p≤0,001	
$SM_3$	1,27±0,065	0,86±0,047
$p_1$	p≤0,001	
$SM_4$	2,08±0,11	1,43±0,078
$p_1$	p≤0,001	

У результаті статистичного аналізу експериментальних даних дифузної Мюллер-матричної інтроскопії полікристалічної структури гістологічних зрізів біопсії ендометрію виявлено, що діагностичними маркерами патологічного процесу формування ендометріозу, як і у випадку статистичного аналізу алгоритмічно відтворених тезіограм флуктуацій величини лінійного двопроектного незаломлення, є статистично достовірне ( $p_{i=1;2;3;4} < 0,001$ ) зростання величини середнього і дисперсії. Значення статистичних моментів вищих порядків, які характеризують асиметрію та ексцес координатних розподілів таких флуктуаційних тезіограм, навпаки, зменшуються в рамках статистично достовірної різниці для випадків умовної норми

(контрольна група 1) і ендометріозу (дослідна група 2).

*Операційні характеристики діагностичної сили методу статистичного аналізу тезіограм флуктуацій лінійного дихроїзму гістологічних зрізів біопсії ендометрію*

Параметри операційних характеристик, які визначають клінічну ефективність диференційної діагностики ендометріозу шляхом використання набору експериментально визначених статистичних маркерів тезіограм координатних розподілів випадкових значень величини флуктуацій лінійного дихроїзму фібрилярних протеїнових мереж зразків гістологічних зрізів біопсії ендометрію, ілюструють чутливість, специфічність та збалансовану точність, величини яких наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

**Специфічність, чутливість, точність статистичного аналізу тезіограм флуктуацій лінійного дихроїзму**

Групи «1-2»			
Параметри	Чутливість, Se, % N=59	Специфічність, Sp, % H=68	Точність, Ac, % N+H=127
$SM_1$	A=56	B=64	A+B=120
	94,9	94,1	94,5
$SM_2$	A=56	B=63	A+B=119
	94,9	92,6	91,3
$SM_3$	A=57	B=66	A+B=123
	96,6	97,1	96,9



Продовження табл. 6

SM <sub>4</sub>	A=58	B=66	A+B=124
	98,3	97,1	97,6

Установлено:

- дуже хороша точність диференціальної діагностики з використанням статистичних маркерів 1-го і 2-го порядків ( $SM_1$ ;  $SM_2$  – 91,3 % – 94,5 %);
- відмінна точність диференціальної діагностики з використанням статистичних маркерів 3-го і 4-го порядків ( $SM_3$ ;  $SM_4$  – 96,9 % – 97,6 %).

**Висновки**

Проведений комплекс досліджень із використанням поляризаційно-фазової Мюллер-матричної інтроскопії 2D і 3D розподілів лінійного і циркулярного двопронезаломлення і дихроїзму оптично анізотропної складової гістологічних зрізів біопсії ендометрію виявив високу ефективність диференційної діагностики ендометріозу.

**REFERENCES**

1. Trifonyuk L, Sdobnov A, Baranowski W, Ushenko V, Olar O, Dubolazov A, et al. Differential Mueller matrix imaging of partially depolarizing optically anisotropic biological tissues. *Lasers Med Sci*. 2020;35(4):877-91. doi: 10.1007/s10103-019-02878-2
2. Ushenko VA, Sdobnov AY, Mishalov WD, Dubolazov AV, Olar OV, Bachinskyi VT, et al. Biomedical applications of Jones-matrix tomography to polycrystalline films of biological fluids. *Journal of Innovative Optical Health Sciences* [Internet]. 2019[cited 2024 Aug 03];12(6):1950017. Available from: <https://www.worldscientific.com/doi/epdf/10.1142/S1793545819500172> doi: 10.1142/S1793545819500172
3. Borovkova M, Trifonyuk L, Ushenko V, Dubolazov O, Vanchulyak O, Bodnar G, et al. Mueller-matrix-based polarization imaging and quantitative assessment of optically anisotropic polycrystalline networks. *PLoS One* [Internet]. 2019[cited 2024 Jul 03];14(5):e0214494. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522018/pdf/pone.0214494.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0214494
4. Ushenko A, Sdobnov A, Dubolazov A, Grytsiuk M, Ushenko Y, Bykov A, et al. Stokes-Correlometry Analysis of Biological Tissues with Polycrystalline Structure. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 2019;25(1):8438957. doi: 10.1109/JSTQE.2018.2865443
5. Le Gratiet A, Lanzano L, Bendandi A, Marongiu R, Bianchini P, Sheppard C, et al. Phasor approach of Mueller matrix optical scanning microscopy for biological tissue imaging. *Biophysical Journal*. 2021;120(15):3112-25. doi: 10.1016/j.bpj.2021.06.008
6. Sdobnov A, Ushenko VA, Trifonyuk L, Bakun O, Garazdyuk M, Soltys IV, et al. Mueller-matrix imaging polarimetry elevated by wavelet decomposition and polarization-singular processing for analysis of specific cancerous tissue pathology. *J Biomed Opt* [Internet]. 2023[cited 2024 Jun 21];28(10):102903. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10329407/pdf/JBO-028-102903.pdf> doi: 10.1117/1.jbo.28.10.102903
7. Sarkisova Yu, Bachinskyi VT, Garazdyuk M, Vanchulyak OY, Litvinenko OY, Ushenko OG, et al. Differential muller-matrix microscopy of protein fractions of vitreous preparations in diagnostics of the pressure of death. *IFMBE Proceedings*. 2020;77:503-6. doi: 10.1007/978-3-030-31866-6\_90
8. Trifonyuk L, Soltys I V, Ushenko AG, Ushenko YuA, Dubolazov AV, Zheng J. Methods and Systems of Polarization Mueller-Matrix Microscopy of Biological Samples. In: Şeker UÖŞ, Kehribar ES. *Optical Anisotropy of Biological Polycrystalline Networks*. Springer Nature Singapore; 2023, p. 13-24. doi: 10.1007/978-981-99-1087-8\_2
9. Savka I, Tomka Y, Soltys I, Dubolazov A, Olar O, Kovalchuk M, et al. Mueller-matrix differentiation of necrotic changes in polycrystalline structure of partially depolarizing layers of biological tissues. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11718:117181E. doi: 10.1117/12.2571205
10. Dubolazov A, Ushenko V, Litvinenko O, Bachinskyi V, Petrushak A, Karachevtsev A, et al. Polarization-interference mapping of the distributions of the parameters of the Stokes vector of the object field of a biological optically anisotropic layer. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11369:113691N. doi: 10.1117/12.2553953



11. Ushenko OG, Syvokorovskaya N, Bachinskiy V, Vanchulyak O, Dubolazov AV, Ushenko YO, et al. Laser autofluorescent microscopy of histological sections of parenchymatous biological tissues of the dead. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11369:113691V. doi: 10.1117/12.2553973
12. Ushenko AG, Dubolazov AV, Ushenko YA, Tomka YY, Karachevtsev AO, Sidor MI, et al. Differential diagnosis of the limitation of the formation of hemorrhages of traumatic origin, cerebral infarction, ischemic and hemorrhagic genesis by polarization-phase tomography. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11369:113691Q. doi: 10.1117/12.2553989
13. Sivokorovskaya N, Bachinsky V, Vanchulyak O, Ushenko A, Dubolazov A, Ushenko Yu, et al. Polarization-phase diagnostics of volume of blood loss. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11510:115102T. doi: 10.1117/12.2568474
14. Ivashkevich Ya, Vanchulyak O, Bachinsky V, Ushenko O, Gorsky M, Ushenko V, et al. Multichannel polarization sensing of polycrystalline blood films in the diagnosis of the causes of poisoning. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11510:115102R. doi: 10.1117/12.2568445
15. Ushenko AG, Dubolazov AV, Litvinenko OYu, Bachinskiy VT, Bin L, Bin G, et al. 3D polarization correlative of object fields of networks of biological crystals. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11369:113691M. doi: 10.1117/12.2553942
16. Ivashkevich Ya, Wanchulyak O, Bachinskiy V, Tomka Yu, Soltys I, Dubolazov O, et al. Phase reconstruction of the polycrystalline structure of internal organs tissues in the differentiation of alcohol and carbon monoxide poisoning. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. 2020;11718:117181D. doi: 10.1117/12.2571204
17. Pei FL, Jia JJ, Lin SH, Chen XX, Wu LZ, Lin ZX, et al. Construction and evaluation of endometriosis diagnostic prediction model and immune infiltration based on efferocytosis-related genes. *Front Mol Biosci*. 2024;10:1298457. doi: 10.3389/fmolb.2023.1298457

Отримано 06.11.2024 р.



УДК 616.915-053.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).42-48](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).42-48)

## У ЧОМУ НЕБЕЗПЕКА КОРУ ДЛЯ ДИТИНИ?

**Банадига Н. В.<sup>1</sup>, Рогальський І. О.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

<sup>2</sup>Головне управління Держпродспоживслужби в Тернопільській області, м. Тернопіль

**Резюме.** Вступ. Добра обізнаність практичних лікарів із коревою інфекцією, її можливими ускладненнями в гострому періоді не зменшує важливість та небезпеку даної інфекції. Однак є і віддаленні ускладнення, які спочатку знижують якість життя, а надалі можуть призвести до смерті дитини. Зокрема, ускладнення з боку центральної нервової системи, серед яких підгострий склерозуючий паненцефаліт (ПСПЕ), який здебільшого виникає у дітей та підлітків, має прогресуючий перебіг, завершується летально.

**Мета дослідження.** Підвищити обізнаність лікарів із питання пізніх ускладнень після перенесеного кору, зокрема діагностики підгострого склерозуючого паненцефаліту.

**Матеріали та методи.** Проведений аналіз результатів досліджень випадків ПСПЕ, розміщених у базі даних UpToDate. Оцінені клінічні, лабораторні (дослідження крові, сечі, ліквору) та інструментальні (магнітно-ядерна резонансна томографія (МРТ)) маркери ПСПЕ. Проведені імуно-ферментний аналіз (ІФА) та полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) із біологічними рідинами пацієнта з метою тестування на окремі інфекційні збудники (герпес-вірус (ГВЛ), цитомегаловірус (ЦМВ), Епштейн-Барр (ЕБВ), туберкульоз, вірус кору).

**Результати досліджень.** Представлений випадок захворювання дівчинки віком 5 років 5 місяців, яка у віці 4,5 місяця перехворіла на кір, із приводу чого знаходилась на стаціонарному лікуванні. Вакцинальний анамнез без особливостей, першу дозу вакцини від кору отримала у віці 1 року. Погіршення стану дитини було обумовлено появою міоклоній, надалі – резистентними до медикаментів судомами, погіршенням мовлення. Проведений комплекс лабораторних та інструментальних досліджень виявив зміни з боку центральної нервової системи (за даними МРТ: кістозне розширення лівого парагіпокампулярного простору, поодинокі дрібні вогнища гліому в лобних та лівій тім'яній частках, невиражені атрофічні зміни паренхіми мозку; ЕЕГ: епілептиформна активність реєструється у вигляді періодичних спалахів генералізованих гострих хвиль. Ознаки дисфункції серединних структур головного мозку). Зважаючи на дані анамнезу, були визначені специфічні антитіла IgG до кору в лікворі, які були багаторазово підвищеними. Клінічна картина та результати додаткових методів дослідження обґрунтували діагноз: лейкоенцефаліт (підгострий склерозуючий паненцефаліт Ван-Богарта), симптоматична епілепсія за типом абсансів, кістозне розширення лівого парагіпокампулярного простору, дизартрія.

**Висновки.** В умовах несприятливого епідеміологічного оточення (військовий стан, низький рівень охоплення вакцинацією дитячого населення, міграція українців тощо), а також пам'ятаючи про останню епідемію кору в Європі, в полі підвищеної уваги мають бути діти, що перехворіли на кір та мають обтяжливі обставини, що можуть вирізняти вразливість тканин головного мозку до дії вірусу та його тривалої персистенції. Серед таких: недоношені діти; діти, котрі захворіли на кір у віці перших 15–18 місяців життя; не вакциновані; з проблемами ураження центральної нервової системи; із затримкою нервово-психічного розвитку. Практичні лікарі з метою профілактики такого грізного ускладнення мають активізувати просвітницьку та профілактичну роботу, щоб забезпечити належний рівень колективного імунітету.

**Ключові слова:** діти, кір, підгострий склерозуючий паненцефаліт Ван-Богарта, діагностика.

### What is the danger of measles for a child?

*Banadyha N.V., Rohalskyi I.O.*

**Abstract. Introduction.** The good knowledge of practicing doctors about measles infection and its possible complications in the acute period does not reduce the importance and danger of this infection. However, there are remote complications that first reduce the quality of life, and in the future can lead to the death of the child. In particular, complications from the central nervous system, including subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), which mostly occurs in children and adolescents, has a progressive course and ends fatally.

**Aim.** To increase the awareness of doctors on the issue of late complications after measles, in particular, the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis.



*Materials and methods.* The analysis of the results of studies of SSPE cases, placed in the UpToDaTe database, was carried out. Clinical, laboratory (blood, urine, cerebrospinal fluid) and instrumental (magnetic resonance imaging (MRI)) markers of SSPE were evaluated. Enzyme immunoassay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) were carried out with the patient's biological fluids in order to test for individual infectious agents (herpes virus (HSV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), tuberculosis, virus measles).

*Research results.* The case of a girl aged 5 years and 5 months is presented, who contracted measles at the age of 4.5 months, for which she was hospitalized. Vaccination anamnesis without special features, the first dose of measles vaccine was received at the age of 1 year. The deterioration of the child's condition was due to the appearance of myoclonus, later - drug-resistant seizures, speech problems. A set of laboratory and instrumental studies revealed changes on the part of the central nervous system (according to MRI data: cystic expansion of the left parahippocampal space, isolated small foci of glioma in the frontal and left parietal lobes, unexpressed atrophic changes in the brain parenchyma; EEG: epileptiform activity is registered in the form periodic outbreaks of generalized acute waves. Signs of dysfunction of the middle structures of the brain). Taking into account the anamnesis, specific IgG antibodies to measles were determined in the cerebrospinal fluid, which were repeatedly elevated. The clinical picture and the results of additional research methods substantiated the diagnosis: Leukoencephalitis (subacute sclerosing panencephalitis of Van-Bogart), symptomatic absence epilepsy, cystic enlargement of the left parahippocampal space, dysarthria.

*Conclusions.* In the conditions of an unfavorable epidemiological environment (martial law, low level of vaccination coverage of the child population, migration of Ukrainians, etc.), as well as keeping in mind the latest measles epidemic in Europe, children who have contracted measles and have aggravating circumstances should be in the field of increased attention, which can distinguish the vulnerability of brain tissues to the action of the virus and its long-term persistence. Among these: premature children; children who fell ill with measles in the first 15-18 months of life; not vaccinated; with problems affecting the central nervous system; with delayed neuropsychological development. Practitioners, in order to prevent such a formidable complication, should intensify educational and preventive work to ensure the proper level of collective immunity.

**Key words:** children, measles, Van-Bogart's subacute sclerosing panencephalitis, diagnosis.

## Вступ

Інфекційні хвороби набули особливого значення останні п'ять років, коли людство потерпало від COVID-19, а останні три роки Україна живе в умовах військового стану. Звичайно, що актуальність інфекційної патології була завжди в силу її поширеності, особливо грип та гострі респіраторні вірусні інфекції, ймовірності ускладнень, віддалених наслідків [1]. Саме тому була започаткована вакцинація від багатьох (десять обов'язкових) інфекційних захворювань, серед яких – кір [2].

Це захворювання викликає особливу стривоженість за обставин військового стану, коли значна кількість дітей є тимчасово переміщеними, евакуйованими, позбавленими належної медичної допомоги, тощо. Все вище наведене визначає неналежний захист від «контрольованих» інфекцій, в тому числі – кору. Попри те, що за таких умов зростає ймовірність поширення випадків захворювання, а з цим – і ускладнень.

Серед частих ускладнень кору у дітей є – отити, пневмонії, діарея (у 1 з 10 хворих), енцефаліт. Загально відомо, що з 1000 людей, які захворіли на кір: помирає – 1 людина, у 1 – виникає енцефаліт, а в 50 – виникають тяжкі ускладнення, що погіршують якість життя в цілому. Відомо, що тяжкий ускладнений перебіг кору може бути у дитини будь-якого

віку. Однак слід пам'ятати, що насамперед до групи ризику ускладнень кору належать: невакциновані діти; молодші 5 років; особи з ослабленим імунітетом (ВІЛ-інфекція, гемобластози, онкопатологія), вагітні [2]. Слід зазначити, що з цими ускладненнями добре обізнані практичні лікарі та широко проводять просвітницьку роботу серед населення. Однак, є і віддалені ускладнення, які спершу знижують якість життя, а надалі можуть призвести до смерті дитини. Зокрема, ускладнення з боку центральної нервової системи (ЦНС), серед яких підгострий склерозуючий паненцефаліт (ПСПЕ), який здебільшого виникає у дітей та підлітків, має прогресуючий перебіг, завершується летально. Останній спалах кору, який охопив населення України у 2017 – 2019 роках, змушує підвищити пильність стосовно імовірних віддалених наслідків. Важливість поінформованості практичних лікарів первинної ланки охорони здоров'я з цього приводу є надзвичайною, оскільки пізні ускладнення кору зумовлюють ранню інвалідизацію та смерть пацієнта.

## Мета дослідження

Підвищити обізнаність лікарів з питання пізніх ускладнень після перенесеного кору, зокрема діагностики підгострого склерозуючого пан енцефаліту.



### Матеріали та методи

Проведений аналіз результатів досліджень випадків ПСПЕ, розміщених у базі даних UpToDate. Оцінені клінічні, лабораторні (дослідження крові, сечі, ліквору) та інструментальні (магнітно-ядерна резонансна томографія (МРТ)) маркери ПСПЕ. Проведені імуно-ферментний аналіз (ІФА) та полімерно-ланцюгова реакція (ПЛР) з біологічними рідинами пацієнта з метою тестування на окремі інфекційні збудники (герпес-вірус (ГВЛ), цитомегаловірус (ЦМВ), Епштейн-Барр (ЕБВ), туберкульоз, вірус кору).

### Результати досліджень

У клінічній практиці чи не найбільшу загрозу викликають ускладнення з боку ЦНС, серед яких: енцефаліт, гострий розповсюджений енцефаломієліт (ГРЕМ), ПСПЕ (або енцефаліт Ван-Богарта). Ці ускладнення виникають з різною частотою (табл. 1), що визначається перед усім ефективністю охоплення населення вакцинацією, в періоди зниження

рівня колективного імунітету ризику ускладнень суттєво зростають. Доказом чого є дані Центру контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США щодо кількості випадків ПСПЕ у період 1989 і 1991 років (зростання захворюваності на кір у США) ризик складав 200 на 100 000 випадків кору; а в 1998 – 2015 роки ризику зростали до 1:1367 [3]. Більш нові дані віднайти не вдалося, оскільки у 2000 році кір у США був ліквідований.

ПСПЕ в сучасній клінічній медицині розглядають, як прогресуюче дегенеративне захворювання ЦНС, яке виникає переважно через 7–10 років після природного зараження вірусом кору [4]. Залежність частоти ПСПЕ від активності вакцинальної компанії відзначають і дослідники Великої Британії [5]. Зокрема, ризик ПСПЕ протягом 1960 – 1974 роки становив 8,5 на 1 млн випадків кору; у період 1970 – 1980 років знизився до 0.06 випадків на 1 млн, що очевидно доводить ефективність запровадження вакцинації.

Таблиця 1

**Частота та перебіг ускладнень з боку центральної нервової системи у дітей після перенесеного кору**

Нозологія	Частота випадків	Час виникнення	Наслідки
Енцефаліт	1 на 1000 випадків кору	5-ий день (від 1 до 14 випадків) після появи висипу	15% – летальні, у 25% – порушення нервового розвитку
ГРЕМ	1 на 1000 випадків кору	Період одужання (протягом 2 тижнів після екзантеми)	У 10–20% летальні
ПСПЕ	У віці до 12місяців: 1640 на 1000000 випадків кору. У віці до 5 років: 730 на 1000000 випадків кору	Через 7–10 років після перенесеного кору	100% летальність через 1–3 роки з моменту встановлення діагнозу

Звертає на себе увагу і те, що у віковому аспекті – це пацієнти від 4 до 20 років, окрім того переважно хворіють хлопчики. Особливо загрозливими є випадки, коли на кір хворіють у перші 15–18 місяців життя, зрозумілим є те, що чим молодший вік дитини, тим вищі шанси виникнення ПСПЕ. Логічним постає питання: чи може бути ПСПЕ у вакцинованої дитини? На жаль, так, але імовірність його у 20 разів нижча, ніж у невакцинованих дітей. Окрім того, сучасне розуміння патогенезу захворювання ПСПЕ полягає у визнанні провідної ролі вірусу кору, який після перенесеної гострої хвороби, продовжує персистувати та розмножуватися в клітинах головного мозку [3,4,6]. Реплікація вірусу активує аутоімунні

ураження головного мозку, із руйнуванням нейронів. Морфологічно зміни відповідають енцефаліту з присутніми гліозними вузликками, демієлінізацією підкоркових структур (лейкоенцефаліт). Найчастіше зміни вражають сіру та білу речовину півкуль головного мозку, стовбур та мозочок.

Діагностика ПСПЕ суттєво ускладнена, оскільки хворобі притаманний тривалий інкубаційний період (від 3 до 15 років або й довше), поява неврологічної симптоматики, яка мало специфічна (рухові розлади, вегетативні порушення, зміна м'язового тону), і тому в дебюті виставляються різні, дотичні діагнози. З моменту появи нападів судом, надалі порушення розумової діяльності, при ретельно



зібраному анамнезі (перенесений кір) верифікація діагнозу покращується.

Ідентифікація діагнозу ПСПЕ потребує встановлення етіології (вірус кору) та змін у структурі тканин головного мозку (вогнищеві зміни), що співвідносяться з наявною патологічною неврологічною симптоматикою. Визначення рівнів IgG та IgM до кору проводять у крові та лікворі (саме в останньому є патогномонічними, при цьому вони перевищують значення норми у десятки разів).

ПСПЕ має окремі стадії перебігу, що мало б застерегти лікаря про наявну проблему [6]. Зокрема, виділяють I стадію тривалістю 2–3 місяці, коли спостерігають емоційну лабільність, підвищену дратівливість, порушення сну, зміна поведінки (втечі, психопатичні реакції). Надалі виникають розлади мови (афазія, дизартрія), порушення координації рухів, знижується пам'ять, рівень інтелекту.

У II стадії ПСПЕ з'являються та прогресують гіперкінези (посмикування тулуба, голови, кінцівок), міоклонії. Надалі виникають гіпералізовані епілептичні напади, пірамідна симптоматика. На користь ПСПЕ свідчать симптоми диплопії, гіперкінези, спастичні паралічі, порушення зору, дитина перестає впізнавати предмети.

Через 6–8 місяців від початку захворювання (III стадія) виникають тяжкі порушення дихання, ковтання, гіпертермія, мимовільний сміх, плач, крик.

У IV стадії з'являється опістотонус, згинальні контрактури, децеребраційна ригідність. Через 6–12 місяців виникає сліпота; згодом пацієнт впадає в кому, прогресують трофічні розлади, завершується все летальним наслідком, приблизно через 2 роки з моменту маніфестації захворювання.

Дане захворювання не має етіопатогенетичного лікування, тому пацієнти отримують лише симптоматичну та підтримуючу терапію. Для ілюстрації пропонуємо наступний клінічний випадок. Дівчинка віком 5 років і 5 місяців була доставлена батьками в обласну дитячу лікарню зі скаргами на короткочасну втрату свідомості, киваючі рухи головою.

З анамнезу хвороби відомо, що захворіла тиждень тому, коли дитина впала, втратила свідомість, надалі стала млявою, наступні три дні спостерігалось тремтіння повік. Усе це

спричинило необхідність госпіталізувати дівчинку в неврологічне відділення.

З анамнезу життя відомо: дитина від I-ої вагітності, що супроводжувалася двома загрозами викидню, народилась у терміні 35–36 тижнів гестації, маса тіла – 3500 г, у фізичному та психомоторному розвитку дитина не відставала.

Алергологічний, генетичний анамнези не обтяжені. Відомо, що у віці 4,5 місяця перехворіла на кір, з приводу чого знаходилася на стаціонарному лікуванні. Вакцинальний анамнез без особливостей, першу дозу вакцини отримала у віці 1 року.

На момент поступлення стан дитини розцінений як середньої важкості. Дитина в свідомості, тілобудова пропорційна, задовільного живлення. У неврологічному статусі: активні рухи в кінцівках у повному обсязі, тонус м'язів збережений, сухожильні рефлекс викликаються рівномірно з обох сторін. Хо́да не порушена. Черевні рефлекс викликаються, патологічних стопних симптомів немає; менінгеальні знаки від'ємні, короткочасні судоми. Обличчя симетричне, очні щілини симетричні, зіниці реагують на світло, ністагм відсутній. З боку внутрішніх органів змін не було. Загально-клінічні дослідження крові та сечі; біохімічний аналіз крові – без патологічних даних (табл. 2). Проведено ЕКГ: ритм синусовий, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 107–130 за 1 хвилину; без патологічних симптомів.

Проведена електроенцефалограма (ЕЕГ) при поступленні – середньо амплітудна ЕЕГ. Альфа – ритм не модульований. Зона відмінності не прослідковується. При проведенні гіпервентеляційної проби – ЕЕГ не змінилася. Стимуляційні проби – реакція засвоєння ритму задовільна. Епілептиформна активність на час проведення запису не зареєстрована.

Ехо-кардіографія: мітральний клапан без патології, трикуспідальний клапан – фізіологічна регургітація, клапан легеневої артерії – без патології, камери серця не розширені, стінки не потовщені. Листки перикарду: сепарація на верхівці 8 мм. Фракція викиду – 70%, КДО – 30 мм рт. ст., КСО – 9 мм рт. ст.

Рентгенограма органів грудної клітки – без патологій. Ультразвукова діагностика внутрішніх органів патологій не виявила.



Таблиця 2

### Результати загального та біохімічного аналізів крові хворої в динаміці

<b>Загальний аналіз крові: - при поступленні</b>	гемоглобін 112 г /л, еритроцити – $4,19 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $5,9 \times 10^9$ /л, тромбоцити – $236 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 1%, паличкоядерні – 5%, сегментоядерні – 43%, лімфоцити – 40%, моноцити – 1%, ШОЕ – 4 мм/год.
<b>- на 24-у добу перебування</b>	гемоглобін 107 г /л, еритроцити – $3,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – $193 \times 10^9$ /л, лейкоцити $9,5 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 0%, паличкоядерні – 10%, сегментоядерні – 43%, лімфоцити – 36%, моноцити – 11%, ШОЕ – 6 мм/год.
<b>- на 31-у добу перебування</b>	гемоглобін – 98 г /л, еритроцити – $3,35 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – $203 \times 10^9$ /л, лейкоцити $16,6 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 0%, паличкоядерні – 10%, сегментоядерні – 51%, лімфоцити – 36%, моноцити – 2%, ШОЕ – 16мм/год.
<b>Біохімічний аналіз крові: - при поступленні</b>	загальний білок 68,6 г /л, сечовина 4,8 ммоль/л, креатинін – 59 ммоль/л, білірубін загальний – 14,86 ммоль/л, прямої білірубін – 2,24 ммоль/л, непрямої – 12,6 ммоль/л, аланіламінотрансфераза – 21МО, аспаратамінотрансфераза – 35 МО, глюкоза – 4,0 ммоль/л, калій – 4,11 ммоль/л, натрій – 138,5 ммоль/л, хлориди – 109,1 ммоль/л.
<b>- на 14-у добу перебування</b>	загальний білок – 63,5 г /л, сечовина 3,0 ммоль/л, креатинін 41 ммоль/л, білірубін загальний – 11,97 ммоль/л, прямої – 2,01 ммоль/л, непрямої – 9 ммоль/л, АлАт – 21 МО, АсАт – 45МО, глюкоза – 5,3 ммоль/л, калій – 3,38 ммоль/л, натрій – 139 ммоль/л, хлориди – 103,2 ммоль/л, кальцій – 2,38 ммоль/л.
<b>- на 29-у добу перебування</b>	загальний білок – 53,8 г /л, сечовина – 4,4 ммоль/л, креатинін – 38,5 ммоль/л, білірубін загальний – 14,00 ммоль/л, прямої – 2,35 ммоль/л, непрямої – 11,65 ммоль/л, АлАт – 32МО, АсАт – 26 МО, глюкоза – 5,0 ммоль/л, калій – 3,48 ммоль/л, натрій – 142,6 ммоль/л, хлориди – 105,0 ммоль/л, кальцій – 1,90 ммоль/л.

Зважаючи на присутність патологічної неврологічної симптоматики, зокрема судом, на 6-у добу перебування в стаціонарі повторно проведена ЕЕГ: епілептиформна активність реєструється у вигляді періодичних спалахів генералізованих гострих хвиль. Ознаки дисфункції серединних структур головного мозку. Реєструються рухові артефакти. Зареє-

стрована ЕЕГ із графоелементами епілептичного кола. Часті епілептичні напади, міоклонічні напади, тяжкість загального стану мотивували проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку (7-а доба спостереження) (табл. 3), на якій не було встановлено вогнищевих змін.

Таблиця 3

### Результати МРТ головного мозку дитини за час спостереження

Доба спостереження	Результати
7-а	Кістозне розширення лівого парагіпокампального простору. Патологічних структурних змін не виявлено.
49-а	Поява ділянки зміненого сигналу запального постішемічного характеру без ознак активності, поодинокі дрібні вогнища гліому в лобних та лівій тім'яній частках, невиражені атрофічні зміни паренхіми мозку.



Наступні 10 днів стан дитини погіршувався, наростала кількість судом. З діагностичною метою була проведена люмбальна пункція

(табл. 4), яка не виявила запальних змін на 17-у добу спостереження. Між нападами судом дитина реагувала на мову, самостійно їла.

Таблиця 4

**Результати дослідження ліквору дитини в динаміці спостереження**

Доба спостереження	Колір	Білок г/л	Реакція Панді	Клітини		Глюкоза, ммоль/л	Хлориди, ммоль/л
				Кількість, абс.	Склад		
17-а	Безбарвний	0,18	Негативна	3	Лімфоцити 100%	3,2	113,7
48-а	Безбарвний	0,164	Негативна	2	Лімфоцити	4,75	126,0
61-а	Безбарвний	0,091	Негативна	8	Лімфоцити, моноцити	3,6	117,1

Оглянута окулістом: оптичні середовища прозорі, очне дно – диски зорового нерва бліді, межі чіткі, згладжена есквамація, ангіопатія сітківки, крововиливів не виявлено. Отримані результати полімеразно-ланцюго-

вої реакції (ПЛР) крові та ліквору на поширені інфекційні збудники (табл. 5) – негативні. Визначали позитивні антитіла до кору в крові. Бактеріологічний посів біологічних рідин (кров та ліквор) – від’ємний.

Таблиця 5

**Результати дослідження (ПЛР, ІФА) крові, ліквору дитини**

Біологічна рідина/ доба спостереження	ПЛР			ІФА			
	ЕБВ	ЦМВ	ГВЛ-6	ЕБВ	ГВЛ-6	ЦМВ	Кіп
<b>Кров:</b> - 4 доба	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	-	-	-	Ig G – 8,8 МО/мл Ig M – 5,3 МО/мл
- 44 доба	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	IgM до капсидного антигену позитивний	IgG – 2,68 МО/мл	IgG – позитивний	-
<b>Ліквор:</b> - 4 доба	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	-	-	-	-
- 44 доба	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	-	-	-	-
- 48 доба	-	-	-	-	позитивні IgG – 2,68 МО/мл	-	Ig G – 759,2 МО/мл Ig M – 0,09 МО/мл

\*Примітка: « - » - дослідження не проводилося.

Дівчинка отримувала протисудомну терапію у складі депакіну та клоназепаму, однак напади судом наростали за частотою. Фіксується відсутність позитивної динаміки. Ефекту від проведеної терапії не було, погіршилося самопочуття (дівчинка не говорить, не ходить, не сидить), обґрунтувало необхідність дообстеження та уточнення етіології лейкоенцефаліту з епілептичним статусом міоклоній в умовах Національної дитячої спеціалізованої

лікарні «Охматдит». На момент поступлення – стан тяжкий. Свідомість збережена, самостійно не сидить, не ходить, не розмовляє. На огляд реагує плачем, сонлива. Сухожильні рефлекси симетричні, м'язів тонус дистонічний. Фоную м'яке піднебіння; черевні рефлекси симетричні; проби на координацію рухів не виконує. Рефлекси Бабінського, Россалімо – визначаються з обох сторін. Менінгеальні знаки відсутні. З боку внутрішніх органів патології



не встановлено. ЧСС – 83 за 1 хвилину, частота дихань – 27 за 1 хвилину, температура тіла – 36,8°C. Проведене повне клініко-лабораторне обстеження, а також МРТ головного мозку станом на 49-у добу з моменту захворювання (табл. 3). Дитину оглядали: нейрохірург (енцефаліт), окуліст (патологій не виявлено), логопед (дизартрія), психолог (інертність психічних процесів). Повторно проведено розширене дослідження поширених інфекційних збудників у т.ч. – вірус кору (табл. 5) в лікворі, де рівень Ig G був високим.

Зважаючи на негативну динаміку в неврологічному статусі, виявлені зміни на МРТ головного мозку, багаторазово збільшені титри антитіл до кору в лікворі, дитині виставлений діагноз: лейкоенцефаліт (підгострий склерозуючий паненцефаліт Ван-Богарта, симптоматична епілепсія за типом абсансів, кістозне розширення лівого парагіпокампального простору, дизартрія. Дитині призначена симптоматична терапія та транспортована в обласну дитячу лікарню за місцем проживання для створення належних умов догляду. У подальшому у хворої розвинувся центральний тетрапарез внаслідок перенесеного лейкоенцефаліту з формуванням лейкомаляції, внутрішньої субкомпенсованої гідроцефалії, порушенням зору на фоні атрофії дисків зорових нервів, функції тазових органів за центральним типом, стійким вираженням порушенням функції самообслуговування.

Даний випадок демонструє наскільки непередбачуваним може бути перебіг кору та його віддалені наслідки. Аналізуючи згадану ситуацію, виникало питання: що спричинило такий несприятливий перебіг? Звичайно негативну роль відіграв обтяжений антенатальний анамнез: дитина від вагітності, що перебі-

гала із двома загрозами викидню, народилася передчасно в терміні 35–36 тижнів. За таких умов центральна нервова система зазнала гіпоксично-ішемічного ураження, а тому вірус кору мав можливість тривало персистувати в тканинах мозку, тим паче дівчинка захворіла на кір у віці 4,5 місяця, що дає підстави припустити про неадекватну імунологічну відповідь організму на вторгнення вірусу. Важливим було і те, що перші симптоми грізного захворювання з'явилися набагато раніше, ніж мама звернулася у лікарню. Згідно з записами у історії розвитку дитини, мама зверталася за консультацією до невролога (за 6 місяців до появи міоклоній), де зафіксовано заключення: порушення мовлення. У даному випадку лікар недооцінив складність ситуації та не провів діагностичний алгоритм. Це були перші, хоч і неспецифічні симптоми захворювання.

### Висновки

В умовах несприятливого епідеміологічного оточення (військовий стан, низький рівень охоплення вакцинацією дитячого населення, міграція українців тощо), а також пам'ятаючи про останню епідемію кору в Європі, в полі підвищеної уваги мають бути діти, котрі перехворіли на кір та мають обтяжливі обставини, що можуть вирізняти вразливість тканин головного мозку до дії вірусу та його тривалої персистенції. Серед таких: недоношені діти; діти, які захворіли на кір у віці перших 15–18 місяців життя; не вакциновані; з проблемами ураження центральної нервової системи; із затримкою нервово-психічного розвитку. Практичні лікарі з метою профілактики такого грізного ускладнення, мають активізувати просвітницьку та профілактичну роботу, щоб забезпечити належний рівень колективного імунітету.

### REFERENCES

1. Banadyha NV. Real'na sytuatsiya z korom u ditey:naperedodni y pid chas pandemiyi COVID-19. Problemy klinichnoyi pediatriyi. 2020.Vol. 4( 50): 45-53.
2. World Health Organization. (2020). Guide for clinical case management and infection prevention and control during a measles outbreak. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/331599>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Jose Gutierrez, Richard S Issacson, Barbara S Koppel. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol. 2010 Oct;52(10):901-7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03717.x.
4. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. J Infect Dis 2005; 192:1686.
5. Campbell H, Lopez Bernal J, Bukasa A, et al. A Re-emergence of Subacute Sclerosing Panencephalitis in the United Kingdom. Pediatr Infect Dis J 2023; 42:82.
6. Kocaaga A, Cakmak Genc G, Karakas Celik S et al. Association of NOD1 and NOD2 Polymorphisms With Susceptibility to Subacute Sclerosing Panencephalitis. J Child Neurol 2023; 38:38.

УДК 616.345-002.44:616.37-002.2-008.6]-07

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).49-55](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).49-55)

# ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Варваринець А. В.**

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

**Резюме.** *Вступ.* Неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК) – це захворювання, які складають групу запальних захворювань кишечника (ЗЗК). Хоча ЗЗК вражають переважно кишечник, часто супроводжуються системними проявами та залученням інших органів, окрім шлунково-кишкового тракту.

*Мета дослідження.* Дослідити особливості діагностики зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) у хворих із НВК у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП).

*Матеріали та методи.* У наукове дослідження включено 104 хворих на НВК. Хворих на НВК розподілено на дві групи, залежно від наявності чи відсутності ХП, а саме: у I групу ввійшло 64 хворих на НВК, у яких діагностовано ХП; II групу склало 40 хворих на НВК без ознак ХП. Проведено стандартні методи обстеження, а також визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) та рівня 25-гідроксівітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові для визначення вітамінного статусу D3.

*Результати досліджень.* Серед пацієнтів I групи достовірно частіше виявлено осіб із НВК середнього ступеня активності за шкалою Мейо (51,6 % хворих –  $p < 0,05$ ), тоді як серед хворих II групи частіше визначено осіб із легкою активністю за шкалою Мейо (52,5 % обстежених –  $p < 0,01$ ). Тяжку форму НВК на 14,3 % частіше виявлено також серед осіб I групи ( $p < 0,01$ ). У хворих I групи діагностовано виражений дефіцит вітаміну D3, тоді як в обстежених II групи має місце недостатність вітаміну D3. Аналіз показника ФЕ-1 вказує на виражену ЗСН ПЗ у хворих із НВК I групи. Проте слід зазначити, що рівень ФЕ-1 у пацієнтів II групи з НВК також достовірно був нижче за такий рівень у обстежених контрольної групи і вказує на легку ЗСН ПЗ при НВК.

*Висновки.* У хворих із НВК і ХП встановлено виражений дефіцит вітаміну D3 у сироватці крові, а також порушення компонентного складу тіла, а саме – зменшення м'язового компоненту та кісткової маси тіла. Золотим стандартом для визначення ЗСН ПЗ у хворих на НВК у поєднанні з ХП є визначення рівня ФЕ-1 у даних хворих.

**Ключові слова:** хронічні запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт), хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, компонентний склад тіла, метаболічні порушення (вуглеводний обмін, ліпідний обмін), діагностика, вітамін D3.

## **Peculiarities of diagnostics of pancreatic exocrine function in patients with ulcerative colitis in combination with chronic pancreatitis**

*Varvarynec A. V.*

**Abstract.** *Introduction.* Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are diseases that make up the group of inflammatory bowel diseases (IBD). Although IBD mainly affects the intestines, it is often accompanied by systemic manifestations and involvement of organs other than the gastrointestinal tract.

*The aim of the study.* To investigate the peculiarities of diagnostics of pancreatic exocrine function in patients with UC in combination with chronic pancreatitis (CP).

*Materials and methods.* The study included 104 patients with UC. Patients with UC were divided into two groups, depending on the presence or severity of CP, namely: group I included 64 patients with UC diagnosed with CP; group II included 40 patients with UC without signs of CP. Standard examination methods were performed, as well as determination of fecal elastase-1 (FE-1) and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels in the blood serum to determine the vitamin D3 status.



*Results of the study.* Among patients in group I, patients with UC of moderate activity according to the Mayo Clinic scale were significantly more common (51.6 % of patients -  $p < 0.05$ ), while among patients in group II, patients with mild activity according to the Mayo Clinic scale were more common (52.5 % of patients -  $p < 0.01$ ). Severe UC was 14.3% more common among patients of group I ( $p < 0.01$ ). Patients of group I were diagnosed with severe vitamin D3 deficiency, while those of group II had vitamin D3 deficiency. The analysis of the FE-1 index indicates severe pancreatic malnutrition in patients with UC of group I. However, it should be noted that the level of FE-1 in patients of group II with UC was also significantly lower than that in the control group and indicates mild pancreatic exocrine disorder (PED) in UC.

*Conclusions.* Patients with UC and CP have a marked deficiency of vitamin D3 in the blood serum, as well as a violation of body composition, namely, a decrease in muscle component and bone mass. The gold standard for determining the PED in patients with UC in combination with CP is to determine the level of FE-1 in these patients.

**Key words:** chronic inflammatory bowel disease (ulcerative colitis), chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, body composition, metabolic disorders (carbohydrate metabolism, lipid metabolism), diagnostics; vitamin D3.

## Вступ

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК) – це захворювання, які складають групу запальних захворювань кишечника (ЗЗК). Встановлено, що розвиток ЗЗК є багатограним і залежить від генетичної схильності, ослабленої імунної відповіді та факторів ризику, пов'язаних із навколишнім середовищем [1].

У даний час ЗЗК є глобальним явищем через зростання захворюваності протягом останніх десятиліть. Це зростання традиційно обмежувалося західними індустріальними країнами, але в даний час у цих країнах спостерігається стабілізація захворюваності, що приводить до високих показників поширеності. З іншого боку, нові індустріальні країни, наприклад, у Східній Європі та Азії, повідомляють про різке зростання захворюваності, що свідчить про зміну епідеміології ЗЗК [2,3]. Економічний аспект ЗЗК робить цю нову картину загрозливою, оскільки історично ЗЗК з'явилися слідом за індустріалізацією, що призвело до значних соціально-економічних витрат [4]. У Європі спостерігається диференційоване поширення ЗЗК зі сходу на захід та з півночі на південь [5]. Останнє також було виявлено в США. Причиною градієнту між Північчю та Півднем може бути дефіцит вітаміну D, але чи є це причиною або наслідком – невідомо. Крім того, повідомляється про відмінності у віковій структурі ЗЗК, причому в деяких країнах спостерігається зростання захворюваності на ЗЗК у дитячому віці, що ілюструє масштаби та складність цього захворювання [1]. Зростання захворюваності на ЗЗК є побічним явищем індустріалізації, що пов'язано зі змінами навколишнього середовища та способу життя [6].

Хоча ЗЗК вражають переважно кишечник, часто супроводжуються системними проявами та залученням інших органів, окрім шлунково-кишкового тракту. Однак розрізнити власне позакишкові прояви, тобто системні зміни, безпосередньо пов'язані із захворюванням, та позакишкові ускладнення, тобто стани, вторинні до метаболічних порушень, анатомічних змін або побічних ефектів лікування, не завжди просто. Хоча найпоширенішими формами є ураження слизових оболонок, офтальмологічні, артритні, гепатобіліарні, легеневі прояви, у пацієнтів із ЗЗК зареєстровано підвищену частоту захворювань підшлункової залози – гострого панкреатиту (ГП) або хронічного панкреатиту (ХП) – порівняно із загальною популяцією. Перше повідомлення про зв'язок між ЗЗК та панкреатитом датується 1950 роком, коли Vall та ін. опублікували результати розтину 86 пацієнтів із НВК, де макроскопічні та мікроскопічні ураження підшлункової залози (ПЗ) були виявлені у 14 % та 53 % відповідно. Аналогічне аутопсійне дослідження 39 пацієнтів із ХК виявило фіброз ПЗ у 38% з них. У жодному з випадків в обох дослідженнях не було виявлено симптомів або ознак панкреатиту, що свідчить про те, що захворювання ПЗ перебігало субклінічно або приховано. З того часу повідомляється про зростання кількості випадків гострого або хронічного панкреатиту [7].

Отже, дослідження особливостей ураження підшлункової залози при ЗЗК є актуальним і необхідним у сучасній медицині.

## Мета дослідження

Дослідити особливості діагностики зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих із НВК у поєднанні з ХП.



### Матеріали та методи

Комплексне обстеження та лікування хворих проведено на клінічній базі кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «УжНУ». У наукове дослідження включено 104 хворих на НВК. Хворих на НВК розподілено на дві групи, залежно від наявності чи відсутності хронічного панкреатиту, а саме:

- у I групу ввійшло 64 хворих на НВК, у яких діагностовано ХП.

- II групу складало 40 хворих на НВК без ознак ХП.

Серед обстежених пацієнтів I групи чоловіків було 52 (81,3 %), жінок – 12 (18,8 %). Середній вік складав  $50,2 \pm 5,6$  року. Серед хворих II групи чоловіків було 10 (25,0 %), жінок – 30 (75,0 %). Середній вік складав  $47,1 \pm 5,8$  року.

У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових осіб (чоловіків було 18 (60,0%), жінок – 12 (40,0%). Середній вік складав  $50,7 \pm 5,5$  року.

Усі дослідження проводилися за згодою пацієнтів. Від усіх пацієнтів та осіб контрольної групи була отримана письмова згода на проведення відповідної діагностики та лікування, а також були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності даних. Методологія дослідження відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 року та її перегляду 1983 року, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, а також законодавству України.

Критеріями виключення були вік до 18 років та старше 75 років; хвороба Крона; непереносимість лактози, непереносимість глютену; целіакія; оперативні втручання на кишечнику, в тому числі апендектомія терміном до 6 місяців; рак товстої кишки; долігосигма; дивертикулез товстої кишки; цукровий діабет 1-го типу; цукровий діабет 2-го типу (декомпенсована стадія); психічні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан здоров'я пацієнта та підписати згоду на проведення діагностики та лікування; вагітність і лактація; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання.

Діагноз НВК встановлювали відповідно до стандартів діагностики ЗЗК. У всіх пацієнтів діагноз НВК був верифікований за допомогою ендоскопічних (ректороманоскопія, сигмоскопія, колоноскопія) та морфологічних методів дослідження.

Порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ і діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) із доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті».

Усім хворим проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою з акцентом на органи гепато-панкреато-біліарної зони.

Активність фекального кальпротектину (ФК) визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Tecan Sunrise фірми Immun Diagnostic (Німеччина).

Оцінено статус вітаміну  $D_3$  у сироватці крові за показником 25-гідроксівітаміну  $D$  (25(OH) $D$ ) за допомогою імунохімічного методу з електрохемицелюмінісцентною детекцією ECLIA – Cobas 6000, використовуючи тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія. Рівень  $<20$  нг/мл оцінювали як дефіцит вітаміну  $D_3$ ;  $20,0$  нг/мл –  $<30$  нг/мл – недостатність вітаміну  $D_3$ , а рівень  $\geq 30$  нг/мл розцінено – як оптимальний рівень вітаміну  $D_3$ .

Кількісну оцінку активності  $\alpha$ -амілази в сечі проведено за методом Каравея за допомогою фотоелектроколориметра. Також проведено копрологічне дослідження, при якому ідентифікували елементи калу (рослинну клітковину, м'язові волокна, нейтральний жир, мила, кишковий епітелій, слиз, яйця гельмінтів, найпростіші, кристали, лейкоцити, еритроцити). Рівень фекальної еластази-1 (ФЕ-1) оцінювали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG, Німеччина. Оцінку отриманих результатів проводили за наступною шкалою:

- рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція підшлункової залози (ПЗ);

- рівень ФЕ-1 у калі 150–200 мкг/г калу – легка зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) ПЗ;

- рівень ФЕ-1 у калі 100–150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ;

- рівень ФЕ-1 у калі менше 100 мкг/г калу – важка ЗСН ПЗ.

Визначено компонентний склад тіла обстеженим пацієнтам, проведено біоімпедан-



сометрію (БІМ) на аналізаторі Momert 7, модель 5863. Досліджено аналіз біоелектричного опору (АБО) з використанням п'яти параметрів (вік, стать, вага, зріст та біологічний опір тканин). На основі отриманих даних АБО визначено вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідинного компоненту в організмі обстежуваних хворих, а також ІМТ та рівень основного обміну в організмі.

Аналіз і обробка отриманих результатів 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

Після узагальнення результатів клінічних та лабораторно-інструментальних, морфоло-

гічних методів обстеження пацієнтів із НВК обох груп розподілено за ступенями важкості захворювання відповідно до індексу активності НВК за Мауо (Мейо). У даній оціночній шкалі враховується частота акту дефекації, наявність або відсутність крові у калі, стан слизової оболонки (СО) товстої кишки (ТК) під час ендоскопічного дослідження. Результат наведено на рисунку 1.

За даними рисунку 1, серед пацієнтів I групи достовірно частіше виявлено осіб із НВК середнього ступеня активності за шкалою Мейо (51,6 % хворих –  $p < 0,05$ ), тоді як серед хворих II групи частіше визначено осіб із легкою активністю за шкалою Мейо (52,5 % обстежених –  $p < 0,01$ ). Тяжка форма НВК на 14,3 % частіше простежувалася також серед осіб I групи ( $p < 0,01$ ).

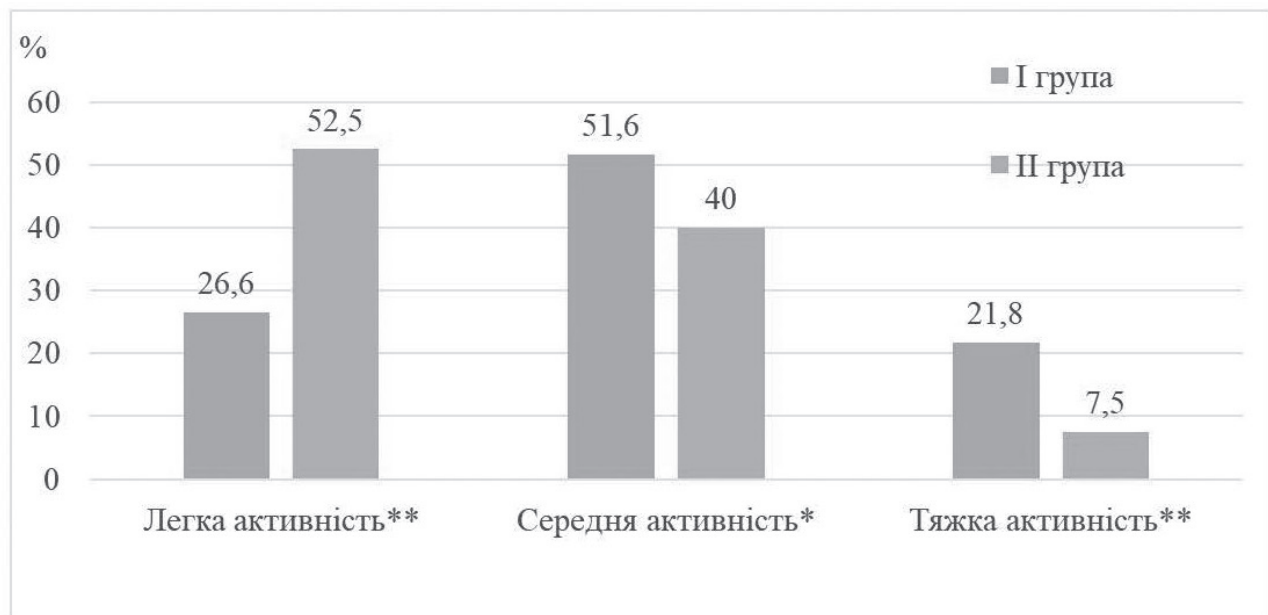


Рис. 1. Розподіл обстежених пацієнтів із НВК та ХП за шкалою Мейо.

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

Проведено оцінку вітамінного забезпечення організму (вітаміном D3) за показником 25(OH)D (табл. 1).

Таблиця 1

### Показники вітаміну D3 у сироватці крові в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		I група (n=56)	II група (n=32)
25(OH)D, нг/мл	37,52±0,44	14,26±0,38**+	23,12±0,21*

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

Як вказують отримані результати, у хворих I групи діагностовано виражений дефіцит вітаміну D3, тоді як обстежених II групи – має місце недостатність вітаміну D3.

Проведено визначення компонентного складу тіла у обстежених із НВК та осіб контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники компонентного складу тіла у обстежених**

Показник	Обстежені					
	Контрольна група (n=30)		Хворі з НВК			
			I група (n=64)		II група (n=40)	
	Чоловіки (n=8)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=52)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=30)
Жирова маса (%)	25,23±0,44	30,56±0,23 *	25,29±1,33	30,28±1,12 *	28,23±1,22	33,12±1,05 *
М'язова маса (кг)	38,52±0,65 *	31,17±0,82	27,44±0,86 *++^^	22,12±0,74 ++^	34,28±1,09 *+	27,12±0,48 +
Вміст рідини (%)	52,77±0,45	51,08±0,31	50,07±1,15	49,16±0,43	52,21±0,56	51,09±0,78
Кісткова маса (%)	12,84±0,33	11,12±0,26	8,09±0,26 +^	7,05±0,18 +^	9,45±0,528 +	8,31±0,16 +

Примітка: між показниками обстежених чоловічої та жіночої статі виявлена статистично достовірна різниця: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; між показниками контрольної групи та обстежених хворих по статі виявлена статистично достовірна різниця: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ ; між показниками в обстежених хворих I та II груп за статтю виявлена статистично достовірна різниця: ^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ .

Діагностовано достовірне зменшення м'язової маси у хворих із НВК, проте більш виразні зміни діагностовано у осіб I групи незалежно від статі. Аналіз отриманих даних також вказує на зменшення кісткової маси у обстежених пацієнтів із максимально вира-

женим відхиленням від норми при поєднанні НВК із ХП.

Оцінено показники копрологічного дослідження, а також рівень амілазу в сироватці крові та у сечі (табл. 3 та 4).

Таблиця 3

**Результати копрологічного дослідження в обстежених**

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі	
		I група (n=64)	II група (n=40)
<b>Копрологічне дослідження</b>			
Стеаторея (+)	-	90,6 %++	22,5 %
Амілорея (+)	-	46,9 %+	20,0 %
Креаторея, за рахунок м'язових волокон, які зберігали поперечну посмугованість (+)	-	53,1 %+	25,0 %
Мила	6,7 %	65,6 %**+	42,5 %*

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



У всіх пацієнтів I групи діагностовано стеаторею, амілорею, а також креаторію (за рахунок м'язових волокон, які зберігали поперечну посмугованість. Найявністю мила, що вказує на дифункцію жовчовивідної системи, діагностовано в обох групах хворих із НВК, проте на

23,1 % частіше у хворих I групи (пацієнти з НВК у поєднанні з ХП). Отже, за даними копрологічного аналізу можна зробити висновок про порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих із НВК, що особливо виражено у хворих I групи і підтверджує діагноз ХП.

Таблиця 4

**Показники лабораторних методів для визначення ЗСН ПЗ в обстежених**

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі з НВК	
		I група (n=64)	II група (n=40)
Амілаза сироватки крові (норма: 0–115 ОД/л)	47,5±2,7	110,5±7,1***+	67,4±5,1*
α-амілаза сечі (норма: 0–350 ОД/л)	62,8±3,1	336,8±6,0***+	156,0±13,8**
ФЕ-1, мкг/г	325,9±9,8	73,5±7,5***+	174,9±6,3**

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

Аналіз показника ФЕ-1 (золотого стандарту щодо визначення ЗСН ПЗ) вказує на виражену ЗСН ПЗ у хворих із НВК I групи. Проте слід зазначити, що рівень ФЕ-1 у пацієнтів II групи з НВК також достовірно був нижче за такий рівень у обстежених контрольної групи і вказує на легку ЗСН ПЗ при НВК.

Отже, поєднаний перебіг НВК та ХП потребує всебічний скринінг для дослідження функціонального стану ПЗ за допомогою лабораторних маркерів для визначення ЗСН ПЗ. Звертає увагу факт порушення екзокринної функції ПЗ у хворих із НВК II групи за даними ФЕ-1, тоді як в даній категорії пацієнтів стандартні лабораторно-інструментальні методи не є інформативними.

Таким чином, дослідження функціонального стану ПЗ у хворих на НВК є необхідною умовою щодо призначення оптимальної комбінації комплексної терапії, в тому числі і з використанням додаткової замісної ферментної терапії.

**Висновки**

1. У хворих із НВК та ХП встановлено виражений дефіцит вітаміну D3 у сироватці крові, а також порушення компонентного складу тіла, а саме – зменшення м'язового компоненту та кісткової маси тіла.

2. Золотим стандартом для визначення ЗСН ПЗ у хворих на НВК у поєднанні з ХП є визначення рівня ФЕ-1 у даних хворих.

**REFERENCES**

1. Hamme T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Digestive Medicine Research*. 2020; Received: 02 November 2020; Accepted: 23 December 2020; Published: 30 December 2020. doi: 10.21037/dmr-20-149
2. 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.
3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan; 5 (1): 17-30. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31648971; PMCID: PMC7026709.
4. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):313-321.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020. Epub 2016 Oct 25. Erratum in: *Gastroenterology*. 2017 Jun; 152 (8): 2084. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.018. PMID: 27793607.



5. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014 Apr;63(4):588-97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636. Epub 2013 Apr 20. PMID: 23604131.
6. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 56–66. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x>.
7. Antonini F, Pezzilli R, Angelelli L, Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Aug 15; 7 (3): 276-82. doi: 10.4291/wjgp.v7.i3.276. PMID: 27574565; PMCID: PMC4981767.

Отримано 12.11.2024 р.



УДК 616-053.2-07(075.8)

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).56-64](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).56-64)

# КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

**Горленко О. М., Березовська О. М.**

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

**Резюме.** *Вступ.* Респіраторні інфекції є надзвичайно поширеними в дитячому віці. Особливу увагу слід звернути на рекурентні респіраторні захворювання, які становлять медико-соціальну проблему.

*Мета дослідження.* Дослідити і проаналізувати поширеність, причини виникнення та клінічні прояви рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку.

*Матеріали та методи.* До дослідження увійшло 118 дітей молодшого шкільного віку (7,48±0,68 року; min – 6 років; max – 9 років), у яких простежувалася наявність рекурентних респіраторних захворювань. Проводилося вивчення поширеності факторів ризику розвитку гострих рекурентних респіраторних захворювань та їх клінічних проявів.

*Результати досліджень.* Рекурентні респіраторні захворювання мають тенденцію до зниження їх поширеності з віком, але незважаючи на це, у досліджуваній віковій групі (від 6 до 9 років) ми реєстрували відсутність дітей у школі в середньому від 8,85±7,46 дня до 20,64±15,79 дня протягом навчального року. Проведений аналіз найбільш поширених причин виникнення рекурентних респіраторних захворювань у нашому дослідженні показав, що найбільшу вагу мали такі, як часте і раннє призначення антибіотикотерапії (у 21,19 % випадків антибіотик призначався у віці до 6-ти місяців), раннє завершення грудного вигодовування (у 18,64 % випадків воно було завершене до 3-х місяців), відсутність або недостатність фізичної активності (29,66 % дітей не займалися у спортивних секціях), пасивне куріння в родині (спостерігалось у 37,29 % сімей), відсутність профілактичного призначення вітаміну D протягом осінньо-зимового періоду (не проводилося 59,32 % дітям), низький рівень вакцинації відповідно до чинного календаря профілактичних щеплень. Найбільш частим бактеріальним ускладненням у досліджуваній групі був бактеріальний тонзиліт (72,89 %) та отит (47,46 %).

*Висновки.* Проаналізувавши отримані результати, можна зробити висновок, що рекурентні респіраторні захворювання залишаються поширеними серед дітей молодшого шкільного віку і є причиною невідвідування ними шкільних занять. Рецидивуючі інфекції респіраторного тракту мають багатофакторну етіологію, спричинені взаємодією організму та факторів навколишнього середовища, роль більшості з яких є недооціненою. Важливим завданням є виявити ці фактори, з наступним пошуком можливості впливати на них.

**Ключові слова:** гострі рекурентні респіраторні захворювання, гострі респіраторні захворювання, анамнестична та епідеміологічна характеристика, клінічна маніфестація, діти.

## Clinical and epidemiological characteristics and risk factors of recurrent respiratory diseases in children

*Horlenko O.M., Berezovska O.M.*

**Abstract.** *Introduction.* Respiratory infections are extremely common in childhood. Special attention should be paid to recurrent respiratory diseases, which constitute a medical and social problem.

*The aim of the study.* To investigate and analyze the prevalence, causes and clinical manifestations of recurrent respiratory diseases in children of primary school age.

*Materials and methods.* The study included 118 children of primary school age (7.48±0.68 years; min – 6 years; max – 9 years), who were noted to have recurrent respiratory diseases. The prevalence, risk factors for the development of acute recurrent respiratory diseases and their clinical manifestations were studied.

*Results.* Recurrent respiratory diseases have a tendency to decrease their prevalence with age, but despite this, in the studied age group (from 6 to 9 years old), we registered the absence of children from school on average from 8,85±7,46 days to 20,64±15,79 days during the academic year. The analysis of the most common causes of recurrent respiratory diseases in our study showed that the most important factors were the frequent and early appointment



of antibiotic therapy (in 21,19 % of cases the antibiotic was prescribed before the age of 6 months), early termination of breastfeeding (in 18,64 % of cases it was completed before 3 months), the absence or insufficient physical activity (29,66 % of children did not practice in sports sections), passive smoking in the family (observed in 37,29 % of families), the lack of preventive vitamin D administration during the autumn-winter period (not carried out in 59,32 % for children), a low level of vaccination according to the current calendar of preventive vaccinations. The most frequent bacterial complication in the studied group was bacterial tonsillitis (72,89 %) and otitis (47,46 %).

**Conclusions.** After analyzing the obtained results, it can be concluded that recurrent respiratory diseases remain common among children of primary school age and are the reason for their non-attendance at school. Recurrent infections of the respiratory tract have a multifactorial etiology, caused by the interaction of the organism and environmental factors, the role of most of which is underestimated. An important task is to identify these factors, followed by the search for an opportunity to influence them.

**Key words:** acute recurrent respiratory diseases, acute respiratory diseases, anamnestic and epidemiological characteristics, clinical manifestation, children.

### Вступ

Поширеність респіраторних інфекцій у світі займає провідне місце серед загальної захворюваності, зокрема 85% цих інфекцій простежується у дитячому віці. Рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ) – це медико-соціальна проблема, яка веде до підвищення кількості візитів до педіатра, зниження відвідувань дитячих закладів та зростання випадків госпіталізації [1].

Рекурентні гострі респіраторні захворювання (РГРЗ) у дітей – це часто повторювані епізоди гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), які обумовлені транзиторними розладами захисних систем дитячого організму, які піддаються корекції. Діагностичними критеріями є наявність таких факторів: шість і більше епізодів ГРЗ протягом року, один або більше епізодів інфекції верхніх дихальних шляхів протягом місяця (у період із вересня по квітень) або три і більше епізоди інфекції нижніх дихальних шляхів на рік [2–5].

Часто педіатричні РРІ пов'язані з факторами схильності, такими як зменшення розміру дихальних шляхів, слабкий кашльовий рефлекс і незрілість імунної системи. РРІ, спричинені незрілою імунною системою, є минулим станом із спонтанним вирішенням у шкільному віці. Однак деякі РРІ є вираженням більш складних захворювань. Тривожними сигналами є поява симптомів на першому році життя, ураження інших систем, незвичайні патогени, уповільнення росту, важкі інфекції нижніх дихальних шляхів і рецидиви вогнища інфекції. Щоб допомогти педіатру в диференціальній діагностиці РРЗ, було створено дорожню карту на основі даних наукової літератури та клінічної практики, яка визначає 6 макросфер: імунодефіцити, простий мінімальний генетичний імунодефіцит, атопія, ожиріння, дефіцит харчування, автозапальні захворювання та складні захворювання [6].

Також вчені звертають увагу на дефініцію респіраторної інфекції, яка вважається рекурентною, або рецидивною, якщо 2 епізоди (або більше) виникають протягом шести місяців. Ці інфекції можуть вражати різні частини дихальної системи, такі як пазухи носа, горло, трахея, бронхи або легені. Типові симптоми включають закладеність носа, біль у горлі, кашель, лихоманку та задишку [7].

### Мета дослідження

Дослідити і проаналізувати поширеність, причини виникнення та клінічні прояви рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого шкільного віку.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі Ужгородської початкової школи «Ялинка» Ужгородської міської ради Закарпатської області та КНП Закарпатський обласний дитячий санаторій «Малютко» Закарпатської обласної ради. Було сформовано три групи дослідження дітей із діагнозом гострі рекурентні респіраторні захворювання: 1-а група – з використанням для лікування оптимізованої терапії (n=62), 2-а група – з використанням базової терапії (n=56). Для порівняльної характеристики отриманих даних створена 3-я група – контрольна група дітей ідентичних з віком та статтю, без наявності суб'єктивних та об'єктивних ознак гострих рекурентних респіраторних захворювань (n=26). Вивчалися фактори ризику для розвитку гострих рекурентних респіраторних захворювань. Статистичну обробку отриманих результатів дисертаційного дослідження виконували на персональному комп'ютері, базуючись на встановленому програмному забезпеченні Statistica for Windows (10.0), а також використовуючи стандартний офісний пакет Microsoft Excel. Усі отримані результати презентовані у



вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  – це середня арифметична величина, а  $m$  – стандартна похибка.

Група досліджуваних дітей до лікування ( $n=118$ ) характеризувалася такими параметрами: вік –  $7,48 \pm 0,68$  року (min – 6 років; max – 9 років), вага –  $28,41 \pm 6,65$  кг (min – 17,80 кг; max – 49,5 кг), зріст –  $131,42 \pm 8,22$  см (min – 114,5 см; max – 156,5 см).

### Результати досліджень

Інфекції респіраторного тракту (ІРТ) є поширеною причиною консультацій спеціалістів і призначення ліків [8]. ІРТ здебільшого спричинені вірусами та, як правило, проходять самостійно. Підраховано, що у чверті дітей дошкільного віку спостерігаються рецидиви ІРТ. Такі соціальні фактори, як відвідування дитячого садка, куріння, розмір сім'ї, відвідування братами і сестрами дитячого садка та забруднення навколишнього середовища відіграють важливу роль у виникненні ІРТ для багатьох дітей [9].

У підгрупі дітей із рекурентними ІРТ, які характеризуються важкими та частими симптомами, важливу роль відіграють місцеві анатомічні фактори та генетичні порушення. Було висунуто гіпотезу, що у дітей із рекурентними ІРТ транзиторна імуносупресія, спричинена вірусом, може схилити їх до наступного ІРТ, створюючи «патологічне коло» [9]. Однак ця гіпотеза ніколи не була доведена. Інші міркування, такі як генетична сприйнятливості до інфекції, низький рівень деяких мікроелементів і респіраторна мікробіота, можуть пояснити, чому в одних дітей розвиваються ІРТ, а в інших – ні. За нашими дослідженнями проведений аналіз багатьох факторів, які можуть мати вплив на розвиток патології, зокрема, у дітей із досліджуваного контингенту вживання овочів і фруктів у раціоні харчування спостерігали у 103 (87,29 %) дітей, вживали тільки фрукти – 13 (11,02 %) дітей та не вживали ні фруктів, ні овочів – 2 (1,69 %) дітей. Дошкільні навчальні заклади перед початком навчання у початковій школі відвідували 114 (96,61 %) дітей, не відвідували – 4 (3,39 %) дітей. У осінньо-зимовий період перебування дітей на свіжому повітрі складало  $101,61 \pm 49,13$  хвилини (min – 30 хвилин; max – 180 хвилин). Заняття спортом відмічалася у 83 (70,34 %) дітей, а відсутність спортивних занять – у 35 (29,66 %) дітей.

Ятрогенні фактори, включаючи неправильне застосування антибіотиків і НПЗП або

глюкокортикоїдів, також можуть сприяти розвитку респіраторної патології. За нашими даними, використання антибіотиків найчастіше спостерігалось після 2 років – у 47 (39,83 %) дітей, у період 12–24 місяці – у 32 (27,12 %) дітей, 6–12 місяців – у 14 (11,86 %) дітей, до 6 місяців – у 25 (21,19 %) дітей. Із 2013 року Американська академія педіатрії (AAP) заохочує раціональне використання антибіотиків при неускладнених педіатричних ІРТ. Однак хоча загальний рівень призначення антибіотиків дітям знизився, проте непотрібне надмірне використання антибіотиків залишається руйнівною проблемою в усьому світі, що призводить до стійкості до антибіотиків і сприяє підвищенню витрат на охорону здоров'я та підвищеному ризику побічних ефектів. Цікавий звіт Margolis et al. виявив вдвічі вищий ризик розвитку неускладненого ІРТ в осіб, які отримували антибіотики для лікування акне протягом попередніх 12 місяців. Внутрішня імуномодуюча дія антибіотиків давно доведена. Таким чином, надмірне використання антибіотиків може погіршити природну стійкість організму до респіраторних інфекцій декількома способами – через порушення респіраторної мікробіоти та втручання у вроджену імунну відповідь проти вірусів і бактерій [8,10–13].

Дослідження функціонального стану респіраторного тракту виявило такі характеристики: окружність грудної клітки (ОГК) (вдих) –  $63,89 \pm 2,89$  см (min – 53 см; max – 78 см); ОГК (видих) –  $61,49 \pm 5,25$  см (min – 51 см; max – 76 см); ОГК (пауза) –  $62,61 \pm 5,18$  см (min – 52 см; max – 77 см); ОГК (екскурсія) –  $2,41 \pm 0,81$  см (min – 2 см; max – 4 см).

Важливими є дані неонатального періоду. Було виявлено наступне. Вага при народженні складала  $3357,03 \pm 541,96$  г (min – 2040 г; max – 4600 г). Тривалість грудного вигодовування, зокрема:

- менше 3 місяців – 22 (18,64 %) дітей;
- тривалість 3–12 місяців – 36 (30,51 %) дітей;
- тривалість 12 місяців – 25 (21,19 %) дітей;
- тривалість 2 роки – 33 (27,97 %) дітей;
- штучне вигодовування – 2 (1,69 %) дітей.

Отже, найбільш поширеною була тривалість грудного вигодовування від 3-х до 12-ти місяців (36 (30,51%) дітей), а також до 2-річного віку (33 (27,97 %) дітей). Незважаючи на те, що серед дітей досліджуваної групи

штучне вигодовування простежувалося лише у двох дітей (1,69 %), у значної частини дітей – 83 (70,34 %) – грудне вигодовування завершувалося до 12-місячного віку.

1. Середня тривалість сну дитини –  $8,71 \pm 0,72$  год (min – 7 год; max – 10 год).

2. Індекс Руф'є характеризує функціональний стан серцево-судинної системи. Згідно з нашими даними, спостерігалось таке:

- вересень 2021 року –  $8,23 \pm 1,69$  (min – 5,6; max – 12,8);
- вересень 2022 року –  $8,15 \pm 2,05$  (min – 4; max – 15,2);
- вересень 2023 року –  $8,13 \pm 2,11$  (min – 4; max – 16,2).

3. Кількість днів ГРВІ протягом навчального року:

- 2021 – 2022 рр. –  $8,85 \pm 7,46$  дня;
- 2022 – 2023 рр. –  $20,64 \pm 15,79$  дня;
- 2023 – 2024 рр. –  $11,28 \pm 7,46$  дня.

4. Чи приймає дитина в осінньо-зимовий період вітамін D3?

- Так – 48 (40,68 %);
- Ні – 70 (59,32 %).

Нами було проаналізовано рівень імунізації досліджуваного дитячого контингенту (рис. 1):

- повністю – 92 (77,97 %);
- частково – 26 (22,03 %).

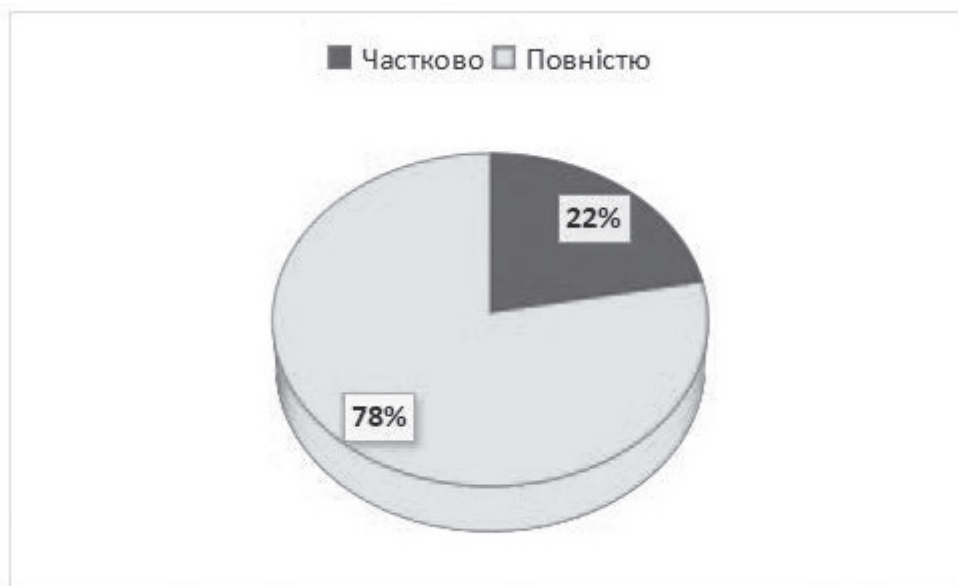


Рис. 1. Рівень імунізації дітей.

Розглянемо структурні складові вакцинації у дітей із досліджуваної групи.

1. Щеплення проти туберкульозу

- Так – 112 (94,92 %)
- Ні – 6 (5,08 %)

2. Щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця (вакцинація 1)

- Так – 107 (90,68 %)
- Ні – 11 (9,32 %)

3. Щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця (вакцинація 2)

- Так – 106 (89,83 %)
- Ні – 12 (10,17 %)

4. Щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця (вакцинація 3)

- Так – 98 (83,05 %)
- Ні – 20 (16,95 %)

5. Щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця (ревакцинація 1)

- Так – 80 (67,79 %)
- Ні – 38 (32,21 %)

6. Щеплення проти дифтерії, правця (ревакцинація 2)

- Так – 34 (28,81 %)
- Ні – 84 (71,19 %)

7. Щеплення проти поліомієліту (вакцинація 1)

- Так – 116 (98,31 %)
- Ні – 2 (1,69 %)

8. Щеплення проти поліомієліту (вакцинація 2)

- Так – 113 (95,76 %)
- Ні – 5 (4,24 %)

9. Щеплення проти поліомієліту (вакцинація 3)

- Так – 110 (93,22 %)
- Ні – 8 (6,78 %)



10. Щеплення проти поліомієліту (ревакцинація 1)

- Так – 109 (92,37 %)
- Ні – 9 (7,63 %)

11. Щеплення проти поліомієліту (ревакцинація 2)

- Так – 95 (80,51 %)
- Ні – 23 (19,49 %)

12. Щеплення проти кору, паротиту, краснухи (вакцинація 1)

- Так – 117 (99,15 %)
- Ні – 1 (0,85 %)

13. Щеплення проти кору, паротиту, краснухи (вакцинація 2)

- Так – 79 (66,95 %)
- Ні – 39 (33,05 %)

Рівень вакцинації у дітей наводимо на рисунку 2.

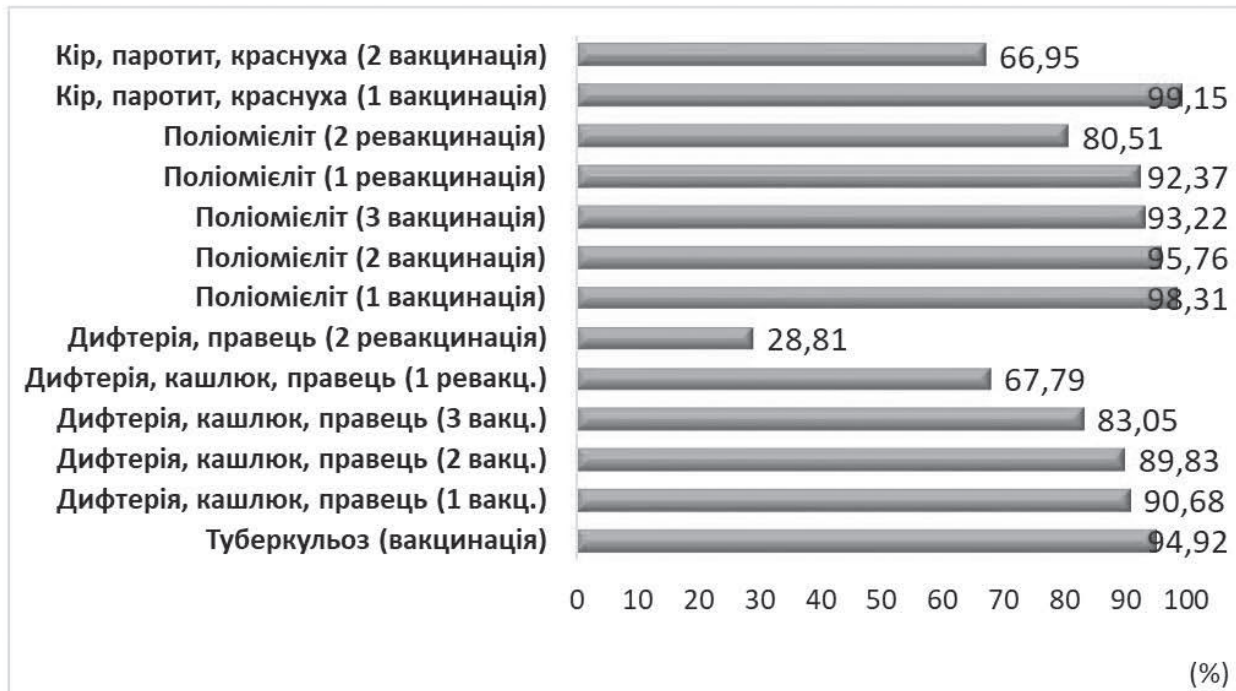


Рис. 2. Рівень вакцинації.

Найвищий показник вакцинації, за нашими даними, був із щеплення проти кору, паротиту, краснухи (вакцинація 1) – 99,15 % та найнижчий рівень спостерігався з щеплення проти дифтерії, правця (ревакцинація 2) – 28,81 %.

Фактори зовнішнього середовища відіграють ключову роль в етіопатогенетичному механізмі респіраторних інфекцій. Найпоширеніші фактори навколишнього середовища включають біорізноманіття навколишнього середовища, зимовий сезон, перенаселеність, нічну скупченість, розмір домогосподарства (чим менший будинок, тим вищий ризик), відвідування дитячого садка та відвідування дитячого садка братами і сестрами віком від 1 до 3 років. Звичайно, гострі респіраторні інфекції також пов'язані з курінням матері під час вагітності та пасивним курінням. Вплив шкідливих факторів на дітей був пов'язаний із кількома респіраторними захворюваннями, включаючи інфекції нижніх дихальних шляхів, хрипи

та респіраторні симптоми в перший рік життя. Було показано, що цей зв'язок сильніший у тих, чий матері завзято курять (більше однієї пачки сигарет на день), а також у тих, хто не відвідує дитячий садок. Серед цих факторів навколишнього середовища, які підвищують ризик хрипів та ІРТ, кілька досліджень показали, що розпилені хімічні засоби для чищення (такі як відбілювач) діють як подразники, пошкоджуючи епітелій дихальних шляхів, підтримуючи запальні процеси та сприяючи зараженню місцевою флорою (наприклад, тонзиліт, синусит) [10,11,14–16]. Ми також розглядали складові групи захворювань респіраторного тракту. Наводимо результати анкетування та анамнестичних даних (рис. 3):

*Чи спостерігалися у дитини випадки пневмонії?*

-Так – 37 (31,36 %)

- 1 раз протягом життя – 34
- 2 рази протягом життя – 1
- 3 рази протягом життя – 2

-Ні – 81 (68,64 %)

Чи спостерігалися у дитини випадки отиту?

-Так – 56 (47,46 %)

- 1 раз протягом життя – 36
- 2 рази протягом життя – 10
- 3 рази протягом життя – 2
- 4 рази протягом життя – 6
- 5 разів протягом життя – 2

-Ні – 62 (52,54 %)

Чи спостерігалися у дитини випадки гострого бронхіту?

-Так – 37 (31,36 %)

- 1 раз протягом життя – 21

- 2 рази протягом життя – 9
- 3 рази протягом життя – 1
- 4 рази протягом життя – 0
- 5 разів протягом життя – 6

-Ні – 81 (68,64 %)

Чи спостерігалися у дитини випадки тонзиліту?

-Так – 86 (72,89 %)

- 1 раз протягом життя – 32
- 2 рази протягом життя – 30
- 3 рази протягом життя – 14
- 4 рази протягом життя – 3
- 5 разів протягом життя – 7

-Ні – 32 (27,11 %)

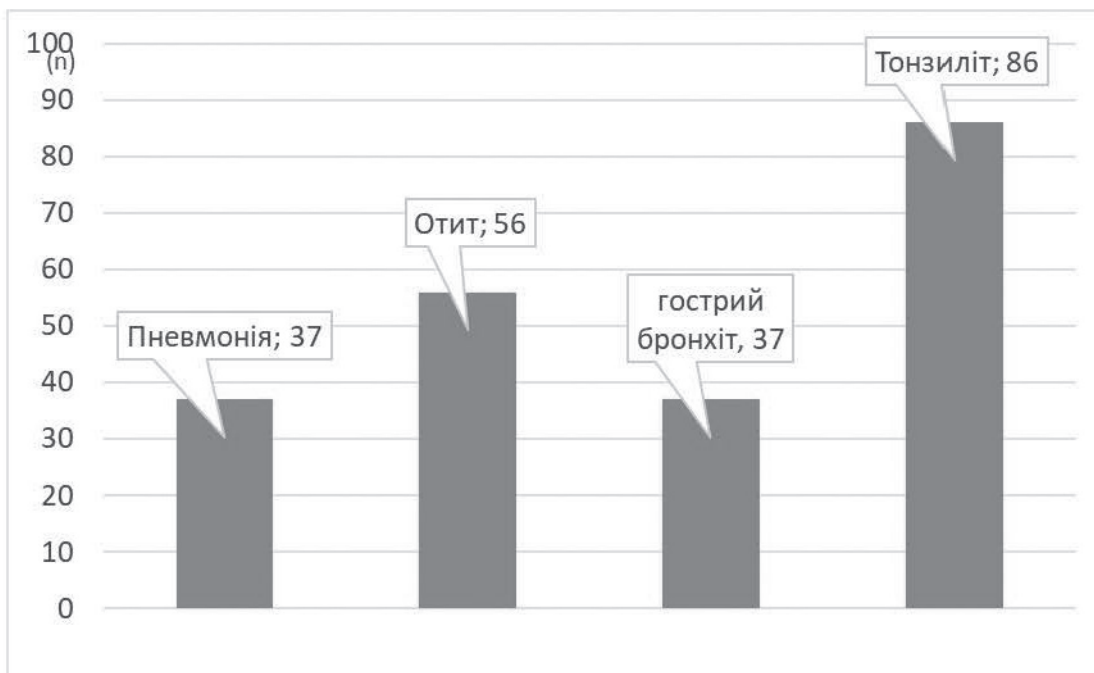


Рис. 3. Випадки зафіксованих захворювань протягом життя.

Отже, спостерігалися найбільш частими випадки гострого тонзиліту (86 (72,89 %)), отиту (56 (47,46 %)) та в ідентичних значеннях пневмонії та гострого бронхіту – 37 (31,36 %). Ми розглядали дані за виключенням дітей із пневмонією в анамнезі. Атопія є важливим додатковим тягарем для рецидивуючих ІРТ, оскільки, здається, вона лежить в основі імунної дисфункції. Атопічні розлади (алергічний риніт, атопічний дерматит) асоціюються з пневмококковими інфекціями у дітей майже вдвічі частіше, ніж здорові контрольні групи. Крім того, тривалість захворювання у пацієнтів з атопією довша, ніж у пацієнтів без атопії. Дефектна вроджена імунна відповідь (наприклад, пов'язана з дефектом відповіді на інтерферон) призводить до більшої тяжкості гострих загострень астми внаслідок ри-

новірусної інфекції. Зокрема, ранній початок (<2 років) важких ІРТ корелює з підвищеним ризиком наступної астми/атопії, ймовірно, в результаті зсуву Th1-Th2 у цитокіновому середовищі. Крім того, атопічний дерматит пов'язаний із підвищеною ламкістю і проникністю шкірного бар'єру для патогенних знаків. Цю чутливість можна пояснити відсутністю синтезу шкірних антимікробних пептидів, таких як кателіцидини (LL-37) і бета-дефензини, які беруть участь у вродженій імунній відповіді проти мікробних і вірусних агентів. Діти з атопічним дерматитом мають підвищений ризик ангіни, застуди голови та грудей, грипу/пневмонії, інфекцій носових пазух/вух, вітряної віспи та інфекцій сечовивідних шляхів. Зокрема, сума атопічного дерматиту та інших атопічних станів показала більшу кількість ін-



фекцій, ніж ті, які мали будь-яке захворювання окремо [16]. За даними нашого дослідження, спостерігалися негативні впливи опосередкованих факторів зовнішнього середовища:

*Чи курить хтось із членів сім'ї?*

- Так – 44 (37,29 %)
- Ні – 74 (62,71 %)

*Чи проживає вдома домашня тваринка?*

- Так – 67 (59,78 %): кішка – 16; собака – 51
- Ні – 51 (40,22 %)

*Чи є в дитини алергічні захворювання?*

- Так – 5 (4,42 %)
- Ні – 113 (95,76 %)

*Чи є алергічні захворювання серед родичів?*

- Так – 15 (12,71 %)
- Ні – 103 (87,29 %)

Починаючи з внутрішньоутробного періоду, а також протягом «перших 1000 днів життя», шкідливий вплив факторів навколишнього середовища на розвиток імунної та дихальної систем може призвести до зниження здатності боротися з інфекціями та підвищення ризику появи алергічних симптомів у подальшому житті. За даними авторів доведено, що вплив тютюнового диму в навколишньому середовищі під час вагітності був пов'язаний з рецидивуючими ІРТ у дітей, зібраних від народження до 4 років, із ранніми маркерами atopічного статусу (підвищений загальний IgE або atopічний дерматит). Було показано, що вплив тютюнового диму збільшує тривалість і сутність симптомів ІРТ через покращення прилипання бактерій або пошкодження мукоциліарного апарату дихальних шляхів і втрати місцевої захисної системи [14].

Також виявлено зв'язок між наявністю внутрішньоклітинних атипосих збудників (*Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae*) та розвитком рекурентних ІРТ, особливо у пацієнтів дошкільного віку (<5 років). Імовірно, атипосі бактерії спричиняють як респіраторні порушення, так і патологію назофарингеальної зони [14].

Надмірна вага та ожиріння разом з іншими незалежними факторами ризику (вплив сигаретного диму, алергія, хронічні респіраторні симптоми в анамнезі) є значущими факторами ризику рецидиву респіраторних інфекцій у дітей із патологічними знаками. Існує пряма кореляція між частотою ІРТ та ІМТ. Повідомлялося, що дефіцит лептину у дітей із сильним ожирінням може зробити їх більш чутливими до прозапальних подразників та інфекцій [17].

Багато досліджень підкреслюють імуномодулюючу роль вітаміну D, документуючи зворотний зв'язок між рівнями 25(OH)D та частотою інфекцій верхніх дихальних шляхів, причому ризик пропорційний кількості дефіциту. З іншого боку, є деякі докази того, що добавки вітаміну D допомагають запобігти гострим педіатричним ІРТ. Крім того, рівні цинку та селену у волоссі були нижчими в когорті педіатричних пацієнтів із рецидивуючими хрипами, порівняно зі здоровими дітьми. Також повідомляється про більшу частоту рецидивуючих інфекцій у пацієнтів із субоптимальним рівнем антиоксидантів (бета-каротин, ретинол, альфа-токоферол, аскорбінова кислота, глутатіон). Крім того, добавка мікроелементів під час вагітності, очевидно, справляє потенційний імуномодулюючий вплив на організм, потомство на епігенетичній основі з пренатального періоду [18].

### Висновки

1. За даними нашого дослідження, спостерігалися негативні впливи опосередкованих факторів зовнішнього середовища: куріння в сім'ї – у 44 (37,29 %), наявність вдома домашніх тварин – 67 (59,78 %), з них кішки (у 16 дітей) та собаки (у 51 дитини).

2. Грудне вигодовування є важливим для захисту дитини від інфекцій та формування імунної системи. Але, відповідно до наших даних, для 22 дітей (18,64 %) грудне вигодовування було завершено до 3-місячного віку. Прийом вітаміну D, який розглядається як засіб профілактики респіраторних захворювань у багатьох дослідженнях, не проводився у 70 дітей (59,32 %) досліджуваної групи. Як відомо, фізична активність сприятливо впливає на імунітет. Дослідження показало, що 35 дітей (29,66 %) не займалися у спортивних секціях.

3. За нашим дослідженням, рівень вакцинації дітей не відповідав належному рівню. Найвищий показник вакцинації, за нашими даними, був із щеплення проти кору, паротиту, краснухи (вакцинація 1) – 99,15 %, та найнижчий рівень спостерігався з щеплення проти дифтерії, правця (ревакцинація 2) – 28,81 %.

4. Згідно з отриманими даними, серед дітей досліджуваної групи до 2-річного віку 71 дитина (60,17 %) мала досвід застосування антибіотикотерапії, зокрема, 25 дітям (21,19 %) антибіотик був призначений у віці до 6-ти місяців.



5. Серед дітей досліджуваної групи спостерігалися найбільш часті випадки запальних епізодів, зокрема, бактеріального тонзиліту (86 (72,89 %), отиту (56 (47,46 %) та в ідентичних значеннях пневмонії та синуситу – 37 (31,36 %).

6. Рецидивуюча ІРТ є багатофакторним захворюванням, спричиненим складною взає-

модією факторів навколишнього середовища та організму. Ми припускаємо, що «додатковий ефект», залежно від кількості задіяних факторів, більшість з яких можуть бути недооціненими, може бути правдоподібним поясненням рецидиву ІРТ у значної частини «здорових» дітей із неясними частими респіраторними симптомами.

## REFERENCES

1. Chernyshova LI. Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya* [Internet]. 2018 Apr 29;(3(91)):92–7. Available from: <https://med-expert.com.ua/en/recurrent-respiratory-diseases-children-physicians-action-algorithm-lecture/>
2. Fesenko MYe, Zyuzina LS, Fastovets MM, Kalyuzhka OO, Melashchenko OI. Acute respiratory recurrent infections in children. *Current problems of modern medicine: NEWSLETTER Ukrainian Medical Stomatological Academy*[Internet]. 2019 Nov 13;19(4):34–8. Available from: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/149>
3. Voloshin O M, Marushko YuV, Dontsova KM. REKURENTNI RESPIRATORNI ZAKHVORYUVANNYATA STAN HUMORAL'NOHO IMUNITETU U DITEY DOSHKIL'NOHO VIKU [RECURRENT RESPIRATORY DISEASES AND HUMORAL IMMUNE STATUS IN PRESCHOOL CHILDREN]. *EUMJ*, 2020;8(4):393-401 DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(4\):393-401](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(4):393-401)
4. Lemko OI, Lukashchuk SV, Vantuykh NV, Popadinets MI. Vplyv vidnovlyuval'noho likuvannyana imunnyy status ditey z rekurentnymy respiratornymy zakhvoryuvannyamy.[The effect of restorative treatment on the immune status of children with recurrent respiratory diseases]. *Child's health* [Internet]. 2021 Sep 20;12(7):773–9. Available from: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1073>
5. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepela O. Clinical immunology Recurrent respiratory tract infections in children – analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology* [Internet]. 2015;2(2):167–73. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2015.52830>
6. Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Chimenz R, Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2020 Feb 3;31(S24):19–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.13160>
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet]. 2018 Jan 11;38(1):129–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-017-0465-8>
8. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 25;47(1):211. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-021-01150-0>
9. Cardinale F, La Torre F, Tricarico LG, Verriello G, Mastroilli C. Why do some Children Get Sick with Recurrent Respiratory Infections? *Curr Pediatr Rev* [Internet]. 2024 Aug;20(3):203–15. Available from: <https://www.eurekaselect.com/220937/article>
10. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2019 Jan;23(2):1–44. Available from: <https://www.journalslibrary.nih.ac.uk/hta/hta23020>
11. Cemek M, Dede S, Bayiroğlu F, Çaksen H, Cemek F, Yuca K. Oxidant and antioxidant levels in children with acute otitis media and tonsillitis: A comparative study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2005 Jun;69(6):823–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165587605000443>
12. Toivonen L, Hasegawa K, Waris M, Ajami NJ, Petrosino JF, Camargo Jr CA, et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax* [Internet]. 2019 Jun 1;74(6):592–9. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2018-212629>
13. Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy*



- Clin Immunol [Internet]. 2015;135(2):370–8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/25445825>
14. Ciprandi G, Tosca MA. Turbinate Hypertrophy, Allergic Rhinitis, and Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2021 Sep 30;21(9):44. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11882-021-01021-y>
  15. Brambilla I, Pusateri A, Pagella F, Caimmi D, Caimmi S, Licari A, et al. Adenoids in children: Advances in immunology, diagnosis, and surgery. *Clinical Anatomy* [Internet]. 2014 Apr 18;27(3):346–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ca.22373>
  16. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2010 Jun;125(6):1178–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674910006895>
  17. Ciprandi G, Brambilla I, Tosca M, Arrigo T, Salpietro A, Leonardi S, et al. Body Mass Index is Related with Bronchial Function and Reversibility in Children with Allergic Rhinitis and Asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2011 Oct 1;24(4\_suppl):21–4. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03946320110240S405>
  18. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2018 Oct 19;46(5):1147–59. Available from: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/46/5/1147/67650/Vitamin-C-and-immune-cell-function-in-inflammation>

Отримано 14.11.2024 р.

УДК 616.98:578.834.11+616.37-008.64:616.36-008.326:616-056.52]-036.21-039.35-053.2-053.8  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).65-71](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).65-71)

# ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕКУРЕНТНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ТА ДОРОСЛИХ ПРИ ОЖИРІННІ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

*Горленко О. М., Сірчак Є. С., Студеняк Т. О., Козутич І. І.*

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

**Резюме.** *Вступ.* Через епідемію ожиріння неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у дітей і дорослих. Метаболічний синдром часто трапляється у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

*Мета дослідження.* Вивчити особливість впливу рекурентних інфекцій на клінічний перебіг НАЖХП у дітей та дорослих з ожирінням та порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози в умовах пандемії COVID-19.

*Матеріали та методи.* Проведено комплексне обстеження 60 дітей та 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням із рекурентними респіраторними захворюваннями (РРЗ). У І групу (n=30) увійшли діти з НАЖХП та ожирінням із РРЗ. Вік дітей коливався від 5 до 13 років. ІІ групу склали 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням у поєднанні з РРЗ. У контрольну групу І (К-І) увійшло 20 дітей відповідного віку, в контрольну групу ІІ (К-ІІ) – 30 практично здорових осіб. Обстеженим визначено ступінь ураження печінки, а також оцінено зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ).

*Результати досліджень.* Показник FibroTest (субкомпоненту ФіброМакс) складав  $0,52 \pm 0,05$ , що в 3,1 разу було вище за цей показник К-ІІ групи ( $p < 0,01$ ), тоді як у дітей І групи – лише в 2,9 разу ( $p < 0,01$ ). Результати SteatoTest також указує на більш виражені зміни його показника в обстежених ІІ групи ( $0,79 \pm 0,07$ ), що в 5,3 разу більше за такі дані К-ІІ групи –  $p < 0,001$ , тоді як у дітей І групи – лише в 4,9 разу ( $p < 0,01$ ). Приєднання РРЗ у осіб із НАЖХП при ожирінні призводить до порушення екзокринної функції ПЗ. У дітей визначається переважно помірний ступінь ЗСН ПЗ за даними фекальної еластази-1 (ФЕ-1), тоді як у дорослих – переважно легкий ЗСН ПЗ.

*Висновки.* Приєднання рекурентних респіраторних захворювань у осіб із НАЖХП та ожирінням призводить до прогресування метаболічних порушень у даних пацієнтів. Водночас у дітей визначається більш виражений ступінь активності ураження печінки, тоді як у дорослих – прогресування ступеня фіброзу. При рекурентних респіраторних захворювань у осіб із НАЖХП та ожирінням визначається порушення екзокринної функції ПЗ, а саме – у дітей переважно помірний ЗСН ПЗ, тоді як у дорослих – лише легкий ступінь ЗСН ПЗ.

**Ключові слова:** діти, дорослі, неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний панкреатит, ожиріння, метаболічні порушення (вуглеводний обмін, ліпідний обмін, інсулінорезистентність), зовнішньосекреторна недостатність залози, рекурентні інфекції, когнітивні порушення, COVID-19.

**Features of the course of recurrent infections in children and adults with obesity and non-alcoholic fatty liver disease and pancreatic exocrine insufficiency in the context of the COVID-19 pandemic**

*Horlenko O.M., Sirchak Ye.S., Studeniak T.O., Kohutych I.I.*

**Abstract.** *Introduction.* Due to the obesity epidemic, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common chronic liver disease in children and adults. Metabolic syndrome is common in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

*The aim of the study.* To study the peculiarity of the influence of recurrent infections on the clinical course of NAFLD in children and adults with obesity and impaired pancreatic exocrine function in the context of the COVID-19 pandemic.



**Materials and methods.** A comprehensive examination of 60 children and 60 adults with NAFLD and obesity with recurrent respiratory diseases (RRD) was conducted. Group I (n=30) included children with NAFLD and obesity with RRD. The age of the children ranged from 5 to 13 years. Group II consisted of 60 adults with NAFLD and obesity in combination with CRC. Control group I (C-I) included 20 children of the same age. Control group II (C-II) included 30 practically healthy individuals. The degree of liver damage was determined, and the extrinsic secretory function of the pancreas was assessed.

**Results of the study.** The FibroTest (FibroMax subcomponent) was  $0.52 \pm 0.05$ , which was 3.1 times higher than this indicator in group K-II ( $p < 0.01$ ), while in group I children it was only 2.9 times higher ( $p < 0.01$ ). The results of SteatoTest also indicate more pronounced changes in its index in the subjects of group II ( $0.79 \pm 0.07$ ), which is 5.3 times higher than in group K-II -  $p < 0.001$ , while in children of group I - only 4.9 times ( $p < 0.01$ ). The addition of RRD in patients with NAFLD in obesity leads to a violation of the exocrine function of the pancreas. In children, a moderate degree of pancreatic exocrine dysfunction is determined by fecal elastase-1 (FE-1), while in adults, mainly mild pancreatic exocrine dysfunction is determined.

**Conclusions.** The combination of recurrent respiratory diseases in patients with NAFLD and obesity leads to the progression of metabolic disorders in these patients. At the same time, children have a more pronounced degree of liver damage activity, while adults have a progression of fibrosis. In recurrent respiratory diseases in patients with NAFLD and obesity, a violation of the exocrine function of the pancreas is determined, namely, in children, mainly moderate pancreatic dysfunction, while in adults - only a mild degree of pancreatic dysfunction.

**Key words:** children; adults; non-alcoholic fatty liver disease; chronic pancreatitis; obesity; metabolic disorders (carbohydrate metabolism, lipid metabolism, insulin resistance); exocrine gland failure; recurrent infections; cognitive impairment; COVID-19.

## Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є світовою пандемією з поширеністю 25% [1]. Через епідемію ожиріння НАЖХП стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у дітей та дорослих. Сукупна поширеність НАЖХП у дітей з ожирінням становить 34% [2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки характеризується накопиченням тригліцеридів у печінці (>5%), відомим як стеатоз, та відсутністю значного вживання алкоголю або вторинних причин, переважно вірусного гепатиту. У той час як деякі пацієнти залишаються на стадії стеатозу з легким запаленням або без нього, інші прогресують до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який визначається як наявність стеатозу, балотування гепатоцитів та запальної інфільтрації [3]. 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 [2].

Неалкогольна жирова хвороба печінки має складний і двосторонній зв'язок із метаболічним синдромом. Існує не тільки перекресна асоціація між метаболічним синдромом і НАЖХП, але й НАЖХП може бути передвісником метаболічного синдрому. Повідомлялося, що діагноз НАЖХП майже вдвічі збільшує ризик виникнення метаболічного синдрому протягом наступних кількох років. НАЖХП поєднується з метаболічними супутніми захворюваннями, такими як ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемія та артеріальна гіпертензія, що призводить до двократного збільшення печінково-специфічної та загальної смертності. Крім того, останні дослідження свідчать про те, що НАЖХП може розглядатися як новий незалежний фактор серцево-судинного ризику [4,5,6].

Метаболічний синдром часто трапляється у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) із поширеністю від 23% до 53%, в основному залежно від класів Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD) та запального статусу пацієнта [7,8]. З'являється все більше доказів того, що запальні вісцеральні жирові депо є значним чинником системного запалення і пов'язаних із ХОЗЛ кардіометаболічних супутніх захворювань. Цікаво, що в літературі повідомляється про більшу поширеність загальних захворювань печінки у пацієнтів із ХОЗЛ, але лише у невеликої кількості пацієнтів із НАЖХП [9,10,11,12].



Таким чином, специфічні зв'язки між НАЖХП та ХОЗЛ потребують підтвердження та подальшої оцінки, що особливо актуально в період пандемії COVID-19.

### Мета дослідження

Вивчити особливість впливу рекурентних інфекцій на клінічний перебіг НАЖХП у дітей та дорослих з ожирінням та порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози в умовах пандемії 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 та кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» проведено комплексне обстеження 60 дітей і 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням із рекурентними респіраторними захворюваннями (РРЗ).

У I групу (n=30) увійшли діти з НАЖХП та ожирінням із РРЗ. Вік дітей коливався від 5 до 13 років. Серед обстежених дітей переважали хлопчики – їх було 36 (60,0 %), дівчат – 40 (40,0 %). II групу складало 60 дорослих із НАЖХП та ожирінням у поєднанні з РРЗ. Серед обстежених чоловіків було 34 (56,7 %), жінок – 26 (43,3 %), середній вік для них склав  $42,8 \pm 5,1$  року.

У контрольну групу I (К-I) увійшло 20 дітей відповідного віку. Серед них хлопчиків було 12 (60,0 %), а дівчат – 8 (40,0 %). У контрольну групу II (К-II) увійшло 30 практично здорових осіб (серед них чоловіків було 19 (63,3%), жінок – 11 (36,7 %)). Середній вік обстежених контрольної групи склав  $34,5 \pm 5,2$  року.

Критерії включення в наукове дослідження: діти та дорослі з НАЖХП та ожирінням при РРЗ.

Критерії виключення з наукового дослідження: вірусне (віруси гепатитів В, С, D) та алкогольне (для дорослих) ураження печінки, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, цукровий діабет

1 типу, індекс маси тіла (ІМТ), що відповідає нормальній вазі тіла.

Усі наукові дослідження виконано за згодою обстежених, а також батьків або офіційних представників 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 проведено загальноклінічні методи обстеження, яке включало збір анамнезу, скарг, стандартне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. При антропометричному дослідженні вимірювали зріст, вагу, окружність талії.

Усім обстеженим виконано 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, показників ліпідного обміну та вуглеводного обміну.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO з діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки розраховували з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів:

**1. NAFLD fibrosis score (NFS)** – враховується вік хворих у роках, показник індексу маси тіла (ІМТ) ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), наявність порушення толерантності до глюкози чи цукрового діабету, активність аланінової амінотрансферази (АЛТ) (U/L), аспартатамінотрансферази (АСТ) (U/L), рівень альбуміну (г/л) та кількість тромбоцитів (PLT) ( $\times 10^9/\text{л}$ ).

При цьому показник відповідає:

- $< -1,455$  – предиктор відсутності значного фіброзу (F0-F2 фіброз);
- $\leq -1,455$  до  $\leq 0,675$  – невизначений бал;
- $> 0,675$  – предиктор наявності значного фіброзу (фіброз F3-F4).

**2. Fibrosis 4 calculator (FIB-4)** – у розрахунку формули враховується вік пацієнта (у роках), активність АЛТ (U/L), АСТ (U/L) та кількість PLT ( $\times 10^9/\text{л}$ ).



При цьому:

- показник <1,45 – вірогідність наявності фіброзу мала (близько 90%);
- показник >3,25 – вірогідність наявності фіброзу велика (близько 90%).

**3. Фібротест** – враховується вік пацієнта в роках, стать хворого, рівні гама-глутаміл-

трансферази (ГГТ) (Од/л), загального білірубіну (ЗБ) (мкмоль/л), аполіпротеїну (г/л), гаптоглобіну (г/л),  $\alpha$ 2-макроглобуліну (г/л). Інтерпретація результатів фібротесту представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

### Інтерпретація результатів фібротесту

FibroTest	METAVIR (Стадія фіброзу)	Knodell (Стадія фіброзу)	Ishak (Стадія фіброзу)
0,75–1,00	F4	F4	F6
0,73–0,74	F3-F4	F3-F4	F5
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,49–0,58	F2	F1-F3	F3
0,32–0,48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,22–0,27	F0-F1	F0-F1	F1
0,00–0,21	F0	F0	F1

Для визначення ступеня ураження печінки, а також активності патологічного процесу в ній обстеженим виконано ліцензований тест ФіброМакс, що включає:

- ФіброТест (FibroTest – FT) – кількісна оцінка ступеня фіброзу;
- СтеатоТест (SteatoTest – ST) – кількісна оцінка стеатозу;

- АктіТест (ActiTest – AT) – кількісна оцінка некрозозапальної активності в печінці (табл. 2);

- НешТест (NashTest – NT) – діагностика неалкогольного стеатогепатиту;
- ЕшТест (AshTest) – діагностика алкогольного стеатогепатиту.

Таблиця 2

### Критерії оцінки результатів ActiTest

ActiTest	Оцінка активності запалення		
	METAVIR	Knodell	Ishak
0,63–1,00	A3	A5	A4
0,61–0,62	A2-A3	A4	A3
0,53–0,60	A2	A3	A2
0,37–0,52	A1-A2	A1-A3	A1-A2
0,30–0,36	A1	A1	A1
0,18–0,29	A0-A1	A0-A1	A0-A1
0,00–0,17	A0	A0	A0

Усім обстеженим виконано еластографію печінки (ЕП) на апараті «Acuson S2000» фірми «Siemens Healthineers AG» (Німеччина), з конвексним датчиком. Обстеження проводи-

ли в горизонтальному положенні пацієнта натщесерце. Для визначення ступеня фіброзу печінки був використаний УЗ-режим еластографії (табл. 3).



Таблиця 3

**Показники еластографії печінки**

	Показник			
		Стадія фіброзу печінки за шкалою METAVIR	КПА	м/с
	Норма	F0	2,0–4,5	0,81–1,23
Стадії фіброзу	Незначна	F1	4,5–5,7	1,23–1,37
	Помірна	F2	5,7–8,8	1,37–1,68
		F3	8,8–12,0	1,68–2,0
	Значна	F4	12,0–21,0	2,0–2,64
	Виражена	F4	25,0	2,64->

Визначено зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ) за показником фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Рівень ФЕ-1 оцінювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми ScheVo® Biotech AG, Німеччина. Оцінку результатів здійснили за такою градацією: показник ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; показник ФЕ-1 у калі 150–200 мкг/г калу – легка зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) ПЗ; показник ФЕ-1 у калі 100–150 мкг/г калу – по-

мірна ЗСН ПЗ; показник ФЕ-1 у калі менше 100 мкг/г калу – важка ЗСН ПЗ.

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**

Проведено оцінку ступеня ураження печінки у обстежених при загостренні РРЗ (табл. 4).

Таблиця 4

**Показники дослідження за допомогою лабораторно-інструментальних методів для визначення ступеня ураження печінки в обстежених**

Показник	Обстежені			
	Контрольні групи		Обстежені на НАЖХП та РРЗ	
	К-І (n=20)	К-ІІ (n=30)	І група (n=60)	ІІ група (n=60)
<b>Онлайн-фібротести</b>				
NFS	-1,28±0,04	-1,30±0,05	0,582±0,03**	0,728±0,05**+
FIB-4	1,21±0,06	1,28±0,07	3,64±0,07**	4,22±0,06**+
Фібротест	0,15±0,06	0,16±0,09	0,42±0,09*	0,56±0,04**
<b>ФіброМакс</b>				
FibroTest	0,13±0,05	0,17±0,09	0,38±0,07*	0,52±0,05**+
SteatoTest	0,14±0,04	0,15±0,04	0,68±0,04**	0,79±0,07***
ActiTest	0,11±0,06	0,14±0,09	0,37±0,05**	0,45±0,07**
NashTest	0,12±0,08	0,14±0,05	0,67±0,09***	0,80±0,05***
AshTest	0,08±0,05	0,09±0,03	0,16±0,04	0,18±0,05



Продовження табл. 4

Інструментальні методи визначення ступеня ураження печінки				
ЕП, КПА	3,26±0,06	3,22±0,05	6,07±0,08**	9,77±0,06**+

*Примітка: між показниками контрольних груп та обстеженими різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; різниця між показниками в обстежених хворих I та II групи достовірна: + –  $p < 0,05$ .*

Аналіз отриманих результатів онлайн-тестів для визначення ступеня ураження печінки, а також результатів комплексного тесту ФіброМакс за його субкомпонентами та даних ЕП підтверджують факт НАЖХП. При цьому, більш виражені зміни результату NFS, FIB-4, Фібротесту та ФіброМакс встановлено у хворих II групи (тобто дорослих). Показник FibroTest (субкомпоненту ФіброМакс) склав 0,52±0,05, що в 3,1 разу було вище за цей показник К-II групи ( $p < 0,01$ ), тоді як в дітей I групи – лише в 2,9 разу ( $p < 0,01$ ).

Результати SteatoTest також указують на більш виражені зміни його показника у обстежених II групи (0,79±0,07), що в 5,3 разу більше за такі дані К-II групи –  $p < 0,001$ , тоді як у дітей I групи – лише в 4,9 разу ( $p < 0,01$ ).

Ступінь активності патологічного процесу в печінці в обстежених дорослих II групи становив 0,45±0,07, що в 3,2 разу перевищував цей показник К-II групи ( $p < 0,01$ ),

тоді як у дітей I групи був вищим – в 3,4 разу ( $p < 0,01$ ).

Аналіз даних NashTest підтвердив діагноз НАЖХП і склав 0,80±0,05 у обстежених II групи, що в 5,7 разу перевищував показник К-II групи ( $p < 0,001$ ). У дітей I групи даний показник у 5,9 разу перевищував дані К-I групи ( $p < 0,001$ ).

Еластометрії печінки дала змогу оцінити ступінь фіброзу в обстежуваних із НАЖХП при ожирінні та РРЗ. Показник КПА за даними ЕП у дітей I групи становив 6,07±0,08 при нормі 3,26±0,06 КПА у К-I групи –  $p < 0,01$ , що відповідає стадії фіброзу печінки F2. У дорослих II групи результат ЕП був вищим і становив 9,77±0,06 КПА і достовірно відрізнявся від показника К-II групи ( $p < 0,01$ ). Результат ЕП у хворих II групи відповідав стадії фіброзу F3.

Оцінено зовнішньосекреторну функцію ПЗ у обстежуваних нами пацієнтів із РРЗ (табл. 5).

Таблиця 5

## Показники для оцінки ЗСН ПЗ в обстежених

Показник	Контрольні групи		Обстежені на НАЖХП та РРЗ	
	К-I (n=20)	К-II (n=30)	I група (n=60)	II група (n=60)
	ФЕ-1, мкг/г	344,7±11,2	423,8±7,6	124,8±9,1*+

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

Приєднання РРЗ у осіб із НАЖХП при ожирінні призводить до порушення екзокринної функції ПЗ. Водночас у дітей визначається переважно помірний ступінь ЗСН ПЗ за даними ФЕ-1, тоді як у дорослих – переважно легкий ЗСН ПЗ.

Також слід зазначити, що коморбідність РРЗ у осіб з ожирінням та НАЖХП є передумовою щодо порушення когнітивних функцій. Це переважно легкий когнітивний дефіцит як у дітей, так і у дорослих із метаболічним фоном.

## Висновки

1. Приєднання рекурентних респіраторних захворювань у осіб із НАЖХП та ожирінням призводить до прогресування метаболічних порушень у даних пацієнтів. Водночас у дітей визначається більш виражений ступінь активності ураження печінки, тоді як у дорослих – прогресування ступеня фіброзу.

2. При рекурентних респіраторних захворюваннях у осіб із НАЖХП та ожирінням визначається порушення екзокринної функції ПЗ, а саме – у дітей переважно помірний ЗСН ПЗ, тоді як у дорослих – лише легкий ступінь ЗСН ПЗ.



## REFERENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul; 64 (1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
2. 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.
3. edossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut* 2016 [In press doi: 10.1136/gutjnl-2016-312238]
4. Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Lonardo A. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features.: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. *Hepatol Res*. 2016 Oct; 46 (11): 1074-1087. doi: 10.1111/hepr.12656. Epub 2016 Mar 30. PMID: 26785389.
5. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May ;31 (5): 936-44. doi: 10.1111/jgh.13264. PMID: 26667191.
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016 Sep; 65 (3): 589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013. Epub 2016 May 17. PMID: 27212244.
7. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*. 2016 Jun;13 (3): 399-406. doi: 10.3109/15412555.2016.1140732. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26914392.
8. Sin DD, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: a “vulnerable” relationship. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1; 187 (1): 2-4. doi: 10.1164/rccm.201210-1953ED. PMID: 23281347.
9. Vanfleteren LE. Does COPD stand for “COMorbidity with Pulmonary Disease”? *Eur Respir J*. 2015 Jan; 45 (1): 14-7. doi: 10.1183/09031936.00148014. PMID: 25552731.
10. Cleutjens F, Triest F, Wilke S, Vanfleteren LE, Franssen FM, Janssen DJ, Rutten EP, Spruit MA, Wouters EF. New insights in chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 1; 191 (9): 1081-1082. doi: 10.1164/rccm.201412-2296RR. PMID: 25932764.
11. van den Borst B, Gosker HR, Schols AM. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1; 187 (1): 8-13. doi: 10.1164/rccm.201208-1441OE. PMID: 23281350.
12. Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, Kanda M, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M. High COPD prevalence in patients with liver disease. *Intern Med*. 2010; 49 (24): 2687-2691. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3948. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21173543.

Отримано 15.11.2024 р.



УДК 616.2-022.7:612.017.1]-036.1-08-084-053.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).72-80](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).72-80)

# ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПІДХОДУ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

*Колоскова О. К., Тарнавська С. І., Гарас М. Н., Шахова О. О.*

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

**Резюме.** Вступ. Рекурентні респіраторні захворювання в педіатричній практиці займають важливе місце, вони зумовлені чисельними патогенетичними механізмами та є складною діагностичною проблемою.

**Мета дослідження.** Вивчити лікувально-профілактичну ефективність дієтичної добавки на рослинній основі з додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану на перебіг і прогноз епізодів рекурентних респіраторних захворювань у дітей.

**Матеріали та методи.** Проведено відкрите обсерваційне спостереження 100 дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями. Сформовано 2 клінічні групи: I група (основна) – 70 дітей, які в складі комплексного лікування отримували фітопрепарат (пеларгонія очіткова, екстракт плодів бузини) із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану (середній вік склав  $8,1 \pm 0,43$  року, частка хлопчиків – 51%), II група (група контролю) – 30 дітей (середній вік –  $8,2 \pm 0,53$  року ( $p > 0,05$ ), частка хлопчиків – 50% ( $p > 0,05$ )), які отримували у зазначений період в умовах стаціонарних відділень стандартне лікування з приводу загострень рекурентних респіраторних захворювань.

**Результати досліджень.** Отримані результати показали, що у період гострого захворювання за допомогою додавання в стандартне лікування фітопрепарату (пеларгонія очіткова, екстракт плодів бузини) із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану досягнуто максимально високих темпів зворотного розвитку як інтоксикаційного синдрому (співвідношенні шансів – 19,0), кашлю (співвідношенні шансів – 9,7), у т.ч. за результатами оцінки з використанням BSS-шкали (співвідношенні шансів – 9,2), катарального ураження верхніх дихальних шляхів із використанням значно меншої кількості лікарських препаратів. Окрім цього, курсове призначення фітокомплексу із біофлавоноїдами та цинком протягом 24 днів дозволило згодом знизити за перші пів року катамнестичного спостереження частоту (знизилася в 2,09 разу) і тривалість (скоротилася в 1,42 разу) гострих респіраторних епізодів гострих інфекцій дихальних шляхів.

**Висновки.** Оптимізація лікування та профілактики рекурентних респіраторних захворювань у педіатричній практиці за допомогою нефармакологічних стратегій є актуальним і перспективним напрямком лікування, що дозволить досягнути результату при значно меншій кількості фармакологічного навантаження на пацієнта.

**Ключові слова:** рекурентні респіраторні захворювання, діти, нефармакологічна терапія.

## Effectiveness of non-pharmacological approach in the treatment and prevention of recurrent respiratory diseases in children

*Koloskova Olena, Tarnavska Svitlana, Haras Mykola, Shakhova Olha*

**Abstract. Introduction.** Recurrent respiratory diseases represent a significant clinical challenge in paediatric practice, given the multiplicity of pathogenetic mechanisms involved and the inherent complexity of the diagnostic process.

**The aim of the study.** The present study aims to examine the therapeutic and prophylactic efficacy of a plant-based dietary supplement, formulated with the addition of zinc and  $\beta$ -glucan, on the course and prognosis of recurrent respiratory disease episodes in children.

**Material and methods of the study.** An open observational study was conducted on 100 children with recurrent respiratory diseases. Two clinical groups were established. Group I (the main group) comprised 70 children who received a phytopreparation (*Pelargonium ochraceum*, elderberry fruit extract) with the addition of zinc and  $\beta$ -glucan as part of the complex treatment. The mean age of the children in this group was  $8.1 \pm 0.43$  years, and the proportion of boys was 51%. Group II (control group) comprised 30 children (mean age  $8.2 \pm 0.53$  years,



$p > 0,05$ ; proportion of boys 50%,  $p > 0,05$ ) who received the standard treatment for exacerbations of recurrent respiratory diseases in inpatient departments during the specified period.

*The results of the study.* The results demonstrated that the addition of a phytopreparation (Pelargonium ochraceum, elderberry fruit extract) with zinc and  $\beta$ -glucan to the standard treatment for acute illness resulted in the highest rates of reversal of intoxication syndrome (odds ratio 19.0), cough (odds ratio 9.7), including the results of assessment using the BSS scale (odds ratio 9.2), and catarrhal lesions of the upper respiratory tract with the use of a significantly smaller number of drugs. Furthermore, the administration of a phytocomplex comprising bioflavonoids and zinc for a period of 24 days subsequently resulted in a reduction in the frequency (2.09-fold) and duration (1.42-fold) of acute respiratory episodes associated with acute respiratory tract infections during the initial six-month follow-up period.

*Conclusions.* The optimisation of management and prevention of recurrent respiratory diseases in paediatric practice using non-pharmacological strategies represents a relevant and promising area of treatment. It is a viable approach that can achieve results with a significantly lower pharmacological burden on patients.

**Key words:** recurrent respiratory diseases, non-pharmacological strategies, children.

### Вступ

Рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ) у педіатричній практиці, які трапляються з частотою більше шести серйозних епізодів на рік, є складною діагностичною проблемою, а також однією з найпоширеніших причин звернень до лікаря та госпіталізації. За даними епідеміологічних досліджень, наприклад, у Китаї, захворюваність дитячого населення на РРЗ сягає 20% зі сталою тенденцією до зростання [1]. Близько 25% дітей віком до 4 років потерпають від РРЗ, що має важливий медичний, соціальний та економічний вплив [2].

Патогенез РРЗ є вельми складним і включає анатомо-фізіологічні особливості дихальної системи дітей, дефіцит вітамінів або мікроелементів, генетичні чинники та фактори навколишнього середовища, а також порушення імунітету або гомеостазу кишкового мікробіому [3]. Нещодавно визначено п'ять потенційних факторів ризику повторних епізодів інфекції дихальних шляхів у 7222 дітей дошкільного віку, зокрема, це були астма, алергія, початкове застосування антибіотиків і завершення грудного вигодовування до 6-місячного віку дитини. На думку авторів, дані фактори здатні чинити градуїований, дозозалежний вплив на сприйнятливність до повторних інфекцій дихальних шляхів [4].

Однією з причин повторних інфекцій дихальних шляхів у дітей дошкільного віку в усьому світі є підвищений пресінг факторів навколишнього середовища, насамперед, у дитячих дошкільних закладах [5].

Діагностика РРЗ зазвичай базується на критеріях частоти та локалізації інфекційних епізодів, а саме: >6 ГРЗ на рік; (2) >1 епізоду ГРЗ на місяць із залученням верхніх дихальних шляхів із вересня по квітень; (3) >3 епізодів ГРЗ із залученням нижніх дихальних шляхів [6]. Роль ендогенних чинників ризику РРЗ,

зокрема, імунологічних, у вигляді порушень функції нейтрофілів, визнають інші дослідники [7].

Активно вивчається профілактичний вплив на підвищену захворюваність респіраторними інфекціями добавок вітаміну А, який знижує рівень дитячої смертності приблизно на 24% [8], а також вітамінів D і E [9]. РРЗ, спричинені незрілою імунною системою, є мінущим станом із спонтанним вирішенням у шкільному віці. Однак деякі РРЗ є проявом більш складних захворювань. Тривожними сигналами є поява симптомів на першому році життя, ураження інших систем, виділення незвичайних патогенів [10].

У країнах усього світу діти, які страждають на РРЗ, є серйозним викликом для педіатрів як із терапевтичної, так і з профілактичної точки зору. Усе більше доказів накопичується стосовно того, що нефармакологічні стратегії можуть бути альтернативою в профілактиці та лікуванні РРЗ. Стандартизовані фітофармацевтичні засоби широко використовуються в медицині та сучасній педіатрії завдяки ефективності, яка не поступається синтетичним засобам, багатовекторності впливу, що недоступне синтетичним препаратам, високому профілю безпеки і доступності [11].

На сьогоднішній день існують різноманітні трав'яні композиції різних лікарських рослин та їх екстрактів, які показали багатообіцяючі або доведені результати ефективності їх застосування для лікування захворювань, спричинених різними вірусними патогенами, включаючи нові, які інфікують людей [12]. Так, модулювання імунною відповіддю господаря у його боротьбі з інфекційними збудниками доведено для таких середників, як пеларгонія очіткова (Pelargonium sidoides) [13], екстракт плодів бузини (Sambucus nigra) [14], а також похідне пекарських дріж-



джів –  $\beta$ -глюкан [15]. Рослинні суміші містять вторинні метаболіти (такі як флавоноїди, фенольні речовини, алкалоїди, ефірні олії тощо) володіють багатьма терапевтичними ефектами [16]. Не менш важливим у профілактиці повторних епізодів РРЗ є адекватне вітамінне-мінеральне забезпечення дітей, оскільки діти з надмірною сприйнятливостю до інфекцій мали значно нижчі середні рівні сироваткового заліза ( $p$  менше 0,05) і цинку ( $p$  менше 0,001), ніж здорові контрольні [17]. Показано останніми роками [18], що дефіцит окремих вітамінів і мікроелементів може бути вирішальним у прогресуванні захворювань. Натомість оптимальні рівні (а саме – вітаміну А, В, D, селену, цинку і міді) можуть діяти як захисні фактори, які допомагають підтримувати гомеостаз, завдяки комплементарним і синергічним ефектам, та дозволяють компонентам вродженого та адаптованого імунітету протидіяти інфекціям дихальних шляхів.

#### Мета дослідження

Вивчити лікувально-профілактичну ефективність дієтичної добавки на рослинній основі з додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану на перебіг та прогноз епізодів рекурентних респіраторних захворювань у дітей.

#### Матеріали та методи

Для оцінки ефективності використання фітопрепарату (пеларгонія очіткова, екстракт плодів бузини) із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану як лікувально-профілактичного засобу в дітей із загостреннями рекурентних респіраторних захворювань проведено постмаркетингове відкрите обсерваційне спостереження, яке включало 70 дітей, які отримували медичну допомогу в умовах стаціонарних відділень, сформувавши таким чином основну групу. Середній вік пацієнтів основної групи склав  $8,1 \pm 0,43$  року, частка хлопчиків – 51%. Групу контролю сформували 30 дітей (середній вік склав  $8,2 \pm 0,53$  року ( $p > 0,05$ ), частка хлопчиків – 50% ( $p > 0,05$ )), які отримували у зазначений період в умовах стаціонарних відділень стандартне лікування з приводу загострень рекурентних респіраторних захворювань.

Дослідження проводилося відповідно до затвердженого протоколу, критерії включення дитини до дослідження передбачали:

1. Діагноз рецидивного респіраторного захворювання інфекційно-запальний характеру.

2. Письмова згода батьків або опікунів дитини на участь у випробуваннях.

3. Поінформованість та згода пацієнта віком від 11 років.

Критерії виключення:

1. Наявність алергічного анамнезу.

2. Відома непереносимість будь-якого компонента продукту, що вивчається.

3. Участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні.

4. Вік менше 3 або старше 12 років.

5. Відсутність згоди батьків або опікунів, або самого пацієнта віком від 11 років.

6. Наявність хронічної (генетично обумовленої, уродженої, набутої) патології респіраторної системи.

7. Наявність супутніх хронічних захворювань інших систем органів компенсації чи декомпенсації.

8. Наявність вроджених вад розвитку органів чи систем.

9. Наявність підтвердженого імунодефіцитного стану чи позитивний ВІЛ-статус.

10. Застосування інших препаратів або дієтичних добавок, що містять компоненти препарату, що вивчається.

11. Індивідуальна непереносимість продукту, що вивчається.

12. Виникнення у період випробування тяжких та/або несподіваних побічних явищ.

13. Відмова пацієнта на будь-якому етапі від участі у випробуванні.

Усі дані обстеження пацієнтів вносилися до затвердженої індивідуальної реєстраційної форми хворого та до медичної карти стаціонарного хворого. Дані, що визначаються як критерії ефективності та переносимості, оцінювалися та статистично оброблялися, на підставі чого робився висновок про доцільність його застосування.

Дітям віком 3–12 років фітопрепарат із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану призначався по 5,0 мл 2 рази на день, курс прийому становив 24 дні, що передбачало продовження прийому після виписки зі стаціонару.

Протягом випробування пацієнтам, включеним у дослідження, проводили клінічні лабораторні обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі дослідження динаміки основних клінічних маркерів захворювання: катарального та інтоксикаційного синдромів при госпіталізації до стаціонару в такі терміни:

- на 3–4 день від початку лікування;
- на 6–7 день від початку лікування.

Катамнестичне спостереження проводилося протягом шести місяців після виписки дитини зі стаціонару, яке передбачало оцінку частоти епізодів гострих респіраторних захворювань та їх тривалість.

Дане дослідження було погоджено протоколом клінічного випробування з Комісією з біоетики відповідних лікувальних закладів. Кожному пацієнтові надавалася письмова інформація про випробування, що міститься в «Інформації для пацієнта».

### Результати досліджень

При надходженні до стаціонару пацієнти основної групи відрізнялися більшою частотою епізодів гострих респіраторних захворювань протягом одного календарного року:  $4,5 \pm 0,28$  (95% ДІ: 3,5–4,7) проти  $3,9 \pm 0,3$  (95% ДІ: 3,3–4,3) у групі контролю ( $p > 0,05$ ). Середня кількість перенесених в анамнезі бронхітів в основній групі склала  $2,6 \pm 0,5$  (95% ДІ: 1,1–3,6), епізодів бронхообструктивного синдрому –  $2,4 \pm 0,3$  (95% ДІ: 1,9–3,3), пневмонії –  $1,2 \pm 0,2$  (95% ДІ: 0,6–1,7), гострих запальних захворювань лімфоглоткового кільця –  $6,7 \pm 2,7$  (95% ДІ:

4,9–7,4) епізодів. При цьому максимальна тривалість гострих респіраторних захворювань цієї групи склала 16 днів. Діти основної групи надходили в середньому на 3,1 доби захворювання із середніми показниками температурної реакції  $38,1^\circ\text{C}$ , з приводу якої 88% одержували нестероїдні протизапальні засоби. Пацієнти групи контролю надходили в середньому на 3,5 доби захворювання, середні показники термометрії та частота прийому жарознижувальних препаратів були аналогічними до основної групи. В анамнезі дітей групи контролю епізоди пневмонії відзначалися в середньому в  $2,0 \pm 1,0$  випадку, бронхіти – у  $2,8 \pm 0,7$  випадку, бронхіальна обструкція – у  $1,4 \pm 0,6$  випадку, а гострі запальні процеси органів лімфоглоткового – у  $4,0 \pm 1,0$  спостереження.

З урахуванням даних анамнезу при спостереженні за дітьми в умовах стаціонару оцінювали загальні та місцеві симптоми та симптомокомплекси, які супроводжували гострі респіраторні захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів. На рисунку 1 наведено результати динамічної оцінки частоти скарг на загальну слабкість як прояв інтоксикаційного синдрому у дітей клінічних груп порівняння.

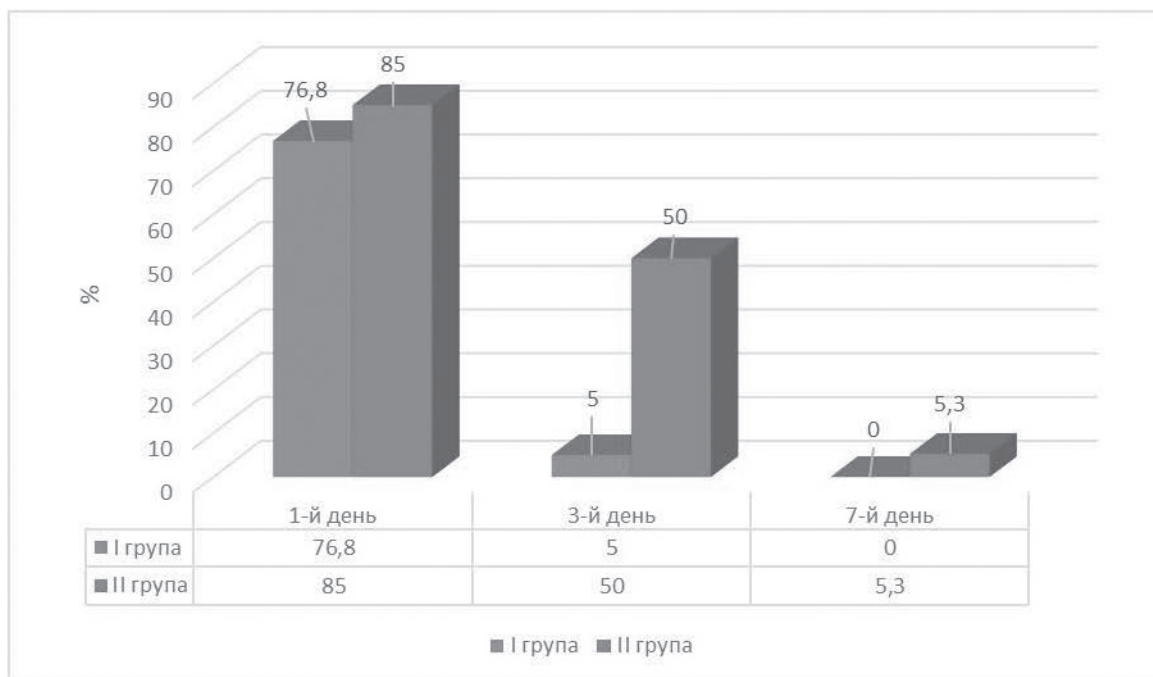


Рис. 1. Динамічна оцінка частоти скарг на загальну слабкість (%) у пацієнтів груп порівняння впродовж першого тижня лікування.



Як представлено на діаграмі (рис. 1), на 3-ю добу стаціонарного лікування загальна слабкість відзначалася в 10 разів рідше у дітей основної групи порівняно з групою контролю, в якій дані скарги на 7 добу ще зберігалися у 5,3% дітей за повної відсутності таких в основній клінічній групі. Показники ризику збереження загальної слабкості на 3-й день госпіталізації у пацієнтів II групи порівняно із представниками I групи дорівнювали: відносний ризик – 2,6 (95% ДІ: 1,1–6,3) при співвідношенні шансів – 19,0 (95% ДІ: 7,1–50,7).

Таким чином, темпи усунення симптомів, які асоціюють з інтоксикацією, у дітей, котрі отримували фітопрепарат із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану, вже на 3-й день лікування були в 2 рази швидшими, що дозволяє скоротити тривалість стаціонарного лікування. Водночас шанси утримання загальної слабкості у пацієнтів із рекурентними респіраторними захворюваннями, які не отримували фітопрепарат із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану, на 3-ю добу госпіталізації зростає у 19,0 разу.

Отримані нами результати збігаються з даними літератури, згідно з якими відомо, що лікарські рослини містять біохімічні та біологічно активні сполуки, які можуть впливати

на певні віруси, сприяти одужанню чи запобігати респіраторним захворюванням та інфекціям, а наукові докази щодо використання лікарських рослин і натуральних продуктів як профілактичних, терапевтичних засобів та їх численних корисних властивостей лише набрали обертів за останні кілька десятиліть [19]. Справді, нефармакологічна терапія видається багатообіцяючою стратегією для профілактики та лікування рекурентних респіраторних захворювань. Так, Європейське агентство з медицини визнало цінність рослинних екстрактів та інших природних речовин для лікування респіраторних захворювань. Терапевтична активність рослинних речовин зумовлена представленими поліфенолами, флавоноїдами, сапонінами, глюкозидами та алкалоїдами. Зокрема, низкою досліджень вивчено і доведено позитивний ефект ряду немедикаментозних засобів, а саме: *Pelargonium sidoides*, *Sambucus nigra* [20]. Ці компоненти рослинного комплексу в нашому дослідженні також продемонстрували ефективність у комбінації з імуномодулятором  $\beta$ -глюканом і цинком.

Відповідно до вищенаведеного, нами проведено порівняльну оцінку результатів частоти скарг на кашель у динаміці спостереження за дітьми клінічних груп порівняння (рис. 2).

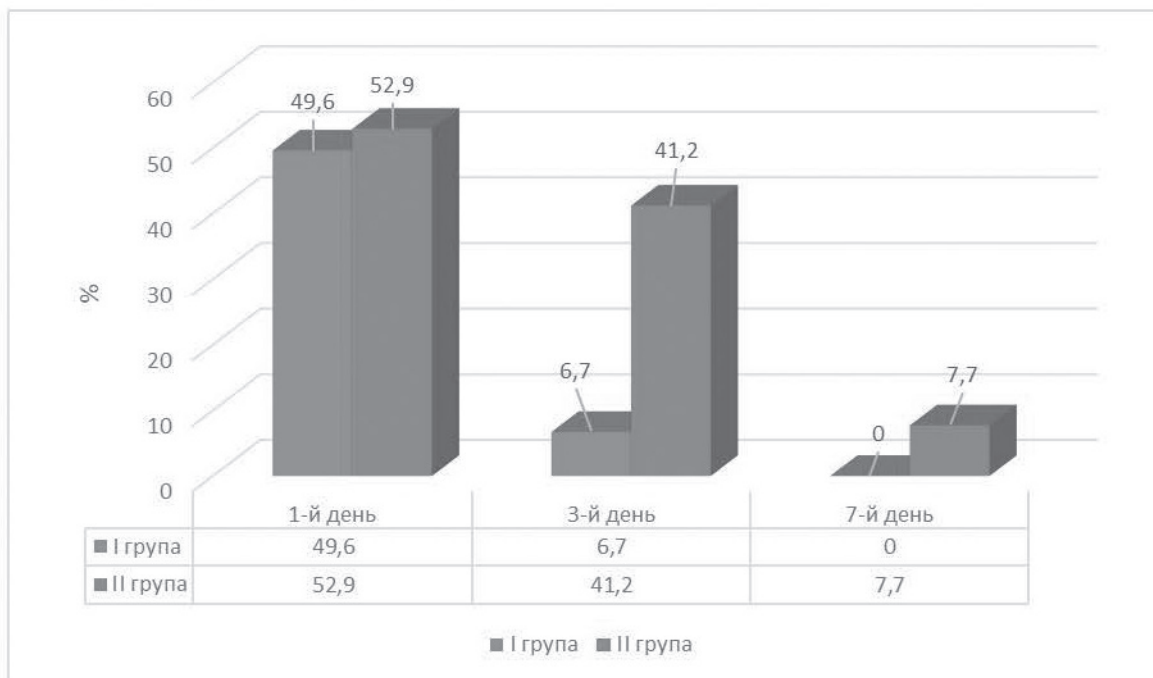


Рис. 2. Частота скарг на кашель (%) у динаміці стаціонарного лікування дітей груп порівняння.

Як видно на представленій діаграмі, застосування фітотерапевтичного комплексу із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану у дітей основної клінічної групи дозволило вже на 3-ю добу стаціонарного лікування зменшити частоту скарг на виражений кашель у 7,4 рази, а до 7-го дня лікування кашель мало турбував пацієнтів. Результати лікування пацієнтів контрольної групи були менш оптимістичними, до 3-го дня лікування кількість скарг зменшилася лише на 11,7%, а до 7-го дня ще спостерігалось у 7,7% випадків. Показники ризику збереження кашлю на 3-й день госпіталізації у пацієнтів II групи порівняно із представниками I групи дорівнювали: відносний ризик – 2,2 (95% ДІ: 1,1–4,8) при співвідношенні шансів – 9,7 (95% ДІ: 4,0–23,5).

Таким чином, науково обґрунтований дизайн фітокомплексу із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану дозволив у найкоротші терміни позбавити хворих від болісного кашлю, мабуть, завдяки взаємному посиленню муколітичного ефекту, характерного для екстракту пеларгонії та плодів бузини чорної.

Динамічні зміни виразності кашлю в процесі застосування випробуваного продукту щодо стандартної терапії досить промовисто відображає оцінка з використанням BSS-шкали [20], яка дозволила констатувати прискорення темпів зворотного розвитку симптомів гострого бронхіту більш ніж у 2 рази на фоні лікування з використанням фітопрепарату із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану (рис. 3).

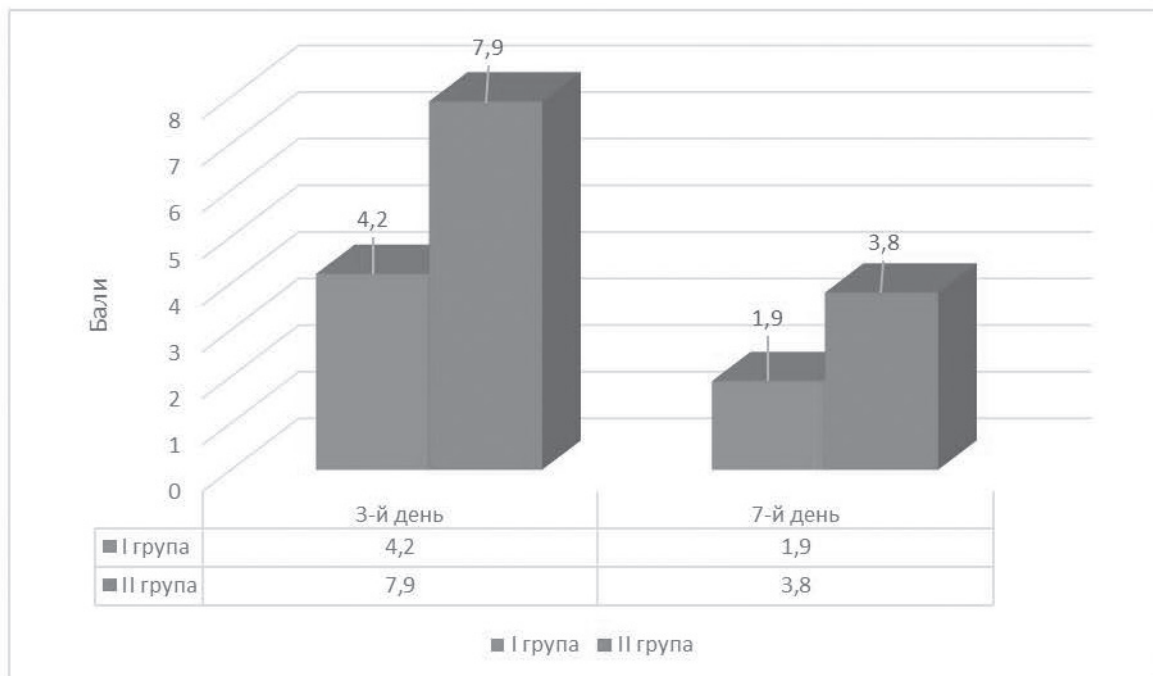


Рис. 3. Динамічна оцінка симптомів гострого бронхіту за шкалою BSS (у балах) у пацієнтів груп порівняння.

Показники ризику збереження симптомів гострого бронхіту за шкалою BSS (>4,2 бала) на 3-й день госпіталізації у пацієнтів II групи порівняно із представниками I групи дорівнювали: відносний ризик – 2,3 (95% ДІ: 1,1–4,9) при співвідношенні шансів – 9,2 (95% ДІ: 3,8–21,6).

Динамічна оцінка локальних симптомів, що супроводжували гострі респіраторні захворювання з переважним ураженням верхніх дихальних шляхів, повністю збіглися з наведеними вище закономірностями і також

свідчили про значні клінічні переваги використання фітопрепарату із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану при даних захворюваннях у дітей, які страждають на рекурентні респіраторні захворювання інфекційно-запального характеру. Зокрема, нами відзначено значно більш прискорені темпи відновлення структури та функції слизової оболонки носа при гострому риносинуситі, а також відновлення носового дихання та зворотний розвиток явищ гострого фарингіту (табл. 1).



Таблиця 1

**Динаміка розвитку катаральних явищ верхніх дихальних шляхів у дітей груп порівняння впродовж першого тижня лікування**

Симптоми	1-й день		3-й день		7-й день		р
	I група	II група	I група	II група	I група	II група	
Гіперемія слизової оболонки носа, %	71,1	95,0	4,8	60,0	0	25,0	I:II <0,05 у всіх випадках
Слизові виділення з носа, %	51,2	36,8	9,8	21,1	0	7,8	>0,05
Утруднене носове дихання, %	61,9	70,0	3,3	20,0	0	2,5	>0,05
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки, %	49,1	55,5	0	15,0	0	0	>0,05

Особливо цінними, з клінічної точки зору, є встановлені нами особливості лікарського навантаження у дітей клінічних груп порівняння, які свідчили про те, що завдяки комплексному впливу компонентів фітопрепарату із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану вдалося значно обмежити обсяг фармакологічних препаратів, що дозволяє уникнути поліпрагмазії та небажаних побічних ефектів у лікуванні гострих інфекційно-запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей, які страждають від їх рецидивів.

Отримані нами дані показали доцільність застосування фітопрепарату додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану, оскільки за даними наукових досліджень показано, що власне наявність цинку в харчовому раціоні дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями продемонстрували протизапальний ефект [21],

який є неспецифічним і порівняно до плацебо супроводжується вірогідним зниженням сироваткового вмісту С-реактивного білку ( $P=0,03$ ) та інтерлейкіну-6 ( $P=0,006$ ). Із позицій того, що гомеостаз цинку значною мірою відчуває на собі вплив окислювально-відновної рівноваги, клітинна доступність для різноманітних клітинних функцій цинку і його зв'язування з білками значно порушується при рецидивах рекурентних респіраторних захворювань. Водночас цинк може регулювати окисно-відновний метаболізм і проявляти численні проантиоксидантні властивості. Тому навіть незначні порушення статусу цинку впливають на системний та клітинний окисно-відновний гомеостаз [22].

Нами також проведено аналіз частоти використання окремих груп фармакологічних препаратів у представників клінічних груп порівняння (рис. 4).

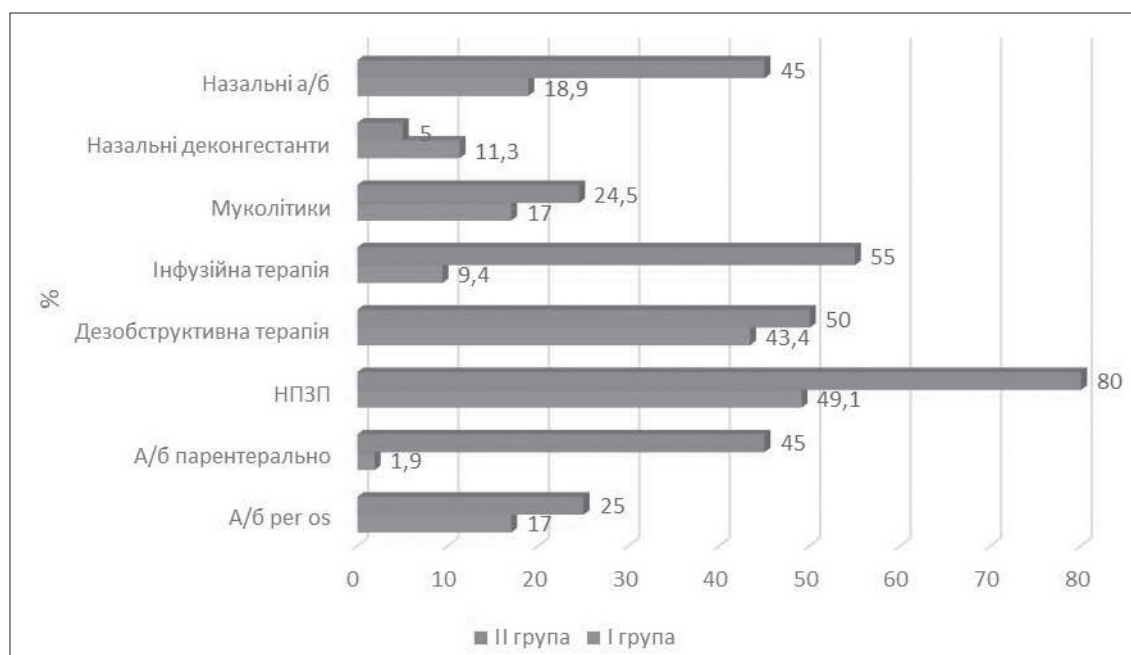


Рис. 4. Частота застосування окремих фармакологічних засобів у лікуванні дітей груп порівняння.



Таким чином, отримані дані показали, що за винятком назальних деконгестантів, потреба у використанні таких препаратів, як антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби, муколітики в основній групі була значно меншою. Необхідність проведення підтримуючої та/або дезінтоксикаційної інфузійної терапії у I групі пацієнтів також була меншою, проте частота використання дезобструктивних препаратів відрізнялася незначно. Слід зазначити, що у I групі тривалість застосування інгаляційних глюкокортикостероїдних препаратів у купіруванні бронхообструктивного синдрому була достовірно меншою порівняно з контрольною групою ( $5,6 \pm 0,8$  проти  $7,7 \pm 0,4$  дня відповідно  $p < 0,05$ ), тривалість використання антигістамінних препаратів при супутніх проявах алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів склала відповідно  $5,5 \pm 0,5$  проти  $7,3 \pm 0,8$  дня ( $p < 0,05$ ), а муколітиків та мукокінетиків –  $5,8 \pm 0,2$  проти  $6,4 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,05$ ). Тривалість призначення нестероїдних протизапальних препаратів із жарознижувальною метою становила в основній групі  $2,5 \pm 0,3$  дня при середній добовій дозі  $566,67 \pm 33,33$  мг, а в контрольній групі ці показники склали  $3,67 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,05$ ) та  $650,0 \pm 47,2$  мг ( $p = 0,05$ ).

Загалом лікарське навантаження в основній групі було достовірно меншим, що підкреслювало ефективність і доцільність використання фітокомплексу із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану в лікуванні гострих інфекцій дихальних шляхів у дітей віком 3–12 років. Усе вищезазначене узгоджується з даними літератури, які показують, що  $\beta$ -глюкани володіють комплексним імуномодуляторним ефектом при вірусних захворюваннях [23], сприятливо діють на метаболічні процеси, покращують рівень і диференціювання імунітетів, таким чином, оптимізують терапевтичну тактику при інфекційних захворюваннях [24].

Отримані нами результати показали, що середня тривалість стаціонарного лікування достовірно не відрізнялася в групах порівнян-

ня, проте була меншою в основній групі порівняно з групою контролю:  $8,9 \pm 0,3$  дня проти  $9,4 \pm 0,5$  дня відповідно ( $p > 0,05$ ).

Згідно з інструкцією виробника, з профілактичною метою фітокомплекс із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану слід приймати протягом не менше 24 днів, тому при виписці зі стаціонару пацієнти основної групи отримували відповідні рекомендації. Опитування через 6 місяців після виписки зі стаціонару показало чітко виражений профілактичний ефект використання фітокомплексу із додаванням цинку і  $\beta$ -глюкану у дітей, які склали основну групу, оскільки частота повторних епізодів гострих інфекцій дихальних шляхів знизилася в 2,09 рази, що склало  $-2,35$  епізоду/6 місяців, а тривалість цих захворювань скоротилася в 1,42 рази, чи на 2,61 дня.

### Висновки

Результати нашого клінічного спостереження переконливо підтверджують високу ефективність фітокомплексу із біофлавоноїдами та цинком у лікуванні та профілактиці гострих респіраторних епізодів у дітей із рецидивними інфекційно-запальними захворюваннями респіраторного тракту. У період гострого захворювання за допомогою цих препаратів досягнуто максимально високих темпів зворотного розвитку як інтоксикаційного синдрому, кашлю, в т.ч. за результатами оцінки як з використанням BSS-шкали, так і катарального ураження верхніх дихальних шляхів із використанням значно меншої кількості лікарських препаратів. Окрім цього, курсове призначення фітокомплексу із біофлавоноїдами та цинком протягом 24 днів дозволило згодом знизити за перші пів року катamnестичного спостереження частоту і тривалість гострих респіраторних епізодів, що дозволяє рекомендувати цю харчову добавку для застосування як з лікувальною, так і профілактичною метою дітям у віці 3–12 років.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

### REFERENCES

1. Chen J, Xu Z, Ou X, Wang M, Yang X, Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2009;168:1305–1313. doi: 10.1007/s00431-009-0924-1.
2. Cardinale F, La Torre F, Tricarico LG, Verriello G, Mastroianni C. Why do some Children Get Sick with Recurrent Respiratory Infections? *Curr Pediatr Rev.* 2024;20(3):203-215. doi: 10.2174/1573396320666230912103056.
3. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018 54:198-209. doi: 10.1016/j.in-timp.2017.10.032.



4. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatr Res*. 2021. 90(1):223-231. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4.
5. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E et al. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020. 55(11):3168-3179. doi: 10.1002/ppul.25042
6. Ameli, Franco et al. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2020. 91(4) e2020179. doi:10.23750/abm.v91i4.8585.
7. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepela O. Recurrent respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):167-73. doi: 10.5114/ceji.2015.52830.
8. Imdad A, Herzer K, Mayo-Wilson E, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. 8;(12):CD008524. doi: 10.1002/14651858.CD008524.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 11;3:CD008524. doi: 10.1002/14651858.CD008524.pub3.
9. Tian W, Yi W, Zhang J, Sun M, Sun R, Yan Z. The correlation between the vitamin A, D, and E levels and recurrent respiratory tract infections in children of different ages. *Am J Transl Res*. 2021.15;13(5):5665-5671.
10. Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Chimenz R, Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. 31(24):19-21. doi: 10.1111/pai.13160.
11. Yao J, Zhang Y, Wang XZ, Zhao J, Yang ZJ, Lin YP, Sun L et al. Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Front Public Health*. 2022. 10:814669. doi: 10.3389/fpubh.2022.814669.
12. Elkhoully AM, Baldam MY, Al-Touny S, Almeanawy AS, Abohalawa MN, Hamed M et al. Medicinal Plants Cultivated in Egypt with Antiviral Potential: A Systematic Review. *Altern Ther Health Med*. 2024. 30(8):43-51.
13. Patiroglu T, Tunc A, Eke Gungor H, Unal E. The efficacy of *Pelargonium sidoides* in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Phytomedicine*. 2012 Aug 15;19(11):958-61. doi: 10.1016/j.phymed.2012.06.004.
14. Ali SI, Salama A. Natural Immunomodulatory Agents as a Complementary Therapy for Poxviruses. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1451:337-354. doi: 10.1007/978-3-031-57165-7\_22
15. Jawhara S. How to boost the immune defence prior to respiratory virus infections with the special focus on coronavirus infections. *Gut Pathog*. 2020. 12:47. doi: 10.1186/s13099-020-00385-2.
16. Caliskan UK, Karakus MM. Evaluation of botanicals as potential COVID-19 symptoms terminator. *World J Gastroenterol*. 2021. 27(39):6551-6571. doi: 10.3748/wjg.v27.i39.6551.
17. Mao S, Zhang A, Huang S. Meta-analysis of Zn, Cu and Fe in the hair of Chinese children with recurrent respiratory tract infection. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Oct;74(7):561-7. doi: 10.3109/00365513.2014.921323.
18. Renata RN, Arely GA, Gabriela LA, Esther MM. Immunomodulatory Role of Microelements in COVID-19 Outcome: a Relationship with Nutritional Status. *Biol Trace Elem Res*. 2023 Apr;201(4):1596-1614. doi: 10.1007/s12011-022-03290-8. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35668151; PMCID: PMC9170122.
19. Dhama K, Karthik K, Khandia R, Munjal A, Tiwari R, Rana R, et al. Medicinal and Therapeutic Potential of Herbs and Plant Metabolites / Extracts Countering Viral Pathogens - Current Knowledge and Future Prospects. *Curr Drug Metab*. 2018. 19(3):236-263. doi: 10.2174/1389200219666180129145252.
20. Ciprandi G, Tosca MA. Non-pharmacological remedies for post-viral acute cough. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021.92(1). doi: 10.4081/monaldi.2021.1821.
21. Kim J, Ahn J. Effect of zinc supplementation on inflammatory markers and adipokines in young obese women. *Biol Trace Elem Res*. 2014. 157(2):101-6. doi: 10.1007/s12011-013-9885-3. Epub 2014 Jan 10.
22. Franco C, Canzoniero LMT. Zinc homeostasis and redox alterations in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. 14:1273177. doi: 10.3389/fendo.2023.1273177.
23. Aoe S. Beta-Glucan in Foods and Health Benefits. *Nutrients*. 2021. 14(1):96. doi: 10.3390/nu14010096.
24. Viana JPM, Costa FF, Dias TG, Mendes PM, Copeland GB, Nascimento WS et al. Glucans: A Therapeutic Alternative for Sepsis Treatment. *J Immunol Res*. 2024. 27;2024:6876247. doi: 10.1155/2024/6876247.



УДК 616-056.52:616.127-005.4:616.36-003.826]-085  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).81-87](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).81-87)

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯ

**Матій В. В., Рішко М. В.**

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

**Резюме.** Вступ. Серцево-судинні (СС) події є найчастішою причиною смертності у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), хоча причинно-наслідковий зв'язок між ними ще не до кінця встановлений.

**Мета дослідження.** Визначити ефективність лікування із використанням амінокислотного комплексу в поєднанні із пре- та пробіотичним комплексом у хворих на НАЖХП та ожиріння при гострому коронарному синдромі (ГКС).

**Матеріали та методи.** На клінічній базі кафедри госпітальної терапії обстежено 76 хворих після ГКС на фоні НАЖХП та ожиріння. Хворих розподілено на дві групи залежно від методу проведеного лікування: в I групу увійшло 36 хворих, яким призначено лише базисну терапію (БТ), що спрямована на нормалізацію основних показників функціонального стану СС системи (ССС). У II групу увійшло 40 осіб, яким додатково до БТ призначено амінокислотний комплекс у поєднанні із пре- та пробіотичним комплексом.

**Результати досліджень.** Після лікування через 3 місяці у хворих I групи діагностовано достовірне зменшення лише активності аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові та рівня лужної фосфатази. Проте в II групі пацієнтів активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та АСТ зменшилися в 1,7 та в 1,8 разу відповідно ( $p < 0,01$ ). Також встановлено достовірне зменшення вираженості лабораторних ознак холестатичного синдрому. Призначення комплексного лікування позитивно вплинуло й на показники ліпідного обміну переважно у пацієнтів II групи, що відповідно проявлялося достовірним зменшенням рівня загального холестерину ( $p < 0,01$ ), а також тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності ( $p < 0,05$ ). Додаткове призначення препарату пре- та пробіотичної дії у поєднанні з амінокислотним комплексом сприяло достовірному зменшенню лабораторних маркерів ураження ендотелію у хворих II групи. Встановлено зменшення рівня ендотеліну-1 (у 1,6 разу –  $p < 0,01$ ), фактора фон Віллебранда (в 2,1 разу –  $p < 0,01$ ) та показника Р-селектину (в 2,2 –  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** У хворих після ГКС при НАЖХП та ожирінні комплексна терапія, що включає додаткове призначення препарату пре- та пробіотичної дії у поєднанні з амінокислотним комплексом є патогенетично обґрунтованим і призводить не лише до покращення функціонального стану печінки, дисбіотичних змін, а й до зменшення вираженості порушень ліпідного обміну та лабораторних маркерів дисфункції ендотелію.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз, ожиріння, ліпідний обмін, інсулінорезистентність, дисбіоз кишечника, дисфункція ендотелію, лікування (амінокислотний комплекс, пре- та пробіотичний комплекс).

**Features of treatment of acute coronary syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease and obesity**

*Matiy V.V., Rishko M.V.*

**Abstract. Introduction.** Cardiovascular (CV) events are the most common cause of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), although the cause and effect relationship between them has not yet been fully established.

**The aim of the study.** To determine the effectiveness of treatment with an amino acid complex in combination with a pre- and probiotic complex in patients with NAFLD and obesity in acute coronary syndrome (ACS).



*Materials and methods.* On the clinical basis of the Department of Hospital Therapy, 76 patients after ACS with NAFLD and obesity were examined. Patients were divided into two groups depending on the method of treatment: group I included 36 patients who were prescribed only basic therapy (BT), which was aimed at normalising the main indicators of the functional state of the cardiovascular system (CVS). Group II included 40 patients who were prescribed an amino acid complex in combination with a pre- and probiotic complex in addition to BT.

*Results of the study.* After 3 months of treatment, patients in group I showed a significant decrease in serum aspartate aminotransferase (AST) activity and alkaline phosphatase levels. However, in group II patients, the activity of alanine aminotransferase and AST decreased by 1.7 and 1.8 times, respectively ( $p < 0.01$ ). A significant decrease in the severity of laboratory signs of cholestatic syndrome was also found. The administration of complex treatment also had a positive effect on lipid metabolism, mainly in patients of group II, which was manifested by a significant decrease in total cholesterol ( $p < 0.01$ ), as well as triglycerides and very low density lipoproteins ( $p < 0.05$ ). Additional administration of a pre- and probiotic drug in combination with an amino acid complex contributed to a significant reduction in laboratory markers of endothelial damage in patients of group II. A decrease in the level of endothelin-1 (1.6 times -  $p < 0.01$ ), von Willebrand factor (2.1 times -  $p < 0.01$ ) and P-selectin (2.2 times -  $p < 0.01$ ) was established.

*Conclusions.* In patients after ACS with NAFLD and obesity, complex therapy, including additional administration of a pre- and probiotic drug in combination with an amino acid complex, is pathogenetically sound and leads not only to an improvement in the functional state of the liver, dysbiotic changes, but also to a decrease in the severity of lipid metabolism disorders and laboratory markers of endothelial dysfunction.

**Key words:** acute coronary syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, fibrosis, obesity, lipid metabolism, insulin resistance, intestinal dysbiosis, endothelial dysfunction, treatment (amino acid complex, pre- and probiotic complex).

## Вступ

Гострий коронарний синдром (ГКС), тромботичне, небезпечне для життя ускладнення атеросклерозу, залишається однією з основних причин смерті, хоча в діагностиці та лікуванні цього загрозливого захворювання досягнуто значного прогресу. Гострий коронарний синдром характеризуються раптовим зменшенням кровопостачання серця і включає гострий інфаркт міокарда (ГІМ) із підйомом сегмента ST (STEMI), інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) та нестабільну стенокардію. Щороку, за оцінками, понад 7 мільйонам людей у світі ставлять діагноз ГКС [1,2,3].

За останні кілька десятиліть відбулися епідеміологічні «зміни» при ГКС. З одного боку, спостерігається зниження захворюваності на інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) та зростання захворюваності на інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), що пояснюється змінами в патофізіології атеросклеротичної бляшки внаслідок широкого застосування статинів. Історично вважалося, що основним винуватцем ГКС є розрив фіброзної оболонки атеросклеротичної бляшки. Однак зараз ерозія бляшки з інтактною фіброзною оболонкою є причиною близько третини випадків ГКС і до двох третин випадків NSTEMI [4]. З іншого боку, пацієнти з ГІМ стають дедалі молодшими, мають високу поширеність кардіометаболічних

супутніх захворювань, а показник 1-річної смертності наближається до 10%. Із 1995 до 2014 року визначалося стрімке збільшення частоти госпіталізованих із ГІМ серед молодих пацієнтів, особливо жіночої статі. Частота артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в анамнезі серед молодих пацієнтів, госпіталізованих із ГІМ, також зростала [5].

У всьому світі визначається зростання таких негативних факторів щодо порушення способу життя, як гіподинамія, їжа за типом фаст-фудів і, як наслідок, зростання осіб з ожирінням, інсулінорезистентністю, що сприяє підвищенню поширеності кардіометаболічних захворювань. Незважаючи на певний прогрес у їх профілактиці, можна зробити ще більше для зниження ризиків їх розвитку в суспільстві та в різних спеціалізованих клініках. Наразі ідентифікація та ведення осіб із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, діабету або таких станів, як жирова дистрофія печінки, залишається фрагментарною і не пов'язаною з конструктивним консультуванням щодо здорового способу життя, а також відсутній «комплексний» підхід щодо лікування даних пацієнтів [6].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є печінковим проявом системного метаболічного синдрому. Це найпоширеніша причина хронічних захворювань печінки в усьому світі, її поширеність оцінюється в 25%,



що створює значний медичний та економічний тягар у світі. НАЖХП – це мультисистемне захворювання з впливом, що виходить за межі печінки. Більшість пацієнтів із НАЖХП мають коморбідність з іншими кардіометаболічними факторами ризику. Серцево-судинні події є найчастішою причиною смертності у пацієнтів із НАЖХП, хоча причинно-наслідковий зв'язок між ними ще не до кінця встановлений. Існує кілька основних теорій щодо механізмів, за допомогою яких НАЖХП підвищує ризик серцево-судинних (СС) захворювань, включаючи змінений ліпідний обмін, системне запалення, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та утворення/нестабільність бляшок [7,8,9].

Тому вивчення механізмів формування ураження СС системи при ожирінні та НАЖХП, а також розробка ефективних комплексних методів лікування даної категорії пацієнтів є актуальним питанням сучасної медицини.

### **Мета дослідження**

Визначити ефективність лікування із використанням амінокислотного комплексу в поєднанні із пре- та пробіотичним комплексом у хворих на НАЖХП та ожиріння при ГКС.

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

### **Матеріали та методи**

На клінічній базі кафедри госпітальної терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (Комунальне некомерційне підприємство (КНП) «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Закарпатської обласної ради (ЗОР)) за 2011 – 2024 рр. обстежено та проліковано 76 хворих із ГКС із елевацією сегменту ST. У всіх хворих діагностовано НАЖХП та ожиріння різного ступеня вираженості. Наукове дослідження проведено на етапі амбулаторного спостереження за даними хворими в динаміці. Усім обстеженим пацієнтам із ГКС із елевацією сегменту ST, що включено в наукове дослідження, на етапі стаціонарного лікування у КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ЗОР проведено стентування чи шунтування коронарних артерій.

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

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

Діагноз НАЖХП встановили відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [10]. Ступінь ураження печінки визначено з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів, а саме – NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест. Хворим також проведено еластометрію печінки.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: хворі з НАЖХП та ожирінням, які перенесли та вижили при ГКС із елевацією сегменту ST; хворим проведено стентування чи шунтування коронарних артерій.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: ЦД 1 типу, ЦД 2 типу (важкі ступені – із вираженими проявами діабетичної ангіонейропатії), хронічний гепатит алкогольної, вірусної (вірус гепатитів В, С, D) етіологій, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, онкологічні захворювання, психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан пацієнтів, гострі інфекційні захворювання, в тому числі COVID-19 (в анамнезі до 6 місяців).



Середній вік хворих після ГКС на фоні НАЖХП та ожиріння становив  $51,6 \pm 7,9$  року. Серед обстежених переважали чоловіки, а саме – 57 (75,0 %), а жінок було 19 (25,0 %). Контрольну групу склало 20 практично здорових осіб (чоловіків – 16 (80,0%), жінок – 4 (20,0%). Середній вік складав  $51,1 \pm 7,4$  року.

Усі обстежені хворі на ГКС із НАЖХП та ожирінням підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання.

При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). 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 [11].

Усім хворим виконано ЕКГ, ЕХО-кардіокопію, при необхідності – КТ-коронарографію. Також хворим проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятною методикою.

У сироватці крові до та після проведеного лікування визначено стандартні загальні та біохімічні дослідження для оцінки функціонального стану печінки (активність амінотрансфераз (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)), рівень загального білірубину (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ)), показників ліпідного обміну (рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпропротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), вуглеводного обміну (рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду, глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c, %), розраховано індекс НОМА).

Також до та після лікування оцінено рівні фактора фон Віллебранда (WwF), що визначали методом хромогенного аналізу (Sysmex 500 і 560, Японія) з використанням реактивів Siemens. Методом імуноферментного аналі-

зу визначали показник ендотеліну-1 (ЕТ-1) з використанням тест-систем фірми Biomedica (Австрія) та Р-селектину з використанням тест-систем фірми eBioscience (Австрія).

Хворих після перенесеного ГКС на тлі НАЖХП та ожиріння поділено на дві групи залежно від методу проведеного лікування. У I групу ввійшло 36 хворих після ГКС та НАЖХП у поєднанні з ожирінням, які отримували лише базисну терапію (БТ) відповідно до стандартів надання медичної допомоги даній категорії пацієнтів, а саме – індивідуально підібрану медикаментозну терапію, що включало препарати для нормалізації артеріального тиску, порушень ритму і провідності, лікування та профілактика прогресування хронічної серцевої недостатності, а також прийом антикоагулянтів, антиагрегантів та статинів. При порушенні показників функціонального стану печінки призначено препарат антраль (у середньому до 1–2 місяців). II групу склало 40 хворих після ГКС та НАЖХП у поєднанні з ожирінням, які, окрім БТ та модифікації способу життя і дієтичних рекомендацій, додатково отримували амінокислотний комплекс L-Бетаргін (ТОВ «Ворфартс Фарма», Україна), до складу якого входять аргініну цитрат – 1 г, бетаїн – 1 г, L-карнітин – 300 мг, по 10 мл 3 рази на добу протягом 3-х місяців. Також призначено пре- та пробіотичний комплекс (Зафакол IQ фірми «Ворфартс 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 D<sub>3</sub> 600 МО по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі впродовж 3-х місяців.

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

### Результати досліджень

Проаналізовано динаміку лабораторних показників крові у хворих після перенесеного ГКС при НАЖХП та ожиріння на фоні проведеного лікування.

Динаміка показників функціонального стану печінки наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

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

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=36)		II група (n=40)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЛТ, ОД/л	20,4±0,8	127,1±2,4**	111,7±1,7	123,7±2,0**	74,6±1,5++^
АСТ, ОД/л	18,6±1,1	103,4±1,9**	86,6±1,2+	106,0±2,1**	58,9±1,9++^
ЗБ, ммоль/л	12,5±0,7	33,2±1,7*	28,9±0,9	34,7±1,3*	23,5±1,0+
ЛФ, ммоль/л	66,3±1,8	129,4±2,2**	108,7±1,4+	127,9±2,6**	88,7±1,8+^
ГГТ, ОД/л	38,9±2,4	82,4±2,0**	70,4±1,8	81,9±1,8**	53,2±1,1+^

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: ^ –  $p < 0,05$ .

Як наведено у таблиці 1, виражена позитивна динаміка у показниках функціонального стану печінки виявлена у хворих II групи після проведеного комплексного лікування із використанням амінокислотного комплексу та препарату пре- і пробіотичної дії на тлі БТ у поєднанні з модифікацією життя, тоді як у пацієнтів I групи виявлено лиш незначні зміни. У хворих I групи діагностовано достовірне зменшення лише активності АСТ у сироватці крові та рівня ЛФ через 3 місяці після повтор-

ної оцінки показників функціонального стану печінки. У II групи пацієнтів активність АЛТ та АСТ зменшилися в 1,7 та в 1,8 разу відповідно ( $p < 0,01$ ). Також встановлено достовірне зменшення рівня ЗБ та ЛФ, ГГТ, що вказує на зменшення не лише активності ураження печінки, а й і вираженості лабораторних ознак холестатичного синдрому.

Оцінено динаміку показників ліпідного обміну на фоні комплексного лікування, що представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного обміну в сироватці крові в обстежених хворих на фоні проведеного лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=36)		II група (n=40)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТГ, ммоль/л	1,12±0,07	3,89±0,12*	3,68±0,07	3,91±0,09*	3,06±0,10^
ЗХ, ммоль/л	4,56±0,44	7,14±0,23*	7,04±0,11	7,22±0,14*	6,47±0,12^^
ЛПНЩ, ммоль/л	1,70±0,21	3,26±0,18*	3,06±0,13	3,38±0,11*	2,56±0,16^^
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,09	1,79±0,09*	1,72±0,08	1,84±0,06*	1,21±0,09^
ЛПВЩ, ммоль/л	1,84±0,09	1,05±0,06*	1,14±0,07	1,03±0,08*	1,46±0,06^

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

Призначення комплексного лікування позитивно вплинуло й на показники ліпідного обміну переважно у пацієнтів II групи, що відповідно проявлялося достовірним змен-

шенням рівня ЗХ, ЛПНЩ ( $p < 0,01$ ), а також ТГ, ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ). Паралельно встановлено достовірне збільшення показника ЛПВЩ у хворих II групи при прийомі препарату пре-



та пробіотичної дії та амінокислотного комплексу ( $p < 0,05$ ).

Оцінено динаміку показників WwF, ET-1 та рівня P-селектину – маркерів дисфункції

ендотелію на фоні проведеного комплексного лікування у хворих після ГКТ при НАЖХП та ожирінні (табл. 3).

Таблиця 3

**Динаміка лабораторних показників дисфункції ендотелію у сироватці крові в обстежених хворих на фоні проведеного лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=36)		II група (n=40)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
WwF, %	53,7±2,5	197,9±3,5*	184,1±4,2	201,7±3,9 *	96,7±2,1+^
ET-1, фмоль/мл	0,41±0,06	1,49±0,07*	1,40±0,06	1,52±0,08*	0,98±0,09+^
P-селектин, нг/мл	109,32±3,11	467,56±4,28 *	455,13±3,76	469,00±4,51 *	217,51±3,41 + ^

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I та II груп різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих за групами до та після лікування різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,01$ ; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірна: ^ –  $p < 0,01$ .*

Додаткове призначення до БТ препарату пре- та пробіотичної дії у поєднанні з амінокислотним комплексом сприяло достовірному зменшенню лабораторних маркерів ураження ендотелію у хворих після перенесеного ГКС на фоні НАЖХП та ожирінні. Водночас встановлено зменшення рівня ET-1 (у 1,6 разу –  $p < 0,01$ ), WwF (у 2,1 разу –  $p < 0,01$ ) та показника P-селектину (в 2,2 разу –  $p < 0,01$ ).

Отже, нормалізації функції печінки, що спостерігається на фоні прийому препарату, що містить амінокислоти у поєднанні з препаратом про- та пребіотичної дії, є ефективним методом не лише для нормалізації функціонального стану печінки, вираженості дисбіотичних змін, а й для покращення показників ліпідного обміну та лабораторних маркерів дисфункції ендотелію.

Відомо, що аргінін, який входить до складу призначеного нами препарату – амінокислота, яка бере участь у біосинтезі білка, в метаболізмі сечовини, посилює детоксикаційну функцію печінки. Також аргінін є важливою складовою в процесі біосинтезу оксиду азоту (NO), здійснює регуляцію судинного тону, проявляє антиоксидантну дію, нормалізує мікроциркуляцію в печінці. Аргінін покращує внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах, стимулює їх активність, знижує утворення шкідливих для клітин печінки вільних радикалів, зменшує гіпоксію та запалення, сприяє регенерації гепатоцитів. Бетаїн бере участь у біосинтезі фосfolіпідів, транспорті три-

гліцеридів, окисненні та утилізації жирів. Запобігає виникненню та зменшує жирову дистрофію печінки. Бетаїн проявляє антифібротичну та протизапальну дію, сприяє зменшенню рівня гомоцистеїну, зменшує ризик тромбоутворення та прогресування атеросклерозу. L-карнітин – покращує метаболічні процеси в серці та печінці, головний кофактор обміну жирних кислот у тканинах серця, печінки та скелетних м'язів. L-карнітин зменшує дисфункцію мітохондрій та підвищує енергетичний обмін в міокарді. L-карнітин має нейропротекторну, гепатопротекторну та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню вираженості ішемії міокарда, зниженню рівня холестерину.

Вищенаведені властивості препарату підсилюються позитивним впливом пре- та пробіотичного комплексу на функціональний стан кишечника, що в свою чергу підсилює загальні детоксикаційні властивості організму.

### Висновки

У хворих після ГКС при НАЖХП та ожирінні комплексна терапія, що включає додаткове призначення препарату пре- та пробіотичної дії у поєднанні з амінокислотним комплексом є патогенетично обґрунтованим і призводить не лише до покращення функціонального стану печінки, дисбіотичних змін, а й до зменшення вираженості порушень ліпідного обміну та лабораторних маркерів дисфункції ендотелію.



## REFERENCES

1. Shi SY, Jia F, Wang MF, Zhou YF, Li JJ. Impacts of Non-alcoholic Fatty Liver Disease on Acute Coronary Syndrome: Evidence and Controversies. *Curr Atheroscler Rep.* 2023 Oct; 25 (10): 751-768. doi: 10.1007/s11883-023-01146-7. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37768409; PMCID: PMC10564833.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Mar 3; 141 (9): e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31992061.
3. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA.* 2022 Feb 15; 327 (7): 662-675. doi: 10.1001/jama.2022.0358. Erratum in: *JAMA.* 2022 May 03;327(17):1710. doi: 10.1001/jama.2022.6185. PMID: 35166796.
4. Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Oct; 18 (10): 724-734. doi: 10.1038/s41569-021-00542-3. Epub 2021 May 5. PMID: 33953381.
5. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019 Feb 19; 139 (8): 1047-1056. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137. PMID: 30586725; PMCID: PMC6380926.
6. Sattar N, Gill JMR, Alazawi W. Improving prevention strategies for cardiometabolic disease. *Nat Med.* 2020 Mar; 26 (3): 320-325. doi: 10.1038/s41591-020-0786-7. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152584.
7. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, Steffen HM. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jul; 110 (7): 921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32696080; PMCID: PMC8238775.
8. Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep; 18 (10): 2324-2331.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.026. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31887443.
9. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 5; 73 (8): 948-963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050. PMID: 30819364.
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](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)

Отримано 21.11.2024 р.



УДК 616-056.52:616.37-002.2:616.833-007.271:616.85]-085  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).88-94](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).88-94)

# ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ КОМПРЕСІЙНИХ НЕЙРОПАТІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ОЖИРІННЯ

**Мигович В. В., Смоланка А. В.**

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

**Резюме.** *Вступ.* Дослідження впливу вітамінних комплексів групи В при компресійних нейропатіях (КН) у хворих із метаболічними захворюваннями, таких як ожиріння, а також хронічний панкреатит (ХП), є актуальним напрямком сучасної медичної спільноти.

*Мета дослідження.* Вивчити ефективність комплексного лікування на динаміку рівнів вітамінів групи В при КН у хворих на ХП та ожиріння.

*Матеріали та методи.* На клінічній базі кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії обстежено 102 хворих із КН при ХП та ожирінні. Проведено загальноклінічні методи обстеження, а також визначено рівні вітамінів групи В (вітамін В1, В6, В9, В12) та гомоцистеїну в сироватці крові. Хворих залежно від методу лікування розподілено на дві групи: в I групу ввійшло 52 хворих, яким призначено амтолметин гуацил по 600 мг 1 р/д протягом 2 тижнів – при потребі до 1-го місяця. У II групу ввійшло 50 пацієнтів, яким окрім амтолметин гуацил додатково призначено комплексний препарат, до складу якого входять уридину-5-динатрію монофосфат, вітамін В12, фолієва кислота по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 1-го місяця.

*Результати досліджень.* Після лікування у хворих II групи діагностовано зменшення парестезії вздовж серединного нерва – до 36,0 % ( $p < 0,001$ ), парестезії в ділянці іннервації серединного нерва – до 44,0 % ( $p < 0,001$ ). Симптом Тінеля також достовірно зменшився у пацієнтів II групи – до 32,0 % ( $p < 0,01$ ). Призначення до складу комплексного лікування препарату, що містить вітаміни групи В (вітамін В12 та В9) у поєднанні з уридин монофосфатом, сприяло нормалізації рівнів вітамінів групи В у сироватці крові у пацієнтів II групи (тіаміну, піридоксину гідрохлорид, фолієвої кислоти та ціанокобаламіну).

*Висновки.* Комплексний препарат уридин монофосфату, фолієвої кислоти та вітамін В12 призводить до покращення вітамінного забезпечення організму вітамінами групи В у хворих на ХП та ожиріння, що є передумовою щодо зменшення вираженості клінічних ознак КН у даних пацієнтів.

**Ключові слова:** компресійна нейропатія, хронічний панкреатит, ожиріння, вітаміни групи В, індекс маси тіла, клінічні ознаки, лікування.

## **Disturbances in the content of vitamins of the group b in compression neuropathy in patients with chronic pancreatitis**

*Myhovych V.V., Smolanka A.V.*

**Abstract. Introduction.** The study of the effect of B vitamin complexes on compression neuropathy (CN) in patients with metabolic diseases such as obesity and chronic pancreatitis (CP) is a topical area of the modern medical community.

*The aim of the study.* To study the effectiveness of complex treatment on the dynamics of B vitamins levels in CN in patients with CP and obesity.

*Materials and methods.* On the clinical basis of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 102 patients with CN in case of CP and obesity were examined. General clinical examinations were performed, and the levels of B vitamins (vitamin B1, B6, B9, B12) and homocysteine in the blood serum were determined. Patients were divided into two groups depending on the treatment method: group I included 52 patients who were prescribed amtolmetin guacyl 600 mg 1 p/d for 2 weeks - if necessary, up to 1 month. Group II included 50 patients who, in addition to amtolmetin guacyl, were prescribed a complex drug containing uridine-5-dinitrile monophosphate, vitamin B12, folic acid, 1 capsule once daily for 1 month.

*Results of the study.* After treatment in patients of group II, a decrease in parasthesia along the median nerve was diagnosed - up to 36.0% ( $p < 0.001$ ), paresthesia in the area of median nerve innervation - up to 44.0% ( $p < 0.001$ ). Tinel's symptom also significantly decreased in patients of group II - to 32.0% ( $p < 0.01$ ). The inclusion



of a drug containing B vitamins (vitamin B12 and B9) in combination with uridine monophosphate in the complex treatment helped to normalise the levels of B vitamins in the blood serum in patients of group II (thiamine, pyridoxine hydrochloride, folic acid and cyanocobalamin).

**Conclusions.** A complex preparation of uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 leads to an improvement in the vitamin B supply of the body in patients with CP and obesity, which in turn is a prerequisite for reducing the severity of clinical signs of CN in these patients.

**Key words:** compression neuropathy, chronic pancreatitis, obesity, B vitamins, body mass index, clinical signs, treatment.

### Вступ

Периферична нейропатія – це дуже поширений і хворобливий стан, що вражає від 2% до 7% населення. Пошкодження та регенерація природним чином відбуваються в периферичній нервовій системі. Якщо баланс цих двох процесів порушується, наприклад, через хронічні захворювання, такі як діабет, і регенерація нервів порушується, пошкодження нервів може призвести до периферичної нейропатії [1].

Пошкодження нерва може мати одну причину (наприклад, травматичне стиснення в результаті гострої травми розчавлення або розрив у результаті розсічення), але в багатьох випадках (і майже завжди при хронічному перебігу) це комбінація причин, таких як розрив, тракція, вібрація, стиснення, ішемія, запалення, алкоголізм, метаболічні (діабет) або токсичні ураження (хіміотерапія), хірургічне втручання, генетичні причини та дефіцит нейротропних вітамінів групи В [2,3]. Однак нерви мають дивовижну здатність до регенерації, і регенерація можлива навіть до тих пір, поки не буде пошкоджено приблизно 50% волокон у нерві (вважається «точкою неповернення»). При центральному пошкодженні периферичного нерва навколишні не нервові клітини ініціюють так звану валлерівську дегенерацію. У цьому процесі деградація частин аксона (фрагментація) розглядається як ключова подія, яка відбувається вже протягом одного-двох днів після травми. Згодом у місці пошкодження рекрутуються макрофаги, які забирають мієлін і мертві клітини, а дистальна кукса дегенерує. Крім того, реакції не нервових клітин сприяють створенню середовища, яке підтримує регенерацію аксонів протягом наступних місяців [2].

Після травми периферичного нерва починається складний репаративний процес, спрямований на усунення пошкодження та відновлення структури і функції. На відміну від клітинної репарації в інших ділянках людського тіла, пошкодження периферичних нервів не супроводжується мітозом і клітин-

ною проліферацією. Реакція периферичного нерва на пошкодження виходить за межі місця ушкодження, включає нейронні клітини спинного мозку та ганглії за участю шванівських клітин, макрофагів та ін. Пошкоджений периферичний нерв намагається компенсувати втрачені функції шляхом зміцнення та перепрограмування неушкоджених шляхів [4].

Лікування – це переважно мікрохірургічне втручання з прямою репарацією, безнатяжним швом «кінець в кінець», а також – золотий стандарт – використання аутологічних нервових трансплантатів для усунення більших розривів. Використання останніх знижує ризик імунологічного відторгнення та забезпечує нативне тканинне мікрооточення, що викликає позитивний терапевтичний ефект. Однак він має деякі обмеження, такі як захворюваність донорської ділянки, нестача донорських джерел, втрата чутливості, рубцювання та утворення невроми. Останнім часом багато досліджень зосереджені на розробці нових методів сприяння аксональній регенерації, в ідеалі без шкоди для інших здорових функціонуючих нервів, та покращення результатів пошкодження периферичних нервів (ПНП). Нервові провідники є альтернативою аутологічній трансплантації нервів. Використання шваннівських клітин або мезенхімальних стовбурових клітин у синтетичних проникних нервових каналах є одним із напрямків ідеального лікування [5].

Проте наразі не існує остаточного та ефективного методу лікування, який може повністю відновити нервову функцію [6]. Вітаміни групи В допомагають полегшити дегенерацію нервової системи. Застосування комплексу вітамінів В збільшує кількість шваннівських клітин і мієлінізованих нервових волокон та діаметр аксонів, і тим самим сприяє регенерації мієлінізованих нервових волокон і проліферації шваннівських клітин. Комплекс вітамінів В сприяють регенерації та функціональному відновленню пошкоджених сідничних нервів за рахунок збільшення експресії BDNF [7,8].



Отже, дослідження впливу вітамінних комплексів групи В при компресійних нейропатіях у хворих із метаболічними захворюваннями, такими як ожиріння, а також хронічний панкреатит (ХП), є актуальним напрямком сучасної медичної спільноти.

### Мета дослідження

Вивчити ефективність комплексного лікування на динаміку рівнів вітамінів групи В при КН у хворих на ХП та ожиріння.

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

### Матеріали та методи

Нами обстежено 102 хворих із компресійною нейропатією (КН) переважно верхньої кінцівки, що проходили лікування на клінічних базах кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії за 2019 – 2024 рр. Серед обстежених переважали чоловіки – 72 (70,6 %), жінок було – 30 (29,4 %). Середній вік становив  $39,3 \pm 4,8$  року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (7 чоловіків (70,0%), 3 жінок (30,0%). Середній вік складав  $40,1 \pm 5,6$  року.

Критерії включення у дослідження: КН верхньої кінцівки у хворих на ХП та ожиріння.

Критерії виключення з дослідження: цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу (стадія декомпенсації), хронічні захворювання внутрішніх органів у стадії декомпенсації, гострі ураження серцево-судинної системи, інсульт, гострі інфекційні захворювання, психіатричні захворювання.

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

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на ха-

раактер скарг, анамнез захворювання. Діагноз компресійної нейропатії виставляли за допомогою ультразвукового (УЗД) методу дослідження периферійних нервів, а також проведено електроміографію (ЕМ). При УЗД оцінено отримані ультразвукові зображення ураженого нерва/нервів та його оточуючої анатомічної структури. Визначено ознаки компресії нерва, аномальна морфологія, а також судинна динаміка. Оцінено площу поперечного перерізу зап'ястя, периметр зап'ястя, відношення площі поперечного перерізу зап'ястя до третини дистального відділу передпліччя, відношення периметра зап'ястя до третини дистального відділу передпліччя, різниця площі поперечного перерізу від зап'ястя до третини дистального відділу передпліччя. При ЕМ досліджено нервову провідність із визначенням таких параметрів: НС, як DML (мс), SMAP (мВ) і швидкість рухової провідності (м/с), DSL (мс), SNAP (мВ), і швидкість сенсорної провідності (м/с).

Також усім пацієнтам виконано УЗД органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження. При антропометричному дослідженні у пацієнтів оцінено зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ).

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 [9].

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

Обстеженим хворим у сироватці крові до та після лікування визначали рівні вітамінів групи В: вітаміну В1 та вітаміну В6 (за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії, HPLC-System 1100, Aqilent with fluorescence detection із використанням тест-систем Recipe complet Kit, Німеччина); вітаміну В9 (за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією, ECLIA



– Cobas 6000, використовуючи тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія), вітаміну B12 (за допомогою імунохімічної хемілюмінесцентної детекції, CLIA – Architect, використовуючи тест-системи Abbot Diagnostics, США). Також оцінено рівень гомоцитсеїну в сироватці (тест-системи Cobas 8000, Roche Diagnostics).

Усі хворі на ХП та ожиріння на фоні модифікації способу життя та дієтичних рекомендацій приймали замісну ферментну терапію в індивідуальному дозуванні, залежно від вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Хворих залежно від методу лікування розподілено на дві групи: в I групу ввійшло 52 хворих, яким призначено амтолметин гуацил (Найзилат, фірми dr.Reddy's) по 600 мг 1 р/д протягом 2 тижнів – при потребі до 1-го місяця. У II групу ввійшло 50 пацієнтів, яким, окрім амтолметин гуацил, додатково призначено комплексний препарат, до складу якого входять уридину-5-динатрію монофосфат (50 мг уридину монофосфат), вітамін B12 (3 мкг), фолієва кислота (400 мкг) (Нейрістон, фірми Acino) по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 1-го місяця.

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

### Результати досліджень

Клінічна КН верхніх кінцівок проявлялася больовим синдромом, парестезією, внаслідок 2 основних синдромів, а саме:

- синдрому круглого пронатора (пекучий біль у проксимальній частині передпліччя, який посилюється під час пронації, а парестезії виникають вздовж серединного нерва аж до латеральної частини долонної поверхні кисті. При пальпації ділянки круглого пронатора визначався біль, а перкусія посилювала парестезії);

- синдром зап'ястного (карпального) каналу (парестезії в ділянці іннервації серединного нерва (у межах м'язів підвищення великого пальця і на долонній поверхні I–III пальців та присередньої половини IV пальця і в ділянці нігтів цих пальців), що посилюються вночі; позитивний симптом Тінеля – парестезії долонної поверхні I–III пальців при легкому постукуванні по серединному нерву на передній поверхні кисті трохи вище зап'ястя; позитивний тест Фалена – посилення парестезії під час згинання кисті в зап'ясті; порушення чутливості; слабкість м'язів для підвищення великого пальця.

Динаміку клінічних ознак КН під впливом проведеного комплексного медикаментозного лікування у хворих на ХП та ожиріння наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

### Динаміка клінічних проявів КН у обстежених хворих із ХП та ожирінням на фоні проведеного лікування

Клінічні симптоми	Обстежені з КН при ХП та ожирінні в цілому			
	I група (n=52)		II група (n=50)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<b>Синдром круглого пронатора:</b>	<b>I група (n=26)</b>		<b>II група (n=25)</b>	
- біль у проксимальній частині передпліччя	100,0 %	42,3 %***	100,0 %	32,0 %***+
- парестезії вздовж серединного нерва (до латеральної частини долонної поверхні кисті)	100,0 %	73,1 %**	100,0 %	36,0 %***++
- біль при пальпації ділянки круглого пронатора	92,3 %	30,8 %***	100,0 %	16,0 %***++
<b>Синдром карпального каналу:</b>	<b>I група (n=26)</b>		<b>II група (n=25)</b>	
- парестезії в ділянці іннервації серединного нерва	100,0 %	80,8 %*	100,0 %	44,0 %***++



Продовження табл. 1

- симптом Тінеля	88,5 %	78,8 %*	88,0 %	32,0 %**+++
- тест Фалена	80,8 %	73,1 %	76,0 %	28,0 %**+++
- слабкість м'язів	76,9 %	71,2 %	72,0 %	20,0 %***++++

Примітка: відмінності між показниками у обстежених пацієнтів I та II групи до та після лікування достовірні: \* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; відмінності між показниками у обстежених пацієнтів I та II групи після лікування достовірні: + -  $p < 0,05$ ; ++ -  $p < 0,01$ ; +++ -  $p < 0,001$ .

Як вказують отримані результати, у хворих I групи після проведеного лікування визначалася тенденція до зменшення болювого синдрому, проте ознаки парестезії зменшилися лише мінімально протягом проведеного спостереження. У хворих II групи, які додатково отримували в складі комплексного лікування препарат, що містить фолієву кислоту, вітамін B12 у поєднанні з уридин монофосфатом, встановлено виражене зменшення ознак болювого синдрому, як у хворих із круглого пронатора, так із синдромом карпального каналу. Слід зазначити змен-

шення явищ парестезії вздовж серединного нерва – до 36,0 % ( $p < 0,001$ ), а також парестезії в ділянці іннервації серединного нерва – до 44,0 % ( $p < 0,001$ ). Симптом Тінеля також достовірно зменшився у пацієнтів II групи – до 32,0 % ( $p < 0,01$ ), на відміну від показника після лікування у хворих I групи, у яких встановлено зменшення даного симптому лише до 78,8 % ( $p < 0,05$ ).

Оцінено динаміку показників вітамінного забезпечення вітамінами групи B у обстежуваних нами пацієнтів із КН при ХП та ожирінні (табл. 2).

Таблиця 2

#### Динаміка рівнів вітамінів групи B та гомоцистеїну в сироватці крові в обстежених хворих із ХП та ожирінням на фоні проведеного лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені з КН при ХП та ожирінні в цілому			
		I група (n=52)		II група (n=50)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Вітамін B1, мкг/л	77,6±3,1	34,2±2,8 *	39,7±2,4	36,1±2,1 *	56,6±1,9 +^
Вітамін B6, мкг/л	20,3±1,2	7,2±0,7 *	9,2±0,3	6,7±0,6 *	14,8±0,75 +^
Вітамін B9, нг/мл	15,4±0,7	3,8±0,6 **	6,5±0,5	3,0±0,4 **	13,6±0,4 +^
Вітамін B12, пг/мл	612,1±10,7	172,4±5,2 **	199,5±5,8 +	160,3±6,1 **	536,2±4,9 ++^^
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,5±0,4	32,7±0,5 *	30,6±0,7	33,4±0,4 *	16,3±0,6 +^

Примітка: відмінності між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами до лікування достовірні: \* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; відмінності між показниками у обстежених пацієнтів I та II групи до та після лікування достовірні: + -  $p < 0,01$ ; ++ -  $p < 0,001$ ; відмінності між показниками у обстежених пацієнтів I та II групи після лікування достовірні: ^ -  $p < 0,01$ ; ^^ -  $p < 0,001$ .

У хворих I групи встановлено незначну тенденцію щодо збільшення рівнів вітамінів групи B у сироватці крові після проведеного курсу консервативного лікування, що, на нашу думку, може бути наслідком покращення екзокринної функції підшлункової залози у хворих при КН та ХП на фоні постійного при-

йому замісної ферментотерапії, що, відповідно, супроводжувалося зменшенням вираженості ознак малябсорбції та мальдігестії.

Призначення до складу комплексного лікування препарату, що містить вітаміни групи B (вітамін B12 та B9) у поєднанні з уридин монофосфатом, сприяло нормалізації рівнів

вітамінів групи В у сироватці крові у пацієнтів II групи.

Проведено статистичний аналіз для визначення залежності між динамікою рівня

вітамінів групи В та клінічних ознак КН переважно у хворих II групи (табл. 3).

Таблиця 3

**Порівняння показників вітамінів групи В із клінічними ознаками КН у хворих на ХП та ожиріння II групи після лікування**

Показник крові	Показник вітамінів групи В			
	Вітамін В1	Вітамін В6	Вітамін В9	Вітамін В12
- біль у проксимальній частині передпліччя	r=0,76; p<0,01	r=0,76; p<0,01	r=0,70; p<0,05	r=0,88; p<0,01
- парестезії вздовж серединного нерва (до латеральної частини долонної поверхні кисті)	r=0,84; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=0,92; p<0,05
- парестезії в ділянці іннервації серединного нерва	r=0,82; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,94; p<0,05
- симптом Тінеля	r=0,68; p<0,05	r=0,74; p<0,05	r=0,80; p<0,01	r=0,84; p<0,01
- тест Фалена	r=0,74; p<0,05	r=0,70; p<0,05	r=0,74; p<0,05	r=0,80; p<0,01

Виявлено сильну кореляційну залежність між показниками вітамінів групи В після проведеного лікування та динамікою клінічних ознак КН у хворих на ХП та ожиріння. Отже, додаткове призначення вітамінів групи В у поєднанні з уридин монофосфатом сприяє регенерації нервів при компресійних нейропатіях у хворих із ХП та ожирінням. Комплексний препарат уридин монофосфату, фолієвої кислоти та вітамін В12 сприяє активізації власних відновлювальних процесів у пошкоджених нервових клітинах. Уридин 5'-монофосфат стимулює синтез фосфоліпідів, гліколіпідів і глікопротеїнів – основних структурних компонентів клітинних мембран, особливо мембрани нейронів. Уридин бере участь у таких біохімічних процесах репарації пошкоджених нервів, як синтез або утилізація ліпідів і протеїнів, активація синтезу ДНК та РНК для стимуляції ділення клітин і регенерації

периферичних нервів, активація проведення внутрішньо- і позаклітинних сигналів по нервовому закінченню та через нервові синапси. Вітамін В12 – необхідний кофермент для різних метаболічних реакцій. Підвищує здатність тканин до регенерації завдяки участі в синтезі нуклеїнових кислот і білків. Фолієва кислота відіграє важливу роль у процесі синтезу ДНК та поділу клітин, внаслідок чого сприяє живленню і регенерації ушкоджених тканин.

### Висновки

Комплексний препарат уридин монофосфату, фолієвої кислоти та вітаміну В12 призводить до покращення вітамінного забезпечення організму вітамінами групи В у хворих на ХП та ожиріння, що є передумовою щодо зменшення вираженості клінічних ознак КН у даних пацієнтів.

### REFERENCES

1. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. JAMA. 2015 Nov 24; 314 (20): 2172-2181. doi: 10.1001/jama.2015.13611. PMID: 26599185; PMCID: PMC5125083.
2. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. Biomed Res Int. 2021 Jul 13; 2021: 9968228. doi: 10.1155/2021/9968228. PMID: 34337067; PMCID: PMC8294980.
3. Rahimian S, Najafi H, Webber CA, Jalali H. Advances in Exosome-Based Therapies for the Repair of Peripheral Nerve Injuries. Neurochem Res. 2024 Aug; 49 (8): 1905-1925. doi: 10.1007/s11064-024-04157-1.



4. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2016 May;11 (5): 842-845. doi: 10.4103/1673-5374.177150.
5. Lopes B, Sousa P, Alvites R, et al. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 14; 23 (2): 918. doi: 10.3390/ijms23020918. PMID: 35055104; PMCID: PMC8779751.
6. Xin GD, Liu XY, Fan XD, Zhao GJ. Exosomes repairment for sciatic nerve injury: a cell-free therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2024 Jul 18; 15 (1): 214. doi: 10.1186/s13287-024-03837-7. PMID: 39020385; PMCID: PMC11256477.
7. Hobbenaghi R, Tavassoli M, Alimehr M, Shokrpour S, Ghorbanzadeghan M. Histopathological study of the mite biting (*Dermanyssus gallinae*) in poultry skin. *Vet Res Forum.* 2012 Summer; 3 (3): 205-208. PMID: 25610570; PMCID: PMC4299984.
8. Sun Y, Campisi J, Higano C, Beer TM, Porter P, Coleman I, True L, Nelson PS. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nat Med.* 2012 Sep; 18 (9): 1359-68. doi: 10.1038/nm.2890.
9. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)

Отримано 25.11.2024 р.

УДК 616.12-008.318-053.2-071:616.74-007.23+613.25  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).95-101](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).95-101)

# ДІАГНОСТИКА АВТОНОМНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ САРКОПЕНІЧНИМ ОЖИРІННЯМ ЗА ДАНИМИ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

*Паламарчук О. С., Петрик К. Ю., Калій В. В., Горленко О. М., Фекета В. П.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет №2, кафедра фізіології та патофізіології, м. Ужгород*

**Резюме.** *Вступ.* Саркопенічне ожиріння (СО) – це стан, що характеризується одночасною втратою маси скелетних м'язів і надлишком жиру в організмі. Хоча воно зазвичай вражає людей похилого віку зі зниженою фізичною активністю або основними проблемами зі здоров'ям, нещодавні дослідження показали, що діти також можуть страждати від саркопенічного ожиріння, особливо ті, хто має ризик розвитку резистентності до інсуліну. Це дослідження вивчає вегетативну дисфункцію у дітей із СО за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР).

*Мета дослідження.* Дослідити особливості автономної дисфункції у дітей із саркопенічним ожирінням та визначити критерії її діагностики.

*Матеріали та методи.* У дослідженні взяли участь 118 дітей віком 11–13 років, розділених на дві групи: одна з ознаками саркопенічного ожиріння, що визначається за низьким співвідношенням м'язової тканини до жирової (MFR), і контрольна група з нормальним складом тіла. Щоб оцінити склад тіла, кожен учасник пройшов аналіз біоімпедансу, а силу м'язів вимірювали за допомогою динамометрії рук. Оцінка ВСР передбачала запис даних ЕКГ, аналіз активності вегетативної нервової системи (ВНС) за допомогою програмних алгоритмів.

*Результати досліджень.* Результати показали, що діти з СО демонстрували значні відмінності у вегетативній регуляції порівняно з контрольною групою, показуючи знижений вегетативний тонус, динаміку та гнучкість.

*Висновки.* Встановлено, що у 94,8 % обстежених дівчат та у 88,5% обстежених хлопчиків із саркопенічним ожирінням мала місце автономна дисфункція, з них у 21,1% та 19,2% відповідно була діагностовано виражена автономна дисфункція, яка проявлялася суттєвим зниженням тонусу, динаміки та гнучкості автономної регуляції. Для діагностики саркопенічного ожиріння у дітей можна використовувати показники MFR (Muscles to Fat Ratio), який отримують шляхом біоімпедансного обстеження. Додатково рекомендується оцінювати силу стискання кистьового динамометра. Критеріями наявності саркопенічного ожиріння є знаходження відповідних параметрів нижче 25 перцентиля відповідних референсних даних.

**Ключові слова:** саркопенічне ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, метаболічний синдром, склад тіла, м'язова маса.

## **Diagnosis of autonomic dysfunction in children with sarcopenic obesity based on heart rate variability analysis**

*Palamarchuk O.S., Petryk K.Yu., Kaliy V.V., Horlenko O.M., Feketa V.P.*

**Abstract.** *Introduction.* Sarcopenic obesity (SO) is a condition characterized by the concurrent loss of skeletal muscle mass and an excess of body fat. While it typically affects older adults with reduced physical activity or underlying health issues, recent studies have shown that children can also experience sarcopenic obesity, especially those at risk of developing insulin resistance. This study examines autonomic dysfunction in children with SO through heart rate variability (HRV) analysis.

*Aim.* To investigate the features of autonomic dysfunction in children with sarcopenic obesity and determine the criteria for its diagnosis.

*Materials and methods.* The study involved 118 children aged 11-13, divided into two groups: one with signs of sarcopenic obesity, identified by a low muscle-to-fat ratio (MFR), and a control group with a normal body composition. To assess body composition, each participant underwent bioimpedance analysis, and muscle strength was measured using hand dynamometry. The HRV assessment involved recording ECG data, analyzing autonomic nervous system (ANS) activity via software algorithms.

*Results.* Results indicated that children with SO exhibited significant differences in autonomic regulation compared to the control group, showing reduced autonomic tone, dynamics, and flexibility.



**Conclusions.** It was established that 94.8% of the examined girls and 88.5% of the examined boys with sarcopenic obesity had autonomic dysfunction, of which 21.1% and 19.2%, respectively, were diagnosed with pronounced autonomic dysfunction, which was manifested by a significant decrease in tone, dynamics and flexibility of autonomous regulation. To diagnose sarcopenic obesity in children, the MFR (Muscle to Fat Ratio) indicator obtained through bioimpedance analysis can be used. Additionally, it is recommended to assess grip strength using a hand dynamometer. The criteria for sarcopenic obesity are met when the relevant parameters fall below the 25th percentile of the respective reference data.

**Key words:** Sarcopenic obesity, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, body composition, muscle mass.

**Acknowledgement.** We would like to express our sincere gratitude to Reinhard Beise and BioSign GmbH for their generous donation of the HRV-Scanner Study, which made it possible to conduct our research aimed at supporting the well-being of children affected by the ongoing war in Ukraine. Your contribution has played a crucial role in providing these children with the opportunity to benefit from biofeedback methods, enabling them to better cope with stress and improve their health. We deeply appreciate your support in making a positive difference in their lives.

### Вступ

Саркопенічне ожиріння – це термін, яким позначають функціональний та клінічний стан, що супроводжується одночасною втра-тою частини скелетних м'язів і надлишком жирової тканини. Цей стан характерний на-самперед для людей похилого віку, які не до-тримуються принципів здорового харчуван-ня та мають знижений об'єм рухової актив-ності, або ж змушені обмежувати її у зв'язку з різноманітними супутніми захворюваннями. Однак в останні роки з'ясувалося, що сарко-пенічне ожиріння стосується також дитячого населення [1,2]. Зокрема, було встановлено, що саркопенія, ускладнена ожирінням, є фак-тором ризику у формуванні резистентності до інсуліну у дітей та підлітків [3]. Хоча сарко-пенія та ожиріння – це різні явища, але вони мають спільні патофізіологічні особливості та фактори ризику, такі як спосіб життя, ві-кові зміни, вироблення прозапальних цито-кінів та активних форм кисню, а також ендокринні відхилення від норми. Більше того, ці два фактори діють синергічно, підсилюючи негативні ефекти один одного, що призводить до формування вадового замкненого кола. Відсутність загально визнаних критеріїв виз-начення саркопенічного ожиріння ускладнює точну епідеміологічну оцінку та діагностику цього стану і, зрештою, науково обґрунтоване лікування з метою профілактики пов'язаних із ним ускладнень.

Патогенез саркопенічного ожиріння на сьогодні залишається лише частково з'ясованим, оскільки він є надзвичайно скла-дним і багатофакторним. Встановлено, що збільшення вмісту білого жиру в організмі людини при прогресуванні ожиріння супро-воджується зростанням секреції прозапаль-них цитокінів не тільки у жировій, але й у

м'язовій тканині. Цитокіни, в свою чергу, мо-жуть викликати м'язову атрофію шляхом деградації скоротливих білків та ініціюван-ню апоптозу міоцитів [4]. Крім цього, сар-копенічне ожиріння часто супроводжується внутрішньом'язовою жировою дистрофією та внутрішньоклітинним накопиченням ліпідів, що складаються з триацилгліцерину, керамі-ду та діацилгліцерину, які характерні для ме-ханізмів ліпотоксичності. Саркопенічне ожи-ріння пов'язане з дисбалансом між антиокси-дантною системою та вільними радикалами, що призводить до окислювального стресу. Вільні радикали погіршують мітохондріаль-ну функцію, збільшують пошкодження міто-хондріальної ДНК, зменшують синтез АТФ та посилюють активність апоптозу міоцитів, що призводить до зменшення м'язової маси [5,6].

Можна припустити, що в результаті опи-саних процесів уражаються не тільки клітини м'язової тканини, але й периферичні структу-ри автономної нервової системи, наслідком чого може бути автономна дисфункція, яка викликає розлади регуляції більшості вегета-тивних систем організму. Однак у літературі практично відсутні публікації стосовно авто-номної дисфункції у дітей із саркопенічним ожирінням, що й стало мотивом до проведен-ня даного дослідження.

### Мета дослідження

Дослідити особливості автономної дис-функції у дітей із саркопенічним ожирінням та визначити критерії її діагностики.

### Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 118 дітей ві-ком від 11 до 13 років, які проходили двотиж-неву реабілітацію в Закарпатському обласно-му дитячому санаторії «Малютко» з дотриман-

ням усіх принципів біомедичної етики та після отримання інформованої згоди батьків. До дослідження не включали дітей із хронічними чи гострими захворюваннями, розладами харчової поведінки, діареєю або ознаками зневоднення. Учасники були поділені на дві групи: основну – 38 дівчат і 26 хлопчиків із ознаками саркопенічного ожиріння та контрольну – 25 дівчат і 29 хлопчиків із нормальною масою та складом тіла. Критерій віднесення до основної групи базувався на показнику MFR (Muscles to Fat Ratio), який для дівчат складав  $MFR < 0,8$ , а для хлопчиків –  $MFR < 1,25$  згідно з методикою McCarthy та співавторів [7]. Для визначення показника MFR та параметрів компонентного складу тіла кожен учасник проходив біоімпедансне обстеження на аналізаторі складу тіла «TANITA MC-780 MA» (Японія). Зріст (L, м) вимірювався ростоміром GIMA (Італія). Вимірювання проводилися у стоячому положенні на платформі з чотирма електродами (по два на кожену ногу) та двома ручними електродами, що контактували з долонями. Процес вимірювання тривав 20–25 секунд.

Додатково для підтвердження саркопенії визначали саркопенічний індекс (SI,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) та силу стискання рукоятки (GS, кг) цифрового кистьового динамометра Handexer Grip Strength Tester (США). Критерієм саркопенії вважали значення SI та GM, які одночасно знаходилися в діапазоні нижче 25 перцентилу референсних значень цих показників для відповідного віку та статі [7,8].

Функціональний стан автономної регуляції оцінювали за допомогою апаратно-програмного комплексу HRV-scanner (Biosign, ФРН). Цей

комплекс дозволяє реєструвати й аналізувати ЕКГ пацієнта в 1-му стандартному відведенні протягом різних часових проміжків та під час функціональних тестів і отримувати низку параметрів варіабельності серцевого ритму, які характеризують активність різних ланок автономної нервової системи (АНС). У нашому дослідженні для оцінки функціонального стану АНС була застосована 5-хвилинна реєстрація 1-го стандартного відведення ЕКГ у режимі неконтрольованого спонтанного дихання. Запис ЕКГ проводився в положенні обстеженого лежачи на спині після 10-хвилинної адаптації до умов обстеження та інформування його щодо особливостей діагностичної процедури.

Тонус (T, %), динаміка різних ланок АНС (D1, % і D2, %) та її гнучкість (F, %) оцінювалися на підставі первинних параметрів ВСР за спеціальним програмним алгоритмом, який враховує референсні криві цих параметрів для осіб даного віку та статі (рис. 1). Окрім цього за співвідношенням D2/D1 судили про стан вегетативного балансу [9].

Статистичне опрацювання отриманих даних здійснювалося після перевірки гіпотези про нормальність розподілу показників у підгрупах із використанням критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Різниця між підгрупами вважалася вірогідною при рівні значимості  $p < 0,05$ . Співставлення отриманих даних проводилося окремо для дівчат і хлопчиків.

#### Результати досліджень

Результати обстеження дітей із саркопенічним ожирінням та контрольної групи представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

#### Показники нейровегетативної регуляції та компонентного складу тіла у дітей із саркопенічним ожирінням порівняно з контрольною групою (M±SD)

Показники (M±SD)	Дівчата (n=63)		Хлопчики (n=55)	
	З саркопенічним ожирінням ДСО (n=38)	Контрольна група ДКГ (n=25)	З саркопенічним ожирінням ХСО (n=26)	Контрольна група ХКГ (n=29)
MFR	0,63 ± 0,13**	1,37±0,29	0,97±0,26**	2,11±0,47
IMT, $\text{кг}/\text{м}^2$	22,09±3,48	19,78±3,66	19,57±3,88	18,68±3,79
SI, $\text{кг}/\text{м}^2$	4,23±9,52*	5,87±0,73	4,38±0,85**	6,33±0,76
GS, кг	16,2±2,8*	22,2±3,6	19,4±3,7**	25,1±3,6
T, %	63,3±10,6**	86,9±13,7	62,1±10,7**	85,5±11,9
D1, %	66,4±15,6**	91,7±10,9	60,7±13,6**	92,4±12,7
D2, %	75,6±11,6*	85,4±13,9	74,2±14,3*	87,2±15,9



Продовження табл. 1

D2/D1, од.	6,18±1,35***	2,77±0,89	6,14±1,93**	2,72±0,92
F, %	62,4±15,2**	97,5±10,7	63,8±13,2*	88,1±13,5

Примітка: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

За показником MFR встановлено вірогідні відмінності між основною та контрольною групою як у дівчат, так і у хлопчиків, що підтверджує коректність розподілу дітей на групи за цим критерієм. У той же час індекс маси тіла (ІМТ) не показав статистично значимих відмінностей між групами для обох гендерних категорій обстежених. Очевидною причиною цього є те, що даний параметр не враховує показників компонентного складу тіла, зокрема співвідношення скелетних м'язів та жиру, яке суттєво відрізняється між групами. Підтвердженням цього є саркопенічний індекс (SI), який був вірогідно нижчий у дівчат і хлопчиків основної групи порівняно з контрольною. Аналогічні відмінності спостерігалися із за показником сили стискання рукоятки динамометра (GS) як у дівчат, так і у хлопчиків.

Функціональний стан нейровегетативної регуляції обстеженого контингенту оцінювався за методикою R.D.Beise та M.Hofer, у якій величезна кількість параметрів варіабельності серцевого ритму зводиться до трьох груп показників, які характеризують тонус, динаміку та гнучкість АНС [10]. Тонус АНС оцінюють на підставі середніх значень інтервалу R-R протягом досліджуваного проміжку часу. Про дина-

міку АНС судять за показниками SD1 і SD2, які отримуються шляхом аналізу Poincaré plot (діаграми Пуанкаре). Вони вимірюються в мс та описують розсіювання серцевих скорочень на діаграмі Пуанкаре. SD1 виражає ширину хмари точок і більш чутливий до швидких високочастотних змін частоти серцевих скорочень, тоді як SD2 описує довжину хмари точок і кількісно визначає довгострокову ВСР. При цьому SD1 асоціюється зі швидкими змінами ритму серця, які переважно залежать від парасимпатичної активності. SD2 відображає довготривалі зміни серцевого ритму, що залежать від симпатичної та парасимпатичної активності. Співвідношення SD2/SD1 вважається індикатором балансу між короткостроковою та довготривалою варіабельністю серцевого ритму. Про гнучкість регуляції АНС судять за діапазоном коливань частоти серцевих скорочень (ЧСС), який оцінюється за величиною загальної потужності спектру серцевого ритму. Показники тону, динаміки та гнучкості нейровегетативної регуляції конвертуються програмним забезпеченням HRV-scanner у рангові значення від 0 до 100% на основі референсних значень параметрів, отриманих при обстеженні здорових людей відповідного віку (рис. 1).

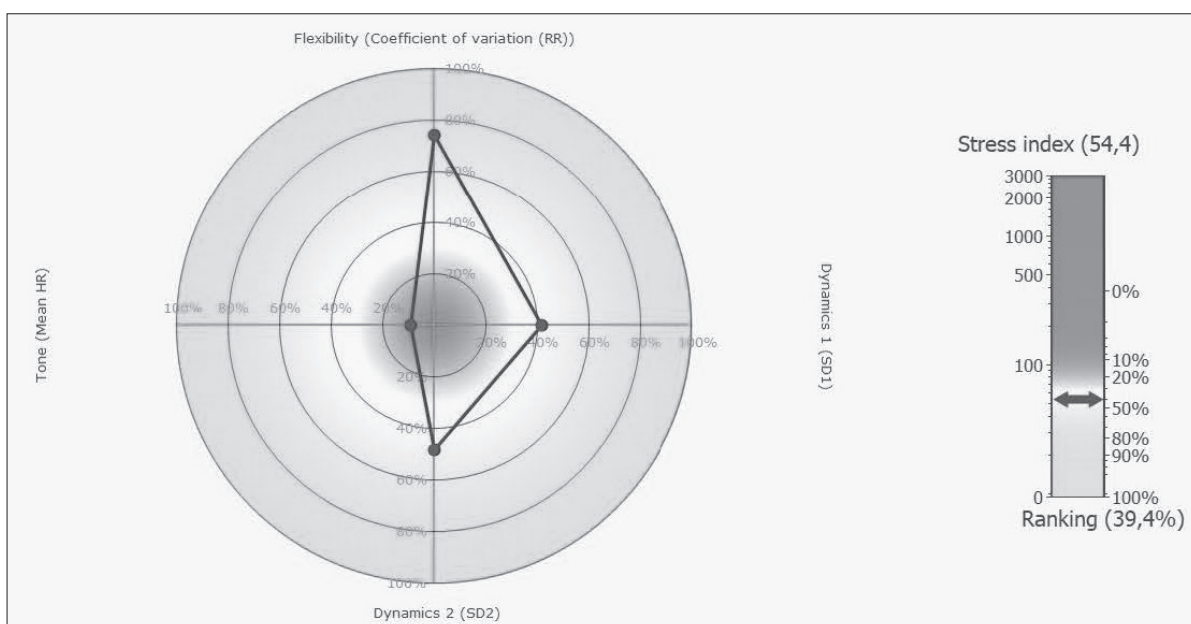


Рис. 1. Приклад візуального представлення результатів стандартної 5 хв. реєстрації ВСР обстеженого Ш. (10 років).

Як свідчать отримані дані, у групі дівчат із саркопенічним ожирінням (ДСО) показники тонусу (Т, %), динаміки парасимпатичної ланки АНС (D1, %) та гнучкості автономної регуляції (F, %) були вірогідно нижчими, ніж у дівчат контрольної групи (ДКГ). Те ж саме стосується групи хлопчиків із саркопенічним ожирінням (ХСО) порівняно з контрольною групою (ХКГ). Аналіз автономного балансу за даними співвідношення SD2/SD1 показав пре-

валювання тонусу симпатичної ланки АНС порівняно з контрольною групою, в обох гендерних групах дітей із саркопенічним ожирінням.

Автономну дисфункцію у групах дітей із саркопенічним ожирінням оцінювали за кількістю рангових показників нейровегетативної регуляції, які знаходилися нижче 25 перцентилля для даної вікової категорії. Рисунок 2 ілюструє розподіл обстежених основної та контрольної групи за цим критерієм.

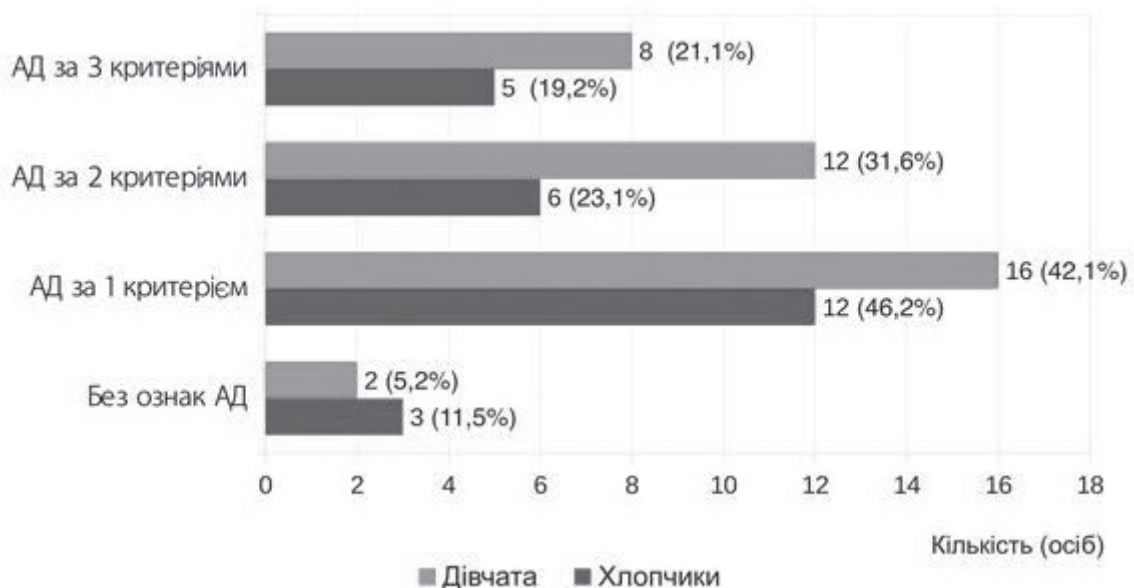


Рис. 2. Розподіл дітей із саркопенічним ожирінням відповідно до наявності автономної дисфункції (АД) за 1, 2 та 3 критеріями одночасно.

Згідно з отриманими результатами, відсоток дівчат із 1, 2 та 3 показниками функціонального стану АНС нижче 25 перцентилля референсних значень складав відповідно 42,1%; 31,6% та 21,1%, а хлопчиків – 46,2%; 23,1% та 19,2%. У той же час серед дівчат відсоток обстежених без ознак дисфункції складав 5,2%, а серед хлопчиків – 11,5%. У жодного із обстежених учасників дослідження із контрольної групи не виявлено показників функціонального стану АНС, які б свідчили про автономну дисфункцію.

**Обговорення.** На даний час не існує загальноприйнятої класифікації і навіть визначення саркопенічного ожиріння. Причиною цього є відсутність консенсусу щодо критеріїв, які б дозволили віднести пацієнта до категорії осіб з саркопенічним ожирінням. Тому епідеміологічна оцінка цього стану залишається неточною, і його поширеність варіюється відповідно до використовуваних методів діагностики. Так, у дослідженні під назвою South Korea's Sarcopenic Obesity Study, яке

включало здорових добровольців у віці 20–80 років, виявлено поширеність саркопенічного ожиріння в діапазоні від 0,8% до 22,3% у жінок і від 1,3% до 15,4% у чоловіків [11]. Дані щодо осіб у віці 18–90 років із когортного дослідження Dutch Lifelines показали глобальну поширеність саркопенічного ожиріння до 1,4% та 0,9% у жінок та чоловіків відповідно, а у віковій групі 80–89 років воно досягає 16,7% [12]. Щодо поширеності СО у дитячій популяції аналогічних масових досліджень не проводилося, але немає сумнівів, що ця проблема актуальна і для дитячого населення. Саркопенічне ожиріння, на наш погляд, є більш важким станом, ніж ожиріння саме по собі, оскільки воно пов'язане з більш високим ризиком таких патологічних станів, як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, затримка фізичного та ментального розвитку дітей [13,14].

Отримані нами дані свідчать про те, що ще одним негативним аспектом саркопенічного ожиріння у дітей є наявність у них авто-



номної дисфункції (АД). Так, нами встановлено, що АД різного ступеня вираженості мала місце у 94,8 % обстежених дівчат та у 88,5% обстежених хлопчиків, із них у 21,1% та 19,2% відповідно була діагностовано виражена АД, яка проявлялася суттєвим зниженням усіх трьох досліджуваних критеріїв функціонального стану АНС, а саме: тонусу, динаміки та гнучкості автономної регуляції. Варто відзначити, що у контрольній групі не виявлено жодного учасника дослідження, у якого був наявний хоча б один критерій АД, яким вважався вихід відповідного параметра варіабельності серцевого ритму за межі нижче 25 перцентилів відповідного референсного показника для даної статі та віку. Наявність автономної дисфункції у дітей із саркопенічним ожирінням, на наш погляд, слід обов'язково враховувати при лікуванні та реабілітації цього контингенту. Адже АД є сприятливим фоном для формування метаболічних розладів, які можуть трансформуватися у важку супутню патологію.

Залишається дискусійним питанням методика діагностики та критеріїв визначення дітей із СО. На нашу думку, для цього недостатньо визначити індекс маси тіла та показники компонентного складу тіла, оскільки для підтвердження саркопенії необхідно оцінити функціональні показники скелетних м'язів. Ми погоджуємося із думкою авторів, які пропонують із цією метою використовувати оцінку сили стискання кистьового динамометра, більше відомого як grip test [15]. Отримані нами результати вимірювання цього параметра у дітей контрольної групи можна використовувати як референсні дані для цієї вікової і статеві категорії дітей. Відсутність загальноприйнятого

методу діагностики та критеріїв визначення перешкоджає чіткій оцінці поширеності СО серед дітей. Ми вважаємо, що наразі вона залишається недооціненою. Раннє виявлення цього стану залишається важливим, оскільки воно дає можливість його ранньої корекції і запобігає ускладненням.

### Висновки

Встановлено, що у 94,8 % обстежених дівчат та у 88,5% обстежених хлопчиків із саркопенічним ожирінням мала місце автономна дисфункція, з них у 21,1% та 19,2% відповідно була діагностовано виражена автономна дисфункція, яка проявлялася суттєвим зниженням тонусу, динаміки та гнучкості автономної регуляції.

Для діагностики саркопенічного ожиріння у дітей можна використовувати показники MFR (Muscles to Fat Ratio), який отримують шляхом біоімпедансного обстеження. Додатково рекомендується оцінювати силу стискання кистьового динамометра. Критеріями наявності саркопенічного ожиріння є знаходження відповідних параметрів нижче 25 перцентилів відповідних референсних даних.

**Подяка.** Ми хотіли б висловити нашу щиру вдячність Reinhard Beise та BioSign GmbH за їхню щедрю пожертву HRV-Scanner Study, що дозволило провести наше дослідження, спрямоване на підтримку благополуччя дітей, які постраждали від війни, що триває в Україні. Ваш внесок відіграв вирішальну роль у наданні цим дітям можливості скористатися методами біологічного зворотного зв'язку, дозволивши їм краще упоратися зі стресом і покращити своє здоров'я. Ми глибоко вдячні за вашу підтримку в покращенні їхнього життя.

### REFERENCES

1. Zembura M, Matusik P. Sarcopenic obesity in children and adolescents: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:914740. doi: 10.3389/fendo.2022.914740.
2. Wei S, Nguyen TT, Zhang Y, Ryu D, Gariani K. Sarcopenic obesity: Epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221.
3. Steene-Johannessen J, Anderssen SA, Kolle E, Andersen LB. Low muscle fitness is associated with metabolic risk in youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(6):1361–7. doi: 10.1249/MSS.0b013e31819aaae5.
4. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Obes Facts*. 2018;11(4):294–305. doi: 10.1159/000490361.
5. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900–17. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.034.
6. Gonzalez A, Simon F, Achiardi O, Vilos C, Cabrera D, Cabello-Verrugio C. The critical role of oxidative stress in sarcopenic obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:4493817. doi: 10.1155/2021/4493817.



7. McCarthy HD, Samani-Radia D, Jebb SA, Prentice AM. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2014;9(4):249–59. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00168.x.
8. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637.
9. Biosign. Official website. [Internet]. Available from: <https://site.biosign.de/en-gb/unternehmen>.
10. Weinschenk SW, Beise RD, Lorenz J. Heart rate variability (HRV) in deep breathing tests and 5-min short-term recordings: Agreement of ear photoplethysmography with ECG measurements, in 343 subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(8):1527–35. doi: 10.1007/s00421-016-3401-3.
11. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: The Korean Sarcopenic Obesity Study. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(8):885–92. doi: 10.1038/ijo.2009.130.
12. Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The Lifelines cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4422–9. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.005.
13. Ma J, Hwang SJ, McMahon GM, Curhan GC, McLean RR, Murabito JM, et al. Mid-adulthood cardiometabolic risk factor profiles of sarcopenic obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):526–34. doi: 10.1002/oby.21356.
14. Scott D, Chandrasekara SD, Laslett LL, Cicuttini F, Ebeling PR, Jones G. Associations of sarcopenic obesity and dynapenic obesity with bone mineral density and incident fractures over 5–10 years in community-dwelling older adults. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(1):30–42. doi: 10.1007/s00223-016-0123-9.
15. Steffl M, Chrudimsky J, Tufano JJ. Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177006. doi: 10.1371/journal.pone.0177006.

Отримано 27.11.2024 р.



УДК 616.345-002.2-008.6:616.36-008.326]-02-036  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).102-110](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).102-110)

# ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНИЙ ВАРІАНТ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОЇ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

*Сірчак Є. С., Корнаш В. В.*

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

**Резюме.** Вступ. Синдром подразненого кишечника (СПК) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одними з найбільш поширених захворювань шлунково-кишкового тракту та печінки у всьому світі. Обидва ці захворювання можуть мати спільні фактори ризику.

**Мета дослідження.** Визначити провідні фактори, що впливають на клінічний варіант СПК у хворих на НАЖХП.

**Матеріали та методи.** На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 96 хворих із НАЖХП. Хворих розподілено на 3 групи: у I групу (n=24) ввійшли пацієнти на НАЖХП, у яких СПК проявлявся переважно діареєю; II групу (n=40) склали хворі на НАЖХП, СПК в яких проявлявся закрепом; III групу (n=32) склали пацієнти на НАЖХП, СПК в яких проявлявся зміною проносів та закрепів. Проведено визначення рівня простагландинів, нейрогормонів (серотоніну (СТ), мелатоніну (МТ), нейрокініну В (НК-В), зонуліну).

**Результати досліджень.** У хворих із СПК, що клінічно проявляється діареєю при НАЖХП встановлено збільшення рівня НК-В порівняно із показником контрольної групи у 7,3 разу ( $p < 0,001$ ), а також у пацієнтів із НАЖХП, у яких СПК проявляється зміною діареї та закрепу (в 2,1 разу –  $p < 0,01$ ). Натомість у хворих із СПК із закрепами встановлено достовірне зменшення рівня НК-В. У хворих із СПК із діареєю при НАЖХП встановлено збільшення рівня СТ у сироватці крові, тоді як у пацієнтів із закрепами, навпаки, діагностовано достовірне зменшення рівня даного нейрогормону. Рівень МТ у сироватці крові, натомість знижено у пацієнтів із СПК із діареєю, а при переважанні закрепу – навпаки, показник МТ збільшений у хворих із НАЖХП.

**Висновки.** У хворих при НАЖХП встановлено зміни рівня нейрогормонів МТ і СТ, а також нейрокініну В залежно від клінічної форми на СПК, а саме: збільшення рівня СТ та нейрокініну В при переважанні діареї і навпаки – зменшення їх показників при закрепах. У хворих на НАЖХП вираженість клінічної форми СПК залежить від показника індексу маси тіла, трофологічних змін, рівня нейрогормонів та нейрокініну В, а також від вираженості дисбіотичних змін і порушення бар'єрної функції кишечника.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки/метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, синдром подразненої товстої кишки, ожиріння, компонентний склад тіла, метаболічні порушення (вуглеводний обмін, ліпідний обмін), діагностика (простагландіни, нейрокінін В, грелін, серотонін, мелатонін, зонулін, кальпротектин).

## Factors influencing the clinical variant of irritable bowel syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease

*Sirchak Ye.S., Kornash V.V.*

**Abstract. Introduction.** Irritable bowel syndrome (IBS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are among the most common gastrointestinal and liver diseases worldwide. Both of these diseases may have common risk factors.

**The aim of the study.** To determine the leading factors influencing the clinical variant of IBS in patients with NAFLD.

**Materials and methods.** On the clinical basis of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 96 patients with NAFLD were examined. Patients were divided into 3 groups: group I (n=24) included patients with NAFLD, in which IBS was manifested mainly by diarrhea; group II (n=40) included patients with NAFLD, IBS manifested by constipation; group III (n=32) included patients with NAFLD, IBS manifested by changes in diarrhea and constipation. The levels of prostaglandins, neurohormones (serotonin (ST), melatonin (MT), neurokinin B (NK-B), and zonulin were determined.



*Results of the study.* In patients with IBS clinically manifested by diarrhea in NAFLD, an increase in the level of NK-B was found in comparison with the control group by 7.3 times ( $p < 0.001$ ), as well as in patients with NAFLD in whom IBS is manifested by changes in diarrhea and constipation (2.1 times –  $p < 0.01$ ). Instead, in patients with IBS with constipation, a significant decrease in the level of NK-B was found. In patients with IBS with diarrhea in NAFLD, an increase in the level of CT in the blood serum was found, while in patients with constipation, on the contrary, a significant decrease in the level of this neurohormone was diagnosed. The level of MT in the blood serum, on the other hand, is reduced in patients with IBS with diarrhea, and with the predominance of constipation - on the contrary, the MT index is increased in patients with NAFLD.

*Conclusions.* In patients with NAFLD, changes in the level of neurohormones MT and CT, as well as neurokinin B, depending on the clinical form of IBS, namely, an increase in the level of CT and neurokinin B with the predominance of diarrhea and vice versa, a decrease in their indicators in constipation. In patients with NAFLD, the severity of the clinical form of IBS depends on body mass index, trophological changes, levels of neurohormones and neurokinin B, as well as on the severity of dysbiotic changes and impaired intestinal barrier function.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease/metabolic-associated fatty liver disease, irritable bowel syndrome, obesity, body composition, metabolic disorders (carbohydrate metabolism, lipid metabolism), diagnostics (prostaglandins, neurokinin B, ghrelin, serotonin, melatonin, zonulin, calprotectin).

## Вступ

Глобальне збільшення ожиріння призвело до зростання поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка є печінковим проявом метаболічного синдрому [1]. НАЖХП стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки і все частіше визнається провідною причиною захворюваності та смертності. НАЖХП вражає до 25–30% загальної популяції, але особливо поширена (до 50–90%) серед пацієнтів з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому [2].

Синдром подразненого кишечника (СПК) – це розлад взаємодії між кишечником і мозком, що характеризується хронічним абдоминальним болем і порушенням випорожнення без органічної причини. Враховуючи ступінь гетерогенності критеріїв, що використовуються для діагностики СПК, справжня глобальна поширеність СПК залишається не до кінця вивченою, але, за оцінками, від нього страждає 1 з 10 людей у всьому світі [3,4].

Синдром подразненого кишечника є багатофакторним захворюванням, яке спричиняється безліччю чинників, серед яких генетика, епігенетика, імунна активація, дисбактеріоз кишечника, порушення взаємодії між кишечником і мозком, вісцеральна гіперчутливість, змінена моторика кишечника, харчова поведінка, психологічні стреси та фактори навколишнього середовища є провідними [5].

Синдром подразненого кишечника та НАЖХП є одними з найбільш поширених захворювань шлунково-кишкового тракту та печінки у всьому світі. Обидва ці захворювання можуть мати спільні фактори ризику. Дані щодо частоти метаболічної дисфункції, пов'язаної з жировою хворобою печінки, серед пацієнтів із СПК є нечисленними [6]. На

сьогоднішній день дослідження виявили взаємозв'язок між ожирінням та СПК. Оскільки НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю та метаболічними факторами ризику, нові дані свідчать про можливу кореляцію між НАЖХП та СПК через передбачувані спільні патофізіологічні зв'язки [7].

Хоча функціональні шлунково-кишкові розлади, які зараз називають розладами взаємодії кишечника і мозку, мають значні економічні наслідки для систем охорони здоров'я і негативно впливають на якість життя, мало що відомо про їх поширеність і розподіл у світі [8]. Отже, дослідження поширеності, а також факторів, що можуть сприяти формуванню СПК при НАЖХП є актуальним питанням сьогодення.

## Мета дослідження

Визначити провідні фактори, що впливають на клінічний варіант СПК у хворих на НАЖХП.

## Матеріали та методи

У наукове дослідження включено 96 хворих із НАЖХП і СПК. Обстежені хворі з НАЖХП і СПК за період 2020 р. по 2024 рр. проходили лікування у гастроентерологічному, ендокринологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), а також знаходились на диспансерному спостереженні за місцем проживання у сімейного лікаря. Серед обстежених чоловіків було 32 (33,3 %), середній вік становив  $36,4 \pm 5,4$  року; жінок було 64 (66,7 %), середній вік для них склав  $32,7 \pm 4,8$  року. У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових осіб (серед



них чоловіків було 19 (63,3%), жінок – 11 (36,7 %). Середній вік обстежених контрольної групи складав  $34,5 \pm 5,2$  року.

Усі обстеження виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих та осіб із групи контролю отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування) з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних. Методика проведених досліджень відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Критеріями включення в дослідження було: НАЖХП (у стадії стеатогепатиту), клінічні ознаки ураження кишечника у хворих із НАЖХП.

Критеріями виключення із дослідження було: ураження печінки алкогольної вірусної (віруси гепатитів В, С, D), аутоімунної етіології; гемохроматоз; хвороба Вільсона-Коновалова; хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт); оперативні втручання на кишечнику, в тому числі апендектомія терміном виконання до 6-ти місяців; рак товстої кишки; долігосигма; дивертикульоз товстої кишки; позитивний тест до антигенів бактерій *Clostridium difficile* у калі; цукровий діабет 1 типу; цукровий діабет 2 типу (стадія декомпенсації); туберкульоз легень (активна форма); психіатричні захворювання; вагітність та лактація; системні аутоімунні захворювання; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіцитові маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [9].

Діагноз НАЖХП/метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) або стеатотична хвороба печінки, асоційована 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 [10].

Ступінь ураження печінки визначали за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, комерційного ліцензійного тесту FibroMax, а також результатів еластометрії печінки. Усім обстеженим хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки, селезінки.

Діагноз СПК встановлювали на основі IV Римських критеріїв і клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на синдром подразненої кишки.

Усім хворим на НАЖХП проведено ендоскопічне дослідження товстої кишки (ТК) за загальноприйнятою методикою з використанням відеокolonоскопу Pentax EC-380LKr (Японія), під час якого оцінювали стан слизової оболонки (СО) ТК (стан просвіту кишки ТК, її тонус, вираженість складок, судинного малюнка, оцінювали наявність чи відсутність гіперемії, набряку СО ТК і контактної кровоточивості, наявність рихлості, зернистості СО, дефектів СО та геморагій, поліповидних утворень (псевдополіпів)). Усім хворим виконано забір біопсійного матеріалу з різних ділянок кишечника для гістологічних досліджень. Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN. Морфометричні дослідження проводили за допомогою системи візуального аналізу гістологічних препаратів.

Хворих із СПК при НАЖХП розподілено на три групи залежно від клінічної форми перебігу СПК: у I групу (n=24) ввійшли пацієнти на НАЖХП, у яких СПК проявлявся переважно діареєю; II групу (n=40) склали хворі на НАЖХП, СПК в яких проявлявся закрепом; III групу (n=32) склали пацієнти на НАЖХП, СПК в яких проявлявся зміною проносів і закрепів.

У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, нирок, показників ліпідного та вуглеводного обміну. Визначено показник сироваткового греліну (тест-системи RayBio® Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit), а також досліджено рівень NT-проBNP (імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на апараті Cobas 6000/Cobas 8000, Roche

Diagnostics, Швейцарія). У сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначено рівень нейрокініну В (НК-В) із використанням тест-системи фірми «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.» (Китай). Виконано визначення рівня цистатину С (Цис С) за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми «BioVendor» (Чеська Республіка). У сироватці крові методом ІФА визначено показники 6-кето-простагландину  $F_{1\alpha}$  (простациклін у крові –  $Pgl_2$ ) та простагландину (P<sub>g</sub>) F2<sub>a</sub>, використовуючи тест-системи Enzo Life Sciences фірми «BCM Diagnostics» (США). Активність фекального кальпротектину (ФК) визначали методом ІФА з використанням тест-системи Tecan Sunrise фірми ImmunDiagnostic (Німеччина). Рівень  $\alpha 1$ -антитрипсину ( $\alpha 1$ -АТ) визначали в сироватці крові та фекаліях ІФА методом із використанням тест-системи фірми Immuniagnost AG (Німеччина) і на основі отриманих значень розраховували його кліренс. У сироватці крові та калі методом ІФА також досліджено рівень зонуліну з використанням тест-системи фірми «Elabscience» (США). Усім обстеженим хворим проведено визначення рівня мелатоніну (МТ) у сироватці крові за допомогою радіоімунного аналізу і з використанням тест-систем (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH, Німеччина), а також визначено показник СТ у сироватці крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent 1100, використовуючи тест-системи Agilent Technologies (США).

Зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки визначали з вико-

ристанням уніфікованої робочої класифікації дисбіозу кишечника Куваєвої-Ладодо (1991), згідно з якою виділяють 4 фази дисбіотичних порушень.

Для оцінки компонентного складу тіла обстеженим пацієнтам проведено біоімпедансометрію (БІМ) на аналізаторі Momert 7, модель 5863. Визначено аналіз біоелектричного опору (АБО) з використанням п'яти параметрів (вік, стать, вага, зріст та біологічний опір тканин). На основі отриманих результатів АБО оцінювали вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідинного компоненту в організмі обстежуваних пацієнтів, а також ІМТ та рівень основного обміну в організмі.

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

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).

### Результати досліджень

Після узагальнення отриманих клінічних результатів оцінено частоту і характер клінічних проявів СПК у хворих на НАЖХП (рис. 1).

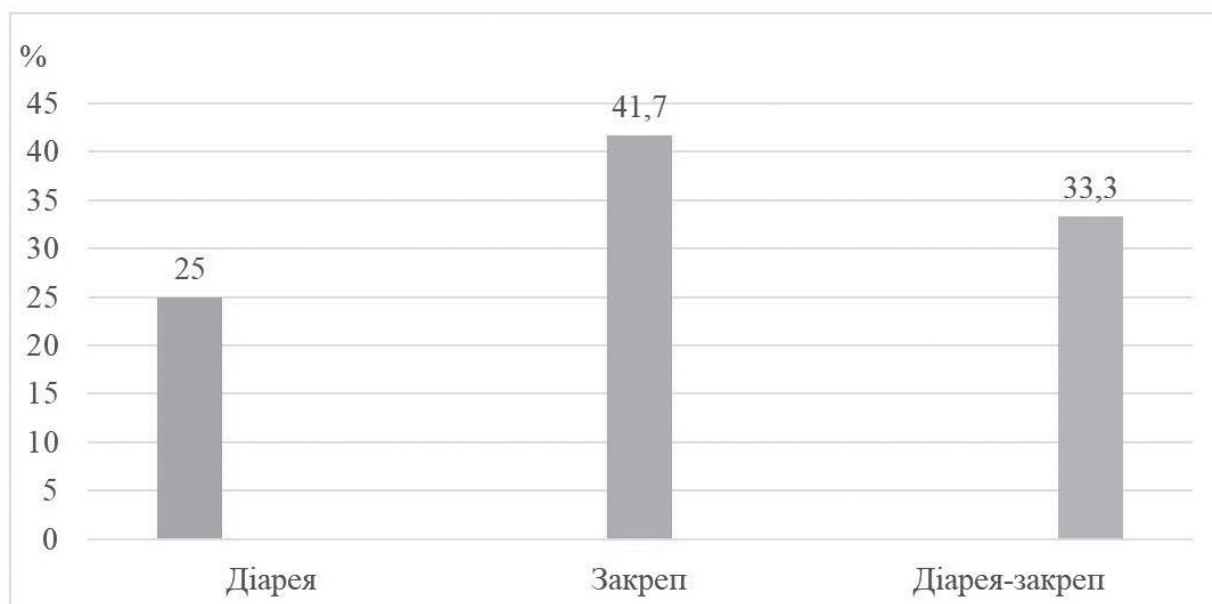


Рис. 1. Частота клінічних проявів СПК у хворих із НАЖХП.



У обстежених нами хворих із НАЖХП найбільш часто СПК проявлялося закрепками (у 41,7 % обстежених), тоді як діарея як провідна ознака СПК простежувалася у 25,0 % обстежених. У 33,3 % пацієнтів із НАЖХП СПК клі-

нічно проявлялося зміною діареї та закрепів.

Проведено визначення рівня нейрокініну В і зонуліну в сироватці крові й калі у хворих із НАЖХП залежно від клінічної форми СПК (табл. 1).

Таблиця 1

## Показники нейрокініну В та зонуліну обстежених

Показник	Обстежені			
	Контрольна група (n=30)	Хворі на НАЖХП і СПК		
		I група (n=24)	II група (n=40)	III група (n=32)
НК-В, нг/мл	0,271±0,009	1,976±0,018 ***	0,154±0,012 *++	0,563±0,014 ***##^
<b>Зонулін:</b>				
у сироватці крові, нг/мл	16,77±0,51	117,21±0,64 ***	74,32±0,48 **+	93,26±0,56 **#^
у калі, нг/мл	18,91±0,45	140,16±0,88 ***	78,93±0,26 **+	102,45±0,74 **#^

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

У хворих із СПК, що клінічно проявляється діареєю при НАЖХП, встановлено збільшення рівня нейрокініну-В (НК-В) порівняно із показником контрольної групи у 7,3 разу ( $p < 0,001$ ), а також у пацієнтів із НАЖХП, у яких СПК проявляється зміною діареї та закрепку (в 2,1 разу –  $p < 0,01$ ). Натомість у хворих із СПК із закрепками встановлено достовірне зменшення рівня НК-В.

Тахікініни, до складу яких входять субстанція Р, нейрокініни А та В, зв'язуються із відповідними рецепторами гладеньких м'язів, модулюючи їх моторну активність. Тахікінінергічні шляхи беруть участь у стимуляції агоністами 5-НТ4-рецепторів моторної діяльності травного тракту. Визначається синергічна дія пептидергічної та серотонінергічної системи в

регуляції м'язової діяльності травного тракту [11]. Проте експериментальні й клінічні дослідження впливу НК-В на організм передусім проводилися при захворюванні статевої сфери (статеве дозрівання, прогресуванні клінічних ознак клімаксу в жінок тощо) [12,13].

Рівень зонуліну, біомаркеру порушення бар'єрної функції ТК як у сироватці крові, так і в калі, перевищував показники контрольної групи у пацієнтів при НАЖХП, незалежно від клінічної форми СПК. Проте максимальне збільшення рівня зонуліну встановлено у пацієнтів із СПК із діареєю та при зміні діареї з закрепками.

Проаналізовано рівень нейрогормонів мелатоніну та серотоніну в сироватці крові у хворих на СПК і НАЖХП (табл. 2).

Таблиця 2

## Показники рівнів нейрокініну В та зонуліну обстежених

Показник	Обстежені			
	Контрольна група (n=30)	Хворі на НАЖХП і СПК		
		I група (n=24)	II група (n=40)	III група (n=32)
Серотонін, мкг/л	336,22±9,15	523,46±7,25 **	178,26±8,28 **,+ +	356,15±4,13 ##,^



Продовження табл. 2

Мелатонін, пг/мл	32,26±1,38	24,23±1,18 *	76,12±2,26 **,+	53,12±1,14 **,#,^
------------------	------------	-----------------	--------------------	----------------------

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

У хворих із СПК із діареєю при НАЖХП встановлено збільшення рівня СТ у сироватці крові, тоді як у пацієнтів із закрепамми, навпаки, діагностовано достовірне зменшення рівня даного нейрогормону. Рівень МТ у сироватці крові натомість знижено у пацієнтів

із СПК із діареєю, а при переважанні закрепу навпаки – показник МТ збільшений у хворих із НАЖХП.

Проаналізовано основні фактори, що сприяють формуванню СПК у обстежуваних нами пацієнтів із НАЖХП.

Таблиця 3

**Зіставлення антропометричних даних із клінічними формами СПК у хворих на НАЖХП**

Показник	Обстежені хворі з НАЖХП і СПК		
	I група (n=24)	II група (n=40)	III група (n=32)
<b>ІМТ:</b>			
Надмірна вага тіла	$r=0,86; p<0,01$	-	$r=0,74; p<0,01$
Ожиріння I ст.	$r=0,70; p<0,05$	$r=0,88; p<0,01$	$r=0,78; p<0,01$
Ожиріння II ст.	-	$r=0,86; p<0,01$	$r=0,78; p<0,01$
<b>БІМ:</b>			
Жирова тканина	-	$r=0,84; p<0,01$	$r=0,72; p<0,05$
М'язова маса	$r=-0,80; p<0,01$	-	$r=-0,74; p<0,01$

Як вказують отримані дані, збільшення ІМТ, що відповідає ожирінню I–II ст., впливає на СПК із закрепамми, а також із закрепом, що змінюється діареєю. У хворих I групи з НАЖХП і СПК надмірна вага сильно корелює із діарейним синдромом як клінічною формою СПК (табл. 3).

Дослідження компонентного складу тіла також вказує на те, що збільшення жирової

маси у хворих із НАЖХП корелює із клінічним варіантом СПК, що проявляється закрепом, а також зміною закрепу та діареї. Проте зменшення м'язового компоненту тіла в обстежуваних нами пацієнтів негативно корелює із діарейним синдромом СПК при НАЖХП.

Оцінено вплив порушення бар'єрної функції ТК і дисбіозу ТК на клінічні форми СПК у хворих на НАЖХП (табл. 4).

Таблиця 4

**Зіставлення показників бар'єрної функції та дисбіозу ТК із клінічними формами СПК у хворих на НАЖХП**

Показник	Обстежені хворі з НАЖХП і СПК		
	I група (n=24)	II група (n=40)	III група (n=32)
<b>Дисбіоз ТК:</b>			
II ступінь	$r=0,72; p<0,05$	$r=0,76; p<0,01$	$r=0,74; p<0,01$
III ступінь	$r=0,78; p<0,01$	$r=0,78; p<0,01$	$r=0,70; p<0,05$



Продовження табл. 4

<b>Зонутін:</b>			
у сироватці крові, нг/мл	$r=0,74; p<0,01$	$r=0,70; p<0,05$	$r=0,68; p<0,05$
у калі, нг/мл	$r=0,80; p<0,01$	$r=0,76; p<0,01$	$r=0,74; p<0,01$
<b><math>\alpha 1</math>-АТ:</b>			
у сироватці крові, мг/дл	$r=0,72; p<0,05$	$r=0,70; p<0,05$	-
у калі, мг/дл	$r=0,76; p<0,01$	$r=0,78; p<0,01$	$r=0,64; p<0,05$
кліренс $\alpha 1$ -АТ, мл/добу	$r=0,70; p<0,01$	$r=0,68; p<0,05$	$r=0,62; p<0,05$
<b>ФК</b> , мкг/л	$r=0,64; p<0,05$	$r=0,66; p<0,05$	-

Вираженість дисбозу ТК, а також порушення бар'єрної функції ТК за показниками її біологічних маркерів корелює з СПК у хворих на НАЖХП незалежно від його клінічної форми.

Також оцінено роль деяких біологічно активних речовин (БАР) у формуванні клінічних симптомів СПК у хворих на НАЖХП (табл. 5).

Таблиця 5

#### Зіставлення показників БАР та нейрогормонів у сироватці крові з клінічними формами СПК у хворих на НАЖХП

Показник	Обстежені хворі з НАЖХП і СПК		
	I група (n=24)	II група (n=40)	III група (n=32)
PgI <sub>2</sub> (пг/мл)	$r=-0,66; p<0,05$	$r=-0,58; p<0,05$	-
PgF <sub>2</sub> $\alpha$ (пг/мл)	$r=0,70; p<0,05$	$r=0,74; p<0,01$	$r=0,66; p<0,05$
NT-proBNP, пг/мл	$r=0,84; p<0,01$	$r=-0,80; p<0,01$	$r=0,70; p<0,05$
Грелін, нг/мл	$r=0,78; p<0,01$	$r=0,76; p<0,01$	$r=0,70; p<0,05$
НК-В, нг/мл	$r=0,90; p<0,01$	$r=-0,84; p<0,01$	$r=0,76; p<0,01$
Серотонін, мкг/л	$r=0,88; p<0,01$	$r=-0,96; p<0,01$	-
Мелатонін, пг/мл	$r=-0,92; p<0,01$	$r=0,80; p<0,01$	$r=0,70; p<0,05$

Рівень простагліцину негативно корелює з клінічними формами СПК у хворих I та II групи. Також негативний зв'язок встановлено між рівнем NT-proBNP і нейрокініну В у сироватці крові при СПК із закрепамі у хворих із НАЖХП. Переважно сильної інтенсивності залежність встановлено між рівнем греліну в сироватці крові

незалежно від клінічної форми СПК у хворих із НАЖХП. Рівень нейрогормонів МТ і СТ також впливає на клінічні форми СПК при НАЖХП.

Проаналізовано залежність ендоскопічних даних просвіту ТК і морфологічних змін у слизовій оболонці у хворих із СПК при НАЖХП (табл. 6).

Таблиця 6

#### Зіставлення показників бар'єрної функції та дисбіозу ТК із клінічними формами СПК у хворих на НАЖХП

Показник	Обстежені хворі з НАЖХП та СПК		
	I група (n=24)	II група (n=40)	III група (n=32)
<b>Просвіт кишки:</b>			
-слиз	-	$r=0,70; p<0,05$	-
<b>Стан слизової оболонки:</b>			
-гіперемована (обмежено)	$r=0,68; p<0,05$	$r=0,56; p<0,05$	-



Продовження табл. 6

Морфологічні зміни, а саме – інфільтрація клітинами:			
- лімфоцитами	$r=0,78; p<0,01$	$r=0,80; p<0,01$	-
- макрофагами	$r=0,72; p<0,05$	$r=0,70; p<0,05$	$r=0,52; p<0,05$
- нейтрофілами	$r=0,76; p<0,01$	-	$r=0,70; p<0,05$
- плазмоцитами	$r=0,64; p<0,05$	-	-
- еозинофілами	$r=0,80; p<0,01$	$r=0,82; p<0,01$	$r=0,66; p<0,05$

Наявність слизу у просвіті ТК, що більш характерно у хворих із НАЖХП з СПК із закрепами, також корелює із обмеженою гіперемією при колоноскопічному дослідженні. Морфологічна оцінка отриманого біопсійного матеріалу слизової оболонки ТК вказує на залежність сильної інтенсивності між СПК при НАЖХП, що проявляється діареєю, а також збільшенням кількості еозинофілів у біоптаті. Інфільтрація слизової оболонки ТК макрофагами та лімфоцитами також впливає на вираженість і форму СПК у хворих на НАЖХП.

Отже, у хворих на НАЖХП вагомий вплив у формування СПК надається змінам антропометричних показників, компонентного складу тіла, а також впливу дисбіозу та порушенням проникності ТК, що має місце у даних

хворих. Порушення нейрорегуляції, а також рівня простагландинів має виражений вплив на формування клінічних форм СПК у хворих із НАЖХП.

### Висновки

1. У хворих при НАЖХП встановлено зміни рівня нейрогормонів МТ і СТ, а також нейрокініну В залежно від клінічної форми на СПК, а саме: збільшення рівня СТ і нейрокініну В при переважанні діареї і навпаки – зменшення їх показників при закрепах.

2. У хворих на НАЖХП вираженість клінічної форми СПК залежить від показника ІМТ, тріфологічних змін, рівня нейрогормонів і нейрокініну В, а також від вираженості дисбіотичних змін та порушення бар'єрної функції кишечника.

### REFERENCES

1. Ng JJJ, Loo WM, Siah KTH. Associations between irritable bowel syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol.* 2023 Jul 27; 15 (7): 925-938. doi: 10.4254/wjh.v15.i7.925. PMID: 37547029; PMCID: PMC10401413.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67: 328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
3. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017; 66: 1075–1082. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311240.
4. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17: 473–486. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8.
5. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 133–146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
6. Khalil MM, Munira S, Alam MM. et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease [NAFLD] and Metabolic dysfunction associated Fatty Liver Disease [MAFLD] in patients with Irritable Bowel Syndrome [IBS]. *SN Compr. Clin. Med.* 2024; 6: 50. <https://doi.org/10.1007/s42399-024-01675-5>
7. Pursell H, Whorwell PJ, Athwal VS, Vasant DH. Non-alcoholic fatty liver disease in irritable bowel syndrome: More than a coincidence? *World J Hepatol.* 2021; 13: 1816–1827. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1816.
8. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021 Jan; 160 (1): 99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32294476.



9. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388-1402.
11. Lukyantseva HV, Oliinyk TM, Kirichek PV, Motorna NV, Luts YuP Modern view of regulation mechanisms of motor function of the colon. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2021; 4 (162): 40-46. doi: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-40-46
12. Jayasena CN, Comminos AN, Stefanopoulou E et al. Neurokinin B Administration Induces Hot Flushes in Women. *Sci Rep.* 2015 Feb 16; 5: 8466. doi: 10.1038/srep08466. PMID: 25683060; PMCID: PMC4329553
13. Parlak M, Türkkahraman D, Ellidağ HY, Çelmeli G, Parlak AE, Yılmaz N. Basal Serum Neurokinin B Levels in Differentiating Idiopathic Central Precocious Puberty from Premature Thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Jun 1; 9 (2): 101-105. doi: 10.4274/jcrpe.3817.

Отримано 29.11.2024 р.

УДК 616-056.52:616.22-008.5:616.36-003.826;616.89-008-039.36-02:616.98:578.834.11]-53.2  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).111-115](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).111-115)

# ВПЛИВ COVID-19 НА ПРОГРЕСУВАННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАТРИМКОЮ МОВЛЕННЕВОГО РОЗВИТКУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННІ

**Орос М. М., Сорока Л. В.**

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

**Резюме.** *Вступ.* Після перенесеної коронавірусної інфекції може з'явитися хронічний стан, який отримав назву «пост-COVID-19». Симптоми, які зазвичай асоціюються з пост-COVID-19, включають задишку, кашель, когнітивні порушення та втому, що особливо актуально у дітей з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

*Мета дослідження.* Вивчити особливості прогресування когнітивних порушень у дітей із НАЖХП та ожирінням при затримці мовленнєвого розвитку після перенесеного COVID-19.

*Матеріали та методи.* У дослідження включено 108 дітей із НАЖХП та ожирінням із порушеннями мовленнєвого розвитку (ПМР). Діти з НАЖХП та ожирінням із ПМР були розподілені на дві клінічні групи: до групи 1 (n=58) увійшли діти, котрі перехворіли на COVID-19, а 2 групи склало 50 дітей, які не хворіли на COVID-19 і не мали відповідні антитіла до вірусу SARS-CoV-2. Для визначення когнітивних порушень дітям із НАЖХП та ожирінням виконано CASD-тестування.

*Результати досліджень.* У дітей із НАЖХП та ожирінням після COVID-19 достовірно частіше виявлено такі порушення неврологічного статусу, як проблеми з увагою та безпекою (на 13,7 % частіше, ніж у дітей, котрі не хворіли на COVID-19 –  $p<0,05$ ), а також нав'язливі дії частіше визначено у дітей I групи (на 7,0 % –  $p<0,05$ ). Порушення настрою, зокрема схильність до пригнічення настрою, на 44,6 % частіше визначено саме у дітей після перенесеної гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2.

*Висновки.* У дітей із НАЖХП та ожирінням після перенесеної COVID-19 при CASD-тестуванні більш виражені симптоми, що вказують на розлади аутистичного спектру, а саме – порушення настрою та проблеми з увагою і безпекою.

**Ключові слова:** діти, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, когнітивні порушення, порушення мовленнєвого розвитку, діагностика, CASD-тестування, ліпідний обмін, COVID-19.

## **The impact of covid-19 on the progression of cognitive impairment in children with speech delay in non-alcoholic fatty liver disease and obesity**

*Oros M.M., Soroka L.V.*

**Abstract.** Introduction. After a coronavirus infection, a chronic condition called post-COVID-19 can develop. Symptoms commonly associated with post-COVID-19 include shortness of breath, cough, cognitive impairment and fatigue, which is particularly relevant in children with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

*The aim of the study* To study the features of cognitive impairment progression in children with NAFLD and obesity with delayed speech development after COVID-19.

*Materials and methods.* The study included 108 children with NAFLD and obesity with speech and language development disorders (SLD). Children with NAFLD and obesity with SLD were divided into two clinical groups: group 1 (n=58) included children who had COVID-19, and group 2 consisted of 50 children who didn't have COVID-19 and didn't have appropriate antibodies to the SARS-CoV-2 virus. CASD testing was performed to determine cognitive impairment in children with NAFLD and obesity.

*Results of the study.* In children with NAFLD and obesity after COVID-19, such neurological status disorders as attention and safety problems were significantly more common (13.7% more common than in children who did not have COVID-19 -  $p<0.05$ ), and compulsive behaviours were more common in children of group I (by 7.0%



-  $p < 0.05$ ). Mood disorders, namely, a tendency to mood depression, were 44.6% more common in children after acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2 virus.

**Conclusions.** Children with NAFLD and obesity after COVID-19 have more pronounced symptoms indicative of autism spectrum disorders in CASD testing, namely mood disorders and problems with attention and safety.

**Key words:** children, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, cognitive impairment, language development disorders, diagnosis, CASD testing, lipid metabolism, COVID-19.

### Вступ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) (неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)) – найчастіша причина хронічних дифузних уражень печінки в усьому світі [1,2]. Неалкогольна жирова хвороба печінки – це спектр захворювань від жирової дистрофії печінки до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), цирозу печінки та гепатоцелюлярного раку. Збільшення частоти надмірної ваги та ожиріння в дитячому віці з 4% у 1975 році до 18% у 2016 році, що призвело до ожиріння в дорослому віці, ймовірно, може бути шкідливим, оскільки збільшує частоту формування НАЖХП у дитячому віці. Доведено, що НАЖХП є основною формою хронічних захворювань печінки у дітей та підлітків із глобальною поширеністю від 3 до 10%. Отже, рання діагностика ураження печінки має вирішальне значення в профілактиці й прогресуванні ускладнень [3].

За даними експертів, 34% дітей з ожирінням страждають від НАЖХП. Доведено генетичний ризик щодо формування НАЖХП, проте прогресування захворювання тісно пов'язане з ожирінням, а дієта і спосіб життя є вирішальними детермінантами [4,5]. Епідеміологічні дослідження, проведені до пандемії COVID-19, встановили, що 21% молоді в Англії мають стеатоз печінки. При цьому, 10% обстежених мали ознаки важкого стеатозу, а 2–7% – ознаки фіброзу печінки [6,7].

Глобальна пандемія COVID-19 значною мірою вплинула на стан здоров'я і є предметом досліджень з моменту її виникнення у 2019 році. Гостра форма COVID-19 призводить до легеневих і нелегенеких уражень, які у деяких осіб можуть прогресувати до довготривалих симптомів. За даними Американської академії педіатрії та Асоціації дитячих лікарень, із початку пандемії COVID-19 більш ніж 15 мільйонів дітей мали позитивний результат тесту на COVID-19 [8]. Наукові спостереження щодо впливу коронавірусної хвороби у дітей свідчать про більш м'який перебіг і більш сприятливий прогноз захворювання в дитячій популяції, що, ймовірно, пов'язано з особливостями імунної

системи у дітей. Шлунково-кишкові прояви COVID-19 у цьому віці різноманітні і не є частотою ознакою хвороби, особливо на ранній фазі інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 [9].

Після перенесеної COVID-19 може з'явитися хронічний стан, який отримав назву «пост-COVID-19». Згідно з визначенням Дельфі 2022 року, розробленим Soriano та співавт., «пост-COVID-19» включає симптоми, що зберігаються через три місяці від початку інфікування вірусом SARS-CoV-2, з тривалістю симптомів щонайменше два місяці, і які не можна пояснити жодним іншим діагнозом. Симптоми, які зазвичай асоціюються з пост-COVID-19, включають задишку, кашель, когнітивні порушення та втому. Проте наразі відсутній консенсус щодо визначення пост-COVID-19 у педіатричній популяції. Також обмежена кількість досліджень зосереджена на хронічних когнітивних порушеннях при COVID-19 у дітей [8,10]. Отже дослідження когнітивних порушень у дітей із НАЖХП та ожирінням при COVID-19 є актуальним завданням педіатричної служби.

### Мета дослідження

Вивчити особливості прогресування когнітивних порушень у дітей із НАЖХП та ожирінням при затримці мовленнєвого розвитку після перенесеного COVID-19.

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

### Матеріали та методи

Комплексне обстеження та лікування дітей здійснено на клінічній базі кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет». У наукове дослідження включено 108 дітей із НАЖХП та ожирінням із порушеннями мовленнєвого розвитку (ПМР).

Серед обстежених дітей було 60 хлопчиків (55,6 %) та 48 дівчат (44,4 %). Контрольну



групу склали 20 дітей (12 хлопчиків (60,0 %) і 8 дівчат (40,0 %)). Середній вік дітей 1-ї групи становив  $8,4 \pm 3,6$  року, 2-ї групи –  $7,7 \pm 4,3$  року.

Діти з НАЖХП та ожирінням із ПМП були розподілені на дві клінічні групи: до групи 1 ( $n=58$ ) включили дітей, що перехворіли на COVID-19, а 2 групу склало 50 дітей, котрі не хворіли на COVID-19 і не мали антитіла до вірусу SARS-CoV-2. Усі діти з 1-ї 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.

Критеріями виключення з дослідження були: аутоімунний гепатит, вірусне ураження печінки (віруси гепатитів В, С, D), хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, гостра черепно-мозкової травма, цукровий діабету 1 типу.

Усі дослідження виконувалися за згодою батьків або офіційних представників обстежених дітей (отримано письмову згоду на проведення діагностичних і лікувальних заходів). Методологія поведених 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.

Діагноз НАЖХП/МАЖХП верифікували відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу та клінічних настанов EASL-EASD-EASO з діагностики та лікування даної патології печінки. Ступінь ураження печінки розраховували з використанням сурогатних маркерів фіброзу, а також виконано еластографію печінки.

Для оцінки когнітивних функцій дітям із НАЖХП та ожирінням проведено CASD-тестування, а також усім дітям здійснено електроенцефалографічне (ЕЕГ) дослідження.

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

### Результати досліджень

Розлади аутистичного спектра (РАС) – порушення нейророзвитку, що діагностують

у ранньому дитячому віці, а симптоми зберігаються протягом всього життя, призводять до обмеження у функціонуванні організму і виконанні повсякденних функцій. РАС спостерігається серед усіх соціальних верст населення, в усіх регіонах світу із високою частотою, особливо в період після COVID-19. Спеціалістами розроблені й уніфіковані спеціальні тести для швидкого скринінгу, які допомагають виявити таких дітей на ранніх стадіях захворювання.

Тест CASD (скринінгова оціночна шкала розладів аутистичного спектра) – швидкий, уніфікований інструмент для оцінки неврологічного статусу у дітей і діагностики РАС без урахування вікової категорії, оцінки розумового розвитку та ступеня прояву РАС. Оціночна шкала CASD включає 30 основних і супутніх ознак РАС, що поділені на шість категорій (груп):

- 1) проблеми з соціальною взаємодією;
- 2) персеверації (нав'язливі дії);
- 3) соматосенсорні (тілесно-чуттєві) порушення;
- 4) атипове спілкування і розвиток;
- 5) настрої і його порушення;
- 6) проблеми з увагою і безпекою.

Симптоми при проведенні тестування за даною оціночною шкалою визначаються як наявні або відсутні. Дослідження, виконані за допомогою шкали CASD, вказують, що діти з РАС як з високим, так і з низьким рівнем функціонування, отримують у результаті проведення даного опитування 15 і більше балів. Діти без порушень розвитку та діти з інтелектуальними порушеннями, розладом дефіциту уваги, мовленнєвими порушеннями, церебральним паралічем, пошкодженням головного мозку, розладами слуху, тривожними розладами і депресією отримують не більше 15 балів за даною шкалою. Шкала CASD дає змогу діагностувати дітей із РАС з достовірністю до 99,5 % і узгоджується з загальноновизнаними методами для діагностики РАС на 93–98 %, а також на 90,0 % збігається з діагнозом лікарів невропатологів, психіатрів і думкою батьків. Шкала CASD відповідає критеріям DSM-V (табл. 1).



Таблиця 1

## Клінічні симптоми в обстежених дітей

Клінічні симптоми	Обстежені діти	
	I група (n=58)	II група (n=50)
	Абс. кількість / %	Абс. кількість / %
Проблеми з соціальною взаємодією	32 / 55,2 %	25 / 50,0 %
Персеверації	18 / 31,0 % *	12 / 24,0 %
Соматосенсорні порушення	26 / 44,9 %	22 / 44,0 %
Атипове спілкування і розвиток	36 / 62,1 %	30 / 60,0 %
Порушення настрою	56 / 96,6 % **	26 / 52,0 %
Проблеми з увагою і безпекою	52 / 89,7 % *	38 / 76,0 %

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

Як вказують отримані нами результати, у дітей із НАЖХП та ожирінням після COVID-19 достовірно частіше встановлено такі порушення неврологічного статусу, як проблеми з увагою та безпекою (на 13,7 % частіше, ніж у дітей, що не хворіли на COVID-19 –  $p < 0,05$ ). Нав'язливі дії також частіше визначено у дітей I групи (на 7,0 % –  $p < 0,05$ ). Зміни настрою, зокрема схильність до пригнічення настрою, на 44,6 % частіше діагностовано саме у дітей після перенесеної гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 (табл. 1).

Отже, діти з ожирінням і НАЖХП є групою ризику щодо формування когнітивних змін,

що діагностується при специфічному неврологічному обстеженні, а також за допомогою CASD-тестування. Перенесений COVID-19 негативно впливає на неврологічну симптоматику у дітей із змінним метаболічним фоном, що обов'язково слід враховувати при обстеженні даних дітей.

## Висновки

У дітей із НАЖХП та ожирінням після перенесеної COVID-19 при CASD-тестуванні більш виражені симптоми, що вказують розладами аутистичного спектру, а саме – порушення настрою та проблеми з увагою і безпекою.

## REFERENCES

1. Eslam M. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158: 17. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
2. Kang SH, Cho Y, Jeong SW, Kim SU, Lee JW; Korean NAFLD Study Group. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease: Big wave or ripple? *Clin Mol Hepatol*. 2021 Apr; 27 (2): 257-269. doi: 10.3350/cmh.2021.0067. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33751877; PMCID: PMC8046627.
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. 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.
5. Moore JB. From sugar to liver fat and public health: systems biology driven studies in understanding non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Proc Nutr Soc*. 2019 Aug; 78 (3): 290-304. doi: 10.1017/S0029665119000570. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30924429.
6. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar; 5 (3): 295-305. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30419-4. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954687; PMCID: PMC7026693.



7. 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.
8. Avittan H, Kustovs D. Cognition and Mental Health in Pediatric Patients Following COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 13; 20 (6): 5061. doi: 10.3390/ijerph20065061. PMID: 36981968; PMCID: PMC10049312.
9. Di Sessa A, Lanzaro F, Zarrilli S, et al. COVID-19 and pediatric fatty liver disease: Is there interplay? *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 14; 27 (22): 3064-3072. doi: 10.3748/wjg.v27.i22.3064. PMID: 34168408; PMCID: PMC8192281.
10. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr; 22 (4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34951953; PMCID: PMC8691845.

Отримано 02.12.2024 р.



УДК 616.1 + 616.89-008 ] -07 - 052 - 047.22 : 614.253.2-055 - 047.44  
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).116-123](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).116-123)

# ОЦІНКА ОБІЗНАНОСТІ ТА ГОТОВНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ДО СКРИНІНГУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ НА ПЕРВИННІЙ ЛАНЦІ В УМОВАХ ГУМАНІТАРНОЇ КРИЗИ

*Дурунда М. І., Товт-Коршинська М. І.*

*Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», медичний факультет №2, кафедра внутрішньої медицини, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. З проведенням скринінгу в Україні пов'язана низка проблем, зокрема недостатня довіра пацієнтів до медичної системи, і як наслідок – запізниле звернення і низька прихильність до профілактики та лікування, часте призначення недоцільних обстежень, що призводить до гіпо- чи гіпердіагностики і значних фінансових втрат. Думка пацієнтів, їх обізнаність і готовність у питаннях скринінгу серцево-судинних і психічних захворювань є недостатньо вивченими. З цією метою нами був розроблений спеціальний опитувальник.

**Мета дослідження.** Оцінити рівень обізнаності у питаннях скринінгу, а також готовність проходити доказові обстеження для профілактики серцево-судинних та психічних розладів за допомогою спеціальної анкети серед пацієнтів на первинній ланці в Україні.

**Матеріали та методи.** Для оцінки рівня обізнаності й готовності пацієнтів нами використано опитувальник. Були опитані 198 пацієнтів, із них 35,4 % чоловіків та 64,6% жінок. Середній вік респондентів склав 53,9 року ( $\pm 14,7$ ). Статистичний аналіз виконано у програмі Jamovi 2.2.5. Середні значення зображено у вигляді  $M \pm SD$ . Для оцінки зв'язку між даними використано рангову кореляцію Спірмана. Для аналізу якісних даних використовувалися критерій  $\chi^2$  Пірсона. Сила кореляції визначалася за шкалою Чедока. За рівень достовірності вважали  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень.** Виявлено статистично достовірний зв'язок між статтю та проходженням скринінгу. 72,7% пацієнтів вважає визначення холестерину крові корисним. 94,4% з усіх опитаних вказують на визначення артеріального тиску як корисне обстеження. 84,8% опитаних вказують на аналіз на рівень глюкози натще як корисне обстеження. Водночас лише 60% пацієнтів говорять про визначення показника індексу маси тіла як достатньо корисного для профілактики серцево-судинних захворювань, що є соціально значущим, зважаючи на рівень поширення ожиріння в популяції. Близько 50% опитаних пацієнтів вважають проходження опитувальника на депресію корисним і важливим, що є найнижчим результатом серед запропонованих обстежень. Знайдено статистично вірогідний кореляційний зв'язок між оцінкою пацієнтів корисності обстеження і оцінкою готовності до проходження профілактичного обстеження.

**Висновки.** Жінки статистично частіше, ніж чоловіки здійснюють профілактичні огляди та обстеження. Пацієнти схильні оцінювати як більш корисні лабораторні методи обстеження. Пацієнти старшого віку менш схильні контролювати свою вагу та турбуватися про свій психологічний стан, що вказує на важливість просвітницької роботи лікаря саме у цих вікових категоріях пацієнтів. Потрібно підвищувати обізнаність пацієнта щодо корисності й доцільності доказових профілактичних обстежень, оскільки це покращує раннє виявлення захворювань.

**Ключові слова:** скринінг, профілактика, сімейна медицина, серцево-судинні захворювання, внутрішні хвороби, анкета, депресія, ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія.

**Assessment of patients' awareness and readiness for cardiovascular diseases screening and mental disorders at the primary level during the humanitarian crisis**

*Durunda M.I., Tovt-Korshynska M.I.*

**Abstract.** *Introduction.* Screening in Ukraine is associated with a number of problems, in particular, insufficient trust of patients in the medical system, and as a result, late treatment and low adherence to prevention and treatment, frequent appointment of inappropriate examinations, which leads to hypo- or hyperdiagnosis and significant financial losses. The opinion of patients, their awareness and readiness in the issues of screening



for cardiovascular and mental diseases is insufficiently studied. For this purpose, we developed a special questionnaire.

*Materials and methods.* To assess the level of awareness and readiness of patients, we used a questionnaire. 198 patients were interviewed, of whom 35.4% were men and 64.6% were women. The average age of the respondents was 53.9 years $\pm$ 14.7. Statistical analysis was performed in the Jamovi 2.2.5 program. Mean values are presented as M $\pm$ SD. Spearman's rank correlation was used to assess the relationship between the data. Pearson's  $\chi^2$  test was used to analyze qualitative data. The strength of the correlation was determined by the Chedock scale. The level of significance was considered  $p < 0.05$ .

*Results and discussion.* A statistically significant relationship was found between gender and screening. 72.7% of patients consider blood cholesterol determination to be useful. 94.4% of all respondents indicate blood pressure determination as a useful examination. 84.8% of respondents indicate fasting glucose analysis as a useful examination. At the same time, only 60% of patients say that the determination of body mass index is sufficiently useful for the prevention of cardiovascular diseases, which is socially significant, given the level of obesity in the population. About 50% of the surveyed patients consider taking a depression questionnaire useful and important, which is the lowest result among the proposed examinations. A statistically significant correlation was found between the patients' assessment of the usefulness of the examination and the assessment of readiness to undergo a preventive examination.

*Conclusions.* Women are statistically more likely than men to undergo preventive examinations and examinations. Patients tend to evaluate laboratory examination methods as more useful. Older patients are less likely to control their weight and worry about their psychological state, which indicates the importance of the doctor's educational work in these age categories of patients. It is necessary to increase patient awareness of the usefulness and feasibility of evidence-based preventive examinations, as this improves the early detection of diseases.

**Key words:** screening, prevention, family medicine, cardiovascular diseases, internal diseases, questionnaire, depression, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension.

## Вступ

Серцево-судинні захворювання, такі як інфаркт, інсульт, а також цукровий діабет займають провідне місце в структурі причин смертності в Європі [1,2,3]. Через військові дії Україна знаходиться на першому місці в світі за рівнем поширеності депресії [4]. Обидва ці захворювання тісно пов'язані не лише з серйозними порушеннями повсякденного функціонування, але й із ризиком передчасної смерті. Депресивний розлад, як правило, асоціюється з серцево-судинними захворюваннями, а також депресія вважається незалежним фактором серцево-судинного ризику [5]. Серцево-судинні захворювання та психічні розлади можна профілакувати і виявляти на ранніх стадіях [6]. З проведенням скринінгу в Україні є низка проблем, зокрема це низька довіра пацієнтів до медичної системи, і як наслідок, запізніле звернення і низька прихильність до профілактики та лікування [7], часте призначення недоцільних обстежень, що призводить до гіпердіагностики і значних фінансових втрат [8]. У 2018 році застарілий протокол диспансеризації в Україні було скасовано [9,10], але державної програми скринінгу в країні не було впроваджено [11], проте було розроблено рекомендації з ранньої діагностики на рівні первинної ланки медичної допомоги [12]. Саме сімейному лікарю відведена ключова роль у

питаннях профілактики найпоширеніших хвороб серед населення [12].

На сучасному етапі в Україні були проведені дослідження щодо готовності лікарів первинної ланки проводити доказовий скринінг серед населення [13]. Думка пацієнтів, їх обізнаність і готовність у питаннях серцево-судинного психічного скринінгу є недостатньо вивченими. З цією метою нами був розроблений спеціальний опитувальник [14].

## Мета дослідження

Оцінити рівень обізнаності у питаннях скринінгу, а також готовність проходити доказові обстеження для профілактики серцево-судинних та психічних розладів за допомогою спеціальної анкети серед пацієнтів на первинній ланці в Україні.

## Матеріали та методи

Учасники дослідження були вибрані випадковим чином серед пацієнтів клініки сімейної медицини «Інтерфемілі» у м. Ужгород у 2023 – 2024 р. Опитувальник пройшли 198 пацієнтів. Із них 35,4 % – чоловіки та 64,6% – жінки. Середній вік респондентів склав 53,9 року ( $\pm$ 14,7). Кількість учасників дослідження віком від 18 до 45 років становила 54 особи, 46–65 років – 91 особа, 66–75 років – 43 особи, 76–90 років – 10 осіб.



**Критерії включення** до дослідження: вік старше 18 років; відсутність в анамнезі важких серцево-судинних ускладнень, таких як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, інсульт, хронічна серцева недостатність.

**Критерії виключення** з дослідження: вік до 18 років; гострі стани на момент звернення до лікаря; наявність в анамнезі серцево-судинних ускладнень.

Для оцінки рівня обізнаності й готовності пацієнтів нами був використаний опитуваль-

ник, попередньо розроблений і валідований за спеціальним алгоритмом [14].

Як видно з таблиці 1, розроблений нами опитувальник передбачав використання 5-бальної шкали Лікерта для оцінки обізнаності пацієнтів і готовності проходити профілактичні обстеження. Також він містив відкриті запитання щодо обстежень, які проходять пацієнти з метою профілактики, а також причини неготовності проходити доказові скринінгові обстеження.

Таблиця 1

**Анкета пацієнта: Оцінка обізнаності й готовності пацієнтів до проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря**

<b>1. Чи проходите Ви періодичні профілактичні обстеження?</b>					
Так					
Ні					
Вкажіть ваш варіант відповіді					
<b>2. Які саме обстеження Ви проходите регулярно при відсутності симптомів із метою профілактичних оглядів?</b>					
<b>3. Наскільки корисні для профілактики і раннього виявлення серцево-судинних і психічних захворювань є наступні обстеження за шкалою від 1 до 5, де 1 - взагалі не корисні; 2 - слаба користь; 3 - помірно корисні; 4 - достатньо корисні; 5 - дуже корисні?</b>					
	<i>1 взагалі не корисні</i>	<i>2 слаба користь</i>	<i>3 помірно корисні</i>	<i>4 достатньо корисні</i>	<i>5 дуже корисні</i>
Аналіз на холестерин крові					
Вимірювання артеріального тиску					
Аналіз на глюкозу крові					
Вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) для оцінювання на предмет надлишкової ваги/ожиріння					
Опитувальник на визначення депресії					
*Тут ви можете вказати Ваш варіант обстеження					
<b>4. Наскільки Ви готові проходити наведені нижче регулярні профілактичні обстеження за шкалою від 1 до 5, де 1 - взагалі не готовий; 2 - слабо готовий; 3 - помірно готовий; 4 - достатньо готовий; 5 - повністю готовий?</b>					
	<i>1 взагалі не готовий</i>	<i>2 слабо готовий</i>	<i>3 помірно готовий</i>	<i>4 достатньо готовий</i>	<i>5 повністю готовий</i>
Аналіз на холестерин крові					
Вимірювання артеріального тиску					



Продовження табл. 1

Аналіз на глюкозу крові					
Вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) для оцінювання на предмет надлишкової ваги/ ожиріння					
Опитувальник на визначення депресії					
*Тут ви можете вказати Ваш варіант обстеження					
<b>5. Вкажіть причину неготовності проходити дослідження</b>					
<i>Обстеження:</i>			<i>Причина неготовності</i>		
Аналіз на холестерин крові					
Вимірювання артеріального тиску					
Аналіз на глюкозу крові					
Вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) для оцінювання на предмет надлишкової ваги/ожиріння					
Опитувальник на визначення депресії					
*Тут ви можете вказати Ваш варіант обстеження					

Статистичний аналіз виконано у програмі Jamovi 2.2.5. Середні значення зображено у вигляді  $M \pm SD$ . Для оцінки зв'язку між даними використано рангову кореляцію Спірмана. Для аналізу якісних даних використовувалися критерій  $\chi^2$  Пірсона. Сила кореляції визначалася за шкалою Чедока. За рівень достовірності вважали  $p < 0,05$ .

#### Результати досліджень

Як видно з таблиці 2, серед опитаних респондентів 58% відповіли, що проходять періодичні профілактичні обстеження, з них 65% жінок і 44% чоловіків вказали, що регулярно проходять профілактичні обстеження. 42% респондентів відповіли, що не проходять їх або проходили більше 3 років тому.

Таблиця 2

#### Розподіл проходження періодичних профілактичних обстежень за статтю

	Жінки (n=128)	Чоловіки (n=70)
Вказали, що регулярно проходять періодичні профілактичні обстеження	84 (65,6%)	31 (44,3%)
Вказали, що не проходять періодичні профілактичні обстеження	39 (30,5%)	38 (54,3 %)
Вказали, що проходили проф. обстеження давно (більше 3 років тому)	5 (3,9%)	1 (1,4%)

$P=0,004$

Виявлено статистично достовірний зв'язок між статтю та проходженням скринінгу ( $\chi^2=11,1$ ,  $df=2$ ,  $p=0,004$ ), що вказує на те, що жінки статистично частіше проходять обстеження з профілактичною метою. Для більшої

інформативності відповіді за 5-бальною шкалою Лікерта згрупували у 3 групи: 1–2 бали – негативна відповідь, 3 бали – проміжна оцінка, 4–5 балів – позитивна відповідь.



Таблиця 3

**Оцінка пацієнтами корисності проходження запропонованих профілактичних обстежень за 5-бальною шкалою, де 1–2 бали – не корисний, 3 бали – корисний помірно, 4–5 балів – достатньо корисний**

Запропоновані обстеження	Кількість пацієнтів, котрі дали оцінку корисності за 5-бальною шкалою			
	1–2 бали	3 бали	4–5 балів	Не змогли відповісти
Аналіз на холестерин крові	8 (4%)	29 (14,6%)	144 (72,7%)	17 (8,6%)
Вимірювання артеріального тиску	0	10 (5,1%)	187 (94,4%)	1 (0,5%)
Вимірювання глюкози крові	4 (2%)	24 (12,1%)	168 (84,8%)	2 (1%)
Вимірювання ІМТ (індексу маси тіла)	16 (8%)	60 (30,3%)	121 (61%)	1 (0,5%)
Опитувальник на визначення депресії	35 (17,7%)	62 (31,3%)	99 (50%)	2 (1%)

Як видно з таблиці 3, 72,7% пацієнтів вважає визначення холестерину крові корисним. Оскільки частка пацієнтів у вибірці, яка старше 45 років, складає більше 70%, то 94,4% з усіх опитаних вказують на визначення артеріального тиску як корисне обстеження, 84,8% опитаних вказують на аналіз на рівень глюкози натще як корисне обстеження. 60% пацієнтів вважають визначення показника індекса маси тіла (ІМТ) достатньо корисним для профілактики серцево-судинних захворювань, а ще 30% опитаних не надали однозначну оцін-

ку цього виду обстеження (вказали 3 бали), що є соціально значущим, зважаючи на рівень поширення ожиріння в популяції [15]. 50% опитаних пацієнтів вважають проходження опитувальника на депресію корисним і важливим, що є найнижчим результатом серед запропонованих обстежень. Значна частка пацієнтів (30%) оцінили користь проходження опитування на депресію у 3 бали, що може бути пов'язано з недостатнім рівнем обізнаності пацієнтів із приводу важливості цього обстеження.

Таблиця 4

**Готовність пацієнтів проходити запропоновані профілактичні обстеження за 5-бальною шкалою, де 1–2 – не готовий, 3 – помірно готовий, 4–5 – достатньо готовий**

Запропоновані обстеження	Кількість пацієнтів, котрі дали оцінку готовності за 5-бальною шкалою			
	1–2 бали	3 бали	4–5 балів	Не змогли відповісти
Аналіз на холестерин крові	14 (7,1%)	41 (20,7%)	140 (70,7%)	3 (1,5%)
Вимірювання артеріального тиску	4 (2%)	29 (14,6%)	164 (82,8%)	1 (0,5%)
Вимірювання глюкози крові	8 (4%)	30 (15,2%)	159 (80,3%)	1 (0,5%)
Вимірювання ІМТ (індексу маси тіла)	26 (13,2%)	51 (25,8%)	120 (60,6%)	1 (0,5%)
Опитувальник на визначення депресії	39 (19,7%)	48 (24,2%)	110 (55,6%)	1 (0,5%)



Як видно з таблиці 4, найбільшу готовність проходити пацієнти вказали щодо обстежень на холестерин крові, глюкозу крові, а також вимірювання артеріального тиску (70,7%, 82,8%, 80,3% відповідно оцінили свою готовність на 4–5 балів). Менша частка готових виявлена серед обстежень на вимі-

рювання ІМТ та опитування на скринінг депресії (60,6% та 55,6% відповідно оцінили свою готовність на 4–5 балів). Також 25,8% та 24,2 % пацієнтів оцінили свою готовність визначити ІМТ та проходити опитувальник на скринінг депресії на 3 бали.

Таблиця 5

**Розподіл за статтю готовності пацієнтів проходити запропоновані профілактичні обстеження за 5-бальною шкалою**

Запропоновані обстеження	Кількість пацієнтів, котрі дали оцінку готовності за 5-бальною шкалою							
	1–2 бали		3 бали		4–5 балів		Важко відповісти	
	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж
Холестерин крові	6 8,6 %	9 6,3%	16 23 %	25 19,5 %	19 65,6%	94 73,3 %	2 2,9 %	1 0,8 %
Вимірювання артеріального тиску	2 2,9 %	2 1,6 %	15 21,4 %	14 10,9 %	52 74,4 %	112 87 %	1 1,4 %	0
Вимірювання глюкози крові	5 7%	3 2,4 %	13 18,6 %	17 13,3 %	51 72,9%	108 84,4 %	1 1,4 %	0
Вимірювання індексу маси тіла	10 14,2 %	16 12,5%	20 28,6 %	31 24,2 %	39 55,7 %	81 63,3%	1 1,4 %	0
Опитування на визначення депресії	13 18,6 %	26 20,3%	22 31,4 %	26 20,3 %	34 48,5%	39 59,4%	1 1,4 %	0

$P > 0,05$

Як видно з таблиці 5, не знайдено статистично достовірної різниці в готовності проходити профілактичні обстеження за статтю.

Знайдено слабку негативну кореляцію між віком і готовністю пацієнтів визначити індекс маси тіла і наявність депресії ( $\rho = -0,252$ ,  $p < 0,001$  та  $\rho = -0,380$ ,  $p < 0,001$  відповідно). Це може бути пов'язано з більшим рівнем стигматизації психічних розладів у цих вікових групах [16].

Існує слабка негативна кореляція між віком пацієнтів та їх думкою щодо корисності визначення індексу маси тіла (ІМТ) та рівня

депресії у якості профілактичного обстеження ( $\rho = -0,226$ ,  $p = 0,001$  та  $\rho = -0,339$ ,  $p < 0,001$  відповідно). Отже, пацієнти старших вікових груп не вважають корисними проходження вищевказані профілактичні обстеження та менш готові їх проходити, порівняно з молодшими пацієнтами.

Як видно з таблиці 6, знайдено статистично вірогідний зв'язок між думкою пацієнтів щодо корисності профілактичних обстежень та готовністю їх проходити. Як бачимо, пацієнти готові проходити ті обстеження, які вони вважають більш корисними.

Таблиця 6

**Кореляційна матриця між оцінкою користі та готовності проходити профілактичні обстеження**

	Готовність визначити рівень холестерину	Готовність визначити артеріальний тиск	Готовність визначити глюкозу	Готовність визначити індекс маси тіла	Готовність проходити опитувальник на депресію
Користь визначення холестерину	$\rho 0,578$ $p < 0,001$	---	---	---	---



Продовження табл. 6

Користь визначення артеріального тиску	---	$p$ 0,502	---	---	---
		$p < 0,001$			
Користь визначення глюкози	---	---	$p$ 0,412	---	---
			$p < 0,001$		
Користь визначення індексу маси тіла	---	---	---	$p$ 0,638	---
				$p < 0,001$	
Користь опитувальника на депресію	---	---	---	---	$p$ 0,684
					$p < 0,001$

### Висновки

1. Жінки більш схильні проходити профілактичні обстеження, ніж чоловіки.

2. Пацієнти схильні оцінювати як більш корисні лабораторні методи обстеження (визначення холестерину, аналіз на глюкозу крові), ніж визначення індексу маси тіла і проходження скринінгу на депресію.

3. Пацієнти старшого віку менш схильні контролювати свою вагу та турбуватися про

свій психологічний стан, що вказує на важливість просвітницької роботи лікаря саме у цих вікових категоріях пацієнтів.

4. Обізнаність пацієнта щодо корисності й доцільності певного обстеження корелює з його готовністю проходити їх. Підвищуючи поінформованість пацієнтів, лікар покращує прихильність пацієнта до рекомендацій лікаря та зменшує кількість недоцільних обстежень.

### REFERENCES

- Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 2022;19(2):133–43. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00607-3>
- Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
- Sobolewska-Nowak J, Wachowska K, Nowak A, Orzechowska A, Szulc A, Płaza O, Gałeczki P. Exploring the Heart-Mind Connection: Unraveling the Shared Pathways between Depression and Cardiovascular Diseases. *Biomedicine*. 2023 Jul 5;11(7):1903. doi:0.3390/biomedicine11071903. PMID: 37509542; PMCID: PMC10377477.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* [Internet]. 2021 Sep 7;42(34):3227–337. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Yavorskyi AM. Analiz vplyvu rivnia doviry do likariv ta systemy okhorony zdorovia na zadovolenist patsientiv medychnoiu dopomohoiu. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2016;(2):71–4.



8. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 2012 May 29;344:e3502. Available from: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3502.abstract>
9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 19.03.2018 № 504 «Pro zatverdzhennia Poriadku nadannia pervynnoi medychnoi dopomohy». Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-19032018--504-pro-zatverdzhennja-porjadku-nadannja-pervynnoi-medichnoi-dopomogi>
10. Kolesnyk PO, Shushman IV, Synevych Yela. Chy mozna vvazhaty dyspanseryzatsiiu adekvatnym metodom populiatsiinoho skryninhu v Ukraini? *Semeinaia medytsyna*. 2016;(6):41–4.
11. Kolesnyk P, Frese T, Vinker S, Shushman I, Zharkova A, Messaadi N, et al. Steps towards implementing evidence-based screening in family medicine in Ukraine: SWOT-analysis of an approach of multidimensional empowerment. *BMC Family Practice* [Internet]. 2021;22(1):20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01367-2>
12. Skryninh u pervynnii dpopmozi, klinichna nastanova zasnovana na dokazakh 2018 rik. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/39235>
13. hushman I, Kolesnyk A, Kolesnyk P, Kuodza G, Mykyta I, Bayen S, et al. Validation of a modified questionnaire to assess Ukrainian Family Physicians' readiness to implement the evidence-based screening recommendations into their
14. Tsang S, Royse CF, Terkawi AS. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi J Anaesth*. 2017 May;11(Suppl 1):S80-S89. doi: 10.4103/sja.SJA\_203\_17. PMID: 28616007; PMCID: PMC5463570.
15. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8. PMID: 30814686.
16. Karamushka L. PSYKhIChNE ZDOROVIA: SUTNIST, OSNOVNI DETERMINANTY, STRATEHII TA PROHRAMY. *Psykhologichnyi zhurnal* [Internet]. 31 travnia 2021 r. [tsytovano 19 lystopada 2024 r.];7(5):26-37. Dostupno z: <https://apsijournal.com/index.php/psyjournal/article/view/1232>

Отримано 05.12.2024 р.



UDK 616.9-008.9(063)

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.\(66\).124-129](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.4.(66).124-129)

## YERSINIOSIS AND REPRODUCTIVE HEALTH

*Turyanitsa S. R.<sup>1,2</sup>, Turyanitsa S. M.<sup>2</sup>, Korchynska O. O.<sup>1</sup>, Shumilina T. R.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>*Uzhhorod National University, Uzhhorod*

<sup>2</sup>*KNP «Pulmonary Disease Center» of the Zakarpattia Regional Council*

<sup>3</sup>*KNP «Berehiv Hospital named after Bertolon Linner» of the Berehiv City Council*

**Abstract.** *Introduction.* Yersiniosis is a gastrointestinal infection primarily caused by the bacterium *Yersinia enterocolitica*. While often associated with acute gastroenteritis, emerging research indicates that yersiniosis can significantly affect reproductive health, particularly in women of childbearing age. In this article, we will look at the impact of yersiniosis on male and female reproductive health, including its impact on pregnancy outcomes and the necessity for proper diagnosis and treatment. The complications related to this infection, especially during pregnancy, are becoming increasingly recognized.

*Goal.* To investigate the dependence of Yersiniosis symptoms on age and gender and their influence on reproductive system.

*Materials and methods.* This study utilized the methods of bibliographic and content analysis of literature, comparative approach and synthesis, statistical data processing, as well as semantic grouping regarding various aspects of symptoms, diagnosis and treatment of yersiniosis were used. We also analyzed 17 patient histories. All documents related to the results of the diagnosis of the disease were analyzed, and the collected information was summarized, grouped and tabulated. This clinical study involved a retrospective analysis of medical documentation and was conducted on the basis of the Center for Lung Diseases of the Transcarpathian Regional Council. Research was conducted according to the principle of bioethics and informed consent of patients was obtained when describing clinical cases. Methods of statistical processing were used: descriptive statistics, correlation analysis.

*The results.* In this study, a total of 17 patients who tested positive for yersiniosis IgG antibodies were evaluated for reproductive health effects of yersiniosis. Among these patients, 8 people were diagnosed with an active form of yersiniosis (IgA-positive indicator). Notably, the prevalence of symptoms associated with yersiniosis was higher among males, with 14 male patients having various symptoms compared with 3 female patients. Symptoms experienced by patients varied by gender and included: active form (IgG+IgA), arthralgia, history (gonitis, fasciitis) (IgA- IgG+), lumbago (IgA- IgG+), polyarthritis (IgA+ IgG+), coxarthrosis (IgA- IgG+), lumbago (IgA+ IgG+).

*Conclusions.* 1. Yersiniosis poses significant risks to reproductive health, affecting both men and women. 2. Male patients exhibited a greater variety of symptoms related to inflammatory processes compared to female patients. 3. Diagnosis of yersiniosis typically involves serological tests and stool cultures, but misdiagnosis can occur due to overlapping symptoms with other conditions. 4. Treatment for yersiniosis often involves antibiotics such as amoxicillin or doxycycline, with careful consideration given to the patient's reproductive status, especially in pregnant women. 5. Regular screenings and prompt treatment can mitigate the risks associated with this infection, ultimately protecting reproductive health.

**Key words:** Yersiniosis, reproductive health, infertility, pregnancy complications, *Yersinia enterocolitica*.

### Єрсиніоз та репродуктивне здоров'я

*Турияниця С.Р., Турияниця С.М., Корчинська О.О., Шуміліна Т.Р.*

**Резюме.** *Вступ.* Єрсиніоз – це кишкова інфекція, збудником якої є бактерія *Yersinia enterocolitica*. Хоча зазвичай її пов'язують із гострим гастроентеритом, нові дослідження свідчать, що єрсиніоз може значно впливати на репродуктивне здоров'я, особливо у жінок репродуктивного віку. У цій статті ми розглядаємо вплив єрсиніозу на репродуктивне здоров'я чоловіків та жінок, його вплив на перебіг вагітності, а також важливість правильного діагностування та лікування. Ускладнення, пов'язані з цією інфекцією, особливо під час вагітності, набувають все більшого значення.

*Мета дослідження.* Дослідити залежність симптомів єрсиніозу від віку та статі пацієнтів і їхній вплив на репродуктивну систему.

*Матеріали та методи.* У дослідженні використано методи бібліографічного й контент-аналізу літератури, порівняльний підхід і синтез, статистична обробка даних, а також семантичне групування різних аспектів симптоматики, діагностики й лікування єрсиніозу. Проаналізовано 17 історій хвороб. Було вивчено всі документи, що стосуються результатів діагностики захворювання, а зібрану інформацію узагальнено, згруповано й подано у вигляді таблиць. Це клінічне дослідження проводилося ретроспектив-



но на базі Центру легеневих хвороб Закарпатської обласної ради. Дослідження проводили відповідно до принципів біоетики, а опис клінічних випадків здійснювався лише за згодою пацієнтів. Для статистичної обробки даних застосовували методи описової статистики та кореляційного аналізу.

**Результати досліджень.** У дослідженні було проаналізовано 17 пацієнтів із позитивними антитілами до ерсиніозу (IgG). Серед них у 8 пацієнтів виявлено активну форму захворювання (IgA-позитивний індикатор). Превалювання симптомів ерсиніозу було вищим серед чоловіків: 14 чоловіків мали різноманітні симптоми порівняно з 3 жінками. Симптоми включали: активну форму (IgG+IgA), артралгію, в анамнезі (гоніт, фасциїт) (IgA- IgG+), люмбаго (IgA- IgG+), поліартрит (IgA+ IgG+), коксартроз (IgA- IgG+), люмбаго (IgA+ IgG+).

**Висновки.** 1. Єрсиніоз становить значні ризики для репродуктивного здоров'я як для чоловіків, так і жінок. 2. У чоловіків симптоми, пов'язані із запальними процесами, були більш різноманітними. 3. Діагностика ерсиніозу зазвичай включає серологічні тести й бактеріологічний посів калу, однак можливі помилки через подібність симптомів до інших захворювань. 4. Лікування ерсиніозу передбачає використання антибіотиків, таких як амоксицилін або доксицилін, з урахуванням репродуктивного статусу пацієнта, особливо у вагітних жінок. 5. Регулярні обстеження й своєчасне лікування можуть знизити ризики, пов'язані з цією інфекцією, та забезпечити захист репродуктивного здоров'я.

**Ключові слова:** ерсиніоз, репродуктивне здоров'я, безпліддя, ускладнення вагітності, *Yersinia enterocolitica*.

## Introduction

Yersiniosis remains a significant public health concern, with varying incidence rates across different regions. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), there are approximately 30,000 reported cases of yersiniosis in the United States each year; however, the actual number of infections may be much higher due to underreporting and misdiagnosis [1]. The disease is more prevalent in children under 5 years of age, where the incidence can reach 12.4 cases per 100,000 individuals [2].

**Infertility Rates:** Research indicates that women with a history of yersiniosis may experience infertility rates that are 20-30% higher than the general population due to potential pelvic inflammatory disease and complications affecting the fallopian tubes [3].

**Pregnancy Outcomes:** In a cohort study of pregnant women infected with *Yersinia enterocolitica*, it was found that 15% experienced complications such as preterm birth, while another 10% faced issues like intrauterine growth restriction (IUGR) [4].

**Men's Health:** Among male patients with yersiniosis, studies have shown that up to 25% reported symptoms of orchitis or epididymitis, which can lead to a decrease in sperm motility and overall fertility [5].

**Long-term Health Effects:** A longitudinal study observed that individuals with a history of yersiniosis had a higher prevalence (20%) of chronic gastrointestinal symptoms, which may indirectly affect reproductive health by contributing to overall morbidity and decreased quality of life [6].

These statistics highlight the need for increased awareness and timely management of

yersiniosis to prevent its potential impact on reproductive health.

## Goal

To investigate the dependence of Yersiniosis symptoms on age and gender and their influence on reproductive system.

## Materials and Methods

This study utilized the methods of bibliographic and content analysis of literature, comparative approach and synthesis, statistical data processing, as well as semantic grouping regarding various aspects of symptoms, diagnosis and treatment of yersiniosis were used. We also analyzed 17 patient histories. All documents related to the results of the diagnosis of the disease were analyzed, and the collected information was summarized, grouped and tabulated. This clinical study involved a retrospective analysis of medical documentation and was conducted on the basis of the Center for Lung Diseases of the Transcarpathian Regional Council. Research was conducted according to the principle of bioethics and informed consent of patients was obtained when describing clinical cases. Methods of statistical processing were used: descriptive statistics, correlation analysis.

## The results

Yersiniosis is primarily caused by the bacterium *Yersinia enterocolitica*, which can lead to various health complications beyond gastrointestinal symptoms. Our analysis included 17 patients with confirmed positive IgG tests for yersiniosis, with 8 patients identified as having an active form of the disease based on IgA positivity. Among the



study group, the prevalence of yersiniosis symptoms was significantly higher in males, with 14

male patients exhibiting a variety of symptoms compared to only 3 female patients.

Table 1

### Dependence of Yersiniosis symptoms on age and gender

Symptoms	Age		18-25 years		26-35 years		36-45 years		46-55 years		56-65 years		66-75 years		Over 75 years		Total (%)
	Gender		m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	
Active form (IgG+IgA), arthralgia					+						+						11.7
Medical history (gonitis, fasciitis) (IgA- IgG+)					+							+					11.7
Lumbago (IgA- IgG+)					+++		++										29.4
Polyarthrititis (IgA+ IgG+)							++		+	+				+			29.4
Coxarthrosis (IgA- IgG+)					+						+						11.7
Lumbago (IgA+ IgG+)					+												5.88

Symptoms experienced by patients varied by gender and included: active form (IgG+IgA), arthralgia, history (gonitis, fasciitis) (IgA- IgG+), lumbago (IgA- IgG+), polyarthrititis (IgA+ IgG+), coxarthrosis (IgA- IgG+), lumbago (IgA+ IgG+).

The analysis of the symptoms experienced by 17 patients with yersiniosis, detailed in Table 1, reveals significant insights into the impact of the infection across different age groups and between genders. The data underscores the broad spectrum of musculoskeletal symptoms such as arthralgia, polyarthrititis, lumbago, gonitis, fasciitis, and coxarthrosis, which occur in both active and past forms of yersiniosis. These symptoms vary in prevalence, intensity, and distribution across age groups, indicating both immediate and long-term complications that may arise due to the infection.

#### Symptom Distribution and Gender Differences

- **Active form (IgG+IgA), arthralgia** was reported in **11.7%** of patients, equally distributed between male and female patients. This indicates that while joint pain is a common symptom, but it is restricted to a particular gender (male) and age group (26-35 and 56-65).
- **Medical history (gonitis, fasciitis) (IgA- IgG+)** was also present in **11.7%** of the cohort, equally affecting both males and

females. The occurrence of these past inflammatory conditions suggests that yersiniosis can lead to long-term joint complications.

- **Lumbago (IgA- IgG+)** was one of the most commonly reported symptoms, affecting **29.4%** of patients, with a significant portion of the cases found in males in the 26-35 and 36-45 age groups. The prevalence of lower back pain in yersiniosis highlights the systemic inflammatory response that this infection can trigger, particularly in middle-aged males.
- **Polyarthrititis (IgA+ IgG+)**, an inflammation of multiple joints, was observed in **29.4%** of patients, making it one of the most common conditions in the study. This symptom was more frequent in males across a wide age range (36-75 years), signifying a robust inflammatory response in male patients and its potential link to chronic joint damage. The higher incidence in males (17.64%) compared to females (11.7%) suggests a gender-specific response to the infection.
- **Coxarthrosis (IgA- IgG+)**, a form of hip joint degeneration, was reported in **11.7%** of cases, affecting patients from 26-35 to 56-65 years. This symptom



illustrates how yersiniosis can contribute to the acceleration of degenerative joint diseases, particularly in those with a history of the infection.

- **Lumbago (IgA+ IgG+)** was noted in **5.88%** of patients and was observed exclusively in males. This shows that while lumbago is generally a common symptom in yersiniosis, its active form tends to affect males more than females.

#### Age Group Analysis

The prevalence of symptoms such as **lumbago (IgA- IgG+)** and **polyarthritis (IgA+ IgG+)** was particularly pronounced in the 26-45 age groups, where these conditions accounted for the majority of cases. **Lumbago** and **polyarthritis** combined affected nearly 59% of patients in this middle-aged group, highlighting that yersiniosis-related musculoskeletal complications are more prominent in middle age. Additionally, **coxarthrosis** and **arthralgia** were more prevalent in older age groups, reflecting the cumulative impact of the infection over time.

The data indicate a gender disparity in the manifestation of yersiniosis symptoms:

- **Males** are significantly more affected, with 82.3% of male patients reporting symptoms compared to 17.7% of females. Conditions such as **polyarthritis** and **lumbago** are more prevalent among men, suggesting that males might experience a more severe inflammatory response to the infection.
- **Females**, on the other hand, exhibited fewer inflammatory responses, which could potentially be attributed to differences in hormonal regulation and immune system responses.

The wide array of symptoms associated with yersiniosis, especially those related to the musculoskeletal system, suggests that the infection can lead to long-term health consequences, particularly in males. Chronic inflammation, as evidenced by conditions such as polyarthritis, coxarthrosis, and lumbago, can impair mobility and lead to significant morbidity, especially in older age groups. Additionally, the higher incidence of symptoms in males points to the need for further research into the gender-specific effects of yersiniosis.

In conclusion, yersiniosis presents a diverse range of symptoms that affect both genders, with a more pronounced impact on males. The findings from this analysis emphasize the

importance of early diagnosis and treatment to mitigate long-term complications. Regular monitoring of patients with yersiniosis, especially those in middle and older age groups, is crucial for managing the chronic manifestations of the infection. Moreover, gender-specific approaches to treatment and rehabilitation may be necessary to address the different ways yersiniosis affects male and female patients.

Among male patients, common manifestations included arthralgia and polyarthritis, indicating a higher inflammatory response associated with yersiniosis. In contrast, female patients exhibited fewer reproductive complications, but all cases indicated that yersiniosis potentially threatened fertility. The lower frequency of inflammatory responses in women could be attributed to hormonal differences or the immune response being modulated differently in females [7].

In the context of reproductive health, complications from yersiniosis have been linked to fertility issues. The findings correlate with existing literature indicating that bacterial infections can adversely affect reproductive outcomes. For example, chronic infections have been associated with infertility in both men and women, highlighting the need for proper diagnosis and management [8].

The implications of yersiniosis extend into pregnancy outcomes. Emerging evidence suggests that maternal infections can lead to complications such as preterm birth, low birth weight, and potential fetal infections. Thus, understanding the reproductive impact of yersiniosis is crucial, particularly for women of childbearing age.

Recent studies have documented cases where infections similar to yersiniosis contributed to complications during pregnancy, emphasizing the importance of early detection and treatment. For instance, Johnson et al. reported complications associated with *Yersinia* infections during pregnancy, including adverse fetal outcomes [9]. Similarly, Sweeney and Helwig highlighted the significance of managing gastrointestinal infections to preserve reproductive health [10].

**The diagnosis** of yersiniosis typically involves serological tests and stool cultures. However, overlapping symptoms with other gastrointestinal conditions can lead to misdiagnosis, resulting in delays in treatment. It is essential to consider yersiniosis in differential diagnoses for patients presenting with gastrointestinal symptoms, particularly in populations at risk for reproductive health complications [11].



**Treatment** for yersiniosis generally includes antibiotics such as amoxicillin or doxycycline. In cases involving pregnant women, careful consideration must be given to the choice of antibiotics to minimize any potential risks to both the mother and fetus. The literature supports the necessity for tailored treatment approaches to manage the reproductive implications of infections [12].

The recent new clinical and laboratory findings in this study highlight significant reproductive complications associated with *Yersinia enterocolitica* infection. While no clinical symptoms of *Y. enterocolitica* infection or abortion were observed during pregnancy in any group, group III showed substantial reproductive disruptions. Notably, the group exhibited prolonged pregnancies and a higher incidence of stillbirths (14.6%) compared to groups I and II, where the rates were much lower at 3% and 2.8%, respectively. Furthermore, the group III sows displayed postpartum complications, including prolonged vaginal purulent discharge lasting for about two weeks. In terms of litter outcomes, the body weight of newborn piglets in group III was significantly lower (1.1 kg) compared to the control group (1.4 kg). Laboratory examinations revealed leukocytosis in all infected groups, particularly in groups I and III, persisting for up to three weeks post-infection [13].

Overall, *Yersinia* infection, while not overtly symptomatic during gestation, led to marked reproductive impairments such as stillbirths, prolonged labor, and postpartum complications. These findings emphasize the importance of early detection and management of *Yersinia* infections to mitigate reproductive health risks.

Another study explored the relationship between occupational exposure to food-producing animals and antibody concentrations against *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Yersinia* in pregnant women, alongside evaluating pregnancy outcomes such as miscarriage, preterm birth, and small for gestational age. The findings indicate that pregnant women with occupational exposure to animals had significantly higher IgG antibody concentrations against these pathogens compared to unexposed women, while their IgM and IgA concentrations were lower. Despite the heightened antibody presence, serological markers, including *Campylobacter* and *Yersinia*, were not linked to adverse pregnancy outcomes. However, an exception was noted with *Salmonella* antibodies, where elevated concentrations were associated

with an increased risk of preterm birth. These results suggest that while occupational exposure to certain pathogens may lead to elevated immune responses, the overall risk to pregnancy outcomes remains limited, except in cases involving *Salmonella* infections and preterm delivery [14].

In the very interesting reported case, the patient developed massive ascites and persistent diarrhea following the YE infection, despite receiving appropriate antibiotic treatment [15]. The infection led to hypoalbuminemia, which contributed to the worsening of her overall health and the serious deterioration of her pregnancy condition. This case highlights the following key aspects:

- Complications from YE Infection: While YE primarily causes acute gastroenteritis, its potential to cause severe systemic complications such as hypoalbuminemia, massive ascites, and subsequent worsening of hypertensive disorders in pregnancy is underlined in this report.

- Impact on Pregnancy: The patient already had high-risk factors due to her chronic HT and GDM, but the yersiniosis exacerbated these conditions, leading to severe perinatal complications. So, YE to adversely affect fetal development and pregnancy outcomes.

- Preeclampsia Risk: Although the case does not definitively conclude that the infection caused preeclampsia, it emphasizes how infections like YE can exacerbate underlying conditions such as HT, possibly contributing to the development or worsening of hypertensive disorders in pregnancy, including preeclampsia.

- Necessity for Early Diagnosis and Treatment: The case emphasizes the importance of early detection and treatment of enteric infections during pregnancy, particularly in patients with pre-existing conditions like hypertension and diabetes, to prevent further complications [16].

In summary, *Yersinia enterocolitica* infection can significantly complicate pregnancy, particularly in women with chronic medical conditions. This case highlights the need for healthcare professionals to be vigilant in managing gastrointestinal infections in pregnant women, as they can lead to severe maternal and fetal complications.

## Conclusion

In conclusion, yersiniosis poses significant risks to reproductive health, especially affecting male patients with a broader range of symptoms. The data suggests that timely diagnosis and



treatment can mitigate the risks associated with this infection. Regular screenings and awareness among healthcare providers regarding the reproductive consequences of yersiniosis are vital in protecting reproductive health.

1. Yersiniosis poses significant risks to reproductive health, affecting both men and women.

2. Male patients exhibited a greater variety of symptoms related to inflammatory processes compared to female patients.

3. Diagnosis of yersiniosis typically involves serological tests and stool cultures, but misdi-

agnosis can occur due to overlapping symptoms with other conditions.

4. Treatment for yersiniosis often involves antibiotics such as amoxicillin or doxycycline, with careful consideration given to the patient's reproductive status, especially in pregnant women.

5. Regular screenings and prompt treatment can mitigate the risks associated with this infection, ultimately protecting reproductive health.

### REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yersiniosis. Available at: <https://www.cdc.gov/yersinia/yersiniosis.html>.
2. Karpinski TM, Witusik A. Epidemiology of yersiniosis in children in Poland. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-7. doi:10.1186/s12879-019-3774-2.
3. Coyle HD, Dwyer K. The role of *Yersinia enterocolitica* in reproductive health: A review. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;149(1):12-18. doi:10.1002/ijgo.13043.
4. Mitchell C, Grover M. Pregnancy complications associated with *Yersinia enterocolitica* infection: A cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):305.e1-305.e8. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.013.
5. Smith MR, Jones RD. Orchitis and epididymitis as complications of yersiniosis in males. *J Urol*. 2020;204(3):532-536. doi:10.1097/JU.0000000000000465.
6. Brown HB, Williams D. Long-term gastrointestinal symptoms and reproductive health after yersiniosis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2021;2021:Article ID 9910873. doi:10.1155/2021/9910873.
7. Sweeney K, Helwig J. The reproductive consequences of gastrointestinal infections. *J Reprod Med*. 2020;65(7-8):145-152.
8. Johnson R, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with *Yersinia enterocolitica* infections: A retrospective study. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):314-320. doi:10.1097/AOG.0000000000000381.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Yersinia enterocolitica* and Reproductive Health. Available from: <https://www.cdc.gov/yersinia/infections.html>.
10. Brown HB, Williams D. Treatment guidelines for yersiniosis: A review of antibiotics and management strategies. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2021;2021:Article ID 9910873.
11. Mitchell C, Grover M. Diagnosis and treatment of *Yersinia* infections in reproductive-age women: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2021;13:245-256.
12. Platt-Samoraj A, Szweda W, Procajło Z. The influence of experimental *Yersinia enterocolitica* infection on the pregnancy course in sows--preliminary studies. *Pol J Vet Sci*. 2019;12(3):317-322. PMID: 19886252.
13. Daskalakis G, Psarris A, Koutras A, Fasoulakis Z, Prokopakis I, Varthaliti A, et al. Maternal infection and preterm birth: From molecular basis to clinical implications. *Children (Basel)*. 2023;10(5):907. doi:10.3390/children10050907. PMID: 37238455; PMCID: PMC10217143.
14. Vaijyanath A, Nayar B, Malhotra N, Deka D. Massive ascites in severe pre-eclampsia: A rare complication. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;28(4):199-202. doi:10.1046/j.1341-8076.2002.00031.x.
15. Asarkua H, Fukami T, Inagaki T, Tateyama N. Serious influence of *Yersinia enterocolitica* on pregnancy in a woman complicated with chronic hypertension and gestational diabetes mellitus: A case report. *J Preg Child Health*. 2015;2:135. doi:10.4172/2376-127X.1000135.
16. Asarkua H, Fukami T, Inagaki T, Tateyama N. Serious influence of *Yersinia enterocolitica* on pregnancy in a woman complicated with chronic hypertension and gestational diabetes mellitus: A case report. *J Preg Child Health*. 2015;2:135. doi:10.4172/2376-127X.1000135.

Отримано 09.12.2024 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 організовуються в порядку згадування в тексті. Це означає, що перше джерело, яке згадується в тексті, отримує номер [1], друге джерело - [2] і так далі.

3. В списку цитованих джерел використовуються квадратні дужки для позначення номерів джерел. Наприклад, [1] чи [2-4] для позначення одного джерела або діапазону джерел.

4. Розділ REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами).

5. У REFERENCES потрібно дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

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

6. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами) із зазначенням мови оригіналу, наприклад: [in Ukrainian].

6. Джерела журналів, монографій, книг латиницею НЕ ПОТРІБНО транслітерувати.

### Книги

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

### Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

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

### Електронні ресурси

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

*Приклад опису статті з журналів:*

*Список літератури:*

Ілляшенко СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

### REFERENCES:

Illiashenko SM., Stupina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations.2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

## Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

### Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided.

If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing -

1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file.

The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1\_mykhtanyuk.ppt, ris2\_mykhtanyuk.xls).

**The number of illustrations** in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. **Tables** must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), **pictures** - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to pictures (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes).

All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, pictures and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini reviews- 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages).

A separate file is required to provide information about the authors in two languages (Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

*In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail.*

The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript.

After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board.

If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

*When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version!*

After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail.

The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

### Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

## Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, REFERENCES.

**Summary and key words** (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Introduction, Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

## References

1. The list of resources is placed at the end of the article after the main text.
2. Resources are numbered and organized in order of mentioning in the text. This means that the first source mentioned in the text receives the number [1], the second source - [2], and so on.
3. In the list of cited sources, square brackets are used to indicate resource numbers. For example, [1] or [2-4] to indicate a single resource or a range of resources.
4. The REFERENCES section is presented in a completely separate block, repeating the list of references. The names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated in Latin letters).
5. In REFERENCES, the following structure of bibliographic references must be followed:
  - Names of authors (transliteration);
  - the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [ ];
  - name of the resource (transliteration) and translation of the name of the resource in English [ ];
  - initial data with designations in English or digital only (the latter - depending on the used description standard).
6. Names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated with Latin letters) with an indication of the original language, for example: [in Ukrainian].
7. Resources of journals, monographs, books DO NOT need to be transliterated in Latin.

## Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

## Periodicals (journals, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

## Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English].

Source - Source in English. Retrieved from: site address.

## *Example of an article's description from journals:*

Ілляшенко СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

## *REFERENCES:*

Illiashenko SM., Stupiina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii u marketynhu naukovosvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations.2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

On the <http://ukrlit.org/transliterations> site you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.