

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

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

№ 2 (68) 2025

Ужгород – 2025

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68))

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

Редакційна колегія

Беш Л.В. (Львів), Білоусова О.Ю. (Харків), Дебрецени О.В. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород), Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща), Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Наукові консультанти

Архій Е.Й. (Ужгород), Болдижар П.О. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород), Маляр В.А. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Чопей І.В. (Ужгород)

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 03.06.2025 р. протокол № 6.

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

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.

Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

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

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

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

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 05.06.2025 р.
Зам. № . Умов. друк. арк. 16,3. Тираж 200 прим. Гарнітура Cambria.

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

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68))

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

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.

Editorial board

Besh L.V. (Lviv), Bilousova O.Yu. (Kharkiv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod), Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Nadraga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod), Kaczmarek Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha), Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Scientific consultants

Arhij E.J. (Uzhhorod), Boldizhar P.O. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod), Maliar V.A. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Chojej I.V. (Uzhhorod).

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 03.06.2025, № 6.

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

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine №1-05/5 dated 18 November 2009
Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine
№ 747 dated 13 July 2015

The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

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

Frequency – quarterly

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

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

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 05.06.2025.
Order № . Conditional Printing Sheets 200. Cambria headset.

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



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

| | |
|--|-----|
| Функціональні зміни гепатобіліарної системи при гострих респіраторно-вірусних інфекціях у дітей (клінічний випадок) <i>Дудник В.М., Фурман В.Г., Антонець Т.І.</i> | 6 |
| Клінічна симптоматика гострих респіраторних захворювань у дітей різного віку, госпіталізованих у період пандемії COVID-19 <i>Теслицький О.К., Колоскова О.К.</i> | 12 |
| Вплив кесаревого розтину на постнатальний стан здоров'я доношених дітей <i>Абатуров О.Є.</i> | 22 |
| Механізми ініціації ксенофагії та аутофагії при гострих респіраторних інфекційних захворюваннях <i>Абатуров О.Є., Токарева Н.М.</i> | 37 |
| Рання втрата молочних зубів та їх наслідки на формування зубощелепної системи (огляд літератури) <i>Локота Є.Ю., Локота Ю.Є., Ізай М.Е., Кайла М.І.</i> | 53 |
| Респіраторні алергози і функціональні розлади гепатобіліарної системи серед дітей шкільного віку в умовах гуманітарної кризи <i>Ростока-Резнікова М.В.</i> | 57 |
| Захворюваність на COVID-19 у Тернопільській області на фоні загальної захворюваності по Україні (період 2020 – 2022 роки) <i>Банадига Н.В., Рогальський І.О.</i> | 64 |
| Функціональний стан гепатобіліарної системи у дітей під впливом гострих вірусних інфекцій <i>Білак В.М., Симулик В.Д., Курах Д.Й., Ігнатко Л.В.</i> | 71 |
| Ендотеліальна дисфункція у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією та її порівняння з показниками системи згортання крові <i>Дудник В.М., Микитюк Ю.М.</i> | 76 |
| Роль досліджень пуповинної крові у новонароджених <i>Іваньо В.В.</i> | 82 |
| Кесарів розтин – патологічний патерн породіллі та новонародженого <i>Корчинська О.О.</i> | 97 |
| Стан гепатобіліарної системи та механізми формування змін у дітей із грві, шляхи корекції <i>Бойсак І.М.</i> | 101 |
| Особливості перебігу грві у дітей з ожирінням при дефіциті вітаміну D3 та дисбіоз товстої кишки <i>Сірчак Є.С., Архій Е.Й.</i> | 109 |
| Особливості перебігу вагітності, вибір тактики родорозрішення та їх вплив на період новонародженості у жінок-породіль із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням <i>Горленко О.М., Сірчак Є.С.</i> | 116 |
| Морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки у хворих із синдромом подразненої товстої кишки та абдомінальним ожирінням <i>Ференц І.М.</i> | 124 |
| Щодо окремих особливостей діагностики сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції у новонароджених <i>Колоскова О.К., Крецу Н.М., Буринюк-Глов'як Х.П.</i> | 130 |



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

| | |
|---|-----|
| Functional changes in the hepatobiliary system in acute respiratory viral infections in children (Clinical case) <i>Dudnyk V.M., Furman V.H., Antonets T.I.</i> | 6 |
| Clinical symptoms of acute respiratory diseases in hospitalized children of different age groups during the COVID-19 pandemic <i>Teslytskyi O.K., Koloskova O.K.</i> | 12 |
| Influence of cesarean rostitution on the postnatal health of full-term children <i>Abaturov O.E.</i> | 22 |
| Mechanisms of xenophagy and autophagy initiation in acute respiratory infectious diseases <i>Abaturov O.E., Tokarieva N.M.</i> | 37 |
| Premature primary teeth loss and its consequences on the formation of the denton-jaw system (literature review) <i>Lokota Ye.Yu., Lokota Yu.Ye., Izay M.E., Kayla M.I.</i> | 53 |
| Allergies and functional hepatobiliary disorders at schoolchildren in the humanitarian crisis conditions <i>Rostoka-Reznikova M.V.</i> | 57 |
| Incidence of COVID-19 in Ternopil region against the background of the general incidence in Ukraine (period 2020 - 2022) <i>Banadyha N.V., Rohalskyy I.O.</i> | 64 |
| Functional state of the hepatobiliary system in children under the influence of acute viral infections <i>Bilak V.M., Symulyk V.D., Kurakh D.Y., Ihnatko L.V.</i> | 71 |
| Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its correlation with blood coagulation system parameters <i>Dudnyk V.M., Mykytiuk Yu.M.</i> | 76 |
| The role of umbilical cord blood research in the newborn <i>Ivano V.V.</i> | 82 |
| CESAREAN SECTION – A pathological pattern of the mother and the newborn <i>Korchynska O.O.</i> | 97 |
| The state of the hepatobiliary system and the mechanisms of changes in children with acute respiratory viral infections, ways of correction <i>Boysak I.M.</i> | 101 |
| Peculiarities of the course of acute viral respiratory infection in children with obesity in vitamin d3 deficiency and colon dysbiosis <i>Sirchak Ye.S., Archij E.Yo.</i> | 109 |
| Peculiarities of pregnancy, choice of delivery tactics and their impact on the newborn period in women in labour with non-alcoholic fatty liver disease and obesity <i>Horlenko O.M., Sirchak Ye.S.</i> | 116 |
| Morphological changes in the mucosa of the colon in patients with irritable bowel syndrome and abdominal obesity <i>Ferents I.M.</i> | 124 |
| On certain features of diagnosis of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborns <i>Koloskova O.K., Kretsu N.M., Buryniuk-Hlovyak H.P.</i> | 130 |



УДК 616.37/.36:616.9:616-053

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).6-11](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).6-11)

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНО-ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Дудник В. М., Фурман В. Г., Антоненко Т. І.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. *Вступ.* За частотою та поширеністю патологія органів травлення займає провідне місце в структурі загальної захворюваності у дітей. Серед них значну частку складають функціональні захворювання гепатобіліарної системи, які супроводжують і обтяжують перебіг багатьох захворювань, зокрема й інфекційних.

Мета дослідження: ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічного перебігу функціональних порушень гепатобіліарної системи при гострих респіраторно-вірусних інфекціях у дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел, використовуючи бази даних Pubmed, Up-to-date, Cochrane library, Science direct, Scopus.

Результати досліджень. Описано та наведено особливості клінічного перебігу функціональних порушень гепатобіліарної системи у дитини з проявами гострої вірусної інфекції. Висвітлено основну діагностичну цінність анамнезу, клінічної картини, лабораторних, інструментальних методів дослідження. Проведена оцінка діагностичних тестів: загального аналізу крові, біохімічні дослідження крові, дослідження крові на вірусну інфекцію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопія.

Висновки. Функціональні інтестинальні розлади займають вагому частку в структурі загальної захворюваності у дітей і часто передують, супроводжують, а в подальшому обтяжують перебіг багатьох захворювань. Вони об'єднують широкий спектр дисфункцій гепатобіліарної системи, які не підтверджуються структурними змінами печінки та порушенням біохімічних показників. Дію респіраторно-вірусної інфекції на гепатобіліарну систему можна трактувати як пряму дію на клітини печінки, активізацію імунної системи у відповідь на вірусну інфекцію та токсичного впливу продуктів дисиміляції, порушення мікроциркуляції. Основою профілактики розвитку органічної патології гепатобіліарної системи у дітей є своєчасне виявлення та лікування функціональних порушень.

Ключові слова: діти, функціональні гастроінтестинальні розлади, функціональні розлади гепатобіліарної системи, гостра респіраторно-вірусна інфекція.

Functional changes in the hepatobiliary system in acute respiratory viral infections in children (Clinical case)

Dudnyk V.M., Furman V. H., Antonets T. I.

Abstract. *Introduction.* In terms of frequency and prevalence, pathology of the digestive system occupies a leading place in the structure of general morbidity in children. Among them, a significant share is occupied by functional diseases of the hepatobiliary system, which accompany and aggravate the course of many diseases, including infectious ones.

The goal - to familiarize practicing physicians with the features of the clinical course of functional disorders of the hepatobiliary system in viral infections in children.

Material and methods. An analysis of literary sources was carried out using Pubmed, Up-to-date, Cochrane library, Science direct, Scopus databases.

Results and their discussion. The features of the clinical course of functional disorders of the hepatobiliary system in a child with manifestations of acute viral infection are described and presented. The main diagnostic value of the anamnesis, clinical picture, laboratory and instrumental methods of research is highlighted. An evaluation of diagnostic tests was performed: complete blood count, biochemical blood tests, blood tests for viral infection, ultrasound examination of the abdominal organs (liver, gallbladder, bile ducts), esophagogastroduodenoscopy.



Conclusions. Functional intestinal disorders occupy a significant part in the structure of children general morbidity and often preceded, accompanied, and subsequently burdened the of many course diseases. They combined a wide dysfunctions hepatobiliary system range, which are not confirmed by structural changes in the liver and violations of biochemical indicators. The effect of respiratory viral infection on the hepatobiliary system can be interpreted as a direct effect on liver cells, activation of the immune system in response to viral infection and the toxic effects of dissimulation products and impaired microcirculation. The basis for the prevention of the development of organic pathology of the hepatobiliary system in children is the timely detection and treatment of functional disorders

Key words: functional gastrointestinal disorders, functional disorders of the hepatobiliary system, acute respiratory viral infection, children.

Вступ

У структурі загальної захворюваності у дітей патологія органів травлення за частотою та поширеністю на сьогодні займає провідне місце. Серед них функціональні інтестинальні розлади складають питому частку й можуть передувати, супроводжувати, а в подальшому обтяжувати багато захворювань. Вони об'єднують велику кількість дисфункцій шлунково-кишкового тракту, які не супроводжуються структурними змінами печінки та порушенням біохімічних показників. Діагностика функціональних інтестинальних розладів базується на симптомах Римських критеріїв IV [1,2].

У структурі гастроінтестинальних розладів найбільшу частку займають дисфункції гепатобіліарної системи, клінічні прояви яких виникають у періоди найбільш інтенсивного розвитку дитини.

Раннє виявлення, своєчасна діагностика та лікування функціональних порушень гепатобіліарної системи відіграють велику роль у попередженні виникнення холециститу та жовчнокам'яної хвороби. Даний запальний процес з'являється внаслідок порушення виділення жовчі по жовчовивідних шляхах та зміни її складу. В основі клінічних проявів дисфункції гепатобіліарної системи лежить порушення моторики та тонуусу жовчного міхура, його сфінктерів та жовчних протоків. Згідно з міжнародною класифікацією, виділяють порушення жовчного міхура й порушення сфінктера Одді. Їх одночасне функціонування забезпечує виділення жовчі та панкреатичного соку у дванадцятипалу кишку і регулюється моторною активністю шлунково-кишкового тракту, рівнем виробки жовчі та біохімічних процесів, пов'язаних із циркуляцією жовчних кислот [3]. Відсутність координації в роботі даних ланцюгів сприяє розвитку больового синдрому з можливим підвищенням активності печінкових трансаміназ. Робота жовчного міхура є багатофункціональною і

поєднує надходження жовчі до дванадцятипалої кишки, можливість її накопичення в проміжках між прийомами їжі, регулювання процесу абсорбції електролітів і води. Поєднання порушень у роботі жовчного міхура, які пов'язані зі зниженням його тонуусу та змінами моторики і обструкцією жовчовивідних шляхів, сприяє утворенню сладжів. Одночасні порушення в координації роботи сфінктера Одді зі зміною рівня тиску в дистальних відділах жовчної та панкреатичної проток потенціюють розвиток запальних явищ [4,1]. Зміни м'язової структури та порушення чутливості рецепторів до нейрогуморальної стимуляції пов'язані з первинною дисфункцією гепатобіліарної системи. Низка захворювань травної системи (хронічний панкреатит, хронічний гепатит, цироз печінки), оперативні втручання на шлунку, холецистектомія, наявність у дитини проявів цукрового діабету, психоемоційні розлади, гострі вірусні інфекції з наявною вираженою інтоксикацією сприяють розвитку вторинних дисфункцій гепатобіліарної системи. Окрім того, дисфункція гепатобіліарної системи пов'язана зі змінами в нейрогуморальній та нейрорефлекторній регуляції, що може сприяти виникненню процесів дискординації симпатoadреналової системи. Можливий вплив на розвиток гепатобіліарної дисфункції системи інтестинальних гормонів, які виробляються головними залозами гастродуоденальної зони [2,5,6].

Виникнення функціональних розладів гепатобіліарної системи у дітей можливе при наявності у них вогнищ хронічної інфекції з локалізацією в рото- та носоглотці, в легенях. На сьогодні розглядають роль спадкових факторів у реагуванні гепатобіліарної системи на екзо- та ендогенні чинники [7,1]. Серед них особливу роль відводять гострим вірусним інфекціям, в основному вірусам грипу, парогрипу, аденовірусам, респіраторно-синцитіальному вірусу, риновірусу, метапневмовірусу людини, коронавірусу людини [8,9,10].



В організм дитини віруси проникають через дихальні шляхи. Після первинної реплікації в слизовій оболонці, потрапляють у кров і розносяться в різні органи і тканини. Аутоалергічне враження різних органів і систем, в тому числі гепатобіліарної, яке зумовлене дією вірусних антигенів та продуктів їх розпаду, може сприяти транзиторному підвищенню активності печінкових ферментів. Клінічні прояви грипу В супроводжуються підвищенням активності печінкових ферментів у 24,4% випадків, метапневмовірусу – у 14,6%, коронавірусами (не SARS-CoV-2) – у 13,6% випадків, аденовірусами – у 50% і більше дітей [11,12]. Найпоширенішим патогеном, який викликає гостру респіраторну інфекцію, кон'юнктивіт і гастроентерит у дітей, є аденовірусна інфекція. На сьогодні налічують більше 100 типів аденовірусної інфекції [8,9,10]. Тип HAdV аденовірусної інфекції часто виявляють при гострому гепатиті та печінковій недостатності у хворих із дисфункцією імунної системи. Дослідження показують, що дія аденовірусу в розвитку інфекційного гепатиту є прямою або ж опосередкованою [8,13,14]. Здебільшого спостерігають зміни активності ферментів печінки при аденовірусах підтипів HAdV-7 та HAdV-55. Патогенетичні механізми впливу вірусної інфекції зумовлені інфікуванням гепатоцитів, активізацією імунної відповіді з розвитком запалення й ушкодженням структури печінкової тканини. Спостерігається токсичний вплив самих продуктів розпаду вірусів на гепатобіліарну систему з виникненням явищ порушеної мікроциркуляції [8,5,2].

При коронавірусній інфекції спостерігається ураження печінки у 15,53%. При секвенуванні геному виявляють експресію рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2) у печінці та епітелії жовчних проток і жовчного міхура. При цьому висока частота експресії рецептора АПФ2 діагностується лише в холангіоцитах. У клітинах жовчних проток кількість рецептора АПФ2 значно більша, порівняно з гепатоцитами і з альвеолярними клітинами другого типу в легенях. Тому жовчновивідні шляхи є мішенню для коронавірусної інфекції [15,16]. Можливе проникнення вірусу в епітеліальні клітини жовчного міхура з розвитком клінічних проявів холециститу. Проведені радіологічні методи дослідження вказують на потовщення стінки жовчного міхура з появою пери-

везикулярної рідини. Можливий розвиток гангренозного холециститу як пізній прояв перенесеної інфекції COVID-19. Проведення гістологічного дослідження вказує на наявність у стінці жовчного міхура запальних інфільтратів, які локалізуються в артеріях середнього калібру і призводять до облітерації їх просвіту з розвитком ішемічного процесу в стінці жовчного міхура. Виявлено ознаки периневрального запалення. Дані прояви вказують на наявність васкуліту з явищами тромбозу [17,18].

Внутрішньопечінковий холестаза, що виникає під час вірусної інфекції, а також внаслідок прийому медикаментів, при гормональних дисфункціях призводить до виникнення клініки підгострих і гострих форм холестазу внаслідок альбумінохолії та регургітації жовчі. З'являються прояви підвищеної анаболічної активності гепатоцитів унаслідок поганого відтоку жовчі, що пов'язано з порушенням печінково-кишкової циркуляції холестерину та жовчних кислот. Оскільки синтез холестерину та жовчних кислот саморегулюється, явища холестазу призводять до їх надмірного утворення в гепатоцитах з одночасним наростанням продукції транспортних білків і фосфоліпідів. Біохімічне дослідження крові вказує на наростання рівня білірубіну (переважно зв'язаного), холестерину, жовчних кислот і підвищення активності гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази [6,19]. Частіше клінічні прояви холестазу виникають у дітей раннього віку при герпес-вірусних інфекціях, особливо при цитомегаловірусі, при респіраторно-вірусних інфекціях, вітряній віспі, краснусі, ентеровірусній інфекції, туберкульозі, сифілісі, токсоплазмозі з вираженими проявами інтоксикації. Причиною виникнення холестатичних явищ є застосування медикаментозних засобів під час лікування даних інфекцій. Довготривале застосування препаратів парентерального харчування, сепсис може призводити до появи гепатобіліарних дисфункцій [20,21]. Клінічними ознаками дисфункції гепатобіліарної системи можуть бути вегетативні порушення у вигляді головного болю, підвищення пітливості, біль у ділянці серця та диспепсичні прояви (відрижка, нудота, блювота), біль у животі. У деяких дітей спостерігаються фобії, іпохондрії.

Поліморфізм клінічних проявів функціональних порушень гепатобіліарної системи залежить від типу дискінезій. У дітей із про-



явами біліарної дисфункції спостерігаються гіпертонічно-гіпокінетичний і нормотонічно-гіпокінетичний типи дискінезій. Діагностика функціональних порушень гепатобіліарної системи базується на проведенні ультразвукового дослідження та сонографії з оцінкою функцій жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Сонографічне дослідження за допомогою визначення швидкості спорожнення ЖМ на фоні стимуляції дає можливість діагностувати функціональні порушення та органічні враження даної системи [7,1].

Унікальність даного випадку полягає в тому, що рання діагностика та профілактика дисфункцій гепатобіліарної системи на тлі гострих респіраторно-вірусних інфекцій, мають велике клінічне значення в запобіганні їх трансформації в органічну патологію (хронічний холецистит і жовчнокам'яну хворобу).

Мета дослідження

Ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічного перебігу функціональних порушень гепатобіліарної системи при гострих респіраторно-вірусних інфекціях у дітей.

Матеріали та методи

Дане дослідження базується на випадку з педіатричної практики. Під нашим спостереженням знаходився хлопчик віком 13 років, який госпіталізований у педіатричне відділення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Результати досліджень

Клінічний випадок. Хворий С., хлопчик віком 13 років госпіталізований у педіатричне відділення обласної лікарні зі скаргами на рецидивуючий колікоподібний біль у верхній половині живота, більше справа, який періодично іррадіює в праву лопатку, поганий сон, періодичний головний біль, зрідка кашель із виділенням мокротиння.

З анамнезу відомо, що дитина 2 тижні тому перенесла гостру вірусну інфекцію з проявами вираженої інтоксикації: підвищенням температури тіла до фебрильних цифр упродовж 4 днів, артралгіями, наявним стоматитом,

вираженою слабкістю, головним болем, зниженням апетиту. Виявлено катаральні явища в зіві, рясні виділеннями з носа. З третього дня захворювання з'явився сухий кашель. Дитина була оглянута лікарем загальної практики сімейної медицини та направлена на тестування вірусних інфекцій. Проведення експрес-тестів показало наявність позитивного результату на інфекцію – грип В. Призначена противірусна терапія, жарознижуючі препарати, тантум-верде для обробки зіву, рясне пиття.

Об'єктивний статус дитини при поступленні в стаціонар: загальний стан дитини середньої важкості. Емоційно лабільний, дратівливий. Простежується помірна блідість шкірних проявів і слизових оболонок. Язик блідо-рожевого кольору з жовтуватими нашаруваннями. Відмічаються поодинокі збільшені лімфатичні вузли в передньо-шийній ділянці з обох боків. Зів не гіперемований, мигдалики незначно гіпертрофовані. Грудна клітка звичайної форми, обидві половини симетричні, беруть участь у диханні однаково. Допоміжні м'язи не беруть участь в акті дихання. Над легеньми перкуторно-легеневий звук, аускультативно – дихання везикулярне. Частота серцевих скорочень 79 за хвилину, тони серця ритмічні. Живіт м'який, бере участь в акті дихання. При пальпації живота відмічається біль у правій підреберній та епігастральній ділянках. Перистальтика кишечника збережена. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1 см, селезінка не збільшена. Зовнішні статеві органи по чоловічому типу, сформовані правильно. Діурез самостійний, колір сечі світлий. Випорожнення звичайного кольору, без патологічних домішок.

Результати лабораторно-інструментального дослідження.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 101 г/л, еритроцити – $3,68 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $7,87 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 3%, сегментоядерні – 57%, лімфоцити – 33%, моноцити – 7%, тромбоцити – 254×10^9 /л; швидкість осідання еритроцитів – 18 мм/год; цукор крові – 4,3 ммоль/л.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок – 72,5 г/л, білірубін загальний – 27,6 мкмоль/л, прямий – 4,6 мкмоль/л, непрямий – 23,0 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза – 64,2 U/l, аспаратамінотрансфераза – 77,4 U/l, сечовина – 4,8 ммоль/л, креатинін – 58,3 ммоль/л,



калій – 4,35 ммоль/л, натрій – 136,7 ммоль/л, хлориди – 112 ммоль/л, РНК вірусу гепатиту С та В не виявлено.

Коагулограма: фібриноген 3,8 г/л, тривалість кровотечі – 4,5 хв, АЧТЧ – 32 с, тромбіновий час – 14 с, протромбіновий час – 12 с, час згортання периферичної крові 3:30 - 3:50 сек.

Експрес-тест на грип В – позитивний.

Експрес-тест на грип А – негативний.

Експрес-тест ковід – негативний.

Клінічний аналіз сечі – без особливостей.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка +1,0 см нижче краю реберної дуги, ехогенність звичайна; жовчний міхур скорочений, деформований, стінка ущільнена, перегин тіла, спостерігається сладж-синдром. Підшлункова залоза не збільшена, ехогенність підвищена, селезінка збільшена, 579*29 мм, ехогенність не підвищена; нирки: ехогенність звичайна, не збільшені; мезентеріальні лімфовузли не збільшені.

Езофагогастроскопія: патології не виявлено.

Ультразвукове дослідження серця: Кінетика клапанів звичайна. Лівий шлуночок КДР 21,0 мм, КСР 11,0 мм. Скоротлива здатність ФВ 84%. Стінки: ЗСЛШ 4,5 мм, МШП 4,5 мм. Діаметр кореня аорти 10,0 мм, Ао 2,6 ттНд на низхідній Ао 3,6 ттНд. Аортальний клапан тристулковий, розкриття не знижено, регургітація не визначається. Легенева артерія не розширена, Ар 8,1 ттНд, помірно підвищений, регургітація не визначається. Стовбур 10,0 мм, ліва гілка 5,00 мм, права гілка 5,0 мм. Ліве передсердя не розширене, 9 мм. Праве передсердя не розширене. Тристулковий клапан – розкриття не знижено, регургітація не визначається. Кровоток у черевній аорті пульсуючий. Пролабування мітрального клапану не простежується. Регургітація на мітральному клапані не відмічається. Висновок: патології не виявлено. ЕКГ: ритм синусовий, правильний. Обмінні зміни в міокарді.

Рентгенографія легень: на рентгенограмі ОГК пневматизація легень збережена. Посилений судинний малюнок у медіальних

відділах. Синуси вільні. Висновок: інфільтративні зміни не прослідковуються.

Діагноз: Функціональні порушення гепатобіліарної системи: гіпертонічно-гіперкінетична форма біліарної дисфункції після перенесеного грипу В.

Лікування: збалансоване харчування, регулярна фізична активність, уникнення стресових ситуацій, дротаверин по 40 мг до їди 3 рази, холензим по 1 таблетці 3 рази на день, відвар трав: барбарис звичайний, безсмертник, кукурудзяні рильця, м'ята перцева; настійка валеріани по 13 крапель 3 рази на день, електрофорез із папаверином №10.

Висновки

1. Функціональні інтестинальні розлади займають питому частку в структурі загальної захворюваності у дітей і часто передують, супроводжують, а в подальшому обтяжують перебіг багатьох захворювань. Вони об'єднують широкий спектр дисфункцій гепатобіліарної системи, які не підтверджуються структурними змінами печінки та порушенням біохімічних показників.

2. Дію респіраторно-вірусної інфекції на гепатобіліарну систему можна трактувати як пряму дію на клітини печінки, коли безпосередньо інфікуються гепатоцити з розвитком запальних процесів у печінці, як імунну реакцію, коли відбувається активізація імунної системи у відповідь на вірусну інфекцію, як токсичного впливу продуктів розпаду вірусів та уражених клітин, так і порушення мікроциркуляції, що може призводити до порушення кровопостачання печінки і виникнення гепатобіліарних дисфункцій у дітей. Основою профілактики розвитку органічної патології гепатобіліарної системи у дітей є своєчасне виявлення та лікування функціональних порушень

3. Своєчасне виявлення й лікування дисфункцій гепатобіліарної системи у дітей, які виникають на тлі та під час гострих респіраторно-вірусних інфекцій, є основою профілактики розвитку органічної патології.

REFERENCES

1. Dudnyk VM, Andrikevych II, Mantak HI ta inshi (za red. V.M. Dudnyk) Klinichna pediatria: pidruchnyk [Clinical Pediatrics: Textbook]. Vinnytsya: Nova Knyha. 2021: 648. [in Ukrainian].
2. Valle-Martos R, Valle M, Martos R et al. Liver enzymes correlate with metabolic syndrome, inflammation, and endothelial dysfunction in prepubertal children with obesity. Front Pediatr. 202; 9:629346. doi: 10.3389/fped.2021.629346



3. Ying M, Lu B, Pan J et al. COVID-19 with acute cholecystitis: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):437. doi: 10.1186/s12879-020-05164-7.
4. Bruni A, Garofalo E, Zuccalà V et al. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):43. doi: 10.1186/s13017-020-00320-5.
5. Kamin W, Ortwin A, Kardos P et al. Liver Involvement in Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents – Results of a Non-interventional Study 2022 Mar 29;10:840008. doi: 10.3389/fped.2022.840008
6. Chai X, Hu L, Zhang Y et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Preprint from bioRxiv; 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
7. Osnovy pediatriyi za Nel'sonom: pereklad 8-ho anhl. vyd.: u 2kh t. T2./ K. Dzh. Markdante, Robert M. Klichman.; nauk. red. Perekladu VS Berezenko, TV Pochynok [Nelson's Fundamentals of Pediatrics: translation of the 8th English ed.: in 2 vols. T2./ K J Markdante, Robert M. Kligman.; scientific ed. Translation VS Berezenko, TV Pochynok]. K: VSV "Medicine"; 2020- XIV: 426. [in Ukrainian]
8. Baker JM, Buchfellner M, Britt W et al. Acute hepatitis and adenovirus infection among children - Alabama, October 2021-February 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022;71:638-640. doi: 10.15585/mmwr.mm7118e1.
9. Chen Q, Liu J, Liang W et al. Clinical Features, replication competence, and innate immune responses of human adenovirus type 7 infection. *J. Infect. Dis.* 2021;223:1390-1399. doi: 10.1093/infdis/jiaa524.
10. Servellita V, Gonzalez AS, Lamson DM et al. Pediatric Hepatitis of Unknown Etiology. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature.* 2023 doi: 10.1038/s41586-023-05949-1.
11. Xu L, Liu J, Lu M et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
12. Yadav DK, Singh A, Zhang Q et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(4):807-809. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322072.
13. Xingui Tian ^{1,*}, Xiao Li ^{1,1}, Shuyan Qiu ^{1,1}, Rong Zhou ^{1,*}, Wenkuan Liu ^{1,*} Abnormal liver function in children hospitalized with acute respiratory infection of adenoviruses: a retrospective study 29;38(5):735-740. doi: 10.1016/j.virs.2023.07.007.
14. H Deng, H Lin, Y Mai, H Liu, W Chen. Clinical features and predictive factors related to liver injury in SARS-CoV-2 Delta and Omicron variant-infected patients *Eur J Gastroenterol*
15. Balaphas A, Gkoufa K, Meyer J, Peloso A, Bornand A, McKee TA, Toso C, Popeskou S.-G. COVID-19 can mimic acute cholecystitis and is associated with the presence of viral RNA in the gallbladder wall. *J Hepatol.* 2020;73(6):1566-1568. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.020.
16. Bhayana R, Som A, Li MD et al. Abdominal imaging findings in COVID-19: Preliminary observations. *Radiology.* 2020;297(1):E207-E215. doi: 10.1148/radiol.2020201908.
17. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2021;74(2):76-83. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
18. Li Y, Xiao S. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491-1494. doi: 10.1002/jmv.25973.
19. Li L, Huang T, Wang Y et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-583. doi: 10.1002/jmv.25757.
20. Servellita V, Sotomayor GA, Lamson DM, Foresythe A, Huh HJ, Bazinet AL et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis *Nature*, 617 (2023), pp. 574-580. doi: 10.1038/s41586-023-05949-1. *Hepatol*, 34 (2022), pp. 933-939. doi: 10.1097/MEG.0000000000002381.
21. Khalifa A, Andreias L, Velpari S. Adenovirus Hepatitis in Immunocompetent Adults. *J Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2022;10: 23247096221079192. doi: 10.1177/23247096221079192.

Отримано 24.04.2025 р.



УДК 616.2-022.7-036.1-053.2-07-02:[616.98:578.834]-036.21
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).12-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).12-21)

КЛІНІЧНА СИМПТОМАТИКА ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ, ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19

Теслицький О. К., Колоскова О. К.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. *Вступ.* Знання про вплив пандемії COVID-19 на епідеміологію та клінічні особливості респіраторних інфекцій, спричинених агентами, не пов'язаними з SARS-CoV-2, є дуже корисними для розуміння взаємозв'язків між збудниками інфекції та вдосконалення заходів щодо обмеження їх поширення.

Мета дослідження. Для покращення результатів діагностики та лікування гострих респіраторних захворювань дітей у період пандемії COVID-19, вивчити клініко-параклінічні характеристики гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), спричинених іншими інфекційними патогенами.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 86 госпіталізованих дітей, які отримували лікування з приводу гострих респіраторних захворювань, не пов'язаних з інфекцією SARS-CoV-2. Сформовано 2 клінічні групи. До I клінічної групи увійшли 45 дітей (середній вік – 9,8±0,7 року, частка хлопчиків – 55,5%) зі встановленим діагнозом позалікарняна пневмонія, а II групу сформувала 41 дитина (середній вік – 10,3±0,7 року ($p>0,05$), частка хлопчиків – 68,2% ($p>0,05$)), в яких ураження альвеолярної тканини не підтвердилось, а інфекційно-запальний процес мав місце на рівні верхніх дихальних шляхів та бронхіального дерева.

Результати досліджень. Проведені дослідження дозволили встановити, що на 4-у добу стаціонарного лікування пацієнти I клінічної групи демонстрували повільніші темпи редукції тяжкості інтоксикаційного синдрому на противагу хворим II клінічної групи, в якій спостерігалось зростання шансів зменшення інтоксикації: ЗВР – 49,1% (95%ДІ: 38,9–59,3), ЗАР – на 26,3% при МЧХ – 2,0 (95%ДІ: 0,3–7,1). У роботі показано, що підлітки мали вищий ризик отримувати стаціонарне лікування з приводу позагоспітальної пневмонії: СШ – 19,9 (95% ДІ 6,9–56,7), ВР – 8,68 (95% ДІ 6,76–11,14) і АР – 52,4 %.

Гіпертермія тривалістю >3 днів асоціювала із ризиком пневмонічного запалення: АР – 54,6%, ВР – 3,6 (95%ДІ: 1,7–7,4) при СШ – 11,6 (95%ДІ: 4,6–29,2). Тривала (>3 діб) фебрильна лихоманка на амбулаторно-поліклінічному етапі виявилася ще більш специфічною ознакою специфічною ознакою позалікарняної пневмонії: специфічність – 92,1%, чутливість – 50%). Найбільшою чутливістю у встановленні діагнозу позагоспітальної пневмонії у дітей володіють комбінації інтоксикаційного синдрому із задишкою (ЧТ – 95,3%), задишки з фебрильною лихоманкою (ЧТ – 91,1%). У дітей без запалення легеневої тканини швидше, ніж при пневмонії, відбувається нормалізація температури тіла: ЗВР – 30,6%, ЗВР – 42,0%, МЧХ – 2,3; а також відновлення сатурації крові киснем на рівні $SaO_2>95\%$. ЗАР – 4,2%, ЗВР – 32,1%, МЧХ – 3,1.

Висновки. У період пандемії COVID-19 перебіг ГРЗ, не пов'язаних із вірусом SARS-CoV-2, характеризується виразнішою тяжкістю і більшою потребою в стаціонарній допомозі у хворих підліткового віку. Клінічні симптоми пневмонічного процесу окреслюються виразною тяжкістю, проте їх редукція порівняно до дітей з ураженням верхніх дихальних шляхів або бронхів. У дітей без запалення легеневої тканини швидше, ніж при пневмонії, відбувається нормалізація температури тіла й відновлення сатурації крові киснем на рівні $SaO_2>95\%$. ЗАР – 4,2%, ЗВР – 32,1%, МЧХ – 3,1. Найбільшою чутливістю у встановленні діагнозу позагоспітальної пневмонії у дітей володіють комбінації інтоксикаційного синдрому із задишкою (ЧТ – 95,3%), задишки з фебрильною лихоманкою (ЧТ – 91,1%), а найбільш специфічною є комбінація задишки з фебрильною лихоманкою (СТ – 97%).

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, діти, запальні процеси, клінічна симптоматика, верхні й нижні дихальні шляхи, функціональні розлади гепатобіліарної системи, сатурація кисню, показники ризику.

Clinical symptoms of acute respiratory diseases in hospitalized children of different age groups during the COVID-19 pandemic

Teslytskyi O.K., Koloskova O.K.



Abstract. Introduction. Understanding the impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology and clinical features of respiratory infections caused by non-SARS-CoV-2 agents is highly valuable for elucidating pathogen interactions and improving containment measures.

Aim. To enhance the diagnosis and treatment of acute respiratory diseases (ARD) in children during the COVID-19 pandemic by studying the clinical and paraclinical characteristics of ARD caused by other infectious pathogens.

Materials and methods. A comprehensive examination was conducted on 86 hospitalized children treated for acute respiratory diseases unrelated to SARS-CoV-2 infection. Two clinical groups were formed: Group I included 45 children (mean age: 9.8 ± 0.7 years; male proportion: 55.5%) diagnosed with community-acquired pneumonia. Group II comprised 41 children (mean age: 10.3 ± 0.7 years ($p > 0.05$); male proportion: 68.2% ($p > 0.05$)) without alveolar tissue involvement, where the infectious-inflammatory process was localized to the upper respiratory tract and bronchial tree. The groups were comparable in baseline clinical characteristics.

Results. By the 4th day of hospitalization, Group I patients exhibited slower reduction rates in the severity of intoxication syndrome compared to Group II, where the likelihood of reduced intoxication was higher: ARR (absolute risk reduction): 49.1% (95% CI: 38.9–59.3), RRR (relative risk reduction): 26.3%, NNT (number needed to treat): 2.0 (95% CI: 0.3–7.1). Adolescents had a higher risk of hospitalization for community-acquired pneumonia: OR (odds ratio): 19.9 (95% CI: 6.9–56.7), RR (relative risk): 8.68 (95% CI: 6.76–11.14), AR (attributable risk): 52.4%.

Fever lasting >3 days was associated with pneumonic inflammation: AR: 54.6%, RR: 3.6 (95% CI: 1.7–7.4), OR: 11.6 (95% CI: 4.6–29.2). Prolonged (>3 days) febrile fever at the outpatient stage was a more specific marker for community-acquired pneumonia: SP: 92.1%, SN: 50%. The most sensitive diagnostic combinations for pediatric community-acquired pneumonia were: Intoxication syndrome + dyspnea (SN: 95.3%), dyspnea + febrile fever (SN: 91.1%). Children without lung inflammation showed faster normalization of body temperature: ARR: 30.6%, RRR: 42.0%, NNT: 2.3; and oxygen saturation recovery ($\text{SaO}_2 > 95\%$): ARR: 4.2%, RRR: 32.1%, NNT: 3.1.

Conclusions. During the COVID-19 pandemic, the course of non-SARS-CoV-2 ARD was more severe in adolescents, necessitating higher hospitalization rates. Pneumonia presented with pronounced clinical severity but slower symptom resolution compared to upper/bronchial respiratory infections. Key diagnostic markers included dyspnea with intoxication (SN: 95.3%) and dyspnea with fever (SN: 91.1%; SP: 97%).

Key words: acute respiratory diseases, children, inflammatory processes, clinical symptoms, upper and lower respiratory tract, oxygen saturation, risk indicators.

Вступ

Респіраторні вірусні інфекції є найпоширенішими причинними факторами педіатричних гострих респіраторних захворювань в усьому світі, водночас вони мають широкий діапазон тяжкості перебігу: від звичайної застуди до важких небезпечних для життя інфекцій дихальних шляхів [1]. Особливо потерпають від частих ГРВІ діти молодшого віку, в яких переважають ураження верхніх дихальних шляхів, а за результатами впровадження методу молекулярної діагностики в період пандемії COVID-19 ідентифікована переважна поширеність респіраторно-синтиціальної та риновірусної інфекції [2]. Інші поширені респіраторні віруси включають віруси грипу А і В, віруси парагрипу, аденовіруси, метапневмовірус людини, коронавірус людини і ентеровіруси (переважно еховіруси). Менш вивченою наразі є роль в епідемічному процесі бокавірусу людини і поліомавіруси (KI і WU) [3]. Респіраторні вірусні інфекції мають короткострокову хворобливість та відділені наслідки, вони виступають тригерами загострень бронхіальної астми, муковісцидозу та інших хронічних захворювань. Так, доведено

наразі, що інфекції нижніх дихальних шляхів спричинюють 13% смертей дітей віком до 5 років [4], а ГРВІ пов'язані з підвищеним ризиком розвитку повторного свистячого дихання та астми в подальшому житті.

Останніми роками роль респіраторних вірусів стає все більш очевидною, а їх домінування підкреслила пандемія важкого гострого респіраторного синдрому, коронавірусу 2 (SARS-CoV-2). За розвитку численних випадків важкої вірусної дихальної недостатності у хворих під час пандемії COVID-19 відбулася кардинальна зміна парадигми щодо ролі вірусних респіраторних захворювань, зокрема, у дитячому віці [5]. Вірусні патогени здатні спричинити епізоди важких захворювань, що супроводжуються гострою дихальною недостатністю, яка здатна прогресувати до гострого респіраторного дистрес-синдрому. До таких патогенів відносяться збудник коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), віруси грипу А і В, метапневмовірус [6].

З огляду на це, при гострих респіраторних інфекціях у педіатрії надзвичайно важливими залишаються рання діагностика, стратифікація ризику та прогнозування перебігу



патології [7]. Задля обмеження поширеності інфекції, запобігання зараженню і спалахам хвороби в громадах залишається вкрай важливим упровадження обмежувальних заходів. Урахування клінічних особливостей перебігу ГРЗ, у першу чергу – пневмонії, також є важливими для ефективного стартового лікування дітей з важкими респіраторними інфекціями, з огляду на те, що загальна клінічна картина володіє помірною точністю для діагностики позалікарняної пневмонії у дітей (позитивний коефіцієнт правдоподібності = 2,7; негативний коефіцієнт правдоподібності = 0,63) [8]. Зокрема, знання про вплив пандемії COVID-19 на епідеміологію та клінічні особливості респіраторних інфекцій, спричинених агентами, не пов'язаними з SARS-CoV-2, є дуже корисними для розуміння взаємозв'язків між збудниками інфекції, а також найкращих заходів щодо обмеження їх поширення та профілактичних заходів.

Мета дослідження

Для покращення результатів діагностики та лікування гострих респіраторних захворювань дітей у період пандемії COVID-19 вивчити клініко-параклінічні характеристики ГРЗ, спричинені іншими інфекційними патогенами.

Матеріали та методи

В умовах спеціалізованих відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» у період березень 2020 – липень 2023 рр. проведено комплексне обстеження 86 госпіталізованих дітей, які отримували лікування з приводу гострих респіраторних захворювань, не пов'язаних з інфекцією SARS-CoV-2. Наявність нової коронавірусної хвороби COVID-19 виключали на підставі верифікації вірусу SARS-CoV-2 у мазках-відбитках із носоглотки за допомогою експрес-тесту на антиген із подальшою верифікацією методом полімеразно-ланцюгової реакції у режимі реального часу в централізованій лабораторії Обласного лабораторного центру.

Середній вік хворих становив $10,06 \pm 0,48$ року (діапазон 2–17 років). Віковий розподіл дітей був таким: 3,41 % склали діти раннього віку (діапазон 1–3 роки), 21,59% – дошкільнята (діапазон 3–6 років), частка пацієнтів молодшого шкільного віку (діапазон 7–12 років) становила 35,22 %, а пацієнти старшого шкільного віку склали найбільшу частку – 39,77 % випадків (діапазон 12–18 років). У когорті переважали дівчатка, частка яких сягала 60,23 %, а частка хлопчиків відповідно становила 39,77 % ($p < 0,05$).

Від дебюту хвороби до моменту госпіталізації у середньому минуло $3,66 \pm 0,23$ доби при середній тривалості ГРЗ $11,81 \pm 0,38$ доби в діапазоні від 5 до 28 днів залежно від тяжкості перебігу та нозологічної форми хвороби. Зокрема, на гостру інфекцію верхніх дихальних шляхів із множинною локалізацією страждало 17,05 % хворих, гострий бронхіт було діагностовано у 23,86 % випадків, а загострення бронхіальної астми мало місце у 5,68 % пацієнтів. Ураження легеневої паренхіми інфекційно-запальним процесом сягало 53,41 % госпіталізованих дітей і перебігало у вигляді таких нозологічних форм: позагоспітальна вогнищева пневмонія зліва – у 9,09% дітей, правобічна пневмонія – у 38,63% хворих, двобічне ураження – у 3,4% випадків, інтерстиційна пневмонія – у 2,27 % пацієнтів.

З урахуванням клінічного діагнозу, встановленого на підставі комплексного клініко-інструментального обстеження в умовах стаціонару дітей розподіляли на 2 клінічні групи. До I клінічної групи увійшли 45 дітей зі встановленим діагнозом позалікарняна пневмонія, а II групу сформувала 41 дитина, в яких ураження альвеолярної тканини не підтвердилося, а інфекційно-запальний процес мав місце на рівні верхніх дихальних шляхів і бронхіального дерева. За допомогою швидкого тесту на антиген і з врахування результатів ПЛР етіологічна роль вірусу SARS-CoV-2 у представників обох клінічних груп порівняння була виключена. У таблиці 1 наведена загальна клінічна характеристика дітей груп порівняння.

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика хворих груп порівняння ($P \pm m$)

| Групи | Середній вік (роки) | Частка дівчат (%) | Мешканці села (%) |
|-----------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| I група (n=45) | $9,8 \pm 0,7$ | 55,5 | 73,3 |
| II група (n=41) | $10,3 \pm 0,7$ | 68,2 | 65,8 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 |



Таким чином, статистично значущих відмінностей за основними клінічними показниками в групах порівняння не виявлено, що дозволяло провести порівняльний аналіз основних маркерів перебігу інфекційно-запального процесу.

У таблиці 2 наведено віковий розподіл пацієнтів клінічних груп порівняння з урахуванням того, що фактор віку впливає на референтні значення лабораторних показників.

Таблиця 2

Вікова структура груп порівняння (P±m)

| Вік | I група, % | II група, % | p |
|-------------|------------|-------------|-------|
| 1-3 роки | 4,4 | 2,4 | >0,05 |
| 3-6 років | 24,4 | 19,5 | >0,05 |
| 7-12 років | 31,1 | 36,6 | >0,05 |
| 12-18 років | 40,0 | 41,5 | >0,05 |

Отже, згідно з наведеними даними, вікова структура груп порівняння збігалася, а на отримані в подальшому статистично вірогідні відмінності фактор віку не впливав.

Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження в динаміці стаціонарного лікування, які діти в період пандемії COVID-19 отримували з приводу ГРЗ, які мали іншу етіологію, не пов'язану з вірусом SARS-CoV-2.

Клінічні маркери інфекційно-запального процесу, зокрема, виразність кашлю та інтоксикації, в динаміці стаціонарного лікування у пацієнтів груп порівняння оцінювали якісно, а саме – за допомогою бальної шкали: 0 балів – відсутність, 1 бал – легка виразність, 2 бали – помірна, 3 бали – середня виразність, 4 – тяжка, 5 балів – вкрай тяжка виразність.

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки діагностичної цінності отриманих результатів обстеження обчислювали чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), а також показники посттестової вірогідності позитивного (ПВ+) і від'ємного (ПВ-) результатів. Оцінка клініко-епідеміологічного ризику реалізації події здійснювалася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків і співвідношення шансів події (СШ) із визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ). Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зростання абсолютного (ЗАР) та відносного (ЗВР) ризику сприятливої події з урахуванням мінімального числа хворих (МКХ), яких необхідно пролікувати для отримання відповідного результату.

Результати досліджень

Незважаючи на відсутність відмінностей за віковим розподілом між групами хворих з альтернативним діагнозом, мало місце переважання пацієнтів підліткового віку серед госпіталізованих дітей обох клінічних груп порівняння. Так, порівняно з часткою хворих грудного і раннього віку підлітки мали вищий ризик отримувати стаціонарне лікування з приводу позагоспітальної пневмонії: СШ – 19,9 (95% ДІ 6,9–56,7), ВР – 8,68 (95% ДІ 6,76–11,14) і АР – 52,4 %. У групі дітей без ураження альвеолярної тканини легень ці показники були ще вищими: СШ – 34,24 (95% ДІ 8,9–132,2), ВР – 14,82 (95% ДІ 11,68–18,87) і АР – 54,4 %. На нашу думку, не лише COVID-19 із розвитком невідкладних станів [9], але і ГРЗ, спричинені «банальними» збудниками в період пандемії, спричиненою вірусом SARS-CoV-2, у підлітковому періоді перебігали з виразнішим порушенням загального стану, ніж у молодшій віковій групі.

За даними наукових досліджень, жоден окремий клініко-параклінічний тест не дозволяє достовірно відрізнити пневмонію від інших причин дитячих респіраторних захворювань [10]. Проте найбільш типовими ознаками запалення легеневої паренхіми вважають тахіпное, кашель, лихоманку, ретракції грудної клітки [11], млявість та ознаки функціональної диспепсії [12]. Тому представлялося доцільним провести аналіз таких клінічних маркерів ГРЗ у госпіталізованих у період пандемії COVID-19 дітей із ознаками гострого респіраторного інфекційно-запального процесу, який не був спричинений коронавірусом SARS-CoV-2.

Показано, що використання бальної оцінки виразності кашлю дозволило виявити тенденцію до його переважання у дітей I клінічної групи (рис. 1).

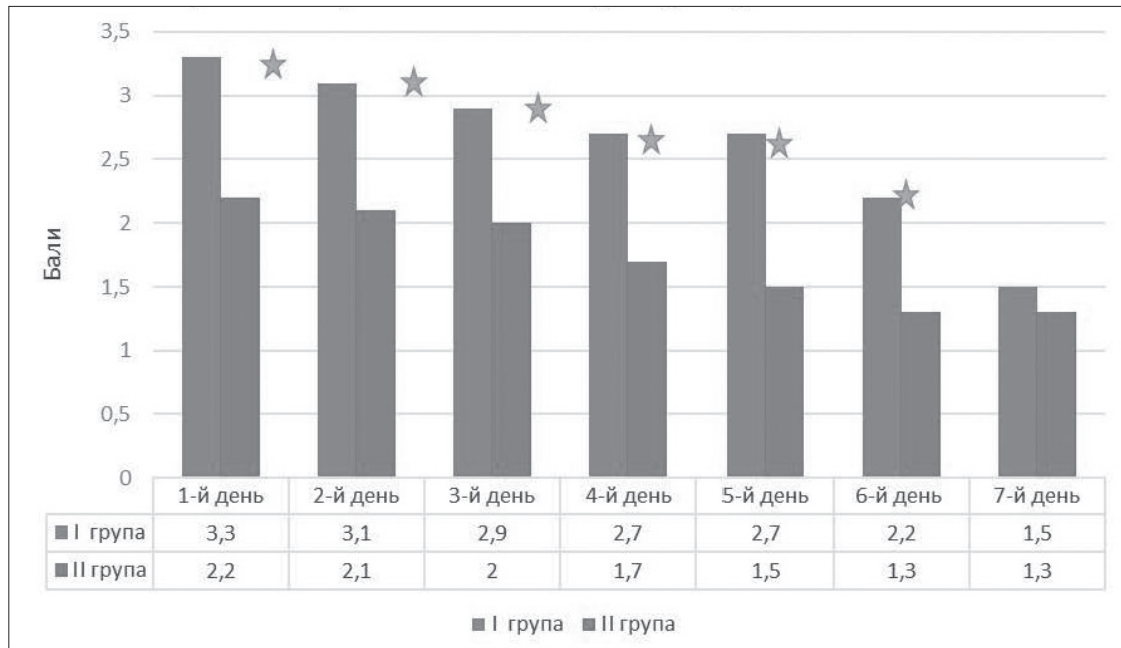


Рис. 1. Динамічна бальна оцінка виразності симптому кашлю у дітей клінічних груп порівняння.

Примітка: ★ $p < 0,05$.

Як видно з наведеного рисунка, впродовж перших 6 днів стаціонарного лікування кашель у хворих на пневмонію мав більшу виразність, що могло пояснюватися складним комплексним впливом різноманітних тригерів, які впливають на кашлеві рецептори при залученні паренхіми легень (запальні чинники, хімічні чинники, нейромедіатори тощо) [13].

Ознаки гострого респіраторного дистре-

су [14] проявляються розвитком задишки, тахіпное, ретракцій, ціанозу, зазвичай переважають у пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів та є ознакою компенсаторно-приспосувальної реакції організму. Тому природно було очікувати, що у хворих I клінічної групи задишка буде виразнішою і траплятиметься у більшій частці пацієнтів, ніж у II групі порівняння (рис. 2).

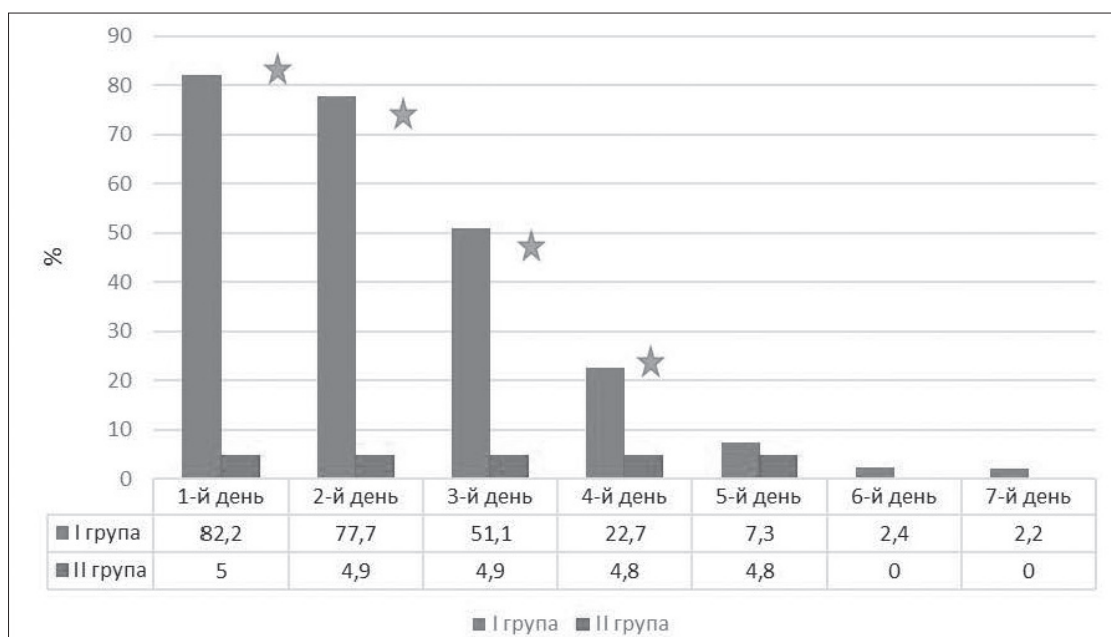


Рис. 2. Частота реєстрації задишки (%) в динаміці стаціонарного лікування в дітей клінічних груп.

Примітка: ★ $p < 0,05$.

Попри виразнішу задишку у хворих I групи впродовж перших чотирьох днів стаціонар-

ного лікування, стартова терапія цих хворих характеризувалося кращими показниками

клінічної ефективності (за темпами редукції задишки), ніж базова терапія, яка застосовувалася у хворих II клінічної групи.

Так, на 4-у добу стаціонарного лікування редукція задишки, як подія, що свідчить про ефективне лікування хворих I групи відносно дітей II групи, характеризувалося такими показниками: зростання відносного ризику (ЗВР) – 96,6% (95% ДІ: 90,7–99,3), зростання абсолютного ризику (ЗАР) – 57,5% при мінімальному числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату (МЧХ) – 1,03 (95% ДІ: 0,03–5,5).

Синдром інтоксикації, що базувався на ознаках слабкості, млявості, порушення апетиту, функціональної диспепсії, порушення сну й поведінки, астенії, міалгії, арталгії, вважається типовою клінічною ознакою інфекційно-запального процесу, спричиненого переважно бактеріальними збудниками. Водночас вірусні патогени (збудник грипу, метапневмовірус та інші) також можуть викликати клінічні форми інфекції із синдромом помірно вираженої інтоксикації [15].

На рисунку 3 наведено динамічний аналіз виразності проявів інтоксикаційного синдрому у дітей клінічних груп порівняння.

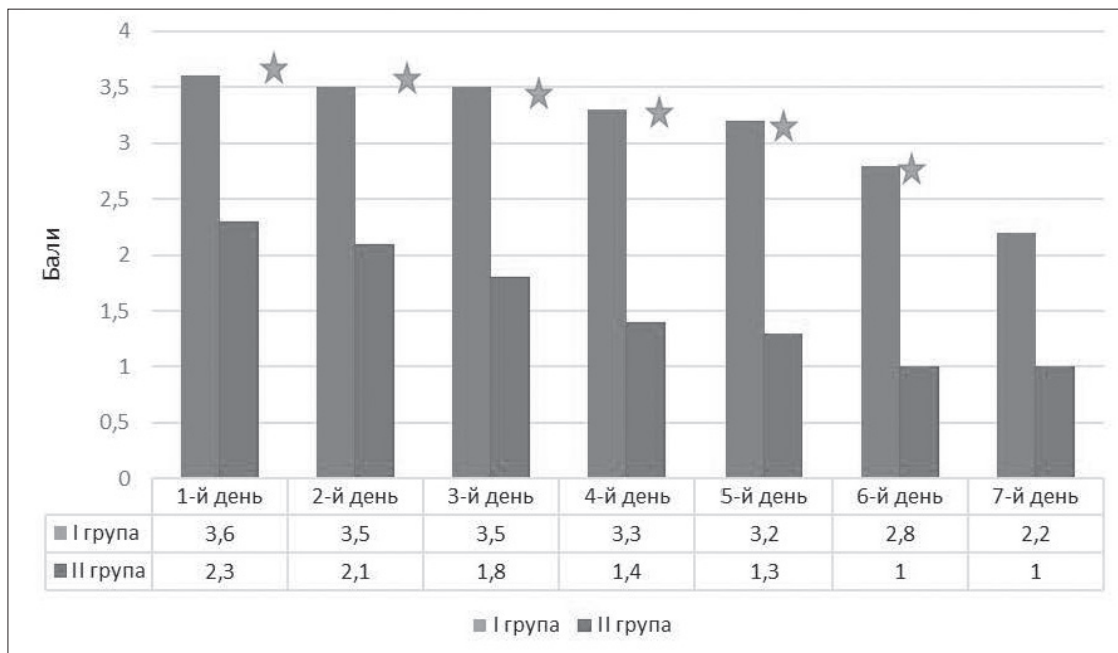


Рис. 3. Динамічна бальна оцінка виразності синдрому інтоксикації у пацієнтів груп порівняння.

Примітка: ★ $p < 0,05$.

Клініко-епідеміологічний аналіз редукції інтоксикаційного синдрому як події, яка відображає ефективність призначеної терапії, показав, що на 4-у добу стаціонарного лікування пацієнти I клінічної групи демонстрували повільніші темпи редукції тяжкості інтоксикаційного синдрому на противагу хворим II клінічної групи, де спостерігалось зростання шансів зменшення інтоксикації: ЗВР – 49,1% (95% ДІ: 38,9–59,3), ЗАР – на 26,3% при МЧХ – 2,0 (95% ДІ: 0,3–7,1).

Зважаючи на те, що в дитячому віці вірусні пневмонії трапляються частіше, ніж бактеріально-обумовлені запальні процеси паренхіми легень [16], цікаво було проаналізувати виразність катарального синдрому в клінічних групах порівняння, з огляду на те, що він, як правило, розглядається як візитівка вірусного запального процесу [17].

У роботі проведено динамічний аналіз ознак лихоманки в клінічних групах порівняння з використанням редукції даного симптому як події, яка асоціює з ефективністю терапевтичної тактики. Слід зауважити, що вже на амбулаторно-поліклінічному етапі траплялися відмінності у тривалості лихоманки в клінічних групах порівняння. Так, гіпертермія тривалістю >3 днів мала місце у 24,5% дітей I групи та лише у 7,9% хворих II групи ($p < 0,05$), що асоціювало із ризиком пневмонічного запалення: АР – 54,6%, ВР – 3,6 (95% ДІ: 1,7–7,4) при СШ – 11,6 (95% ДІ: 4,6–29,2). Фебрильна лихоманка володіла помірно діагностичною цінністю стосовно позалікарняної пневмонії: чутливість (ЧТ) становила 80,0%, специфічність (СТ) – 53,0%. Цікаво, що тривала (>3 днів) фебрильна лихоманка на амбулаторно-поліклінічному етапі виявилася ще більш специфічною ознакою позалікарняної



пневмонії: специфічність – 92,1%, чутливість – 50%). За наявності даної ознаки посттестова ймовірність пневмонії зростає на 36,4%, а за відсутності – знижується на 14,8%.

Разом із тим показано, що за середніми показниками виразності лихоманки в пері-

од стаціонарного лікування в клінічних групах достовірних відмінностей не траплялося. Проте частота реєстрації епізодів фебрильних значень температури тіла мала відмінності починаючи з 2-ї доби лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика лихоманки у дітей в динаміці лікування

| Дні | I група | | II група | | p |
|----------|---------|--------------|----------|--------------|---------------------------|
| | % | %, фебрильна | % | %, фебрильна | |
| 1-й день | 100 | 37,8 | 90,3 | 26,8 | $p_I > 0,05$ |
| 2-й день | 95,6 | 20,0 | 70,7 | 7,3 | $p_{I:II\text{ф}} < 0,05$ |
| 3-й день | 80 | 8,9 | 47,5 | 3,5 | $p_{I:II} < 0,05$ |
| 4-й день | 57,8 | 2,3 | 17,5 | 0 | $p_{I:II} < 0,05$ |

Примітка: $p_{I:II} < 0,05$ – достовірна відмінність у групах, $p_{I\text{ф}:II\text{ф}} < 0,05$ – достовірна відмінність за частотою фебрильної лихоманки в групах.

Як видно з наведених даних, редукція інфекційного запалення й нормалізація температури тіла швидше відбувалися у II групі, про що свідчили показники зростання частки афебрильних хворих: ЗВР – 30,6%, ЗВР – 42,0% (95% ДІ: 32,2–52,3) при МЧХ – 2,3 (95% ДІ: 0,3–7,9).

Збереження фебрильної лихоманки у хворих на 2-у добу госпіталізації виявилось доволі специфічним симптомом позалікарняної

пневмонії (специфічність – 92,7%) з низькою чутливістю (20%) та асоціювало з ризиком ураження легеневої паренхіми порівняно до патології верхніх дихальних шляхів та/або бронхіту: АР – 26,9%, ВР – 1,6 (95% ДІ: 0,7–3,5) при СШ – 3,2 (95% ДІ: 1,3–7,8).

У таблиці 4 наведено частоту реєстрації окремих симптомів катарального синдрому у пацієнтів груп порівняння.

Таблиця 4

Частота проявів катарального синдрому у дітей клінічних груп порівняння ($P \pm m$)

| Показники | I група, % | II група, % | p |
|-------------------|------------|-------------|----------|
| Закладеність носа | 42,3 | 39,1 | $> 0,05$ |
| Ринорея | 31,2 | 17,5 | $< 0,05$ |
| Біль у горлі | 17,8 | 29,3 | $< 0,05$ |
| Фарингіт | 57,8 | 48,8 | $> 0,05$ |

З огляду на отримані дані можна зробити висновок стосовно того, що ринорея як симптом майже вдвічі підвищувала ризик наявності запалення паренхіми легень: АР – 18,5%, ВР – 1,4 (95% ДІ: 0,8–2,4), СШ – 2,2 (95% ДІ: 1,4–4,2), а біль у горлі аналогічним чином зменшував таку ймовірність: АР – 15,9%, ВР – 1,3 (95% ДІ: 0,8–2,3), СШ – 1,9 (95% ДІ: 1,0–3,7). Певною мірою отримані нами дані суперечать результатам попередніх років [18], які відносять відсутність ринореї до констеляції важливих клінічних ознак із пневмонії у дітей [19]. Пояснення полягають, мабуть, у вірусній природі позалікарняної пневмонії в дитячому віці із клінічними проявами катарального синдрому, характерного для клінічної картини гострих вірусних інфекцій.

Важливо зазначити, що комбінація лихоманки та інтоксикації при госпіталізації дітей становила 46,6% у I групі та у 29,2% хворих ($p < 0,05$) – у II групі. У процесі лікування досягнуто зменшення частки пацієнтів із комбінацією даних ознак, і на 3 добу стаціонарного лікування дана комбінація траплялася у 14,3% та 3,0% ($p < 0,05$) хворих відповідно. Комбінація клінічних ознак інтоксикаційного синдрому та респіраторного дистресу у вигляді задишки змішаного характеру мала місце у 95,3% хворих на пневмонію та у 64,3% ($p < 0,05$) представників II клінічної групи. У таблиці 5 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику наявності позалікарняної пневмонії, не пов'язаної з вірусом SARS-CoV-2, у госпіталізованих дітей.

Таблиця 5

**Клініко-епідеміологічний ризик позалікарняної пневмонії
за наявності комбінації клінічних синдромів**

| Комбінація симптомів | Показники ризику | | |
|---|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|
| | Атрибутивний ризик, % | Відносний ризик (95% ДІ) | Співвідношення шансів, (95% ДІ) |
| Інтоксикація+лихоманка на 1-й день госпіталізації | 35,7 | 2,4 (1,7–3,4) | 4,6 (2,4–8,8) |
| Інтоксикація+лихоманка на 3-й день госпіталізації | 62,5 | 4,1 (1,2–13,4) | 18,8 (5,1–70,7) |
| Інтоксикація+задишка | 48,1 | 5,2 (4,4–5,9) | 11,3 (4,1–30,9) |
| Задишка+лихоманка на 1-й день госпіталізації | 37,4 | 2,8 (2,4–3,3) | 5,3 (2,4–11,8) |
| Задишка+лихоманка на 3-й день госпіталізації | 28,9 | 1,8 (1,3–2,5) | 3,3 (1,8–5,9) |

Таким чином, комбінація на першу добу госпіталізації інтоксикаційного синдрому з лихоманкою володіла найвищими показниками клініко-епідеміологічного ризику позагоспітальної пневмонії у дітей. Діагностична цінність даної клінічної комбінації у встановленні діагнозу становила на 1-й день госпіталізації: специфічність 70,8%, чутливість – 65,5%, а на 3-й день госпіталізації: специфічність досягла 97%, проте чутливість зменшилась до 14,3%. Поєднання інтоксикаційного синдрому із задишкою характеризувалося високою чутливістю – 95,3% при низькій специфічності – 35,7%. Діагностична цінність комбінації задишки з фебрильною лихоманкою на 1-й день госпіталізації характеризувалася низькою специфічністю 34,2% та високою чутливістю – 91,1%, а на 3-й день госпіталізації специфічність зростає вдвічі (70,8%), при цьому відбулося аналогічне зменшення чутливості (57,7%).

Пульсова сатурація киснем (SpO_2) периферичної крові залишається важливою ознакою гострого респіраторного дистресу у дітей [20]. Так, при поступленні до стаціонару середній рівень насичення крові киснем за даними пульсоксиметрії в пацієнтів I групи становив $95,4 \pm 0,3\%$ (діапазон значень: 86–98%), а в хворих II групи – $96,2 \pm 0,3\%$ (діапазон значень: 89–99%), ($p < 0,05$). Попри низьку чутливість зниження сатурації $< 95\%$ володіє достатньою специфічністю у верифікації діагнозу позалікарняної пневмонії – 85,4 (95%ДІ: 76,9–91,7). На 4-у добу стаціонарного лікування дані показники відповідно становили: в I групі – $97,7 \pm 0,2\%$ (діапазон значень: 95–99%), а у II групі – $97,8 \pm 0,2\%$ (діапазон значень: 94–99%), ($p > 0,05$).

На рисунку 4 наведена частота реєстрації клінічних випадків, які перебігали з сатурацією крові киснем $< 95\%$ у клінічних групах порівняння.

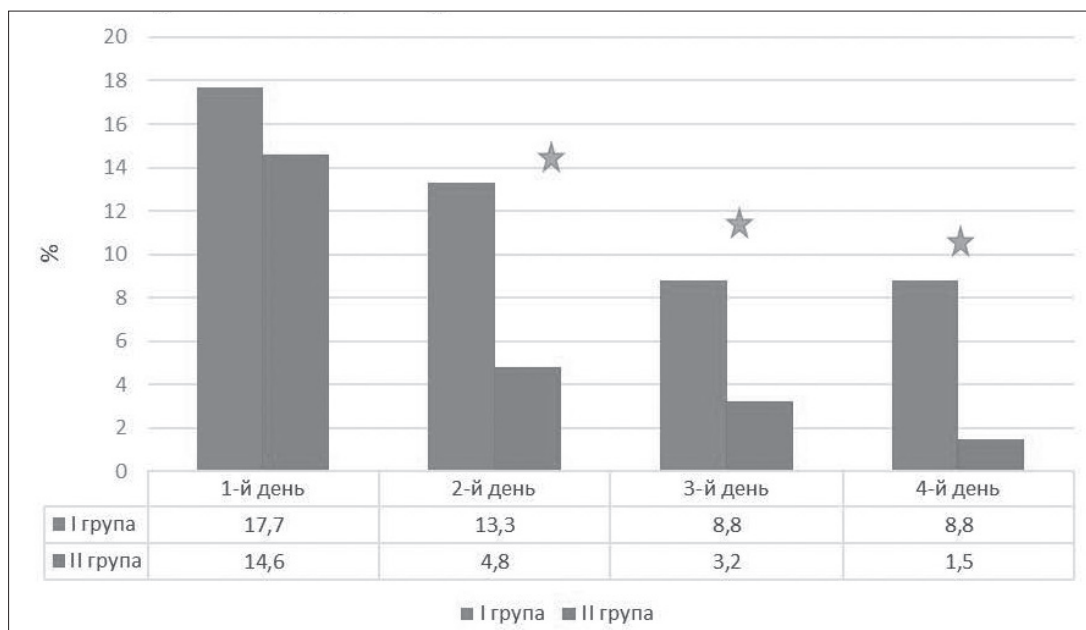


Рис. 4. Динаміка реєстрації випадків $SaO_2 < 95\%$ у клінічних групах порівняння.

Примітка: ★ $p < 0,05$.



Як представлено на даному рисунку, І клінічна група вирізнялася повільнішими темпами нормалізації результатів пульсоксиметрії порівняно з хворими ІІ клінічної групи. Отже, ефективність стартової терапії у хворих на ГРЗ верхніх дихальних шляхів та/або бронхіт, оцінена за зменшенням частки хворих із $\text{SaO}_2 < 95\%$, може бути представлена таким чином: ЗАР – 4,2%, ЗВР – 32,1% (95%ДІ: 23,1–42,2) при МЧХ – 3,1 (95%ДІ: 0,6–8,8).

Висновки

1. У госпіталізованих дітей у період пандемії COVID-19 перебіг ГРЗ, не пов'язаних із вірусом SARS-CoV-2, характеризується виразнішою тяжкістю і більшою потребою в стаціонарній допомозі у хворих підліткового віку незалежно від нозологічної форми (СШ – 19,9–34,24; ВР – 8,68–14,82; АР – 52,4–54,4 %).

2. Клінічні симптоми пневмонічного процесу вирізняються тяжкістю, проте їх

редукція порівняно до дітей з ураженням верхніх дихальних шляхів або бронхів відбувається швидше: задишки – ЗВР – 96,6%, ЗАР – 57,5%, МЧХ – 1,03; інтоксикації – ЗВР – 49,1%, ЗАР – 26,3%, МЧХ – 2,0. У дітей без запалення легеневої тканини швидше, ніж при пневмонії, відбувається нормалізація температури тіла: ЗВР – 30,6%, ЗАР – 42,0%, МЧХ – 2,3; а також відновлення сатурації крові киснем на рівні $\text{SaO}_2 > 95\%$. ЗАР – 4,2%, ЗВР – 32,1%, МЧХ – 3,1.

3. Найбільшою чутливістю у встановленні діагнозу позагоспітальної пневмонії у дітей володіють комбінації інтоксикаційного синдрому із задишкою (ЧТ – 95,3%), задишки з фебрильною лихоманкою (ЧТ – 91,1%), а для верифікації діагнозу на 3-й день найбільш специфічною є комбінація задишки з фебрильною лихоманкою (СТ – 97%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Martínez P, Cordero J, Valverde C, Unanue N, Dalmazzo R, Piemonte P, et al. Co-infección viral respiratoria en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda y su impacto en la gravedad clínica [Viral respiratory co-infections in pediatric patients admitted for acute respiratory infection and their impact on clinical severity]. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(2):169-74. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000200008.
2. Falsaperla R, Sortino V, La Cognata D, Barberi C, Corsello G, Malaventura C, et al. Acute Respiratory Tract Infections (ARTIs) in Children after COVID-19-Related Social Distancing: An Epidemiological Study in a Single Center of Southern Italy. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(13):1341. doi: 10.3390/diagnostics14131341.
3. Rao S, Lucero MG, Nohynek H, Tallo V, Lupisan SP, Garcea RL, et al. ARIVAC Consortium. WU and KI polyomavirus infections in Filipino children with lower respiratory tract disease. *J Clin Virol.* 2016;82:112-118. doi: 10.1016/j.jcv.2016.07.013
4. Cavallazzi R, Ramirez JA. How and when to manage respiratory infections out of hospital. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220092. doi: 10.1183/16000617.0092-2022.
5. Niederman MS, Torres A. Respiratory infections. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220150. doi: 10.1183/16000617.0150-2022.
6. Cilloniz C, Luna CM, Hurtado JC, Marcos MÁ, Torres A. Respiratory viruses: their importance and lessons learned from COVID-19. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220051. doi: 10.1183/16000617.0051-2022.
7. Gong W, Gao K, Shan Z, Yang L, Fang P, Li C, et al. Research progress of biomarkers in evaluating the severity and prognostic value of severe pneumonia in children. *Front Pediatr.* 2024;12:1417644. doi: 10.3389/fped.2024.1417644.
8. Dale AP, Marchello C, Ebell MH. Clinical gestalt to diagnose pneumonia, sinusitis, and pharyngitis: a meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2019;69(684):e444-e453. doi: 10.3399/bjgp19X704297.
9. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(5):53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4.
10. Schot MJC, Dekker ARJ, Giorgi WG, Hopstaken RM, de Wit NJ, Verheij TJM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and diagnostic tests for diagnosing pneumonia in ambulant children in developed countries: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):40. doi: 10.1038/s41533-018-0104-8.
11. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2017;318(5):462-471. doi: 10.1001/jama.2017.9039.



12. Smith DK, Kuckel DP, Recidoro AM. Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021;104(6):618-625.
13. Alsubaie H, Al-Shamrani A, Alharbi AS, Alhaider S. Clinical practice guidelines: Approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association (SPPA). *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2015;2(1):38-43. doi: 10.1016/j.ijpam.2015.03.001.
14. Ma W, Tang S, Yao P, Zhou T, Niu Q, Liu P., et al. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):75. doi: 10.1038/s41392-025-02127-9.
15. Maslove DM, Tang B, Shankar-Hari M, Lawler PR, Angus DC, Baillie JK., et al. Redefining critical illness. *Nat Med*. 2022;28(6):1141-1148. doi: 10.1038/s41591-022-01843-x.
16. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018;12(2):136-144. doi: 10.2174/1872213X12666180621163821.
17. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.
18. Bilkis MD, Gorgal N, Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC., et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(6):399-405. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181e05779.
19. Chan FYY, Lui CT, Tse CF, Poon KM. Decision rule to predict pneumonia in children presented with acute febrile respiratory illness. *Am J Emerg Med*. 2020;38(12):2557-2563. doi: 10.1016/j.ajem.2019.12.041.
20. Nagakura A, Morikawa Y, Takasugi N, Funakoshi H, Miura Y, Ota T., et al. Oxygen saturation targets in pediatric respiratory disease. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e15129. doi: 10.1111/ped.15129.

Отримано 25.04.2025 р.



УДК 618.5-089.888.61-06:616-053.31]-0.42.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).22-36](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).22-36)

ВПЛИВ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ НА ПОСТНАТАЛЬНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Абатуров О. Є.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Резюме. *Вступ.* Кесарів розтин – це метод оперативного розродження, який має несприятливий вплив на постнатальний стан здоров'я дитини, котрий потребує системного вивчення.

Мета дослідження: оцінити вплив кесаревого розтину на стан здоров'я доношених дітей.

Матеріали та методи. Для доведення мети дослідження було проведено аналіз 119 наукових праць наукової літератури за останні десять років, які присвячені вивченню впливу кесаревого розтину на стан здоров'я дитини. Інформаційний пошук наукових робіт був проведений у бібліографічних базах даних: PubMed, Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG).

Результати досліджень. Кесарів розтин викликає порушення складу мікробіому кишечника, функціонування імунної системи, змінює експресію численних генів, що несприятливо впливає на постнатальний стан здоров'я дитини. Як незалежний фактор ризику кесарів розтин асоціюється з високою ймовірністю розвитку гострих респіраторних інфекцій, алергічних (харчової алергії, алергічного ринокон'юнктивіту, бронхіальної астми), метаболічних (ожиріння, цукрового діабету 1 типу), гематологічних (гострого лімфобластного лейкозу) та нейропсихічних захворювань (когнітивної недостатності, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, розладів аутистичного спектра, обсесивно-компульсивного розладу).

Висновки. Необхідно створення системи прогнозування траєкторії постнатального стану здоров'я дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, та рекомендацій щодо ведення дітей, які були народжені шляхом кесаревого розтину.

Ключові слова: кесарів розтин, новонароджені, постнатальний стан здоров'я дитини.

Influence of cesarean rostitution on the postnatal health of full-term children

Abaturov O.E.

Abstract. *Introduction.* Cesarean section is a method of operative delivery that has an adverse effect on the postnatal health of the child, which requires systematic study.

Purpose of the study: to assess the impact of cesarean section on the health of full-term children.

Materials and methods. To prove the purpose of the study, an analysis of 119 scientific articles of scientific literature over the past ten years was conducted, which are devoted to the study of the impact of cesarean section on the health of the child. An information search for scientific works was conducted in bibliographic databases: PubMed, Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Research results. Cesarean section causes a disruption in the composition of the intestinal microbiome, the functioning of the immune system, and changes the expression of numerous genes, which adversely affects the postnatal health of the child. As an independent risk factor, cesarean section is associated with a high probability of developing acute respiratory infections, allergic (food allergy, allergic rhinoconjunctivitis, bronchial asthma), metabolic (obesity, type 1 diabetes), hematological (acute lymphoblastic leukemia) and neuropsychiatric diseases (cognitive impairment, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, obsessive-compulsive disorder).

Conclusion. It is necessary to create a system for predicting the trajectory of the postnatal health of children born by cesarean section and recommendations for the management of children who were born by cesarean section.

Key words: cesarean section, newborns, postnatal health of the child.

Вступ

Кесарів розтин (sectio caesarea, caesarean section, також відомий як C-section) – це метод оперативного розродження, який характеризується народженням дитини через

розріз передньої черевної стінки та матки матері. Історія застосування кесаревого розтину при розродженні налічує понад п'ять століть. Вважають, що перший задокументований кесарів розтин у жінки був проведений



у 1500 році в місті Зігерзаузен швейцарським свинопасом Якобом Нуфером (Jakob Nufer), який через неможливість самостійних пологів прооперував власну дружину Елізабет. Дитина Якоба та Елізабет дожила до 77-річного віку. Термін «кесарів розтин» – «la section Caesarienne» – був введений у лікарську практику французьким хірургом з Орлеана Жаком Гійемо (Jacques Guillimeau) в 1598 році. У 1926 році професор акушерства університету Глазго Джон Мартін Манро Керр запропонував використання поперечного розрізу нижнього сегмента матки, який став стандартним методом кесаревого розтину на наступні 50 років [1–4].

Кесарів розтин є найпоширенішим і рутинним оперативним втручанням у вагітних жінок, основними показаннями для проведення якого є тазове або поперечне передлежання плода; відсутність ефективної родової діяльності, вузький таз у матері, передчасне відшарування плаценти, що прогресує, та розрив матки. Частота виконання кесаревого розтину при розродженні збільшується з кожним роком і на сьогодні в деяких країнах досягає критичного рівня. Так, частота розродження шляхом кесаревого розтину становить у Греції 48,6%, Південній Кореї – 50,6%, Польщі – 55,1%, Туреччині – 54,8%, Мексиці – 58,6% [5,6]. Проте експерти ВООЗ вважають, що кесарів розтин має виконуватися виключно у випадках суворої медичної необхідності [7].

Незважаючи на те, що кесарів розтин у певних обставинах гарантує безпеку матері та дитини й запобігає можливому смертельному наслідку пологів, його застосування надає несприятливий вплив на стан здоров'я дитини як у період новонародженості, так і в пізніші періоди життя. Після кесаревого розтину в новонароджених часто виникають респіраторний дистрес-синдром, транзиторне тахіпное, персистуюча легенева гіпертензія новонароджених [8]. У пізніші періоди постнатального життя дитини, згідно з результатами різних досліджень, кесарів розтин, який проводився після початку пологів, сприяє істотному підвищенню ризику розвитку таких захворювань, як гострі респіраторні інфекції, бронхіальна астма, atopічний дерматит, целіакія, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 1 типу, синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), розлади аутистичного спектра (РАС), шизофренія [9–12].

За оцінками ВООЗ, щорічно в усьому світі виконується 6,2 мільйона надлишкових кесаревих розтинів, що не мають медичних показань [13]. Таке широке застосування кесаревого розтину в клінічній практиці обумовлює необхідність уточнення ступеня його впливу на траєкторію постнатального стану здоров'я доношених дітей.

Мета дослідження

Оцінити вплив кесаревого розтину на стан здоров'я доношених дітей.

Матеріали та методи

Для доведення мети дослідження було проведено аналіз 119 наукових праць наукової літератури за останні десять років, які присвячені вивченню впливу кесаревого розтину на стан здоров'я дитини. Інформаційний пошук наукових робіт був проведений у бібліографічних базах даних: PubMed, Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG).

Результати досліджень

1.1. Вплив кесаревого розтину на стан здоров'я дитини

Кесарів розтин, який є методом оперативного розродження, істотно впливає на стан здоров'я дітей, сприяючи розвитку різних захворювань у постнатальний період життя. Група дослідників під керівництвом директорки Центру передового досвіду в галузі охорони здоров'я жінок та дітей, завідувачки кафедри акушерства та гінекології Східноафриканського університету Ага Хана в Найробі Марлін Теммерман (Marleen Temmerman) [14] виділили короткострокові та довгострокові наслідки кесаревого розтину. На їхню думку, короткостроковими наслідками кесаревого розтину є порушення мікробіому кишечника, дисфункція імунної системи, підвищення ризику розвитку гострих респіраторних інфекцій і захворювань atopічного маршу; а довгостроковими наслідками – бронхіальна астма, надлишкова маса тіла, ожиріння, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, ЦД 1 типу, СДУГ, РАС.

1.1.1. Несприятливі патофізіологічні ефекти кесаревого розтину

Кесарів розтин впливає на всі органи та системи новонародженого. Однак постнатальну траєкторію стану здоров'я дитини пере-



важно визначає вплив кесаревого розтину на мікробіом кишечника та імунну систему новонародженого.

1.1.1.1. Порушення мікробіому кишечника

Кесарів розтин є імперативним і незалежним фактором, який визначає природну колонізацію бактеріями травного тракту новонародженої дитини. Найважливішим наслідком кесаревого розтину є суттєва зміна таксономічного спектра бактеріальних колоній, які передаються новонародженій дитині від матері [15–17]. Так, якщо при природному вагінальному шляху народження кишечник дитини набуває переважно бактерії, що колонізують пологові шляхи (*Proteobacteria*, *Firmicutes* та *Bacteroidetes*) та ділянку промежини матері, то при кесаревому розтині – переважно бактерії мікробіому шкіри матері [18–21]. Уже перше дослідження мікробіоти новонароджених дітей, народжених шляхом кесаревого розтину (НКР), проведене Maria G. Dominguez-Bello та співавт. [22], дозволило встановити, що мікробіом у дітей, народжених природним шляхом (НПШ), аналогічний мікробіому піхви їх матерів, тоді як його склад мікробіому в дітей НКР подібний до складу мікробіому материнської шкіри. Також на формування мікробіому дітей НКР впливає зниження ступеня перинатального стресу та призначена антибактеріальна терапія [23–26]. Характерними рисами мікробіому кишечника дітей НКР вважають: зменшення мікробного α -різноманіття, зміну таксономічного розподілу бактерій мікробіому кишечника. Зокрема, у дітей НКР відзначається виснаження бактеріальних колоній родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella* та збільшення представництва патогенних та умовно-патогенних бактерій *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Subdoligranulum*, *Veillonella* та *Clostridioides* [27,28].

Згідно з результатами систематичного огляду, проведеного Erigene Rutayisire та співавт. [29], у дітей НКР низький рівень колонізації бактеріями *Bifidobacteria* зберігається з народження, як мінімум, до 3 місяців життя. Тоді як у мікробіомі кишечника дітей НПШ постійно домінують бактерії роду *Bifidobacterium* [30].

Відстрочена колонізація бактеріями роду *Bacteroides*, на думку Eliska Pivņncova та співавт. [25], є фундаментальною характеристикою мікробіому кишечника дітей НКР. Низький рівень представництва бактерій роду

Bacteroides простежується щонайменше до шестимісячного віку дітей НКР. Водночас, згідно з результатами досліджень, проведених на стерильних мишах, бактерії роду *Bacteroides* беруть участь у підтримці бар'єрної функції кишечника та мукальозного імунітету. Встановлено, що бактерії роду *Bacteroides* індукують експресію багатого на пролін білка 2A, матрилізину, матриксної металопротеїнази епітеліоцитами слизової оболонки кишечника. Бактерії *Bacteroides* мають протизапальну активність і здатність стимулювати синтез IgA плазматичними клітинами [31–33].

Високий рівень колонізації кишечника грампозитивними бактеріями *Clostridioides difficile* високо асоційований із кесаревим розтином і спостерігається у всіх дітей НКР практично до двомісячного віку [34].

Цікавим є те, що у дітей, народжених після екстреного кесаревого розтину, вищий рівень колонізації бактеріями *Staphylococcus aureus* і нижчий рівень колонізації бактеріями *Staphylococcus epidermidis*, ніж у дітей, народжених після планового кесаревого розтину [35].

Призначення матерям антибіотиків для профілактики інфекційних захворювань під час кесаревого розтину призводить до зниження рівня представництва бактерій родів *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes* та збільшення рівня представництва бактерій філумів *Firmicutes* та *Proteobacteria* [25; 36,37].

Таким чином, кесарів розтин та інтранатальне застосування антибіотиків істотно впливають на стан інтестинального мікробіому дитини, зумовлюючи зниження мікробного α -різноманіття, представництва бактерій родів *Bifidobacterium* та *Bacteroides*, та збільшення представництва бактерій філумів *Firmicutes* і *Proteobacteria*. У більшості випадків особливості мікробіому, асоційовані з кесаревим розтином, зникають протягом перших місяців життя дитини. Однак зниження мікробного α -різноманіття та зміна таксономічної структури мікробіому кишечника в дітей НКР можуть зберігатися до періоду дорослого життя та сприяти розвитку алергічних, метаболічних та автоімунних захворювань [38].

Необхідно враховувати, що мікробіом кишечника, сформований у перші дні життя новонародженого, визначає стан здоров'я практично протягом усього життя [39]. Згідно з результатами мета-аналізу, пробіотична корекція девіацій мікробіому в новонародже-



них НКР сприяє зниженню ймовірності розвитку таких захворювань, як бронхіальна астма, ожиріння та ЦД 1 типу в дошкільному та шкільному періоді дитинства [40].

1.1.1.2. Дисфункція імунної системи

Кесарів розтин впливає на функціонування імунної системи шляхом модуляції: 1) складу мікробіому кишечника; 2) прогестеронової відповіді; 3) активності епігенетичних механізмів, що регулюють експресію про- та протизапальних генів.

Продемонстровано, що кесарів розтин асоціюється зі зниженням експресії TLR епітеліальними та імунними клітинами. Зниження чутливості до патоген-асоційованих молекулярних патернів епітеліальних та імунних клітин зумовлює низький рівень реакції імунної системи на інфекційні агенти [41]. Результати мета-аналізу 180 досліджень, в яких брали участь 2188242 особи з 58 країн, показали, що кесарів розтин пов'язаний із ризиком бактеріального інфікування постопераційних ран у дітей у постнатальному періоді життя [42]. Недостатня відповідь вродженої імунної системи проявляється неефективністю елімінації інфекційних агентів, що призводить до збільшення ймовірності інфікування, персистенції інфектів і рецидивуючого перебігу інфекційного процесу.

Зниження рівня мікробного α -різноманіття мікробіому кишечника у дітей НКР зумовлює затримку постнатального розвитку імунної системи та порушення балансу Th₁- та Th₂-клітин, шляхом збільшення пулу Th₂-клітин [43].

Характерною особливістю дітей, які народилися шляхом кесаревого розтину, протягом перших трьох років життя є знижений рівень продукції Th₁-асоційованих цитокінів і хемокінів. Зокрема, у цих дітей відзначається недостатність продукції хемокінів: 1) CXCL10, який рекрутує NK-, Th₁-клітини; 2) CXCL11, що залучає CXCR3⁺імунцити [44].

У дітей, котрі народилися шляхом кесаревого розтину, відзначається надмірно збільшений пул Th₂-клітин і схильність до розвитку алергічних захворювань [45].

Також кесарів розтин знижує представництво регуляторних Foxp3⁺T-клітин і природних клітин-кілерів у периферичному руслі крові. Зниження кількості Foxp3⁺T-клітин зумовлює недостатність толерантності імунної системи та сприяє розвитку алергічних та аутоімунних захворювань [46].

Посилення продукції прогестерону знижує експресію генів образ-розпізнаючих рецепторів *TLR2*, *TLR5* і *NOD2* та експресію генів прозапальних інтерлейкінів *IL1 β* та *IL8* [44].

Епігенетичні механізми метилювання ДНК, посттрансляційні модифікації гістонових білків і генерація мікроРНК (miR) беруть участь у тонкому налаштуванні рівня експресії генів. Кесарів розтин, впливаючи на епігенетичні механізми, збільшує ризик розвитку відстрочених несприятливих наслідків.

Продемонстровано, що в дітей НКР активність метилювання ДНК вірогідно вище, ніж у дітей, народжених вагінально [47]. У клітинах пуповинної крові дітей НКР ідентифіковані диференційно метильовані сайти динуклеотидів цитозин-фосфат-гуаніну (cytosine-phosphate-guanine – CpG) у шести генів *MAP2K2* (cg19423175), *LIM2* (cg01500140), *CNP* (cg139), *BLM* (cg18247172), *RASA3* (cg22348356) та *RUNX3* [48].

МікроРНК, які є малими некодуючими РНК і мають здатність інгібувати експресію генів, беруть участь у розвитку та функціонуванні всіх органів і систем, регулюючи активність експресії цільових генів. Встановлено, що в пуповинній крові у дітей НКР відзначається вищий вміст miR-486-5p та нижчий вміст miR-126-5p і miR-151a-3p, ніж у дітей НППШ [49]. Високий рівень генерації miR-486-5p асоційований із ризиком розвитку метаболічних порушень [50] та хронічного мієлоїдного лейкозу [51]. Низький рівень miR-126-5p пов'язаний із підвищенням активності прозапального фактора транскрипції NF- κ B, сприяючи апоптозу клітин і розвитку запалення, є чинником ризику розвитку ЦД 2 типу [52, 53], діабетичної ретинопатії [54]. Враховуючи, що miR-126-5p сприяє збільшенню довжини дендритів та кількості синапсів у кортикальних нейронних клітинах HCN-2, дефіцит цих miR може призвести до когнітивної недостатності та розвитку СДУГ [55]. МікроРНК miR-151a-3p належить до групи miR, які залучені до розвитку PAC (miR-125a-5p, miR-148a-5p, miR-28-3p) [56].

1.1.2. Захворювання, асоційовані з кесаревим розтином

Кесарів розтин є фактором ризику розвитку різноманітних інфекційних, алергічних, метаболічних, аутоімунних, гематологічних захворювань і нейропсихічних розладів [57–59]. Основні захворювання, асоційовані з кесаревим розтином, представлені у таблиці 1.



Таблиця 1

Захворювання, асоційовані з кесаревим розтином

| Захворювання | Співвідношення шансів (odds ratio – OR) | Джерело |
|---|---|----------|
| Інфекційні захворювання органів дихання | 1,3 | [9] |
| Харчова алергія | 1,35 | [60] |
| Алергічний ринокон'юнктивіт | 1,15 | |
| Атопічний дерматит | 1,08 | |
| Бронхіальна астма | 1,26–1,41 | [61] |
| Ожиріння | 1,3 | [62] |
| Цукровий діабет 1 типу | 4,61 | [63] |
| Гострий лімфобластний лейкоз | 1,18–2,32 | [64; 65] |
| Синдром дефіциту уваги та гіперактивності | 1,14–2,25 | [66] |
| Розлади аутистичного спектра | 1,26–2,25 | |

1.1.2.1. Інфекційні захворювання

1.1.2.1.1. Гострі респіраторні інфекції

На підставі результатів мета-аналізу трьох досліджень, у яких брали участь 236 113 дітей НКР та 883 151 дитина НПШ, Aneta Ślabuszevska-Jóźwiak та співавт. [9] продемонстрували, що кесарів розтин асоційований із підвищеним ризиком виникнення гострих інфекцій дихальних шляхів (OR=1,30; 95% довірчий інтервал (confidence interval – CI) 1,06–1,60, p=0,001). Ймовірно, підвищена захворюваність на гострі респіраторні інфекції дітей, котрі народилися шляхом кесаревого розтину, обумовлена затримкою дозрівання імунної системи.

1.1.2.2. Алергічні захворювання

Більшість дослідників вважають, що у дітей НКР відзначається схильність до розвитку алергічних захворювань [67]. Основними причинами високої ймовірності розвитку алергічного запалення у цих дітей є дефіцит вітаміну D, зміна складу мікробіому кишечника та структури метаболома, які асоційовані з кесаревим розтином.

Відомо, що дефіцит вітаміну D у вагітних жінок пов'язаний із підвищенням ризику кесаревого розтину через зниження сили тазових м'язів, що може спровокувати більш тривалі пологи [68]. Вагітні жінки з рівнем 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D₃) <15 нг/мл мають майже в 4 рази більше шансів зазнати кесаревого розтину, ніж вагітні жінки з рівнем 25(OH)D₃ >15 нг/мл (OR=3,84; 95% CI: 1,71-8,62) [69].

У зв'язку з чим у дітей НКР частіше, ніж у дітей НПШ спостерігається недостатність або дефіцит вітаміну D, який відіграє істотну роль у регуляції імунної системи та може визначати виникнення та прогресування таких алергічних захворювань, як атопічний дерматит, алергічний риніт та бронхіальна астма. Зокрема, встановлено, що вітамін D надає імуносупресивну дію на: 1) вроджені лімфоїдні клітини 2 (innate lymphoid cells 2 – ILC2), які після індукції вітаміном А продукують Th₂-асоційовані цитокіни, такі як IL-5 та IL-13; та 2) еозинофіли, перешкоджаючи їх акумуляції в осередку алергічного запалення та інгібуючи продукцію ними основного білка еозинофілів, еозинофільної пероксидази, еозинофільного катіонного білка та еозинофільного нейротоксину [70–72]. Встановлено, що існує вірогідна обернено пропорційна залежність між рівнем вітаміну D у новонароджених та ймовірністю виникнення бронхіальної астми у дітей віком від 3 до 9 років. Необхідно наголосити, що дефіцит вітаміну D є незалежним фактором ризику розвитку бронхіальної астми у дітей [73].

Порушення складу мікробіому, опосередковане кесаревим розтином, індукує розвиток алергічних захворювань. Вважають, що порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника та затримка матурації імунної системи, які зумовлені змінами складу мікробіому кишечника, сприяють ініціації алергічних реакцій у дітей НКР [31,74,75].

Зміни складу мікробіому кишечника, що характеризуються, з одного боку, знижен-



ням вмісту *Bacteroidetes* та *Bifidobacteria*, а з іншого боку, підвищенням рівня колонізації кишечника бактеріями родів *Clostridium*, *Enterobacter*, *Enterococcus* та *Staphylococcus* можуть призвести до розвитку алергічного запалення. Продемонстровано, що збільшення представництва бактерій *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium innocuum* у мікробіомі дітей супроводжується розвитком захворювань, в основі яких лежить Th₂-асоційована реакція імунної системи [76]. Хелперні Т-лімфоцити 2 типу (Th₂), стимульовані дендритними клітинами, мігрують до місця запалення, де продукують прозапальні цитокини, такі як IL-4, IL-5, IL-13, котрі активують еозинофіли та стимулюють синтез IgE плазматичними клітинами. Алергоспецифічний IgE викликає дегрануляцію сенсibilізованих опасистих клітин, що призводить до вивільнення прозапальних медіаторів, які викликають алергічне запалення [77–79].

Трансформація складу мікробіому, опосередкована кесаревим розтином, призводить до змін метаболома, які можуть сприяти розвитку алергічного запалення. Зокрема, продемонстровано, що кесарів розтин пов'язаний з подальшим зниженням концентрацій триптофану, метаболітів фенілаланіну та жовчних кислот у сироватці крові у дітей НКР [80]. Зниження представництва бактерій родів *Bacteroides*, *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* супроводжується дефіцитом забезпечення макроорганізму триптофаном [81].

Загалом триптофан використовується макроорганізмом як субстрат для продукції кофактора НАД. Однак відомо, що катаболіт триптофану кінуренін активує сигнальний шлях, опосередкований рецептором ароматичних вуглеводнів – арилвуглеводневим рецептором (aryl hydrocarbon receptor – AHR), що призводить до диференціювання наївних Т-клітин до регуляторних Foxp3⁺Т-клітин, які пригнічують активність хелперних субпопуляцій Т-лімфоцитів, у тому числі Th₂-клітин, сприяючи розрешенню алергічного запалення [82,83]. Bi-Ying Jin та співавт. [74] показали, що призначення суміші пробіотичних бактерій *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* експериментальним тваринам, що народилися шляхом кесаревого розтину, знижує ризик розвитку харчової алергії.

1.1.2.2.1. Харчова алергія

Кесарів розтин сприяє розвитку харчової алергії, збільшуючи ризик її розвитку прак-

тично втрічі (OR=3,15; 95% CI: 1,14–8,70). Встановлено, що у дітей НКР, у яких хоча б один з батьків страждав на алергічні захворювання, значення відносного ризику розвитку харчової алергії досягає 10,0 (95%, CI: 3,06–32,7) [85,86].

Проведений Xiaoxian Yang та співавт. [85] мета-аналіз дев'яти досліджень, у яких взяли участь 9650 дітей НКР та 20418 дітей НППШ, дозволив встановити, що кесарів розтин вірогідно сприяє розвитку харчової алергії (OR=1,45; 95% CI: 1,03–2,05), зокрема, до коров'ячого молока (OR=3,31; 95% CI: 1,98–5,53) у дітей до трирічного віку.

1.1.2.2.2. Бронхіальна астма

Відповідно до результатів багатовимірного аналізу кесарів розтин є незалежним несприятливим фактором, який асоційований із розвитком бронхіальної астми (OR=3,51, p=0,026) [86]. Декілька незалежних мета-аналізів і численних досліджень [9,61,87–90] показали, що кесарів розтин асоційований з ризиком розвитку бронхіальної астми у дітей віком до 12 років (OR=1,26–1,41). Кесарів розтин надає як короткостроковий, так і довгостроковий вплив на ймовірність розвитку бронхіальної астми у дітей [91]. Водночас не виявлено зв'язку кесаревого розтину з ризиком госпіталізації дітей із бронхіальною астмою [92]. Ймовірно, кесарів розтин сприяє розвитку бронхіальної астми у дітей, але не впливає на тяжкість захворювання.

1.1.2.3. Метаболічні порушення

Діти НКР відрізняються високим ризиком розвитку метаболічних порушень (OR=2,63 (95% CI: 2,26–3,07) [93].

1.1.2.3.1. Ожиріння

Результати кількох мета-аналізів свідчать про існування вірогідного зв'язку кесаревого розтину з високою ймовірністю розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння у період дитинства [62,94–97]. Показано, що ожиріння у дітей НКР, як правило, розвивається у періоді від двох до п'яти років. Продемонстровано, що кесарів розтин може індукувати маніфестацію ожиріння у ранній період дитинства, особливо у дівчаток [98–100]. Ожиріння, що виникає у ранній період дитинства, значно підвищує ймовірність наявності ожиріння в пубертатному віковому періоді та в дорослому періоді життя. Встановлено, що у дорослих молодих людей, які народилися шляхом кесаревого розтину, індекс маси тіла (ІМТ),



завичай перевищує 30 кг/м² (OR=1,30; CI: 1,13–1,50) [62].

У підлітковому віці у дітей НКР спостерігається низький рівень адипонектину в сироватці крові та розвиток інсулінорезистентності [101].

Ймовірно, розвиток ожиріння у дітей НКР пов'язаний зі зміною мікробіому кишечника, які сприяють приросту маси тіла шляхом збільшення обсягу жирової тканини. Вважають, що незбалансований мікробіом кишечника реалізує обесогенний вплив шляхом: 1) модуляції експресії генів, що призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот та акумуляції жиру в жирових краплинах адипоцитів; 2) підвищення асиміляції поживних речовин; 3) індукції метазапалення жирової тканини [102–104].

Також зміна мікробіому кишечника може сприяти розвитку ожиріння, впливаючи на ендоканабіноїдну систему, що пригнічує відчуття ситості [105].

1.1.2.3.2. Цукровий діабет 1 типу

Відповідно до результатів мета-аналізів кесарів розтин збільшує практично на 20% ризик розвитку цукрового діабету 1 типу в періоді дитинства [9,63].

Встановлено, що кесарів розтин пов'язаний зі зміною експресії генів, які беруть участь у розвитку специфічної антитільної відповіді на автоантигени β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози. У дітей НКР відзначаються зміни транскрипції генів, що беруть участь у пентозофосфатному шляху та піримідиновому метаболізмі. У групі з 27 генів пентозофосфатного шляху відзначалося підвищення експресії у 20 генів та зниження експресії у 7 генів; а в групі з 92 генів піримідинового метаболізму спостерігалось підвищення експресії у 57 генів і зниження експресії у 35 генів. Водночас транскрипційні сигнатури, характерні для дітей НКР та хворих на ЦД 1 типу, не пов'язані з ЦД 1 типу в родичів [106].

Також показано, що кесарів розтин сприяє підвищенню експресії гена протеїну 1, що містить домен гелікази C, який індукує продукцію інтерферону (interferon induced with helicase C domain 1 – IFIH1) [107]. Протеїн IFIH1 належить до сімейства РНК-хеліказ. Протеїн IFIH1 або білок 5, асоційований із диференціюванням меланоми (melanoma differentiation-associated protein 5 – MDA5) являє собою цитоплазматичний образ-розпіз-

навальний рецептор групи RIG-подібних рецепторів (RIG-like receptors – RLR), які беруть участь у розпізнаванні вірусних дволанцюгових РНК. Активація протеїну IFIH1 призводить до продукції інтерферонів (IFN) 1 типу. Зайва продукція IFIH1 індукує надмірну активність синтезу IFN 1 типу, які викликають розвиток автоімунних захворювань, таких як ЦД 1 типу, дифузний токсичний зоб і вітіліго [108,109].

1.1.2.4. Гематологічні захворювання

Діти НКР схильні до розвитку імуноопосередкованих захворювань у дитячому віці та періоді дорослого життя. Результати мета-аналізів, проведених Li-Li Jiang та співавт. [110] та Yingzhu Yang та співавт. [64] свідчать, що плановий кесарів розтин асоційований із ризиком розвитку гострого лімфобластного лейкозу (OR=1,18; 95%, CI: 1,07–1,31, p=0,001) і не пов'язаний із розвитком гострого мієлоїдного лейкозу. У дітей НКР, які не перебували на грудному вигодовуванні, відносний ризик розвитку гострого лімфобластного лейкозу сягає значення 2,32 (CI 1,27–4,24) [65].

1.1.2.5. Нейропсихічні розлади

Продемонстровано, що кесарів розтин асоційований із розвитком нейропсихічних розладів у дітей [111]. Вважають, що розвитку нейропсихічних розладів у дітей НКР сприяють такі фактори, як фізична травма, післяопераційний стрес, порушення мікробіому кишечника, стійкі зміни структури транскриптома, переважно, зумовлені збільшенням активності метилювання ДНК [112–114].

Дослідження впливу кесаревого розтину на потомство експериментальних тварин показали, що зміни мікробіому істотно впливають на нейророзвиток та становлення пам'яті та поведінки. У мишей, народжених шляхом кесаревого розтину, спостерігається підвищена тривожність, стійкий комунікаційний та когнітивний дефіцит. Призначення цим мишам бактеріальної добавки з штамом *Bifidobacterium* spp. успішно знижує рівень соціального та когнітивного дефіциту [113].

Результати мета-аналізу 6953 статей, в яких були розглянуті 20 607 935 пологів, проведеного Tianyang Zhang та співавт. [112], показали, що в дітей НКР відзначається підвищений ризик розвитку: 1) PAC (OR=1,33; 95% CI: 1,25–1,41); 2) СДУГ (OR=1,17; 95% CI: 1,07–1,26); 3) когнітивної недостатності (OR=1,83; 95% CI: 0,90–3,70); 4) обсесивно-компульсивного розладу (OR=1,49; 95% CI: 0,87–2,56);



нервових тиків (OR=1,31; 95% CI: 0,98–1,76; I²=75,6%) та б) розладів харчової поведінки (OR=1,18; 95% CI: 0,96–1,47). У той час як вірогідних зв'язків кесаревого розтину з депресією/афективними психозами або неафективними психозами не було встановлено.

1.1.2.5.1. Розлади аутистичного спектра

Кесарів розтин є істотним фактором ризику розвитку РАС. Серед популяції дітей НКР на 26–31% частіше спостерігається розвиток РАС, ніж у дітей НПС [115].

1.1.2.5.2. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності

Декілька досліджень і мета-аналізів продемонстрували наявність вірогідного помірною зв'язку між кесаревим розтином і розвитком СДУГ у дітей [66,112,116–118].

Вважають, що плановий кесарів розтин пов'язаний із вищим ризиком розвитку СДУГ, ніж екстрений кесарів розтин [119].

Висновки

З кожним роком, незважаючи на застереження експертів ВООЗ, у всіх країнах світу збільшується частота застосування кесаревого розтину при розродженні, і разом з нею поширеність наслідків кесаревого розтину у дітей. Кесарів розтин викликає не тільки порушення складу мікробіому кишечника, функціонування імунної системи, а й модулює експресію численних генів, у тому числі через епігенетичні механізми, що несприят-

ливо впливає на постнатальний стан здоров'я дитини.

Кесарів розтин є незалежним фактором ризику, асоційованим із високою ймовірністю розвитку інфекційних, алергічних, метаболічних, гематологічних і нейропсихічних захворювань. Реалізація несприятливого впливу кесаревого розтину на стан здоров'я дитини відбувається протягом усього періоду дитинства. Ранніми проявами несприятливого впливу кесаревого розтину є розвиток дисбіозу кишечника та харчової алергії, пізнішими – бронхіальна астма, ожиріння, ЦД 1 типу, гострий лімфобластний лейкоз, РАС та СДУГ.

Вважаємо, що для створення системи прогнозування траєкторії постнатального стану здоров'я дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, та розрахунку ймовірності індивідуального ризику розвитку ранніх та пізніх наслідків кесаревого розтину необхідне проведення лонгітудинальних досліджень. Враховуючи широкий спектр захворювань, розвиток яких асоційований з кесаревим розтином, до проведення цих досліджень мають бути залучені різні спеціалісти відповідного профілю.

Також є необхідним створення та впровадження в клінічну практику лікувальних закладів рекомендацій щодо ведення дітей, які були народжені шляхом кесаревого розтину.

Конфлікт інтересів: автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Antoine C, Young BK. Cesarean section one hundred years 1920-2020: the Good, the Bad and the Ugly. *J Perinat Med.* 2020 Sep 4;49(1):5-16. doi: 10.1515/jpm-2020-0305. PMID: 32887190.
2. Ellis H. The story of Caesarean section. *J Perioper Pract.* 2020 Jan-Feb;30(1-2):34-36. doi: 10.1177/1750458919840989. Epub 2019 May 13. PMID: 31081733.
3. Frampton S. Caesarean section: the history of a controversial operation. *Lancet.* 2024 May 25;403(10441):2282-2283. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01038-9. PMID: 38796199.
4. Mitchell B, Vaughn S, Veluri S. The History of the Cesarean Section – *Academic Medicine & Surgery.* 2024. doi.org/10.62186/001c.123289.
5. OECD. Caesarean sections (indicator). 2022. Available at: <https://data.oecd.org/healthcare/caesarean-sections.htm>. Accessed November 29,2022.
6. Wladimiroff J, Tsiapakidou S, Mahmood T, Velebil P. Caesarean section rates across Europe and its impact on specialist training in Obstetrics: A qualitative review by the Standing Committee of Hospital Visiting Programme for Training Recognition of the European Board and College of the Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2025 Jan;304:77-83. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.10.044. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39591842.
7. Visser GHA, Ayres-de-Campos D, Barnea ER, de Bernis L, Di Renzo GC, Vidarte MFE, Lloyd I, Nassar AH, Nicholson W, Shah PK, Stones W, Sun L, Theron GB, Walani S. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. *Lancet.* 2018 Oct 13;392(10155):1286-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32113-5. PMID: 30322563.
8. Yeganegi M, Bahrami R, Azizi S, Marzbanrad Z, Hajizadeh N, Mirjalili SR, Saeida-Ardekani M, Lookzadeh MH, Alijanpour K, Aghasipour M, Golshan-Tafti M, Noorishadkam M, Neamatzadeh H.



- Caesarean section and respiratory system disorders in newborns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Aug 10;23:100336. doi: 10.1016/j.eurox.2024.100336. PMID: 39253372; PMCID: PMC11382009.
9. Słabuszewska-Jóźwiak A, Szymański JK, Ciebiera M, Sarecka-Hujar B, Jakiel G. Pediatrics Consequences of Caesarean Section-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 31;17(21):8031. doi: 10.3390/ijerph17218031. PMID: 33142727; PMCID: PMC7662709.
 10. Khasawneh W, Obeidat N, Yusef D, Alsulaiman JW. The impact of cesarean section on neonatal outcomes at a university-based tertiary hospital in Jordan. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Jun 1;20(1):335. doi: 10.1186/s12884-020-03027-2. PMID: 32487165; PMCID: PMC7268653.
 11. Tefera M, Assefa N, Mengistie B, Abrham A, Teji K, Worku T. Elective Cesarean Section on Term Pregnancies Has a High Risk for Neonatal Respiratory Morbidity in Developed Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020 Jun 25;8:286. doi: 10.3389/fped.2020.00286. PMID: 32670995; PMCID: PMC7330011.
 12. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021 Jun;6(6):e005671. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671. PMID: 34130991; PMCID: PMC8208001.
 13. Gibbons L, Belizán JM, Lauer JA, Betrán AP, Meriáldi M, Althabe F, for WHO. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. 2010. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/health-financing/technical-briefs-background-papers/whr-2010-background-paper-30.pdf>.
 14. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, Gibbons D, Kelly NM, Kennedy HP, Kidanto H, Taylor P, Temmerman M. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018 Oct 13;392(10155):1349-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31930-5. PMID: 30322585.
 15. Butler ÉM, Chiavaroli V, Derraik JGB, Grigg CP, Wilson BC, Walker N, O'Sullivan JM, Cutfield WS. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 24;99(30):e21315. doi: 10.1097/MD.00000000000021315. PMID: 32791721; PMCID: PMC7387037.
 16. Foessleitner P, Pjevac P, Granser S, Wisgrill L, Pummer L, Eckel F, Seki D, Berry D, Hausmann B, Farr A. The maternal microbiome in pregnancy, delivery, and early-stage development of neonatal microbiome after cesarean section: A prospective longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024 May;103(5):832-841. doi: 10.1111/aogs.14773. Epub 2024 Jan 24. PMID: 38268221; PMCID: PMC11019516.
 17. Wang X, Cui H, Li N, Liu B, Zhang X, Yang J, Zheng JS, Qiao C, Liu HX, Hu J, Wen D. Impact of vaginal seeding on the gut microbiome of infants born via cesarean section: A systematic review. *J Infect*. 2024 Dec;89(6):106348. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106348. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39537035.
 18. Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, García-Mantrana I, Parra-Llorca A, Escuriet R, Martínez-Costa C, Collado MC. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome*. 2020 Nov 23;8(1):167. doi: 10.1186/s40168-020-00940-8. PMID: 33228771; PMCID: PMC7685601.
 19. Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open Med (Wars)*. 2021 Apr 9;16(1):624-639. doi: 10.1515/med-2021-0270. PMID: 33869784; PMCID: PMC8035494.
 20. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, Fransson E, Bruselaers N. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 May 13;12(1):7926. doi: 10.1038/s41598-022-12007-9. PMID: 35562576; PMCID: PMC9106729.
 21. Dera N, Žeber-Lubecka N, Ciebiera M, Kosińska-Kaczyńska K, Szymusik I, Massalska D, Dera K, Bubień K. Intrauterine Shaping of Fetal Microbiota. *J Clin Med*. 2024 Sep 9;13(17):5331. doi: 10.3390/jcm13175331. PMID: 39274545; PMCID: PMC11396688.
 22. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566857; PMCID: PMC2900693.
 23. Yasmin F, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Sears MR; CHILD Study Investigators; Scott JA, Dinu I, Kozyrskyj AL. Cesarean Section, Formula Feeding, and Infant Antibiotic Exposure: Separate and Combined Impacts on Gut Microbial Changes in Later Infancy. *Front Pediatr*. 2017 Sep 26;5:200. doi: 10.3389/fped.2017.00200. PMID: 29018787; PMCID: PMC5622971.
 24. Martín-Peláez S, Cano-Ibáñez N, Pinto-Gallardo M, Amezcua-Prieto C. The Impact of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics during Pregnancy or Lactation on the Intestinal Microbiota of Children



- Born by Cesarean Section: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Jan 14;14(2):341. doi: 10.3390/nu14020341. PMID: 35057522; PMCID: PMC8778982.
25. Pivrcova E, Kotaskova I, Thon V. Neonatal Diet and Gut Microbiome Development After C-Section During the First Three Months After Birth: A Systematic Review. *Front Nutr*. 2022 Jul 26;9:941549. doi: 10.3389/fnut.2022.941549. PMID: 35967823; PMCID: PMC9364824.
 26. Adamczak AM, Werblińska A, Jamka M, Walkowiak J. Maternal-Foetal/Infant Interactions-Gut Microbiota and Immune Health. *Biomedicines*. 2024 Feb 22;12(3):490. doi: 10.3390/biomedicines12030490. PMID: 38540103; PMCID: PMC10967760.
 27. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, Kumar N, Stares MD, Rodger A, Brocklehurst P, Field N, Lawley TD. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019 Oct;574(7776):117-121. doi: 10.1038/s41586-019-1560-1. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31534227; PMCID: PMC6894937.
 28. Pan K, Zhang C, Tian J. The Effects of Different Modes of Delivery on the Structure and Predicted Function of Intestinal Microbiota in Neonates and Early Infants. *Pol J Microbiol*. 2021 Mar;70(1):45-55. doi: 10.33073/pjm-2021-002. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33815526; PMCID: PMC8008759.
 29. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016 Jul 30;16(1):86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0. PMID: 27475754; PMCID: PMC4967522.
 30. Saturio S, Nogacka AM, Alvarado-Jasso GM, Salazar N, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M, Arboleña S. Role of Bifidobacteria on Infant Health. *Microorganisms*. 2021 Nov 23;9(12):2415. doi: 10.3390/microorganisms9122415. PMID: 34946017; PMCID: PMC8708449.
 31. Magne F, Puchi Silva A, Carvajal B, Gotteland M. The Elevated Rate of Cesarean Section and Its Contribution to Non-Communicable Chronic Diseases in Latin America: The Growing Involvement of the Microbiota. *Front Pediatr*. 2017 Sep 4;5:192. doi: 10.3389/fped.2017.00192. PMID: 28929093; PMCID: PMC5591430.
 32. Liu Q, Yu Z, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microb Cell Fact*. 2020 Feb 5;19(1):23. doi: 10.1186/s12934-020-1289-4. PMID: 32024520; PMCID: PMC7003451.
 33. Mohebbali N, Ekat K, Kreikemeyer B, Breitrück A. Barrier Protection and Recovery Effects of Gut Commensal Bacteria on Differentiated Intestinal Epithelial Cells In Vitro. *Nutrients*. 2020 Jul 28;12(8):2251. doi: 10.3390/nu12082251. PMID: 32731411; PMCID: PMC7468801.
 34. Vu K, Lou W, Tun HM, Konya TB, Morales-Lizcano N, Chari RS, Field CJ, Guttman DS, Mandal R, Wishart DS, Azad MB, Becker AB, Mandhane PJ, Moraes TJ, Lefebvre DL, Sears MR, Turvey SE, Subbarao P, Scott JA, Kozyrskyj AL. From Birth to Overweight and Atopic Disease: Multiple and Common Pathways of the Infant Gut Microbiome. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):128-144.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.053. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32946900.
 35. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, Schjørring S, Kroghfelt KA, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep;138(3):881-889.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.028. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27045582.
 36. Prescott S, Dreisbach C, Baumgartel K, Koerner R, Gyamfi A, Canellas M, St Fleur A, Henderson WA, Trinchieri G. Impact of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis on Offspring Microbiota. *Front Pediatr*. 2021 Dec 10;9:754013. doi: 10.3389/fped.2021.754013. PMID: 34956974; PMCID: PMC8703107.
 37. Carpay NC, Kamphorst K, de Meij TGJ, Daams JG, Vlieger AM, van Elburg RM. Microbial effects of prebiotics, probiotics and synbiotics after Caesarean section or exposure to antibiotics in the first week of life: A systematic review. *PLoS One*. 2022 Nov 9;17(11):e0277405. doi: 10.1371/journal.pone.0277405. PMID: 36350926; PMCID: PMC9645654.
 38. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatr*. 2021 Jan;110(1):60-67. doi: 10.1111/apa.15501. Epub 2020 Aug 11. PMID: 33405258.
 39. Ríos-Covian D, Langella P, Martín R. From Short- to Long-Term Effects of C-Section Delivery on Microbiome Establishment and Host Health. *Microorganisms*. 2021 Oct 9;9(10):2122. doi: 10.3390/microorganisms9102122. PMID: 34683443; PMCID: PMC8537978.
 40. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, Trilli I, Guglielmo M, Mancini A, Palermo A, Inchingolo AM, Dipalma G. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 15;25(2):1055. doi: 10.3390/ijms25021055. PMID: 38256127; PMCID: PMC10816971.
 41. Liao SL, Tsai MH, Yao TC, Hua MC, Yeh KW, Chiu CY, Su KW, Huang SY, Kao CC, Lai SH, Huang JL. Caesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. *Sci Rep*. 2017 Aug 22;7(1):9053. doi: 10.1038/s41598-017-07894-2. PMID: 28831038; PMCID: PMC5567317.



42. Farid Mojtahedi M, Sepidarkish M, Almkhtar M, Eslami Y, Mohammadianamiri F, Behzad Moghadam K, Rouholamin S, Razavi M, Jafari Tadi M, Fazlollahpour-Naghibi A, Rostami Z, Rostami A, Rezaeinejad M. Global incidence of surgical site infections following caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023 Sep;139:82-92. doi: 10.1016/j.jhin.2023.05.019. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37308061.
43. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):249-54. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.009. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22939691.
44. Zhang C, Li L, Jin B, Xu X, Zuo X, Li Y, Li Z. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. *Front Microbiol.* 2021 Dec 23;12:724449. doi: 10.3389/fmicb.2021.724449. PMID: 35002992; PMCID: PMC8733716.
45. Zachariassen LF, Ebert MBB, Mentzel CMJ, Deng L, Krych L, Nielsen DS, Stokholm J, Hansen CHF. Cesarean section induced dysbiosis promotes type 2 immunity but not oxazolone-induced dermatitis in mice. *Gut Microbes.* 2023 Dec;15(2):2271151. doi: 10.1080/19490976.2023.2271151. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37889696; PMCID: PMC10730161.
46. Lee B, Norwitz E, Hwang IS, Woo JY, Hwang SO, Lee HJ. Impact of Progesterone on Molecular Mechanisms of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reprod Sci.* 2021 Nov;28(11):3137-3146. doi: 10.1007/s43032-021-00646-8. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34106437.
47. Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, Ekström TJ, Norman M. Epigenetic modulation at birth – altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatr.* 2009 Jul;98(7):1096-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01371.x. PMID: 19638013.
48. Wang S, Casey E, Sordillo J, Aguilar-Lacasaña S, Morales Berstein F, Biedrzycki RJ, Brescianini S, Chen S, Hough A, Isaevska E, Kim WJ, Lecorguillé M, Li SS, Page CM, Park J, Röder S, Salontaji K, Santorelli G, Sun Y, Won S, Zillich E, Zillich L, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Bustamante M, Cecil CAM, Elliott HR, Ewart S, Felix JF, Gagliardi L, Håberg SE, Herberth G, Heude B, Holloway JW, Huels A, Karmaus W, Koppelman GH, London SJ, Mumford SL, Nisticò L, Popovic M, Rusconi F, Schisterman EF, Stein DJ, Send T, Tiemeier H, Vonk JM, Vrijheid M, Wiemels JL, Witt SH, Wright J, Yeung EH, Zar HJ, Zenclussen AC, Zhang H, Chavarro JE, Hivert MF. Cesarean delivery and blood DNA methylation at birth and childhood: Meta-analysis in the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium. *Sci Adv.* 2024 Nov 29;10(48):eadr2084. doi: 10.1126/sciadv.adr2084. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39602535; PMCID: PMC11601205.
49. Wang LJ, Tsai CC, Chao HR, Lee SY, Chen CC, Li SC. MicroRNAs in Umbilical Cord Blood and Development in Full-Term Newborns: A Prospective Study. *Biomark Insights.* 2024 Jun 10;19:11772719241258017. doi: 10.1177/11772719241258017. PMID: 38863527; PMCID: PMC1165956.
50. Tu C, Wu Q, Wang J, Chen P, Deng Y, Yu L, Xu X, Fang X, Li W. miR-486-5p-rich extracellular vesicles derived from patients with olanzapine-induced insulin resistance negatively affect glucose-regulating function. *Biochem Pharmacol.* 2024 Jul;225:116308. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116308. Epub 2024 May 22. PMID: 38788961.
51. Ninawe A, Guru SA, Yadav P, Masroor M, Samadhiya A, Bhutani N, Gupta N, Gupta R, Saxena A. miR-486-5p: A Prognostic Biomarker for Chronic Myeloid Leukemia. *ACS Omega.* 2021 Mar 15;6(11):7711-7718. doi: 10.1021/acsomega.1c00035. PMID: 33778281; PMCID: PMC7992144.
52. Dehghani M, Aghaei Zarch SM, Vahidi Mehrjardi MY, Nazari M, Babakhanzadeh E, Ghadimi H, Zeinali F, Talebi M. Evaluation of miR-181b and miR-126-5p expression levels in T2DM patients compared to healthy individuals: Relationship with NF-κB gene expression. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020 Aug-Sep;67(7):454-460. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.09.009. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31948856.
53. Coulson DJ, Bakhshab S, Latief JS, Weaver JU. MiR-126, IL-7, CXCR1/2 receptors, inflammation and circulating endothelial progenitor cells: The study on targets for treatment pathways in a model of subclinical cardiovascular disease (type 1 diabetes mellitus). *J Transl Med.* 2021 Apr 16;19(1):140. doi: 10.1186/s12967-021-02785-7. PMID: 33858417; PMCID: PMC8051073.
54. Shi R, Chen L, Wang W, Deng Y, Liu Y, Zhou H, Lin R. Plasma miR-26a-5p is a biomarker for retinal neurodegeneration of early diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2021 Jun;35(6):1587-1599. doi: 10.1038/s41433-021-01393-5. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33931763; PMCID: PMC8169691.
55. Wang LJ, Kuo HC, Lee SY, Huang LH, Lin Y, Lin PH, Li SC. MicroRNAs serve as prediction and treatment-response biomarkers of attention-deficit/hyperactivity disorder and promote the differentiation of neuronal cells by repressing the apoptosis pathway. *Transl Psychiatry.* 2022 Feb 19;12(1):67. doi: 10.1038/s41398-022-01832-1. PMID: 35184133; PMCID: PMC8858317.
56. Hicks SD, Confair A. Infant Saliva Levels of microRNA miR-151a-3p Are Associated with Risk for Neurodevelopmental Delay. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 12;24(2):1476. doi: 10.3390/ijms24021476. PMID: 36674994; PMCID: PMC9867475.



57. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015 Jan;135(1):e92-8. doi: 10.1542/peds.2014-0596. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452656.
58. Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C, Clavel J, Petridou ET, Schüz J, Ezzat S, Dockerty JD, Metayer C, Magnani C, Scheurer ME, Mueller BA, Mora AM, Wesseling C, Skalkidou A, Rashed WM, Francis SS, Ajrouche R, Erdmann F, Orsi L, Spector LG. Cesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol*. 2016 Apr;3(4):e176-85. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00002-8. Epub 2016 Feb 27. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2016 Apr;3(4):e162. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30003-5. PMID: 27063976; PMCID: PMC5283076.
59. Polos J, Fletcher J. Cesarean section and children's health: A quasi-experimental design. *Popul Stud (Camb)*. 2019 Nov;73(3):353-368. doi: 10.1080/00324728.2019.1624810. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31271341; PMCID: PMC7194009.
60. Liu X, Zhou J, Chen J, Li L, Yuan L, Li S, Sun X, Zhou X. Risk of Asthma and Allergies in Children Delivered by Cesarean Section: A Comprehensive Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Oct;12(10):2764-2773. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.022. Epub 2024 Jun 20. PMID: 38908434.
61. Wypych-Ślusarska A, Niewiadomska E, Oleksiuk K, Krupa-Kotara K, Głogowska-Ligus J, Słowiński J. Cesarean delivery and risk of childhood asthma development: meta-analysis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021 Oct;38(5):819-826. doi: 10.5114/ada.2020.96703. Epub 2020 Jul 14. PMID: 34849130; PMCID: PMC8610062.
62. Quecke B, Graf Y, Epure AM, Santschi V, Chiolero A, Carmeli C, Cullati S. Cesarean section and obesity in young adult offspring: Update of a systematic review with meta-analysis. *Obes Rev*. 2022 Feb;23(2):e13368. doi: 10.1111/obr.13368. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34585502; PMCID: PMC9286585.
63. Singh T, Weiss A, Vehik K, Krischer J, Rewers M, Toppari J, Lernmark Å, Hagopian W, Akolkar B, Bonifacio E, Ziegler AG, Winkler C; TEDDY Study Group. Cesarean section and risk of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2024 Aug;67(8):1582-1587. doi: 10.1007/s00125-024-06176-7. Epub 2024 May 31. PMID: 38819466; PMCID: PMC11343945.
64. Yang Y, Yu C, Fu R, Xia S, Ni H, He Y, Zhu K, Sun Q. Association of cesarean section with risk of childhood leukemia: A meta-analysis from an observational study. *Hematol Oncol*. 2023 Feb;41(1):182-191. doi: 10.1002/hon.3070. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36000274.
65. Pombo-de-Oliveira MS; EMiLI Study Group; Petridou ET, Karalexi MA, Junqueira MER, Braga FHP, Bouzas LF, Murra GRC, Lopes LF, Ntzani E, Greaves M. The Interplay of Cesarean-Section Delivery and First-Birth Order as Risk Factors in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023 Mar 6;32(3):371-379. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0664. PMID: 36525650.
66. Makri MA, Chaniotis D, Vivilaki VG, Papageorgiou EG. Is There an Association Between Cesarean Section Delivery with Specific Learning Disabilities (SLD) or/and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)? A Cross-Sectional Study in Greek Population. *Children (Basel)*. 2024 Nov 14;11(11):1386. doi: 10.3390/children11111386. PMID: 39594961; PMCID: PMC11593159.
67. Chua WC, Chen YL, Yen CF, Chen HL. Long-term health outcomes of children born by cesarean section: A nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2024 Oct 1:S0929-6646(24)00444-3. doi: 10.1016/j.jfma.2024.09.024. Epub ahead of print. PMID: 39358115.
68. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*. 2022 May 1;14(9):1900. doi: 10.3390/nu14091900. PMID: 35565867; PMCID: PMC9105305.
69. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):940-5. doi: 10.1210/jc.2008-1217. Epub 2008 Dec 23. PMID: 19106272; PMCID: PMC2681281.
70. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*. 2020 Apr 27;12(5):1233. doi: 10.3390/nu12051233. PMID: 32349265; PMCID: PMC7282029.
71. Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, Khazeei Tabari MA, Rezaei N. Asthma and Vitamin D Deficiency: Occurrence, Immune Mechanisms, and New Perspectives. *J Immunol Res*. 2022 Jul 15;2022:6735900. doi: 10.1155/2022/6735900. PMID: 35874901; PMCID: PMC9307373.
72. Zhang P, Xu Q, Zhu R. Vitamin D and allergic diseases. *Front Immunol*. 2024 Jul 4;15:1420883. doi: 10.3389/fimmu.2024.1420883. PMID: 39026686; PMCID: PMC11254667.
73. Li W, Zhou J, Liu S, Xing K, Yang L, Zhong L, Chen Q, Zhang W. The correlation between neonatal vitamin D levels and the risk of childhood asthma attacks. *Transl Pediatr*. 2021 Apr;10(4):914-920. doi: 10.21037/tp-21-92. PMID: 34012840; PMCID: PMC8107849.
74. Jin BY, Li Z, Xia YN, Li LX, Zhao ZX, Li XY, Li Y, Li B, Zhou RC, Fu SC, Li SY, Li YQ. Probiotic Interventions Alleviate Food Allergy Symptoms Correlated With Cesarean Section: A Murine Model. *Front*



- Immunol. 2021 Sep 28;12:741371. doi: 10.3389/fimmu.2021.741371. PMID: 34650564; PMCID: PMC8505808.
75. Boulund U, Thorsen J, Trivedi U, Tranæs K, Jiang J, Shah SA, Stokholm J. The role of the early-life gut microbiome in childhood asthma. *Gut Microbes*. 2025 Dec;17(1):2457489. doi: 10.1080/19490976.2025.2457489. Epub 2025 Jan 30. PMID: 39882630; PMCID: PMC11784655.
 76. Hoskinson C, Dai DLY, Del Bel KL, Becker AB, Moraes TJ, Mandhane PJ, Finlay BB, Simons E, Kozyrskyj AL, Azad MB, Subbarao P, Petersen C, Turvey SE. Delayed gut microbiota maturation in the first year of life is a hallmark of pediatric allergic disease. *Nat Commun*. 2023 Aug 29;14(1):4785. doi: 10.1038/s41467-023-40336-4. PMID: 37644001; PMCID: PMC10465508.
 77. Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergol Int*. 2022 Jul;71(3):301-309. doi: 10.1016/j.alit.2022.02.004. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314107.
 78. Mousavian AH, Zare Garizi F, Ghoreishi B, Ketabi S, Eslami S, Ejtahed HS, Qorbani M. The association of infant and mother gut microbiomes with development of allergic diseases in children: a systematic review. *J Asthma*. 2024 Oct;61(10):1121-1135. doi: 10.1080/02770903.2024.2332921. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38506489.
 79. Guryanova SV. Bacteria and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 25;25(19):10298. doi: 10.3390/ijms251910298. PMID: 39408628; PMCID: PMC11477026.
 80. Gürdeniz G, Ernst M, Rago D, Kim M, Courraud J, Stokholm J, Bønnelykke K, Björkbom A, Trivedi U, Sørensen SJ, Brix S, Hougaard D, Rasmussen M, Cohen AS, Bisgaard H, Chawes B. Neonatal metabolism of caesarean section and risk of childhood asthma. *Eur Respir J*. 2022 Jun 23;59(6):2102406. doi: 10.1183/13993003.02406-2021. PMID: 34887324.
 81. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017 Nov 30;551(7682):648-652. doi: 10.1038/nature24661. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29168502; PMCID: PMC5850949.
 82. Fang Z, Pan T, Li L, Wang H, Zhu J, Zhang H, Zhao J, Chen W, Lu W. Bifidobacterium longum mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2044723. doi: 10.1080/19490976.2022.2044723. PMID: 35239463; PMCID: PMC8903757.
 83. Stec A, Sikora M, Maciejewska M, Paralusz-Stec K, Michalska M, Sikorska E, Rudnicka L. Bacterial Metabolites: A Link between Gut Microbiota and Dermatological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 9;24(4):3494. doi: 10.3390/ijms24043494. PMID: 36834904; PMCID: PMC9961773.
 84. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Jun;27(4):419-24. doi: 10.1111/pai.12552. PMID: 26888069.
 85. Yang X, Zhou C, Guo C, Wang J, Chen I, Wen SW, Krewski D, Yue L, Xie RH. The prevalence of food allergy in cesarean-born children aged 0-3 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Pediatr*. 2023 Jan 17;10:1044954. doi: 10.3389/fped.2022.1044954. PMID: 36733768; PMCID: PMC9887154.
 86. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Contreras-Aceves IE, Gaxiola-de Alba G, Estrada-Bedolla MDR, Bedolla-Pulido TR. Nonelective cesarean section is associated with the prevalence of asthma among Mexican children who attended childcare centers. *Asia Pac Allergy*. 2024 Jun;14(2):63-69. doi: 10.5415/apallergy.000000000000144. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38827257; PMCID: PMC11142758.
 87. Darabi B, Rahmati S, HafeziAhmadi MR, Badfar G, Azami M. The association between cesarean section and childhood asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Oct 29;15:62. doi: 10.1186/s13223-019-0367-9. PMID: 31687033; PMCID: PMC6820931.
 88. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018 Jan 23;15(1):e1002494. doi: 10.1371/journal.pmed.1002494. PMID: 29360829; PMCID: PMC5779640.
 89. Sio YY, Chew FT. Risk factors of asthma in the Asian population: a systematic review and meta-analysis. *J Physiol Anthropol*. 2021 Dec 9;40(1):22. doi: 10.1186/s40101-021-00273-x. PMID: 34886907; PMCID: PMC8662898.
 90. Zhong Z, Chen M, Dai S, Wang Y, Yao J, Shentu H, Huang J, Yu C, Zhang H, Wang T, Ren W. Association of cesarean section with asthma in children/adolescents: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies. *BMC Pediatr*. 2023 Nov 16;23(1):571. doi: 10.1186/s12887-023-04396-1. PMID: 37974127; PMCID: PMC10652517.
 91. Liang Y, Zhang J, Bai S, Du S, Yang X, Wang Z. Short-term and long-term effects of cesarean section on asthma and wheezing: A cohort study and meta-analysis. *Respir Med*. 2023 Aug-Sep;215:107300. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107300. Epub 2023 May 29. PMID: 37257787.



92. Calleja JR, Hernández EMJ, Panedas AM, Carracedo JFS, García CG, Alonso MPB, Tejedor MTC, Alonso JEF. Study on the Association between Cesarean Section Birth and Asthma Risk in the Pediatric Population of the Health Area of Palencia between 1993 and 2020. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2024 Jul 1;52(4):68-72. doi: 10.15586/aei.v52i4.1084. PMID: 38970267.
93. Peters LL, Thornton C, de Jonge A, Khashan A, Tracy M, Downe S, Feijen-de Jong EI, Dahlen HG. The effect of medical and operative birth interventions on child health outcomes in the first 28 days and up to 5 years of age: A linked data population-based cohort study. *Birth*. 2018 Dec;45(4):347-357. doi: 10.1111/birt.12348. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29577380; PMCID: PMC6282837.
94. Li HT, Zhou YB, Liu JM. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Jul;37(7):893-9. doi: 10.1038/ijo.2012.195. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23207407.
95. Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e87896. doi: 10.1371/journal.pone.0087896. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(5):e97827. PMID: 24586295; PMCID: PMC3935836.
96. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Apr;16(4):295-303. doi: 10.1111/obr.12267. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25752886.
97. Chiavarini M, De Socio B, Giacchetta I, Fabiani R. Overweight and Obesity in Adult Birth by Cesarean Section: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Public Health Manag Pract*. 2023 Mar-Apr 01;29(2):128-141. doi: 10.1097/PHH.0000000000001687. PMID: 36715592.
98. Terashita S, Yoshida T, Matsumura K, Hatakeyama T, Inadera H; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Cesarean section and childhood obesity at age 3 years derived from the Japan Environment and Children's Study. *Sci Rep*. 2023 Apr 21;13(1):6535. doi: 10.1038/s41598-023-33653-7. PMID: 37085536; PMCID: PMC10121560.
99. Lopes AF, Machado TC, Nascimento VG, Bertoli CJ, Leone C. Cesarean Delivery and Risk of Excess Weight Among Brazilian Preschool Children. *Matern Child Health J*. 2022 Jun;26(6):1305-1311. doi: 10.1007/s10995-021-03295-0. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982336.
100. Papadopoulou SK, Mentzelou M, Pavlidou E, Vasios GK, Spanoudaki M, Antasouras G, Sampani A, Psara E, Voulgaridou G, Tsourouflis G, Mantzorou M, Giaginis C. Cesarean Section Delivery Is Associated with Childhood Overweight and Obesity, Low Childbirth Weight and Postnatal Complications: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 27;59(4):664. doi: 10.3390/medicina59040664. PMID: 37109623; PMCID: PMC10146198.
101. Mínguez-Alarcón L, Rifas-Shiman SL, Mitchell C, Sordillo J, Aris IM, Hivert MF, Oken E, Chavarro JE. Cesarean delivery and metabolic health and inflammation biomarkers during mid-childhood and early adolescence. *Pediatr Res*. 2022 Feb;91(3):672-680. doi: 10.1038/s41390-021-01503-9. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824455; PMCID: PMC8492770.
102. Pei Z, Heinrich J, Fuertes E, Flexeder C, Hoffmann B, Lehmann I, Schaaf B, von Berg A, Koletzko S; Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood plus Air Pollution and Genetics (LISApplus) Study Group. Cesarean delivery and risk of childhood obesity. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):1068-1073.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.044. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24508442.
103. McBurney MI, Cho CE. Understanding the role of the human gut microbiome in overweight and obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Oct;1540(1):61-88. doi: 10.1111/nyas.15215. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39283061.
104. Tadese DA, Mwangi J, Luo L, Zhang H, Huang X, Michira BB, Zhou S, Kamau PM, Lu Q, Lai R. The microbiome's influence on obesity: mechanisms and therapeutic potential. *Sci China Life Sci*. 2025 Mar;68(3):657-672. doi: 10.1007/s11427-024-2759-3. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39617855.
105. Singh A, Hardin BI, Keyes D. Epidemiologic and Etiologic Considerations of Obesity. 2025 Jan 22. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 36251852.
106. Laimighofer M, Lickert R, Fuerst R, Theis FJ, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler AG, Krumsiek J. Common patterns of gene regulation associated with Cesarean section and the development of islet autoimmunity – indications of immune cell activation. *Sci Rep*. 2019 Apr 18;9(1):6250. doi: 10.1038/s41598-019-42750-5. PMID: 31000755; PMCID: PMC6472354.
107. Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, Wallner M, Ziegler AG. Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes*. 2011 Dec;60(12):3300-6. doi: 10.2337/db11-0729. PMID: 22110093; PMCID: PMC3219940.
108. Adebekun J, Nadig A, Saarah P, Asgari S, Kachuri L, Alagpulinsa DA. Genetic relations between type 1 diabetes, coronary artery disease and leukocyte counts. *Diabetologia*. 2024 Nov;67(11):2518-2529. doi: 10.1007/s00125-024-06247-9. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39141130.
109. Sobhy Elnaidany S, Abdo Esmail A, Sobhy Zahran E, Fathi M, Kamal Zewain S. A pilot study of interferon-induced helicase and glutamate decarboxylase gene polymorphism with au-



- toimmune thyroid disease. *J Immunoassay Immunochem.* 2025 Jan 2;46(1):106-121. doi: 10.1080/15321819.2024.2435856. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39636204.
110. Jiang LL, Gao YY, He WB, Gan T, Shan HQ, Han XM. Cesarean section and risk of childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020 Oct;16(5):471-479. doi: 10.1007/s12519-020-00338-4. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32048234.
111. Lin PY, Chen YL, Hsiao RC, Chen HL, Yen CF. Risks of attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and intellectual disability in children delivered by caesarean section: A population-based cohort study. *Asian J Psychiatr.* 2023 Feb;80:103334. doi: 10.1016/j.ajp.2022.103334. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36436450.
112. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Aug 2;2(8):e1910236. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10236. PMID: 31461150; PMCID: PMC6716295.
113. Morais LH, Golubeva AV, Moloney GM, Moya-Pérez A, Ventura-Silva AP, Arbolea S, Bastiaanssen TFS, O'Sullivan O, Rea K, Borre Y, Scott KA, Patterson E, Cherry P, Stilling R, Hoban AE, El Aidy S, Sequeira AM, Beers S, Moloney RD, Renes IB, Wang S, Knol J, Ross RP, O'Toole PW, Cotter PD, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Enduring Behavioral Effects Induced by Birth by Caesarean Section in the Mouse. *Curr Biol.* 2020 Oct 5;30(19):3761-3774.e6. doi: 10.1016/j.cub.2020.07.044. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32822606.
114. Blake JA, Gardner M, Najman J, Scott JG. The association of birth by caesarean section and cognitive outcomes in offspring: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2021 Apr;56(4):533-545. doi: 10.1007/s00127-020-02008-2. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33388795.
115. Liu KY, Teitler JO, Rajananda S, Chegwin V, Bearman PS, Hegyi T, Reichman NE. Elective Deliveries and the Risk of Autism. *Am J Prev Med.* 2022 Jul;63(1):68-76. doi: 10.1016/j.amepre.2022.01.024. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35367106; PMCID: PMC9232972.
116. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Gissler M, Sourander A. Lower Apgar scores and Caesarean sections are related to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2018 Oct;107(10):1750-1758. doi: 10.1111/apa.14349. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29604108.
117. Chen YL, Hsiao RC, Chou WJ, Yen CF. Delivering high birth weight babies by emergency caesarean section may increase the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2023 Jun;112(6):1233-1235. doi: 10.1111/apa.16711. Epub 2023 Feb 26. PMID: 36794993.
118. Chen M, Lin Y, Yu C, Fu R, Shentu H, Yao J, Huang J, He Y, Yu M. Effect of cesarean section on the risk of autism spectrum disorders/attention deficit hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Feb;309(2):439-455. doi: 10.1007/s00404-023-07059-9. Epub 2023 May 23. PMID: 37219611.
119. Xu LL, Zhang X, Zhou GL, Jiang CM, Jiang HY, Zhou YY. Meta-analysis found that studies may have overestimated Caesarean section risks for attention-deficit hyperactivity disorder by ignoring confounding factors. *Acta Paediatr.* 2020 Feb;109(2):258-265. doi: 10.1111/apa.14994. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31472095.

Отримано 25.04.2025 р.



УДК 616.2-002.1-036-092:576.32/.36

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).37-52](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).37-52)

МЕХАНІЗМИ ІНІЦІАЦІЇ КСЕНОФАГІЇ ТА АУТОФАГІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Абатуров О. Є., Токарєва Н. М.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Резюме. *Вступ.* Розвиток ГРІ супроводжується ініціацією ксенофагії та аутофагії. Причинно-значущі мікроорганізми, що викликають ГРІ, можуть активувати ксенофагію як за рахунок безпосереднього пригнічення PI3K/AKT/mTORC1-сигнального шляху, так і за рахунок збудження рецепторів, що беруть участь у рекогніції PAMP інфекційних агентів.

Метою дослідження стало висвітлення сучасних уявлень про молекулярні механізми ініціації ксенофагії при гострих респіраторних інфекційних захворюваннях.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 84 наукових робіт, які були розміщені у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase Scopus, Web of Science и Elsevier та відібрані з 241 літературного джерела за ключовими словами: ініціація аутофагії, ксенофагії, гострі респіраторні інфекційні захворювання.

Результати досліджень. Активація ксенофагії знижує рівень бактеріальне навантаження та реплікації геному вірусів в інфікованих клітинах, викликає продукцію антимікробних пептидів; збудження PRR індукуює механізми не тільки ксенофагії, аутофагії, але і запальної відповіді. Ініціація ксенофагії пов'язана з ініціацією аутофагії, яка може призвести до деградації прозапальних молекул і, як наслідок, до пригнічення запальної реакції.

Висновки. Можна припустити, що диференційоване застосування лікарських засобів, які модулюють активність ініціації ксенофагії та аутофагії, стане новим напрямом лікування ГРІ, який запобігатиме виникненню несприятливого перебігу захворювання та сприятиме одужанню хворих.

Ключові слова: ініціація аутофагії, ксенофагії, гострі респіраторні інфекційні захворювання.

Mechanisms of xenophagy and autophagy initiation in acute respiratory infectious diseases

Abaturov O.E., Tokarieva N.M.

Abstract. *Introduction.* The development of acute respiratory infections (ARI) is accompanied by the initiation of xenophagy and autophagy. Pathogenic microorganisms that cause ARI can activate xenophagy both through direct suppression of the PI3K/AKT/mTORC1 signaling pathway and through the activation of receptors involved in the recognition of PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) from infectious agents.

The aim of this work was to highlight current ideas about the molecular mechanisms of xenophagy initiation in Acute Respiratory Infectious diseases.

Materials and methods. An analysis of 84 scientific papers was conducted, which were placed in the databases Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase Scopus, Web of Science and Elsevier and selected from 241 literary sources

Results. Activation of xenophagy reduces bacterial load and viral genome replication in infected cells and induces the production of antimicrobial peptides. PRR (pattern recognition receptors) activation triggers mechanisms not only of xenophagy and autophagy but also of the inflammatory response. The initiation of xenophagy is linked to the initiation of autophagy, which may lead to the degradation of proinflammatory molecules, consequently suppressing the inflammatory response.

Conclusions. Therefore, it can be hypothesized that the targeted drugs using had initiated xenophagy and autophagy. These processes will become a new approach for treating ARI, preventing adverse disease progression and promoting patient recovery.

Key words: initiation of autophagy, xenophagy, Acute Respiratory Infectious diseases.

Вступ

Виникнення та розвиток гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) залежить від потенційних можливостей різних механізмів захисту

макроорганізму, у тому числі і від ступеня активності аутофагії. Термін «аутофагія» у 1963 році вперше запровадив бельгійський цитолог і біохімік Крістіан Рене де Дюв (Christian René



de Duve), який разом із бельгійсько-американським біохіміком Альбертом Клодом (Albert Claude) та американським фахівцем із клітинної біології Джорджем Емілем Паладе (George Emil Palade), був нагороджений Нобелівською премією з фізіології та медицини у 1974 році [1–3]. Молекулярні механізми аутофагії, пов'язані з генами *AuTophaGy* (*Atg*), у дріжджах були відкриті японським молекулярним біологом Йосінорі Осумі (Yoshinori Ohsumi), який у 2016 році також був відзначений Нобелівською премією з фізіології та медицини [4–6].

Аутофагія є еволюційно консервативним механізмом деградації внутрішньоклітинних пошкоджених протеїнів, молекулярних агрегатів і пошкоджених чи надлишкових органел. Аутофагія може призвести до програмованої клітинної загибелі типу II (type II programmed cell death – PCII). На сьогодні ідентифіковано три основні форми аутофагії, які забезпечують розпізнавання та перенесення внутрішньоклітинного вантажу до лізосомального компартменту клітини для подальшої ферментативної деградації: макроаутофагія (macroautophagy), мікроаутофагія (microautophagy) та аутофагія, опосередкована шаперонами (chaperone-mediated autophagy – CMA) [7–10]. Макроаутофагія являє собою основну форму аутофагії, при якій внутрішньоклітинні пошкоджені або надлишкові убіквітіновані органели або протеїни секвеструються внутрішньоклітинною чашоподібною двомембранною пре-аутофагосомальною структурою (pre-autophagosomal structure – PAS), яка також відома під назвою «фагофор». Фагофор, зрештою, утворює аутофагосому, яка зливається з лізосоною, чий ферменти ефективно деградують ксенобіотичний вантаж аутофагосоми. При мікроаутофагії літичні органели, включаючи ендосоми або лізосоми, захоплюють безпосередньо частину цитоплазми, яка містить вантаж, що підлягає деградації. Механізми CMA мають селективність дії, елімінуючи білки, що несуть мотив, подібний до KFERQ (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln), який розпізнається шаперонами HSPA8/HSC70 [11–14].

Також розрізняють селективну та неселективну аутофагію. Макроаутофагія поділяється на два типи: неселективну та селективну аутофагію, залежно від типів аутофагічного вантажу. При неселективній формі аутофагії секвеструється та деградується якась частина цитоплазми клітини, сприяючи забезпеченню живлення клітин. Механізми селективної аутофагії здійснюють дегра-

дацію певних внутрішньоклітинних мішеней. Селективна аутофагія, метою якої є ендоплазматичний ретикулум, дістала назву ER-фагія, лізосоми – лізофагія, мітохондрії – мітофагія, ядро клітини – нуклеофагія, пероксисоми – пексофагія, рибосоми – рибофагія, агреговані білки – агрефагія, ліпіди – ліпофагія, певні протеїни, наприклад, феритин – феритинофагія, внутрішньоклітинні інфекційні агенти та їх деривати – ксенофагія [15–17,19]. Деградація вірусів за допомогою ксенофагічних механізмів отримала назву вірофагія [20] за аналогією ксенофагію бактерій можна визначити як бактеріофагію, а грибів – як фунгофагію.

Встановлено, що активація механізмів ксенофагії дозволяє клітинам макроорганізму ефективно елімінувати внутрішньоклітинні інфекційні агенти. Активність ксенофагії зумовлює зниження ступеня бактеріального та вірусного навантаження та прямопропорційно пов'язана з рівнем виживання експериментальних тварин при летальних формах інфекційних захворювань. Однак у процесі еволюції патогенні мікроорганізми набули молекулярних систем, які протистоять або забезпечують ухилення від ксенофагічних механізмів. Співвідношення активності консервативних механізмів ксенофагії макроорганізму та систем мікроорганізмів, що перешкоджають їхній ксенофагічній деградації, багато в чому визначає як ймовірність розвитку інфекції, характер перебігу, так і результат інфекційного процесу [6,21].

Незважаючи на існуючі докази, що свідчать про значний вплив ксенофагії на саногенез, перебіг і результат гострих респіраторних інфекційних інфекцій, уявлення про її молекулярні механізми недостатньо представлені у вітчизняній науковій літературі.

Мета дослідження

Метою дослідження стало висвітлення сучасних уявлень про молекулярні механізми ініціації ксенофагії при гострих респіраторних інфекційних захворюваннях.

Матеріали та методи

Проведено аналіз 84 наукових робіт, які були розміщені у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase Scopus, Web of Science і Elsevier та відібрані з 241 літературного джерела за ключовими словами: ініціація аутофагії, ксенофагії, гострі респіраторні інфекційні захворювання.



Результати досліджень

1. Загальні уявлення про ксенофагію

Ксенофагія є унікальною селективною формою аутофагії, в результаті якої відбувається деградація інфекційних агентів, розташованих інтрацелюлярно. Встановлено, що кілька видів клітин, включаючи епітеліальні клітини та макрофаги, використовують цей механізм для захисту організму від внутрішньоклітинно розташованих патогенів [22].

Вперше феномен ксенофагії був продемонстрований професором мікробіологом Університету штату Огайо США Yasuko Rikihisa у 1984 році, який встановив, що зараження грамнегативними бактеріями *Rickettsia* викликає формування аутофагосом у поліморфноядерних лейкоцитах [23]. На сьогодні ідентифіковано понад 40 білків, активація генів яких асоційована із процесом аутофагії (табл. 1) [24].

Таблиця 1

Коротка характеристика протеїнів сімейства ATG [25,26]

| Протеїни Atg дріжджів | Протеїни ATG ссавців | Функції | |
|-----------------------|----------------------|---|---|
| | | Аутофагічні | Неаутофагічні |
| Atg1 | ULK1, 2 | Кіназний комплекс ініціації аутофагії. Входить до складу комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200 і фосфорилує Beclin1; взаємодіє з ATG13; бере участь у ініціації аутофагії, націлювання на мембрану, визначення викривлення мембрани та прив'язування ліпідних везикул | Впливає на транскрипцію, ендоцитоз і передачу синаптичних везикул; регулює ліпідний обмін, обмін глюкози та інший обмін речовин; підтримує гомеостаз ER; регулює; пригнічує ріст клітин; регулює розвиток, старіння та загибель клітин |
| Atg2 | ATG2A, ATG2B | Утворення аутофагосоми. Є частиною комплексу ATG9/ATG12-WIP1, який є важливим для рекрутування ATG9 для розширення аутофагосоми | |
| Atg3 | ATG3 | Індукція аутофагії. E2-подібний фермент у ліпідзації MAP1LC3/LC3; автокаталізується, утворюючи комплекс ATG12-ATG3 для підтримки мітохондріального гомеостазу | Регулює діяльність мітохондрій і вміст ліпідів; впливає на загибель клітин і біогенез хоріона |
| Atg4 | ATG4A, 4B, 4C, 4D | Цистеїнова протеаза для обробки протеїнів ATG8 шляхом видалення його останньої амінокислоти; і декон'югувати ATG8-фосфатидилетаноламін (phosphatidylethanolamine – PE); бере участь в активації та деліпідзації MAP1LC3/LC3 | Регулює епідермальний гомеостаз і загибель клітин |
| Atg5 | ATG5 | Утворення аутофагосоми. Є частиною комплексу ATG12-ATG5, що бере участь у формуванні/подовженні аутофагосом, діючи як E3-подібний фермент у ліпідзації MAP1LC3/LC3; взаємодіє з Atg16 і відіграє вирішальну роль в аутофагії. | Впливає на посттрансляційну модифікацію білків і метилювання ДНК; регулює імунні сигнальні шляхи та фагоцитоз; стримує проліферацію пухлинних клітин; сприяє каспазозалежній загибелі клітин |
| Atg6 | BECLIN-1 | Є субодиницею комплексу VPS34-PI3K; набирає Atg14 або Vps38; взаємодіє з Vcl-2; зв'язування ліпідів і деформація мембрани | Сприяє відновленню дволанцюгових розривів ДНК і підвищує стабільність геному; модулює транскриптомний зсув, внутрішньоклітинний транспорт везикул, проростання пилку та ендоцитоз; впливає на трансдукцію сигналу фактора росту та сигналізацію IFN типу I; регулює біогенез хоріона; впливає на клітинний цикл і загибель клітин |



Продовження табл. 1

| | | | |
|-------|--|---|--|
| Atg7 | ATG7 | E1-подібний фермент, що взаємодіє з ферментом E2 Atg10 або Atg3, що бере участь у кон'югації MAP1LC3/LC3і ATG12; і утворює тіоефірний зв'язок з Atg8 | Підтримувати правильну збірку нуклеосом; підвищує стабільність CTNNB1/ β -катеніну та регулює транскрипцію генів; модулює активність EMT, шлях sm μ r, шлях c-JUN/P μ TEN і шлях NF- κ B; регулює зупинку і розвиток клітинного циклу |
| Atg8 | MAP1LC3A/LC3A, MAP1LC3B/LC3B И MAP1LC3C/LC3C, GABARAP, GABARAPL1 И GABARAPL2 | Убіквітиноподібний білок: утворення Atg8-PE | Впливає на передачу нейронних сигналів та передачу імунних сигналів; бере участь у неавтофагічному фагоцитозі та COPII-залежному виході з ендоплазматичного ретикулу (ER); впливає на розвиток |
| Atg9 | ATG9A(APG9L1), TTG9B(APG9L2) | Утворення аутофагосоми. Транс-мембранний білок; взаємодіє з комплексом ATG2-WIP1; човники між PAS і периферичними органелами для доставки ліпідів/факторів під час розширення фагофора; і само-взаємодія | Регулює сигнальний шлях MAPK/JNK і ріст нейритів; регулює некритичую програмовану смерть і формування актинового цитоскелету; пригнічує вроджену імунну відповідь, спричинену дцДНК |
| Atg10 | ATG10 | Індукція аутофагії. E2-подібний фермент, котрий бере участь у кон'югації ATG12 з ATG5 | Може діяти як фактор транскрипції |
| Atg11 | | Молекула-адаптер: включення API у везикулу Cvt дріжджів | |
| Atg12 | ATG12 | Убіквітиноподібний білок комплексу ATG12-ATG5-ATG16L1, також ATG12 є позитивним медіатором мітохондріального апоптозу | Регулює мітохондріальний біогенез і клітинне дихання; регулює енергетичний обмін і загибель клітин |
| Atg13 | ATG13 | Є частиною комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200, який бере участь в ініціації аутофагії; спрямований на сигнальний шлях mTOR; взаємодіяти з Atg1 і мітками Atg1 і Atg17-Atg31-Atg29; рекрутує комплекс Vps34 через Atg14; зв'язується з MAP1LC3/LC3; і взаємодіє з Atg101. | |
| Atg14 | ATG14, ATG14L, BARKOR | Є субодиницею комплексу VPS34-PI3K; взаємодіє з Beclin1 для складання аутофагічного специфічного комплексу; націлювання на мембрану та визначення кривини мембрани; сприяє злиттю мембран | |
| Atg15 | | Ліпазоподібний білок: деградація аутофагічного тіла в дріжджах | |
| Atg16 | ATG16L1, ATG16L2 | Утворення аутофагосоми. Зв'язується з комплексом ATG5-ATG12, діючи як частина ферментного комплексу E3 | Регулює транскрипцію генів; сприяє відновленню плазматичних мембран і підтримує гомеостаз холестерину; бере участь у сперматогенезі та утворенні джгутиків |



Продовження табл. 1

| | | | |
|-------|-----------|--|----------------------------------|
| Atg17 | FIP200 | Є частиною комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200, який бере участь в ініціації аутофагії; взаємодіє з ATG13 і ATG9 | |
| Atg18 | WIPI-1, 2 | Білок, що зв'язується з PtdIns(3)P. Він є частиною комплексу ATG2-WIPI, який рекрутує ATG9 до аутофагосоми | Сприяє транскрипції MITF-M і TYR |
| Atg19 | | Рецептор API у шляху Cvt (дріжджі) | |
| Atg20 | | Білок, що зв'язує PtdIns(3)P, у шляху Cvt (дріжджі) | |
| Atg21 | WIPI-1, 2 | Білок, що зв'язує PtdIns(3)P, у шляху Cvt (дріжджі) | |
| Atg22 | | Мембранний білок вакуолей дріжджів | |
| Atg23 | | Утворення везикул Cvt у дріжджах | |
| Atg24 | | Шлях Cvt і деградація пероксисом (дріжджі) | |
| Atg25 | | Розпад пероксисом у дріжджах | |
| Atg26 | | Розпад пероксисом у дріжджах | |
| Atg27 | | Білок, що зв'язує PtdIns(3)P, у шляху Cvt (дріжджі) | |
| Atg28 | | Розпад пероксисом у дріжджах | |
| Atg29 | | Субодиниця кіназного комплексу Atg1 (індукція аутофагії?) | |
| Atg30 | | Деградація пероксисом (пексофагія) | |
| Atg31 | | Комплекс Atg17-Atg29-Atg31 в аутофагії, спричиненій голодуванням | |
| Atg32 | BCL2L13 | Деградація мітохондрій (мітофагія) | |
| Atg33 | | Деградація мітохондрій (мітофагія) | |
| Atg34 | | Транспорт альфа-маннозидази | |
| Atg35 | | Деградація пероксисом (пексофагія) | |
| Atg36 | | Деградація пероксисом (пексофагія) | |
| Atg37 | ACBD5 | Ацил-КоА-зв'язуючий білок для формування ізоляційної мембрани | |
| Atg38 | | Взаємодіє з ATG14 і Vsp34. Відіграє роль лінкера між Vps15-Vsp14 і Vsp30/Atg6-Atg14. | |
| Atg39 | | Селективна аутофагія ядерної мембрани. | |
| Atg40 | | Селективна аутофагія ендоплазматичного ретикулу. | |
| Atg41 | | Взаємодіє з Atg9 і бере участь у формуванні PAS. | |
| | ATG101 | Взаємодіє з Atg13 і утворює комплекс ULK-ATG13-ATG101-FIP200 | |



У процес аутофагії залучені п'ять функціональних кластерів ATG: 1) серин-треонінової unc51-подібної аутофагічної кінрази, що активує 1, 2 (unc51-like autophagy activating kinase – ULK1/2); 2) комплекс фосфатиділінозитол 3-кінази III класу (class III phosphatidylinositol 3-kinase – PI3KC3); 3) система транспортування ATG9 (ATG9A та ATG2A); та 4) убіквітин-подібні білки двох систем кон'югації (ATG12, ATG5, ATG16 та ATG8, ATG7, ATG3). Комплекс ULK1/2 бере участь в ініціації аутофагії, комплекс PI3KC3 – у мембранній нуклеації; тример трансмембранного білка ATG9 – у формуванні та елонгації фагофора; системи кон'югації – в елонгації фагофору та формуванні аутофагосом [24,27,28].

Основним завданням ксенофагії є деградація внутрішньоклітинних збудників інфекційних захворювань та їх продуктів життєдіяльності. Крім елімінації інфекційних внутрішньоклітинних патогенів, ксенофагія асоційована з аутофагією, яка сприяє зниженню активності прозапальних сигнальних шляхів,

що призводить до запобігання виникненню надзвичайної запальної реакції та обмеженню пошкодження таргетних тканин [29].

Однак деякі респіраторні віруси, такі як ринновірус, вірус і бета-коронавірус (β -coronavirus – β -CoV), що викликає важкий гострий респіраторний коронавірусний синдром 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2) використовують механізми аутофагії посилення активності своєї реплікації [30,31].

2. Стадії ксенофагії

Процес елімінації внутрішньоклітинно розташованих інфекційних агентів та їх продуктів життєдіяльності реалізується у вигляді послідовних стадій раннього та завершального етапів ксенофагії. До раннього етапу як аутофагії, так і ксенофагії відносяться такі стадії, як ініціація ксенофагії активуючими сигналами; елонгація фагофору; а до завершального етапу – формування та дозрівання аутофагосом, а також деградація ксенобіологічних молекул [24,32]. Стадії раннього етапу ксенофагії представлені на рисунку 1.

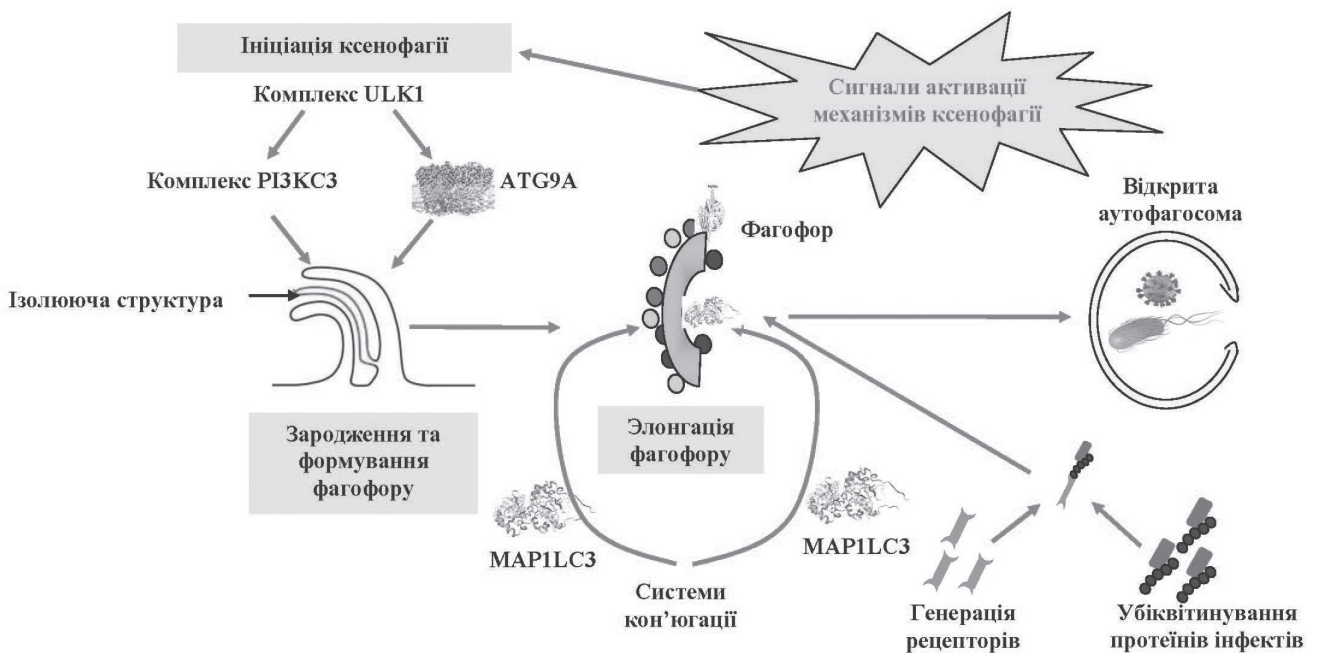


Рис. 1. Стадії раннього етапу ксенофагії.

2.1. Ініціація ксенофагії

2.1.1. Механізми ініціації ксенофагії

2.1.1.1. Активація комплексу ULK1/2

В ініціації ксенофагії як селективної форми макроаутофагії бере участь комплекс

ULK1/2, який складається з кінрази ULK1/2, протеїну ATG13, що є мішенню mTORC1, ATG13-зв'язуючого протеїну ATG101 та каркасного білка сімейства FAK – FIP200 (рис. 2) [33,34,35].

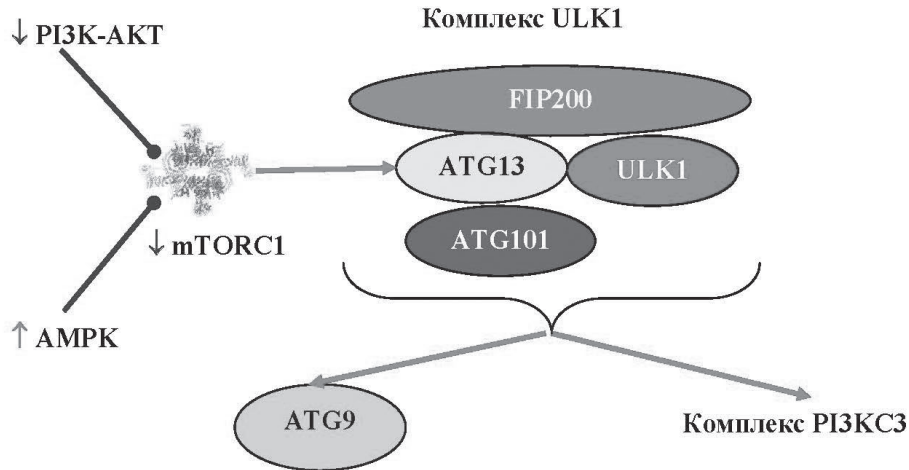


Рис. 2. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи ініціації ксенофагії.

Примітка: AMPK – АМФ-активована протеїнкіназа (AMP activated protein kinase); mTORC1 – комплекс 1 мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin complex 1); FIP200 – білок 200 кДа, що взаємодіє з сімейством кіназ фокальної адгезії (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa).

Внутрішньоклітинні молекулярні події, що призводять до зниження активності серин-треонінової кінрази mTORC1, закономірно призводять до активації комплексу ULK1 та його транслокації до мембран рециркулюючих ендосом, які формуються при злитті везикул, таких як, везикули, відшнуровані від мережі транс-Гольджі (trans-Golgi network – TGN); везикули, що походять із цитолеми або проміжного компартменту апарату Гольджі (endoplasmic reticulum golgi intermediate compartment – ERGIC) або гібридної пре-аутофагосомальної структури (hybrid pre-autophagosomal structure – HyPAS). Відомо, що підвищення рівня активності кінрази mTORC1 пов'язане з пригніченням аутофагії та посиленням синтезу нуклеотидів білків і ліпідів, а інактивація mTORC1, опосередкована дефіцитом амінокислот або активацією АМФ-активованої протеїнкінази (AMP activated protein kinase – AMPK), обумовленої дефіцитом глюкози, викликає рекрутування комплексів ULK1 і PI3KC3 на мембрану ендосом та ініціацію аутофагії. В умовах, що відрізняються високим рівнем поживних речовин, спостерігається активація mTORC1, яка гіперфосфорилює протеїн ATG13 та блокує взаємодію ATG13 із ULK1 та FIP200. Також встановлено, що фактори росту активують, а збудження рецептора інсуліну інгібує кінразу mTORC1 [36,37].

Після активації комплекс ULK1 фосфорилює власний протеїн 1 мембрани вакуолі (vacuole membrane protein 1 – VMP1) та протеї-

ни BECN1 і ATG14L, що індукуює каталітичну субодиницю VPS34 комплексу PI3KC3 та призводить до суттєвого збільшення генерації фосфатидилінозитол-3-фосфат (phosphatidylinositol 3-phosphate – PtdIns(3)P) [38].

Також активований комплекс ULK1 на мембранних сайтах ініціації аутофагії сприяє рекрутингу єдиного трансмембранного протеїну сімейства ATG – ATG9. У ссавців ідентифіковано два гомологи протеїну ATG9 – ATG9A і ATG9B, причому ATG9A експресується убіквітарно, а ATG9B – у тканинах плаценти та гіпофізу [39,40]. Протеїн ATG9 є фосфоліпідною скрамблазою, яка здійснює перерозподіл молекул фосфоліпідів у мембранах везикул і фагофору. У везикулярних мембранах протеїн ATG9 існує у вигляді тримера. Везикули, що містять ATG9, спочатку формуються в ER, з якого вони переміщуються в апарат Гольджі, де відбувається їхнє дозрівання. Зрілі везикули, що містять ATG9, походять із TGN. Надалі рециркулюючі зрілі везикули, що містять ATG9, транспортуються в цитоплазматичний компартмент, розташований у безпосередній близькості від ER. Вважають, що везикули, що містять ATG9, є джерелом мембранного матеріалу, який використовується для формування ізолюючої мембранної структури та елонгації фагофорів під час раннього етапу аутофагії [36,41].

2.1.1.2. Мембранна нуклеація

Везикули, що містять комплекс ULK1, та везикули, що містять комплекс ліпідкінази



PI3KC3, транспортуються до сайтів ініціації аутофагії, які локалізуються на мембрані ER, де комплекс ULK1 активує комплекс PI3KC3. Ідентифіковано, що основними молекулярними компонентами комплексу PI3KC3 є протеїни, такі як ATG14, ATG15, фактор BECN1 (BECNIN 1) та протеїни вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting – VPS). Активованій комплекс PI3KC3 на мембрані

ER фосфорилує молекулу фосфатидилінозитула (phosphatidylinositol – PI), зумовлюючи генерацію PtdIns(3)P. Накопичення молекул PtdIns(3)P на сайті ініціації аутофагії мембрани ER викликає: 1) формування омегасом на мембрані ER та 2) рекрутинг протеїнів, що беруть участь у складанні та елонгації чашоподібного двомембранного фагофору (рис. 3) [25,38,42].

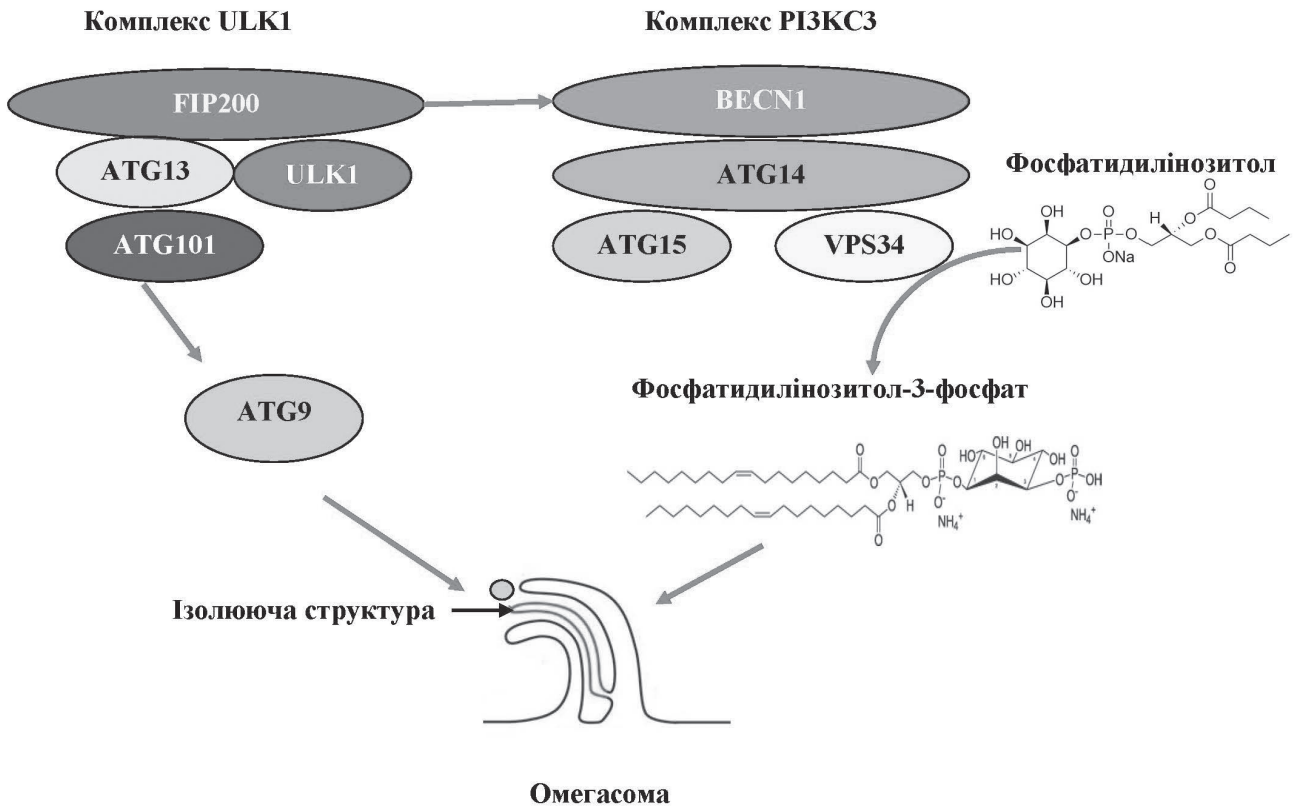


Рис. 3. Мембранна нуклеація.

У ссавців комплекс PI3KC3 представлений двома варіантами: типом I (PI3KC3-CI) та типом II (PI3KC3-CII), які відрізняються варіантами протеїнів VPS, присутніх у цих комплексах. Комплекс PI3KC3-CI містить протеїн 34 вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting 34 – VPS34), а комплекс PI3KC3-CII – протеїн VPS38. Комплекс PI3KC3-CI є основним компонентом мембранної нуклеації, а комплекс PI3KC3-CII асоційований із дозріванням аутофагосом. Комплекс PI3KC3-C1 складається з п'яти субодиниць: ATG14, BECN1, NRBF2, VPS15, VPS34. Протеїни ATG14, BECN1 і VPS34 пов'язують комплекс PI3KC3-C1 з мембранами, а протеїнкіназа VPS15 функціонує як регуляторна субодиниця ферменту VPS34. Згенеровані на сайті ініціації аутофагії молекули PtdIns(3)P діють як сигнальні елементи, які викликають форму-

вання омегасом і рекрутують протеїни, такі як білок 2, що містить повтори домену WD, котрий взаємодіє з фосфоінозитидом (WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2 – WIPI2B; ортолог ATG18) та білок 1, що містить домен цинкового пальця FYVE/білок 1, що містить подвійний домен FYVE (zinc finger FYVE-type containing 1/double FYVE containing protein 1 – ZFYVE1/DFCP1), котрий володіє АТ-Фазною активністю. Протеїн WIPI2 рекрутує комплекс ATG12-ATG5-ATG16L, який здійснює кон'югацію протеїнів ATG8 із молекулою PI мембрани фагофора [43,44,45,45,47].

2.1.1.3. Зародження фагофору

Фагофори формуються з цитоплазматичної мембрани та/або мембран клітинних органел, таких як ER, TGN, рециркулюючі ендосоми, мітохондрії. Під час ксенофагії ER та

апарат Гольджі відіграють ключову роль у біогенезі аутофагосом [48].

Локальне збагачення PtdIns(3)P мембрани ЕР призводить до формування мембранного субдомену, який отримав назву омегасома (omegasome). Омегасома є циліндричним випинанням мембрани ЕР, форма якої схожа на прописну грецьку букву омега з графемою Ω. Встановлено, що акумульований PtdIns(3)P у мембрані ЕР приваблює протеїн ZFYVE1/DFCP1 і з центру ZFYVE1/DFCP1-позитивної кільцевої структури виникає LC3-позитивна ізолююча мембрана, яка щільно затиснута з двох сторін складками мембрани ЕР. Спочатку ізолююча мембрана фізично з'єднана з мембраною ЕР вузькою мембранною трубкою, у міру дозрівання ізолююча мембрана від'єднується від мембрани ЕР і стає самостійною чашоподібною структурою. Одна омегасома може брати участь у формуванні кількох фагофорів. Однак висна-

ження пулу протеїну ZFYVE1/DFCP1 не перешкоджає прогресу аутофагії [36,42,49,50,51].

Формування омегасом відбувається через 3 хвилини, а перші аутофагосоми з'являються через 10 хвилин після індукції аутофагії [32]. Зрілі аутофагічні вакуолі ідентифікуються вже через 2 години після зараження бактеріями *Streptococcus pneumoniae* [52].

При формуванні фагофорів як затравки використовуються MAP1LC3/LC3- і PI3KC3-, ATG16L1-, ULK1-містячі везикули, а також везикули, які містять ATG9, котрі формуються з мембран TGN. У рекрутингу деяких везикул на ЕР беруть участь трансмембранні інтегральні білки: VAMP-асоційований білок А (VAMP), VAMP-асоційований білок В (VAMP associated protein B-VAPB) і сінтаксин 17 – STX17). Протеїни, асоційовані з везикулами, безпосередньо взаємодіють із протеїнами ULK1, FIP200 та WIPI2 везикул (рис. 4) [53,54].

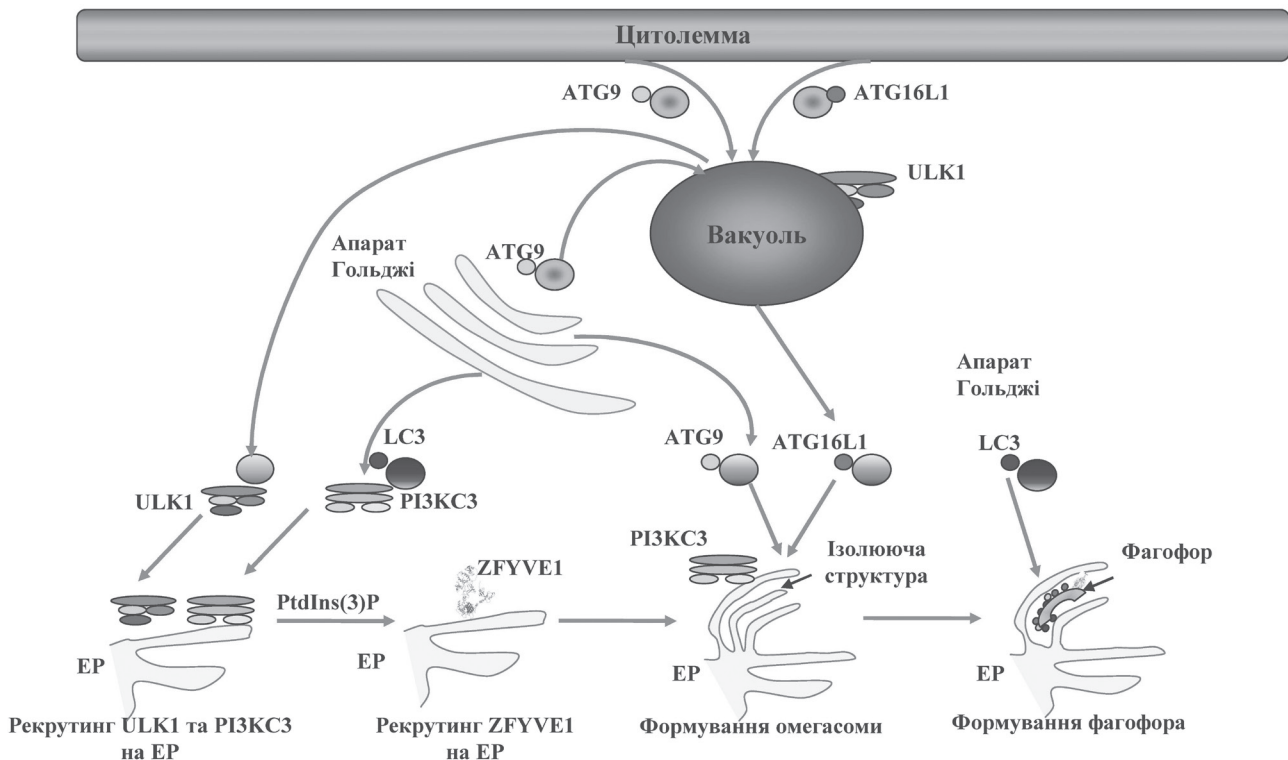


Рис. 4. Формування фагофора.

Везикули, що містять ATG9, мобілізуються в ізолюючу мембрану омегасоми та мембрану фагофора за допомогою протеїнового комплексу транспортування білкових частинок III (transport protein particle III – TRAPP3). Показано, що в ділянці ізолюючої мембрани збираються три везикули, що містять ATG9, причому кожна з них містить близько 27 молекул ATG9. Кількість молекул ATG9 на місці ініціації аутофагії спричиняє продуктивність

генерації аутофагосом. Молекули ATG9 після фосфорилування комплексом ініціації аутофагії ULK1 рекрутують протеїни MAP1LC3A/LC3A та WIPI1/2 на мембрану фагофора [55,56,57].

Вважають, що везикули, які містять ATG9, після активації аутофагії переміщуються від TGN в ЕР до місця утворення фагофора і слугують «наслідком» для зародження початкової мембрани ізолюючої структури [41].



2.2. Вплив інфекційних агентів на ініціацію ксенофагії

2.2.1. Вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність комплексу ULK1/2

Бактеріальні та вірусні патогени, що викликають гострі респіраторні інфекції, мають прямий та опосередкований вплив на механізми аутофагії та ксенофагії. Прямий вплив на ксенофагію патогени надають, переважно, модулюючи активність внутрішньоклітинного РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху, а опосередкований вплив, здійснюють збуджуючи образ-розпізнавальні рецептори (pattern recognition receptors – PRR) клітин респіраторного тракту та імунної системи [58].

2.2.1.1. Безпосередній вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху

Більшість бактеріальних і вірусних респіраторних патогенів мають здатність модулювати активність внутрішньоклітинного РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху, що істотно впливає на ефективність ксенофагії та аутофагії клітин макроорганізмів. Так, пороутворюючий токсин бактерій *Streptococcus pneumoniae* пневмолізін (pneumolysin – PLY) індукуює ауто- та ксенофагічну відповідь у нефагоцитарних клітинах макроорганізму. Продемонстровано, що PLY бактерії *Streptococcus pneumoniae* впливають на механізми аутофагії, безпосередньо інгібуючи РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнальний шлях [59,60]. Вірус грипу А (influenza A virus – IAV) також може індукувати механізми аутофагії [61]. Зокрема, вірусний матричний білок 2 (matrix protein 2 – M2) та нуклеопротеїн (nucleoprotein – NP) IAV посилюють аутофагію, інгібуючи АКТ/мTORC1-сигнальний шлях, що забезпечуючи сприятливі умови для реплікації вірусів [62]. У той же час у резидентних макрофагах легень під час грипозної інфекції спостерігається прологована активація мTORC1. Терапія інгібітором мTORC – рапаміцином – викликає регрес запального процесу у тканині легень, який характеризувався зниженням представництва макрофагів, Т-клітин та В-клітин в інфільтраті. Вважають, що активація мTORC1 підтримує активність запалення навіть після елімінації вірусного патогену [63]. Неструктурований протеїн NS1 вірусу IAV зв'язується з регуляторною р85β субодиницею РІЗК, що призводить до фосфорилювання фактора BECN1 і, як наслідок, до активації ксенофагії [64].

Віруси, такі як SARS-CoV-2 та респіраторно-синцитіальний вірус (respiratory syncytial virus – RSV), інфікуючи клітини макроорганізму, модулюють активність мTORC1-асоційованого сигнального шляху [65].

Показано, що спайковий білок псевдовіріонів SARS-CoV-2 інгібує активність мTORC1-асоційованого сигнального шляху в епітеліальних клітинах бронхів людини, підвищуючи внутрішньоклітинні рівні активних кисневмісних метаболітів (АКМ) і знижуючи рівень активності гліколізу, тим самим сприяє ініціації аутофагії і ксенофагії [20,66]. Розвиток ГПІ, викликаного RSV, також супроводжується придушенням експресії в епітеліальних клітинах генів, що кодують протеїни мTORC1-асоційованого сигнального шляху (АКТ1, mTOR та TSC1). Sarjana Shuchi та співавт. [67] вважають, що пригнічення мTORC1 сприяє ухиленню RSV від механізмів елімінації імунної системи. Активація аутофагії призводить до елімінації прозапальних факторів транскрипції та цитокінів. Цікавим є той факт, що у хворих, які отримують терапію інгібітором мTORC1, відзначається суттєво більш високий рівень генерації як вірусних білків, так і нових віріонів під час RSV-інфекції. Інгібування кінзи мTORC1 рапаміцином посилює аутофагію, але при цьому призводить до підвищення рівня реплікації геному RSV в епітеліальних клітинах 245 (human epithelial 245 – HEp-245) людини [65]. У той же час продемонстровано, що у дітей, інфікованих RSV, спостерігається більш висока експресія гена мTORC1 у змивах із носа порівняно з дітьми, інфікованими метаневмовірусом і риновірусом, а RSV індукуює фосфорилювання серинового залишку (Ser²⁴⁴⁸) протеїну мTORC1 у CD8⁺Т-клітинах. Вірус-опосередковане підвищення активності мTORC1 викликає пригнічення експресії фактора транскрипції FoxP3, що супроводжується придушенням диференціювання наївних Т-клітин у регулюючі Трег-клітини, сприяючи активності запального процесу [15].

2.2.1.2. Опосередкований вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність аутофагії та ксенофагії

Активація ксенофагії високо асоційована з патоген-асоційованим збудженням PRR, таких як toll-подібні рецептори (toll-like receptor-TLR), NOD-подібні рецептори (NOD-like receptors – NLRs), скавенджер рецептори, рецептори пептидогліканів (peptidoglycan receptors – PGRP), які беруть участь у реког-

ніції патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular pattern – PAMP) мікроорганізмів [58,68].

2.2.1.1.1. TLR-опосередкована модуляція активності аутофагії

Ключовими представниками PRR вродженої імунної системи є рецептори сімейства TLR, які розпізнають екстрацелюлярно та ендосомально розташовані PAMP бактеріальних і вірусних інфекційних агентів. Продемонстровано, що активація TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 і TLR7 індукує утворення аутофагосом, а TLR-опосередкована аутофагія супроводжується посиленням продукції антимікробних пептидів. Порушення TLR фагоцитарних клітин посилює активність фагоцитозу, пов'язаного з MAP1LC3/LC3 (LC3-associated phagocytosis – LAP), за рахунок збудження селезінкової тирозинкінази (spleen tyrosine kinase – Syk), протеїнкінази C (protein kinase C – PKC) і білка Rubicon. Механізм LAP бере участь у елімінації різних патогенів, включаючи бактерії, віруси та гриби [69,70].

Активація неканонічного типу аутофагії LAP стабілізує НАДФН-оксидазу 2 (NADPH oxidase 2 – NOX2), що призводить до стійкої генерації АКМ та підвищення рівня внутрішньовакуолярного рН. Підвищення рівня рН, зі свого боку, індукує на мембрані везикули складання АТФази, яка пов'язує ATG16L1 для рекрутингу основного комплексу кон'югації MAP1LC3/LC3 із мембраною фагофору – ATG5-ATG12-ATG16L1. Також підвищення концентрації АКМ призводить до ліпідизації протеїну MAP1LC3/LC3 та його кон'югації з одномембранною фагосомою, що зумовлює формування везикули, декорованою легкого ланцюга 3 протеїну MAP1LC3/LC3, який називається LAPосомою. Злиття LAPосоми з лізосомами формує фаголізосому, яка ефективно деградує поглинені патогени та продукти їхньої життєдіяльності. На відміну від канонічної аутофагії, яка орієнтована на деградацію внутрішньоклітинних ксенобіотиків, механізм LAP елімінує позаклітинні утворення. Також комплекс V-АТФаза-ATG16L1 активується в нефагоцитарних клітинах і зумовлює кон'югацію MAP1LC3/LC3 із везикулами, що містять патогени, які були захоплені у позаклітинному просторі [71,72,73,74,75].

2.2.1.1.2. NLR-опосередкована модуляція активності аутофагії

Рецептори сімейства NLR (NOD1 і NOD2) після активації бактеріальними пептидогліканами (peptidoglycan – PGN), які є PAMP грам-

позитивних бактерій, індукують ксенофагію. Зокрема, показано, що мураміддипептид (muramyl dipeptide – MDP), яка є дериватом PGN, взаємодіючи з NOD2, індукує аутофагію в людських епітеліальних і дендритних клітинах [76,77]. Однак патогенні бактерії можуть індукувати біогенез олігомерів рецептор взаємодіючої серин/треонінової кінази 2 (receptor interacting serine/threonine kinase 2 – RIPK2), які формують RIPосоми, чия дія посилює NF-κB-залежну запальну реакцію. Активація SQSTM1-залежних механізмів селективної макроаутофагії руйнує RIPосоми, рестрикуючи запальну відповідь [78,79].

Деякі фактори вірулентності інфекційних агентів розпізнаються галектином-8, який являє собою цитозпоазматичний β-галактозид-зв'язуючий лектин, що призводить до інактивації mTORC1 і, отже, формування фагофорів [80].

2.2.2. Вплив бактеріальних та вірусних патогенів на мембранну нуклеацію

Розвиток гострих респіраторних інфекцій, спричинених деякими патогенними бактеріями або вірусами, регулюють активність аутофагії та ксенофагії, надаючи прямий чи опосередкований вплив на комплекс РІЗК3.

Продемонстровано, що такий фактор вірулентності *Streptococcus pneumoniae*, як холінзв'язуючий протеїн C (choline-binding proteins – CbpC), експонований на поверхні пневмококових бактерій, зв'язується виключно з ATG14 і посилює генерацію PtdIns(3)P, індукуючи зародження фагофора [81].

Згідно з результатами досліджень, після інфікування клітин практично будь-яким вірусом активується киназа РІЗК3. Вірус-індукована РІЗК3 сприяє не тільки формуванню фагофору, а також і вірусних везикул з подвійною мембраною (double membrane vesicles – DMV). Ця реплікаційна органела, пов'язана з мембраною ER, забезпечує ефективну реплікацію РНК вірусів [4]. Зниження активності комплексу РІЗК3 значно знижує активність аутофагії та реплікації вірусного геному [82].

У процесі внутрішньоклітинної життєдіяльності SARS-CoV-2 використовують чинники макроорганізму, які беруть участь у формуванні аутофагосом, і насамперед комплекс РІЗК3. Висока експресія вірусних протеїнів NSP3 та NSP4, які беруть участь у формуванні вірусних DMV, через конкуренцію за PtdIns(3)P може призвести до придушення формування фагофору [82,83].



Водночас коронавірус, що викликає близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome – MERS), сприяє деградації BECN1, попереджаючи мембранну нуклеацію [84].

Висновки

Своєчасна та достатня за силою ініціація ксерфагії зумовлює ефективність ранньої елімінації патогенних респіраторних бактерій та вірусів з інфікованих клітин людей. У більшості випадків розвиток ГРІ супроводжується ініціацією ксенофагії та аутофагії. Причинно-значущі мікроорганізми, що викликають ГРІ, можуть активувати ксенофагію як за рахунок безпосереднього пригнічення РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху, так і за рахунок збудження рецепторів, що беруть участь у рекогніції РАРМ інфекційних агентів. Активація ксенофагії знижує рівень бактеріальне наван-

таження та реплікації геному вірусів в інфікованих клітинах. Також збудження TLR епітеліоцитів викликає продукцію антимікробних пептидів, а макрофагів – індукцію канонічної ксенофагії, а й фагоцитозу, пов'язаного з MAP1LC3/LC3. Однак збудження PRR індукує механізми не тільки ксенофагії, аутофагії, але і запальної відповіді. Необхідно відзначити, що ініціація ксенофагії пов'язана з ініціацією аутофагії, яка може призвести до деградації прозапальних молекул і, як наслідок, до пригнічення запальної реакції. Можна припустити, що диференційоване застосування лікарських засобів, які модулюють активність ініціації ксенофагії та аутофагії, стане новим напрямом лікування ГРІ, який запобігатиме виникненню несприятливого перебігу захворювання та сприятиме одужанню хворих.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Tricot JP. Nobel prize winner Christian de Duve. From insulin to lysosomes. *Hormones (Athens)*. 2006 Apr-Jun;5(2):151-5. doi: 10.14310/horm.2002.11179. PMID: 16807228.
2. Harnett MM, Pineda MA, Latré de Laté Pet. et al. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home. *Biomed J*. 2017 Feb;40(1):9-22. doi: 10.1016/j.bj.2016.12.004. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28411887; PMCID: PMC6138802.
3. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1974/summary/>
4. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A. et al. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep 11;295(37):12910-12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661197; PMCID: PMC7489918.
5. Kharaziha P, Panaretakis T. Dynamics of Atg5-Atg12-Atg16L1 Aggregation and Deaggregation. *Methods Enzymol*. 2017;587:247-255. doi: 10.1016/bs.mie.2016.09.059. Epub 2016 Dec 3. PMID: 28253959.
6. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK. et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021 Oct 1;40(19):e108863. doi: 10.15252/embj.2021108863. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34459017; PMCID: PMC8488577.
7. Abdrakhmanov A, Gogvadze V, Zhivotovsky B. To Eat or to Die: Deciphering Selective Forms of Autophagy. *Trends Biochem Sci*. 2020 Apr;45(4):347-364. doi: 10.1016/j.tibs.2019.11.006. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044127.
8. Brest P, Benzaquen J, Klionsky DJ. et al. Open questions for harnessing autophagy-modulating drugs in the SARS-CoV-2 war: hope or hype? *Autophagy*. 2020 Dec;16(12):2267-2270. doi: 10.1080/15548627.2020.1779531. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32521191; PMCID: PMC7751564.
9. Wang L, Klionsky DJ, Shen HM. The emerging mechanisms and functions of microautophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023 Mar;24(3):186-203. doi: 10.1038/s41580-022-00529-z. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097284.
10. Zhang L, Cui T, Wang X. The Interplay Between Autophagy and Regulated Necrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2023 Mar;38(7-9):550-580. doi: 10.1089/ars.2022.0110. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36053716; PMCID: PMC10025850.
11. Kuchitsu Y, Taguchi T. Lysosomal microautophagy: an emerging dimension in mammalian autophagy. *Trends Cell Biol*. 2024 Jul;34(7):606-616. doi: 10.1016/j.tcb.2023.11.005. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38104013.
12. Murley A, Dillin A. Macroautophagy in quiescent and senescent cells: a pathway to longevity? *Trends Cell Biol*. 2023 Jun;33(6):495-504. doi: 10.1016/j.tcb.2022.10.004. Epub 2022 Nov 20. PMID: 36414491.



13. 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.
14. Yao R, Shen J. Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms, biological functions, and diseases. *MedComm (2020).* 2023 Aug 30;4(5):e347. doi: 10.1002/mco2.347. PMID: 37655052; PMCID: PMC10466100.
15. de Souza AP, de Freitas DN, Antunes Fernandes KE. et al. Respiratory syncytial virus induces phosphorylation of mTOR at ser2448 in CD8 T cells from nasal washes of infected infants. *Clin Exp Immunol.* 2016 Feb;183(2):248-57. doi: 10.1111/cei.12720. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26437614; PMCID: PMC4711155.
16. Ma W, Lu Y, Jin X. et al. Targeting selective autophagy and beyond: From underlying mechanisms to potential therapies. *J Adv Res.* 2024 Nov;65:297-327. doi: 10.1016/j.jare.2024.05.009. Epub 2024 May 14. PMID: 38750694; PMCID: PMC11518956.
17. Rose KM, Spada SJ, Broeckel R. et al. From Capsids to Complexes: Expanding the Role of TRIM5 α in the Restriction of Divergent RNA Viruses and Elements. *Viruses.* 2021 Mar 10;13(3):446. doi: 10.3390/v13030446. PMID: 33801908; PMCID: PMC7998678.
18. Vainshtein A, Grumati P. Selective Autophagy by Close Encounters of the Ubiquitin Kind. *Cells.* 2020 Oct 24;9(11):2349. doi: 10.3390/cells9112349. PMID: 33114389; PMCID: PMC7693032.
19. Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T. et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Mar;24(3):167-185. doi: 10.1038/s41580-022-00542-2. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36302887.
20. Sargazi S, Sheervalilou R, Rokni M. et al. The role of autophagy in controlling SARS-CoV-2 infection: An overview on virophagy-mediated molecular drug targets. *Cell Biol Int.* 2021 Aug;45(8):1599-1612. doi: 10.1002/cbin.11609. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33818861; PMCID: PMC8251464.
21. Miller K, McGrath ME, Hu Z, Ariannejad S, Weston S, Frieman M, Jackson WT. Coronavirus interactions with the cellular autophagy machinery. *Autophagy.* 2020 Dec;16(12):2131-2139. doi: 10.1080/15548627.2020.1817280. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32964796; PMCID: PMC7755319.
22. Siqueira MDS, Ribeiro RM, Travassos LH. Autophagy and Its Interaction With Intracellular Bacterial Pathogens. *Front Immunol.* 2018 May 23;9:935. doi: 10.3389/fimmu.2018.00935. PMID: 29875765; PMCID: PMC5974045.
23. Rikihisa Y. Glycogen autophagosomes in polymorphonuclear leukocytes induced by rickettsiae. *Anat Rec.* 1984 Mar;208(3):319-27. doi: 10.1002/ar.1092080302. PMID: 6721227.
24. Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet.* 2023 Jun;24(6):382-400. doi: 10.1038/s41576-022-00562-w. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635405; PMCID: PMC9838376.
25. Li W, Zhang L. Regulation of ATG and Autophagy Initiation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1206:41-65. doi: 10.1007/978-981-15-0602-4_2. PMID: 31776979;.
26. Matoba K, Noda NN. Structural catalog of core Atg proteins opens new era of autophagy research. *J Biochem.* 2021 Jul 3;169(5):517-525. doi: 10.1093/jb/mvab017. PMID: 33576807.
27. Kawabata T, Yoshimori T. Autophagosome biogenesis and human health. *Cell Discov.* 2020 Jun 2;6(1):33. doi: 10.1038/s41421-020-0166-y. PMID: 32528724; PMCID: PMC7264243;.
28. Riaz M, Sultana R, Ahmad J. et al. Autophagy related genes mediated mitophagy in yeast, mammals and higher plants. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2024 Jan 31;70(1):1-11. doi: 10.14715/cmb/2024.70.1.1. PMID: 38372120;.
29. Pang Y, Wu L, Tang C. et al. Autophagy-Inflammation Interplay During Infection: Balancing Pathogen Clearance and Host Inflammation. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 22;13:832750. doi: 10.3389/fphar.2022.832750. PMID: 35273506; PMCID: PMC8902503.
30. Choi Y, Bowman JW, Jung JU. Autophagy during viral infection – a double-edged sword. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Jun;16(6):341-354. doi: 10.1038/s41579-018-0003-6. PMID: 29556036; PMCID: PMC6907743.
31. Miao G, Zhao H, Li Y. et al. ORF3a of the COVID-19 virus SARS-CoV-2 blocks HOPS complex-mediated assembly of the SNARE complex required for autolysosome formation. *Dev Cell.* 2021 Feb 22;56(4):427-442.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2020.12.010. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33422265; PMCID: PMC7832235.
32. Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Aug;21(8):439-458. doi: 10.1038/s41580-020-0241-0. Epub 2020 May 5. PMID: 32372019.



33. Grasso D, Renna FJ, Vaccaro MI. Initial Steps in Mammalian Autophagosome Biogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2018 Oct 23;6:146. doi: 10.3389/fcell.2018.00146. PMID: 30406104; PMCID: PMC6206277.
34. Jia M, Yue X, Sun W. et al. ULK1-mediated metabolic reprogramming regulates Vps34 lipid kinase activity by its lactylation. *Sci Adv.* 2023 Jun 2;9(22):eadg4993. doi: 10.1126/sciadv.adg4993. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37267363; PMCID: PMC10413652.
35. Kim BW, Jin Y, Kim J. et al. The C-terminal region of ATG101 bridges ULK1 and PtdIns3K complex in autophagy initiation. *Autophagy.* 2018;14(12):2104-2116. doi: 10.1080/15548627.2018.1504716. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30081750; PMCID: PMC6984762.
36. Nähse V, Stenmark H, Schink KO. Omegasomes control formation, expansion, and closure of autophagosomes. *Bioessays.* 2024 Jun;46(6):e2400038. doi: 10.1002/bies.202400038. Epub 2024 May 9. PMID: 38724256.
37. Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem.* 2017 Dec 12;61(6):585-596. doi: 10.1042/EBC20170021. PMID: 29233870; PMCID: PMC5869855.
38. Hurley JH, Young LN. Mechanisms of Autophagy Initiation. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:225-244. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044820. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28301741; PMCID: PMC5604869.
39. Chiduzza GN, Garza-Garcia A, Almacellas E. et al. ATG9B is a tissue-specific homotrimeric lipid scramblase that can compensate for ATG9A. *Autophagy.* 2024 Mar;20(3):557-576. doi: 10.1080/15548627.2023.2275905. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37938170; PMCID: PMC10936676.
40. Choi J, Jang H, Xuan Z. et al. Emerging roles of ATG9/ATG9A in autophagy: implications for cell and neurobiology. *Autophagy.* 2024 Nov;20(11):2373-2387. doi: 10.1080/15548627.2024.2384349. Epub 2024 Aug 4. PMID: 39099167; PMCID: PMC11572220.
41. Holzer E, Martens S, Tulli S. The Role of ATG9 Vesicles in Autophagosome Biogenesis. *J Mol Biol.* 2024 Aug 1;436(15):168489. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168489. Epub 2024 Feb 10. Erratum in: *J Mol Biol.* 2024 Dec 1;436(23):168849. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168849. PMID: 38342428.
42. Wei Z, Hu X, Wu Y. et al. Molecular Mechanisms Underlying Initiation and Activation of Autophagy. *Biomolecules.* 2024 Nov 27;14(12):1517. doi: 10.3390/biom14121517. PMID: 39766224.
43. Gong X, Wang Y, Tang Y. et al. ATG16L1 adopts a dual-binding site mode to interact with WIPI2b in autophagy. *Sci Adv.* 2023 Mar;9(9):eadf0824. doi: 10.1126/sciadv.adf0824. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36857448; PMCID: PMC9977175.
44. Nähse V, Raiborg C, Tan KW. et al. ATPase activity of DFCP1 controls selective autophagy. *Nat Commun.* 2023 Jul 8;14(1):4051. doi: 10.1038/s41467-023-39641-9. PMID: 37422481; PMCID: PMC10329651.
45. Park JS, Lee DH, Lee YS. et al. Dual roles of ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) in cytoprotection against lipotoxicity. *Autophagy.* 2020 Jan;16(1):86-105. doi: 10.1080/15548627.2019.1598751. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30907226; PMCID: PMC6984596.
46. Ripszky Totan A, Greabu M, Stanescu-Spinu II. et al. The Yin and Yang dualistic features of autophagy in thermal burn wound healing. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2022 Jan-Dec;36:3946320221125090. doi: 10.1177/03946320221125090. PMID: 36121435; PMCID: PMC9490459.
47. Zhen Y, Stenmark H. Autophagosome Biogenesis. *Cells.* 2023 Feb 20;12(4):668. doi: 10.3390/cells12040668. PMID: 36831335; PMCID: PMC9954227.
48. Ktistakis NT. ER platforms mediating autophagosome generation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020 Jan;1865(1):158433. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.03.005. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890442.
49. Nähse V, Schink KO, Stenmark H. ATPase-regulated autophagosome biogenesis. *Autophagy.* 2024 Jan;20(1):218-219. doi: 10.1080/15548627.2023.2255967. Epub 2023 Dec 27. PMID: 37722386; PMCID: PMC10761139.
50. Norell PN, Campisi D, Mohan J. et al. Biogenesis of omegasomes and autophagosomes in mammalian autophagy. *Biochem Soc Trans.* 2024 Oct 30;52(5):2145-2155. doi: 10.1042/BST20240015. PMID: 39392358; PMCID: PMC11555699.
51. Wang H, Li X, Zhang Q. et al. Autophagy in Disease Onset and Progression. *Aging Dis.* 2024 Aug 1;15(4):1646-1671. doi: 10.14336/AD.2023.0815. PMID: 37962467; PMCID: PMC11272186.
52. Shizukuishi S, Ogawa M, Ryo A. et al. The multi-step mechanism and biological role of noncanonical autophagy targeting *Streptococcus pneumoniae* during the early stages of infection. *Autophagy.* 2020 Jun;16(6):1152-1153. doi: 10.1080/15548627.2020.1743937. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32183577; PMCID: PMC7469546.



53. Ghanbarpour A, Valverde DP, Melia TJ. et al. A model for a partnership of lipid transfer proteins and scramblases in membrane expansion and organelle biogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 20;118(16):e2101562118. doi: 10.1073/pnas.2101562118. PMID: 33850023; PMCID: PMC8072408.
54. Zhao YG, Liu N, Miao G. et al. The ER Contact Proteins VAPA/B Interact with Multiple Autophagy Proteins to Modulate Autophagosome Biogenesis. *Curr Biol*. 2018 Apr 23;28(8):1234-1245.e4. doi: 10.1016/j.cub.2018.03.002. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628370.
55. Chumpen Ramirez S, Gómez-Sánchez R, Verlhac P. et al. --Atg9 interactions via its transmembrane domains are required for phagophore expansion during autophagy. *Autophagy*. 2023 May;19(5):1459-1478. doi: 10.1080/15548627.2022.2136340. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36354155; PMCID: PMC10241002.
56. Mishra SK, Gao YG, Deng Y. et al. CPTP: A sphingolipid transfer protein that regulates autophagy and inflammasome activation. *Autophagy*. 2018;14(5):862-879. doi: 10.1080/15548627.2017.1393129. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29164996; PMCID: PMC6070007.
57. van Vliet AR, Chiduzza GN, Maslen SL. et al. ATG9A and ATG2A form a heteromeric complex essential for autophagosome formation. *Mol Cell*. 2022 Nov 17;82(22):4324-4339.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2022.10.017. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36347259.
58. Wang Z, Li C. Xenophagy in innate immunity: A battle between host and pathogen. *Dev Comp Immunol*. 2020 Aug;109:103693. doi: 10.1016/j.dci.2020.103693. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32243873.
59. Li P, Shi J, He Q. et al. Streptococcus pneumoniae induces autophagy through the inhibition of the PI3K-I/Akt/mTOR pathway and ROS hypergeneration in A549 cells. *PLoS One*. 2015 Mar 24;10(3):e0122753. doi: 10.1371/journal.pone.0122753. PMID: 25803050; PMCID: PMC4372526.
60. Sun X, Wang D, Ding L. et al. Activation of Autophagy Through the NLRP3/mTOR Pathway: A Potential Mechanism for Alleviation of Pneumonia by QingFei Yin. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 17;12:763160. doi: 10.3389/fphar.2021.763160. PMID: 35111047; PMCID: PMC8802069.
61. Wang X, Zheng T, Lin L. et al. Influenza A Virus Induces Autophagy by Its Hemagglutinin Binding to Cell Surface Heat Shock Protein 90AA1. *Front Microbiol*. 2020 Oct 7;11:566348. doi: 10.3389/fmicb.2020.566348. PMID: 33117314; PMCID: PMC7575715.
62. Wang R, Zhu Y, Zhao J. et al. Autophagy Promotes Replication of Influenza A Virus In Vitro. *J Virol*. 2019 Feb 5;93(4):e01984-18. doi: 10.1128/JVI.01984-18. PMID: 30541828; PMCID: PMC6363991.
63. Huckestein BR, Zeng K, Westcott R. et al. Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Activation in Macrophages Contributes to Persistent Lung Inflammation following Respiratory Tract Viral Infection. *Am J Pathol*. 2024 Mar;194(3):384-401. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.11.017. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38159723; PMCID: PMC10913760.
64. Mehrbod P, Ande SR, Alizadeh J. et al. The roles of apoptosis, autophagy and unfolded protein response in arbovirus, influenza virus, and HIV infections. *Virulence*. 2019 Dec;10(1):376-413. doi: 10.1080/21505594.2019.1605803. PMID: 30966844; PMCID: PMC6527025.
65. Huynh H, Levitz R, Huang R. et al. mTOR kinase is a therapeutic target for respiratory syncytial virus and coronaviruses. *Sci Rep*. 2021 Dec 24;11(1):24442. doi: 10.1038/s41598-021-03814-7. PMID: 34952911; PMCID: PMC8709853.
66. Li F, Li J, Wang PH. et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Dec 1;1867(12):166260. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166260. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461258; PMCID: PMC8390448.
67. Shuchi S, Ratho RK, Mohi GK. et al. Modulation of autophagy and mTOR signaling pathway genes in respiratory epithelium by respiratory syncytial virus (RSV) in children suffering from acute lower respiratory tract infections. *J Med Virol*. 2023 Mar;95(3):e28666. doi: 10.1002/jmv.28666. PMID: 36912368.
68. Liu B, Yan Y, Wang X. et al. Locally generated C3 regulates the clearance of *Toxoplasma gondii* by IFN- γ -primed macrophage through regulation of xenophagy. *Front Microbiol*. 2022 Aug 4;13:944006. doi: 10.3389/fmicb.2022.944006. PMID: 35992649; PMCID: PMC9386420.
69. Chen X, Su Q, Gong R. et al. LC3-associated phagocytosis and human diseases: Insights from mechanisms to therapeutic potential. *FASEB J*. 2024 Oct 31;38(20):e70130. doi: 10.1096/fj.202402126R. PMID: 39446073.
70. Yuan J, Zhang Q, Chen S. et al. LC3-Associated Phagocytosis in Bacterial Infection. *Pathogens*. 2022 Jul 30;11(8):863. doi: 10.3390/pathogens11080863. PMID: 36014984; PMCID: PMC9415076.



71. Bhatnagar A, Chopra U, Raja S. et al. TLR-mediated aggresome-like induced structures comprise antimicrobial peptides and attenuate intracellular bacterial survival. *Mol Biol Cell*. 2024 Mar 1;35(3):ar34. doi: 10.1091/mbc.E23-09-0347. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38170582; PMCID: PMC10916861.
72. Magné J, Green DR. LC3-associated endocytosis and the functions of Rubicon and ATG16L1. *Sci Adv*. 2022 Oct 28;8(43):eabo5600. doi: 10.1126/sciadv.abo5600. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288306; PMCID: PMC9604520.
73. Peña-Martinez C, Rickman AD, Heckmann BL. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis. *Sci Adv*. 2022 Oct 28;8(43):eabn1702. doi: 10.1126/sciadv.abn1702. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288309; PMCID: PMC9604515;
74. Shao Y, Wang Z, Chen K. et al. Xenophagy of invasive bacteria is differentially activated and modulated via a TLR-TRAF6-Beclin1 axis in echinoderms. *J Biol Chem*. 2022 Mar;298(3):101667. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101667. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35120925; PMCID: PMC8902612.;
75. Wang Y, Ramos M, Jefferson M. et al. Control of infection by LC3-associated phagocytosis, CASM, and detection of raised vacuolar pH by the V-ATPase-ATG16L1 axis. *Sci Adv*. 2022 Oct 28;8(43):eabn3298. doi: 10.1126/sciadv.abn3298. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288298; PMCID: PMC9604538.
76. Jin X, You L, Qiao J. et al. Autophagy in colitis-associated colon cancer: exploring its potential role in reducing initiation and preventing IBD-Related CAC development. *Autophagy*. 2024 Feb;20(2):242-258. doi: 10.1080/15548627.2023.2259214. Epub 2024 Jan 25. PMID: 37723664; PMCID: PMC10813649.
77. You Y, Xiao Y, Lu Y. et al. Postbiotic muramyl dipeptide alleviates colitis via activating autophagy in intestinal epithelial cells. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 23;13:1052644. doi: 10.3389/fphar.2022.1052644. PMID: 36506547; PMCID: PMC9727138.
78. Mehto S, Kundu S, Chauhan S. et al. RlPosomes are targets of IRGM-SQSTM1-dependent autophagy. *Autophagy*. 2023 Mar;19(3):1045-1047. doi: 10.1080/15548627.2023.2166724. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36628446; PMCID: PMC9980646.
79. Zhang B, Chen H, Ouyang J. et al. SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1 β and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect. *Autophagy*. 2020 Jul;16(7):1262-1278. doi: 10.1080/15548627.2019.1664705. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31500508; PMCID: PMC7469634.
80. Li M, Tripathi-Giesgen I, Schulman BA. et al. In situ snapshots along a mammalian selective autophagy pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Mar 21;120(12):e2221712120. doi: 10.1073/pnas.2221712120. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36917659; PMCID: PMC10041112.
81. Ogawa M, Shizukuishi S, Akeda Y. et al. Molecular mechanism of *Streptococcus pneumoniae*-targeting xenophagy recognition and evasion: Reinterpretation of pneumococci as intracellular bacteria. *Microbiol Immunol*. 2023 May;67(5):224-227. doi: 10.1111/1348-0421.13060. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36872456.
82. Twu WI, Lee JY, Kim H. et al. Contribution of autophagy machinery factors to HCV and SARS-CoV-2 replication organelle formation. *Cell Rep*. 2021 Nov 23;37(8):110049. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110049. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34788596; PMCID: PMC8577994.
83. Ricciardi S, Guarino AM, Giaquinto L. et al. The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. *Nature*. 2022 Jun;606(7915):761-768. doi: 10.1038/s41586-022-04835-6. Epub 2022 May 12. PMID: 35551511; PMCID: PMC7612910.
84. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D. et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat Commun*. 2019 Dec 18;10(1):5770. doi: 10.1038/s41467-019-13659-4. PMID: 31852899; PMCID: PMC6920372.

Отримано 28.04.2025 р.



УДК 616.314.9-089:616.314.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).53-56](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).53-56)

РАННЯ ВТРАТА МОЛОЧНИХ ЗУБІВ ТА ЇХ НАСЛІДКИ НА ФОРМУВАННЯ ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

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

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

Резюме. *Вступ.* Не втрачає актуальності вивчення проблеми ранньої втрати тимчасових зубів та її впливу на подальше формування зубощелепної системи. Дослідження цього питання включає визначення причин ранньої втрати тимчасових зубів і можливих порушень, які вона викликає.

Мета дослідження: проаналізувати дані щодо поширеності ранньої втрати тимчасових зубів, виявити її причини та вплив на подальше формування зубощелепної системи, а також розвиток можливих ускладнень.

Матеріали та методи. У ході дослідження було проаналізовано вітчизняні та іноземні публікації, що стосуються даної тематики.

Результати досліджень. Огляд літератури показав, що карієс та його ускладнення є однією з найпоширеніших причин ранньої втрати молочних зубів. Це призводить до низки порушень у розвитку зубощелепної системи, таких як дефекти зубного ряду, деформації, патології прикусу та інші. Передчасна втрата молочного зуба викликає відсутність необхідного навантаження на пародонт, що затримує його розвиток. Крім того, рання втрата тимчасового зуба може порушити прорізування постійного зуба, що призводить до його відсутності у зубному ряді або неправильного розташування. Це, зі свого боку, може вплинути на становлення висоти прикусу та розвиток патологічного прикусу, що супроводжується зовнішніми ознаками та порушенням естетики обличчя.

Висновки. Розвиток зубощелепних аномалій може вплинути на порушення мовлення, що здатне перешкоджати нормальній соціальній адаптації дитини.

Ключові слова: рання втрата тимчасових зубів, ранні дефекти зубного ряду, зубощелепні деформації.

Premature primary teeth loss and its consequences on the formation of the denton-jaw system (literature review)

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

Abstract. *Introduction.* The study of the problem of the early loss of temporary teeth and its impact on the further formation of the dental and maxillofacial system is still relevant. The study of this issue includes both the identification of causes and possible violations.

The purpose of the study: to analyze data on the prevalence of early loss of temporary teeth and impact on the further formation of the dental and maxillofacial system and the development of possible complications. Providing recommendations for the prevention of bite pathology and speech disorders.

Materials and methods: domestic and foreign publications related to this topic were analyzed in the course of the research.

Research results: a review of this literature revealed that one of the most common factors causing early loss of deciduous teeth is caries and its complications. At the same time there are certain disturbances at the further development with defects of a dentition, its deformation, pathologies of a bite, etc. Premature loss of a baby tooth causes a lack of the necessary load on the periodontium, which leads to a delay in its development. In addition, the early loss of a temporary tooth can cause a violation of the eruption of a permanent tooth with its absence in the dentition or incorrect location. Due to the early loss of the deciduous tooth, the process of formation of the bite height, the development of pathological occlusion, accompanied by extra oral symptoms and violation of facial aesthetics may be disrupted.

Conclusion. After analyzing the sources, a significant percentage of loss of primary molars was noted, which reaches a maximum at the age of 16-20 years - missing in 15.9% of cases. In the course of the analysis, the main disorders that occur with early loss of temporary teeth were identified. Among the disorders that occur are: tooth



displacement, development of bite pathologies, deformities of the dentition, disorders of permanent teeth's eruption (retention, dystopia), impaired bite height formation. The development of dentoalveolar anomalies can also lead to speech disorders, which can interfere with the child's normal social adaptation. To prevent the appearance of pathologies, prosthetics of prematurely lost milk teeth is recommended.

Key words: early loss of temporary teeth, early defects of the dentition, dental-maxillary deformities, premature loss of primary teeth.

Вступ

Проблема дефектів зубів і зубних рядів у дитячому віці не втратила своєї актуальності. На жаль, пізні звернення до стоматолога часто ускладнює визначення причини передчасної втрати молочних зубів і може призвести до більш серйозних наслідків. Численні дослідження показали, що причинами втрати зубів у дитячому віці є: карієс і його ускладнення (78%), травма (12%), гіпоплазія емалі (6%), остеомієліт та ін. Важливим фактором також є оптимальний вміст фтору в питній воді. При однаковому рівні гігієни ротової порожнини частота передчасної втрати зубів на 10% вища, коли вода містить недостатню кількість фтору [1].

Передчасна втрата молочних зубів порушує фізіологічну структуру зубощелепної системи і призводить до аномалій прикусу. Крім того, естетичне погіршення, пов'язане з втратою зубів і порушеннями прикусу, може призвести до ускладнень соціальної адаптації дітей [2,3,4,5]. Середня поширеність зубощелепних аномалій в українських дітей і підлітків 3–17 років становить 42,5%. Частота втрати зубів значно відрізняється в різних регіонах. Це також можна пояснити різницею вмісту фтору у воді та їжі, особливостями харчування, кількістю сонячних днів тощо.

Корисніше своєчасно виявити аномалії зубів і щелеп, щоб усунути причину і лікувати їх. Труднощі можуть виникнути після завершення росту щелепної кістки, окостеніння швів і формування структур скронево-нижньощелепного суглоба. Дослідження цього питання також є необхідним для розробки ефективніших методів профілактики та надання своєчасної спеціалізованої допомоги пацієнтам, які цього потребують.

Мета дослідження

Проаналізувати наявні дані щодо поширеності ранньої втрати молочних зубів та оцінити вплив на подальший розвиток зубощелепної системи. Надання рекомендацій із профілактики виникнення патології прикусу та мовленнєвих порушень.

Матеріали та методи

У ході дослідження проаналізовано вітчизняні та іноземні публікації, що стосуються даної тематики. Були використані такі види джерел, як: книги, науково-дослідницькі та науково-практичні журнали.

Результати досліджень

Важливість збереження тимчасових зубів все більше підтверджується наукою. Молочні зуби відіграють важливу роль у визначенні висоти прикусу, формуванні зубного ряду і щелепи, своєчасному і правильному прорізуванні зачатків постійних зубів, попередженні вторинної деформації зубного ряду, підтримці нормальної функції жувальних м'язів і скронево-нижньощелепних суглобів [2,4,5,6,7,8,9,10]. Крім передчасної втрати молочних зубів негативні наслідки може мати і значне ураження карієсом. Тому спостерігаються явні дефекти оклюзійної поверхні молочних молярів, що спричиняють зниження висоти, протрузію зворотних зубів, зміну прикусу, нерівномірне навантаження на тканини пародонту. Можливе поглиблення перекриття різців, зміщення зубів у вестибулярний або оральний бік, зміщення нижньої щелепи, що призводить до зміни вигляду обличчя [2,8,9,10].

Якщо дефект виникає внаслідок ранньої втрати тимчасових зубів, змінюється положення язика з частим його положенням у ділянці відсутніх зубів. Це може призвести до поганої звички засовувати язик між зубами. У результаті може порушитися формування кісткової тканини щелепи і розвинути патологічний прикус [11].

Втрата зуба також призводить до зменшення навантаження на його площу, в результаті чого відбувається затримка формування кісткової тканини. Через втрату передніх зубів альвеолярний відросток зазнає не тільки вертикальних змін, але й спричинить сплюснення альвеол і горизонтальні зміни. Наприклад, при передчасній втраті верхніх центральних різців затримується розвиток альвеолярного відростка верхньої щелепи, відбувається змі-



на форми зубної дуги внаслідок укорочення фронтальних уламків зуба. Це призводить до типових змін обличчя: сплюснення верхньої губи, випинання нижньої губи та порушення (затримки або неправильного розташування) прорізування верхніх центральних різців [1,7,9,11].

У дітей спостерігаються більш виражені зміни в положенні зубів-антагоністів, ніж у дорослих. Зуби, у яких немає антагоністів, вдавлюються в місце дефекту. У той же час збільшується утворення кісткової тканини цього зуба. Така активність процесу пояснюється незавершеним розвитком організму [1,4,10,12].

Передчасна втрата тимчасових зубів впливає на час прорізування постійних зубів. При відсутності молочних зубів зачаток постійного зуба може бути покритий досить товстим шаром кісткової тканини, що викликає ретенцію цього зуба або дистопію [4,9,10,12].

Важливо зберегти перші тимчасові моляри і замінити їх постійними молярами. Їх передчасна втрата може призвести до неправильного прорізування перших постійних молярів. При цьому останній переміщається мезіально, що призводить до нестачі місця для інших зубів. Це може вплинути на неправильне прорізування постійних зубів пізніше і розвиток скупчення на фронтальному відділі [1,2,4,5,6,8]. Існує значний відсоток втрати молочних молярів: у віці 10–15 років – 0,8% дітей відсутні, а 62,2% існуючих шостих зубів уражені карієсом [9,10,12].

Крім того, перші тимчасові моляри є основою правильного формування висоти прикусу. Коли вони руйнуються або втрачаються, висота прикусу зменшується, а нижня щелепа не зміщується з дистального положення,

що призводить до глибокого прикусу. Значне руйнування коронки тимчасових молярів або їх відсутність також може призвести до зменшення висоти прикусу [9,10,12,13]. Існує зв'язок між розвитком патології неправильного прикусу у дітей і порушеннями мови. Протезування рекомендується дітям, у яких рано випадають молочні зуби. Зміни в зубах, які відбуваються при ранній втраті тимчасових зубів, негативно позначаються на формуванні правильного мовлення у дитини. Це важливий аспект, оскільки мова є основним засобом спілкування і впливає на соціальну адаптацію дитини [14,15,16].

Беручи до уваги наведені приклади наслідків ранньої втрати молочних зубів, необхідно забезпечити їх своєчасне виявлення, профілактику утворення дефектів зубного ряду і розвитку вторинних деформацій [8].

Висновки

Після аналізу джерел виявлено значний відсоток втрати молочних молярів, який досяг максимуму у віці 16–20 років у респондентів і був відсутній в 15,9% випадків. У ході аналізу були виявлені основні порушення, які виникають при ранній втраті тимчасових зубів. Серед порушень наявні: зміщення зубів, розвиток патології прикусу, деформація зубного ряду, порушення прорізування постійних зубів (ретенція, дистопія), порушення формування висоти прикусу. Розвиток зубощелепних аномалій також може викликати порушення мови, які можуть перешкодити нормальній соціальній адаптації дитини. Для запобігання виникнення патології рекомендується протезування передчасно втрачених молочних зубів.

REFERENCES

1. Flis PS, Tril' SI, Voznyuk VP. Dytyache zubne protezuvannya [Children's dental prosthetics]. Medicine. 2011; 200 p. [in Ukrainian]
2. Karnkivs'kyu AYA, Pynda MYA, Karnkivs'ka HB. Prychyny defektiv zubiv i zubnykh ryadiv u ditey riznoho viku [Causes of defects of teeth and dentition in children of different ages]. Clinical Dentistry. 2011;(1-2):84–88. [in Ukrainian]
3. Potapchuk AM, Rivis OYU, Zombor KV. Poshyrenist' zuboshchelepnykh anomalii sered ditey shkil'noho viku Zakarpat's'koyi oblasti.[Prevalence of dental anomalies among school-age children in the Transcarpathian region]. Problems of Clinical Pediatrics. 2013;(3):58–63. [in Ukrainian]
4. Doroshenko SI, Zvolins'ka AM, Saranchuk OV ta inshi. Poshyrenist' zuboshchelepnykh anomalii ta deformatsiy I defektiv zubnykh ryadiv sered ditey doshkil'noho viku [Prevalence of dental anomalies and deformations and defects of dentitions among preschool children]. Ukrainian Dental Almanac. 2009;(2):40–44. [in Ukrainian]



5. Sokolova II, Herman S-H, Herman SA. Deyaki pytannya poshyrenosti ta struktury defektiv zubnykh ryadiv u naselennya Ukrayiny [Some issues of prevalence and structure of dentition defects in the population of Ukraine]. *Ukrainian Dental Almanac*. 2013;(6):116–119. [in Ukrainian]
6. Hayder FS. Early loss of deciduous teeth and occlusion. *Iraqi Orthod J*. 2005;1(2):36–39.
7. Belyayev EV. Osoblyvosti diahnostryky, likuvannya i reabilitatsiyi vtorynykh deformatsiy zuboshchelepnoyi systemy [Features of diagnosis, treatment and rehabilitation of secondary deformities of the dental system] *The world of medicine and biology*. 2015;53(4-1):151–156. [in Ukrainian]
8. Doroshenko SI, Kul'hins'kyi YEYA, Iyevlyeva YUV, Saranchuk OV, Prokhnyts'ka VO. Rozpovsyudzhennist' zuboshchelepnykh anomalii ta deformatsiy, a takozh defektiv zubiv i zubnykh ryadiv u ditey shkil'noho viku m. Kyieva [Prevalence of dental anomalies, deformations, and dentition defects among school-age children in Kyiv]. *Visnyk Stomatologii*. 2009;(2):76–81. [in Ukrainian]
9. Yanishen IV, Pereshyvaylova IO. Etiolohiya ta patohenez zuboshchelepnykh deformatsii [Etiology and pathogenesis of dental deformities]. Kharkiv: KhNMU; 2018. 28 p. [in Ukrainian]
10. Kuroyedova V D, Dmytrenko MI. Suchasni metody profilaktyky zuboshchelepnykh anomalii i deformatsiy [Modern methods of prevention of dental anomalies and deformities]. *World of Orthodontics*. 2003;(1-4):6–9. [in Ukrainian]
11. Makyeyev VF, Matviychuk OYA, Chuchmay IH, Chuchmay OI. Analiz prychn rozvytku deformatsiy zubnykh ryadiv u pidlitkiv ta doroslykh [Analysis of the causes of dentition deformities in adolescents and adults]. *Actual Problems of Modern Medicine*. 2017;(4-2):286–291. [in Ukrainian]
12. Secchi AG. *Complete Clinical Orthodontic Treatment Mechanic*. 2nd ed. Islandia, NY: Dentsply/GAC; 2012.
13. Baskakova OF. Rannye vyyavlennya i profilaktyka movlennyyevykh porushen' u ditey [Early detection and prevention of speech disorders in children]. *Tavriya Bulletin of Education*. 2015;2(1):70–77. [in Ukrainian]
14. Garcia-Baeza J. Resistance to Sliding of Different Molar Bracket Tubes/Archwire Couples at Different Angulations [master's thesis]. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania; 2011.
15. Nadelman P, Magno MB, Masterson D, et al. Premature loss of primary anterior teeth and its consequences to primary dental arch and speech pattern: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Pediatric Dentistry*. 2020;30(6):687–712.
16. Holovko NV. Profilaktyka zuboshchelepnykh anomalii [Prevention of dental anomalies]. Vinnytsia: New Book; 2015. 271 p. [in Ukrainian]

Отримано 28.04.2025 р.



УДК 616-084:616-056.455-002

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).57-63](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).57-63)

РЕСПІРАТОРНІ АЛЕРГОЗИ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ СЕРЕД ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ В УМОВАХ ГУМАНІТАРНОЇ КРИЗИ

Ростока-Резнікова М. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Абдомінальний синдром у дітей, зокрема біль у животі, за частотою звертання до лікаря посягає друге місце після гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), причому актуальність цієї проблеми є особливо високою серед дітей із алергіями, зокрема респіраторними алергозами (РА). Хронічне системне запалення у дітей із РА може провокувати розлади травного тракту, з іншого боку, функціональний стан органів травлення є важливим фактором розвитку і прогресування алергічного запалення. Категорія внутрішньо переміщених осіб (ВПО), зокрема діти, є особливо вразливою, разом із тим функціональні розлади гепатобіліарної системи (ФРГС) у таких дітей, зокрема за наявності алергії, практично не вивчалися.

Мета дослідження. Вивчити поширеність РА і ФРГС серед дітей шкільного віку в умовах гуманітарної кризи.

Матеріали та методи. Обстежено 126 дітей 6–17 років з/без алергії в анамнезі (з них 84 – внутрішньо переміщені особи, котрі тимчасово проживають у гуртожитках), які зверталися з приводу абдомінального синдрому. Проведено аналіз первинної документації (амбулаторні картки, епізоди в електронній медичній системі) з опитуванням батьків, а також стандартне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження дітей згідно з діючими клінічними протоколами, у тому числі консультації дитячого гастроентеролога і алерголога.

Результати досліджень. Алергічні захворювання (АЗ) спостерігалися у 18 (21%) дітей групи 1 (ВПО) і 11 (26%) – відповідно у групі 2 (місцеві). Частота РА склала 34 (40%) у групі 1 проти 45% у групі 2. Абдомінальні симптоми було виявлено серед 60 (71%) дітей групи 1 і 19 (62%) – у групі 2. Встановлено, що частота ФРГС була практично вдвічі вищою серед дітей із алергіями, ніж без алергії, як у групі 1, так і в групі 2. Так, у групі 1 такі симптоми спостерігалися у 15 (83%) дітей із алергіями проти 28 (42%) дітей без алергій, у групі 2 – серед 8 (73%) і 12 (38%) дітей відповідно. Серед дітей із РА і ФРГС простежувалося погіршення перебігу алергії, що проявлялося підвищенням частоти загострень і госпіталізацій, а також ГРЗ.

Серед дітей із алергіями порівняно з групою без алергії виявлено достовірно вищу частоту призначення антибактеріальної терапії у віці до 1 року (45% і 8% відповідно, $p < 0,05$). Крім того, більшість обстежених відмічали обтяжену спадковість (62%) і вказували на психоемоційний стрес (55%) і/або порушення харчування (52%) як провокуючих факторів загострення. Серед обстежених дітей, які не хворіли на АЗ, частота зазначених факторів була 2–3 рази нижчою і склала 31%, 21% та 24% відповідно.

Виявлено достовірне переважання гіподинамії та порушення дієти у групах із ФРГС, ніж без них, як за наявності, так і відсутності алергії. Так, серед дітей із алергіями частота гіподинамії склала 75% проти 18% відповідно, $p < 0,05$; порушення дієти – 70% проти 13% відповідно, $p < 0,05$. У групах дітей без алергії – відповідно 60% проти 10%, $p < 0,05$; і 65% проти 8%, $p < 0,05$.

Серед дітей із АЗ порівняно з дітьми, котрі не хворіли на алергічні захворювання, виявлено достовірно вищу частоту призначення антибактеріальної терапії у віці до 1 року як у групі функціональних розладів гепатобіліарної системи, так і без них. Крім того, фактор психоемоційного стресу також достовірно переважав у підгрупі з АЗ без ФРГС, порівняно з дітьми, котрі не хворіли на АЗ.

Висновки. 1. Встановлено вдвічі вищу частоту ФРГС у дітей із АЗ порівняно з групами дітей, котрі не хворіли на АЗ, без суттєвої різниці серед ВПО чи місцевих дітей. Так, у групі ВПО виявлено ФРГС серед 15 (83%) дітей з АЗ проти 28 (42%) дітей без АЗ, у групі місцевих – серед 8 (73%) і 12 (38%) дітей відповідно. При цьому серед дітей із ФРГС і РА простежувалося погіршення перебігу алергії, що проявлялося підвищенням частоти загострень, госпіталізацій і ГРЗ.

2. Серед дітей із АЗ порівняно з групами без АЗ виявлено достовірно вищу частоту призначення антибактеріальної терапії у віці до 1 року як за наявності ФРГС (55% і 12% відповідно), так і серед дітей



без ФРГС (43% і 8% відповідно), що могло сприяти подальшій сенсibiliзації організму дитини за умов фізіологічно незрілих імунних механізмів, незалежно від стану гепатобілярної системи.

3. Виявлено достовірні переважання гіподинамії та порушення дієти у групах ФРГС порівняно з групами без ФРГС, що спостерігалось як у групі дітей із АЗ, так і без них, що підкреслює значення даних факторів розвитку ФРГС у дітей і вимагає розробки комплексних профілактичних заходів для впровадження у сім'ях.

Ключові слова: діти, алергія, респіраторні алергози, функціональні розлади гепатобілярної системи, гострі респіраторні захворювання.

Allergies and functional hepatobiliary disorders at schoolchildren in the humanitarian crisis conditions

Rostoka-Reznikova M.V.

Abstract. Introduction. Abdominal syndrome in children, especially abdominal pain, ranks second after respiratory diseases in doctors' appointments frequency, and the relevance of this problem is especially high among children with allergies. Chronic inflammation in, for example, respiratory allergies, can provoke GIT disorders. The same time, severity and clinical manifestations intensity of many allergic diseases are greatly dependent on the digestive organs functional status, since its violation is an important allergic inflammation development and progression factor. The internally displaced persons category, in particular children, is especially vulnerable, however, disorders of the hepatobiliary system in such children, in particular at the presence of allergic diseases, have been practically not studied.

Objective. Prevalence of respiratory allergies and functional hepatobiliary system disorders among schoolchildren investigation in conditions of a humanitarian crisis.

Materials and methods. We examined 126 children aged 6-17 years with or without history of allergy (including 84 internally displaced persons temporarily living in dormitories), presented with abdominal syndrome. Analysis of primary documentation (outpatient cards, episodes in the electronic medical system) with their parents interview, as well as a standard examination of children according to current clinical protocols, including pediatric gastroenterologist and allergist consultations had been conducted.

Results. Allergic diseases were observed in 18 (21%) children of group 1 (internally displaced persons) vs 11 (26%) in group 2 (locals). Abdominal symptoms were detected among 60 (71%) children in group 1 and 26 (62%) in group 2. The functional hepatobiliary disorders frequency was almost two fold higher among children with allergies vs without allergies, both in the groups 1 and 2. Thus, in group 1 such symptoms were observed in 15 (83%) children with allergies vs 28 (42%) children without allergies, in group 2 – among 8 (73%) and 12 (38%) children, respectively. In children with respiratory allergies and functional hepatobiliary disorders worsening of the allergy course had been noted presented by the increase in frequency of exacerbations, hospitalizations and rate of upper respiratory infections.

In children with allergies vs without allergies, a significantly higher frequency of antibacterial therapy prescription in the age below 1 year had been revealed (45% and 8%, respectively, $p < 0.05$). In addition, the majority of the surveyed parents noted a family history of allergy (62%) and indicated psychoemotional stress (55%) and / or dietary violations (52%) as an exacerbation provocative factors. In group of children without allergy, the frequency of these factors was 2-3 fold lower (31%, 21% and 24%, respectively).

A significant prevalence of hypodynamia and dietary disorders was found in groups with functional disorders of the hepatobiliary system than without them, both in the presence and absence of allergies. Thus, among children with allergies, the frequency of hypodynamia was 75% versus 18%, respectively, $p < 0.05$; dietary disorders – 70% vs. 13%, respectively, $p < 0.05$. In groups of children without allergies – respectively 60% vs. 10% ($p < 0.05$) and 65% vs. 8% ($p < 0.05$).

Among children with allergic diseases vs without them, a significantly higher frequency of antibacterial therapy prescription in the age below 1 year, both in the group of functional disorders of the hepatobiliary system and without them. In addition, the factor of psychoemotional stress also significantly prevailed in the subgroup of allergic diseases without functional hepatobiliary disorders, compared to children without allergic diseases.

Conclusions. 1. In children with vs without allergies we revealed a twice higher frequency of functional hepatobiliary disorders, without a significant difference among internally displaced vs local children. Thus, in internally displaced children functional hepatobiliary disorders were diagnosed in 15 (83%) cases with allergies vs 28 (42%) cases without allergy, in local children – among 8 (73%) vs 12 (38%) children, respectively.

2. Among children with allergies vs without allergies, a significantly higher frequency of antibacterial therapy prescription at the age below 1 year had been revealed, both in the presence of functional hepatobiliary disorders (55% and 12%, respectively) and among children without them (43% and 8%, respectively), which could contribute to further child's sensitization in physiologically immature immune mechanisms conditions, regardless of the hepatobiliary system state.



3. Significant prevalence of hypodynamia and dietary disorders in groups of children with hepatobiliary disorders vs without hepatobiliary disorders were noted both in groups of children with allergies and without emphasizing those factors importance in functional hepatobiliary disorders development in children and requiring complex preventive measures development for implementation in families.

Key words: children, allergy, respiratory allergies, functional hepatobiliary disorders, acute respiratory diseases.

Вступ

Алергічні захворювання (АЗ) вважаються епідемією XXI ст., оскільки за минулі 30 років показники частоти алергії подвоювалися протягом кожних 10 років. Згідно з даними Всесвітньої організації алергії, сенсibilізація до одного або декількох алергенів спостерігається у 40–50% дітей шкільного віку [1]. При цьому поширеність алергії у дітей США станом на 2021 р. перевищила 25% і склала 27,2%, з переважанням сезонних алергій (18,9%), а також екземи (10,8%) і харчової алергії (ХА, 5,8%) [2,6].

Встановлено, що частота АЗ серед дітей шкільного віку, особливо 13–14 років, є більше ніж втричі вищою порівняно з дошкільним віком (1–5 років), що підкреслює соціальний аспект проблеми, оскільки через алергію діти часто пропускають навчальний процес і демонструють зниження показників успішності у навчанні. Згідно з середньоєвропейськими даними, серед дітей молодшої вікової групи поширеність бронхіальної астми (БА) досягла 10,5%, алергічного риніту (АР) – 16,8%, АД – 6,1%, а у старшій віковій групі – 11,6%; 18,7% і 51% відповідно [3,6].

Дані численних досліджень свідчать про безпосередню залежність вираженості та ступеня тяжкості АЗ, особливо АД і ХА, від функціонального стану травної системи. Найчастішими хворобами травного тракту серед дітей є функціональні, причому дисфункція жовчного міхура і сфінктера ОДДІ набули значного поширення в світі та складають до 85% патології біліарного тракту [3,4].

Слід зазначити, що в багатьох випадках ФРГС у дітей виникають і розвиваються за умов вогнищевої хронічної інфекції дихальних шляхів, особливо тривалих бронхолегневих запальних захворювань, включаючи РА [4,6]. Літературні дані щодо ФРГС у дітей із АЗ є досить розрізненими та інколи суперечливими, що потребує додаткового вивчення.

Гуманітарна криза в Україні стала величезним викликом і призвела до підвищеної міграції населення зі зростанням кількості вимушено переміщених осіб (ВПО), включаючи дітей, що вплинуло не тільки на соціальні

фактори, але і на перебіг АЗ і ФРГС у дитячому віці. Так, погіршення стану пацієнтів із АЗ під час гуманітарної кризи може бути спричинено впливом певних тригерних факторів, які можуть посилювати запальний процес та, відповідно, провокувати загострення алергії [3].

Найважливішими тригерними факторами є психологічні (стрес), фактори довкілля, а також фактори, пов'язані зі скупченням людей і тривалим перебуванням у приміщеннях, де стіни часто уражені грибок, пліснявою [2]. Водночас зазначені чинники, особливо стрес, зміни режиму і характеру харчування, яке часто ставало нерегулярним і недостатньо збалансованим, безпосередньо впливають на перебіг ФРГС [6]. Разом із тим, ФРГС у дітей ВПО з АЗ в Україні практично не вивчалася.

Мета дослідження

Вивчити особливості розладів гепатобіліарної системи серед дітей шкільного віку з алергічними захворюваннями в умовах гуманітарної кризи.

Матеріали та методи

Обстежено 126 дітей 6–17 років з/без алергії в анамнезі (з них 84 – внутрішньо переміщені особи, котрі тимчасово проживають у гуртожитках), які зверталися до клініки «Інтерфемілі» м. Ужгород протягом двох років. Усі пацієнти та їхні батьки пройшли опитування із проведенням аналізу первинної документації (епізоди в медичній інформаційній системі, амбулаторні картки) для визначення частоти АЗ, ФРГС і факторів ризику обтяження перебігу. Визначалися також IgE загальний та специфічні (педіатрична панель). Стан гепатобіліарної системи оцінювався за допомогою ультразвукового дослідження та біохімічного аналізу крові. Призначалися консультації дитячого гастроентеролога і алерголога. Діагнози ФРГС встановлювалися згідно з Римськими критеріями IV після виключення органічної патології [7].

Обстежені діти були розділені на дві групи: групу 1 (дослідну) склали ВПО (84 дітей, 46 хлопчиків і 36 дівчаток, середній вік $8,42 \pm 1,3$ року), групу 2 (порівняння) – місцеві



(42 дітей – 23 хлопчиків і 19 дівчаток, середній вік $7,93 \pm 1,25$ року). Групи порівнювалися за віком і статтю, а також умовами проживання.

Не включалися в дослідження діти із діагностованими раніше органічними хворобами шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи, а також важкими хронічними хворобами (вроджені вади і генетичні хвороби; ендокринні розлади, зокрема цукровий діабет, порушення функції щитоподібної залози тощо; аутоімунні та онкопроцеси тощо).

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

Результати досліджень

АЗ спостерігалися у 18 (21%) дітей групи 1 (ВПО) і 11 (26%) – відповідно у групі 2 (місцеві), показники були зіставними з даними літератури. Різниця виявилася не істотною ($p > 0,05$), що може бути пов'язано з обмеженістю вибірки або меншим значенням фактора ВПО та інших соціальних чинників для розвитку алергії у шкільному віці. Абдомінальні симптоми під час детального опитування і об'єктивного обстеження було виявлено серед 60 (71%) дітей групи ВПО і 26 (62%) – у групі місцевих.

Структура АЗ у досліджуваних групах зображена на рисунках 1 і 2, були діагностовані atopічний дерматит (АД), ХА, БА, АР, без істотної різниці серед ВПО порівняно з місцевими дітьми. При цьому в групі 1 (ВПО) виявлено вдвічі вищу частоту АЗ із шкірними проявами (АД, ХА) порівняно з РА (АР, БА).

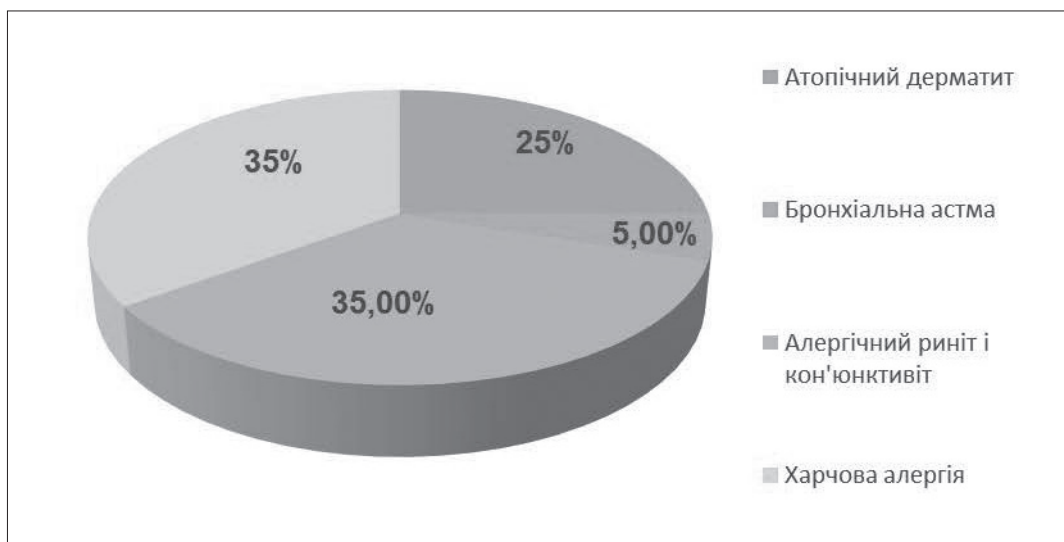


Рис. 1. Структура алергічних захворювань у дітей групи 1 (ВПО).

Серед дітей групи 2 (місцеві) спостерігалася тенденція до зростання частки РА у структурі АЗ порівняно з групою 1 (ВПО), зокрема вдвічі вища частота БА. З одного боку, дещо вища частота ХА серед місцевих дітей може бути пов'язана із доступом до ширшого спектра продуктів харчування, зокрема потенційними алергенами (морепродукти, ек-

зотичні фрукти тощо) порівняно з ВПО. З іншого боку, частки РА у структурі АЗ серед ВПО порівняно з місцевими дітьми могла бути зумовлена гіршими умовами проживання (відсутність ремонту в помешканнях гуртожитків і тимчасових притулків понад 5 років, наявність грибка на стінах, зокрема у ванних кімнатах і душових кабінах тощо).

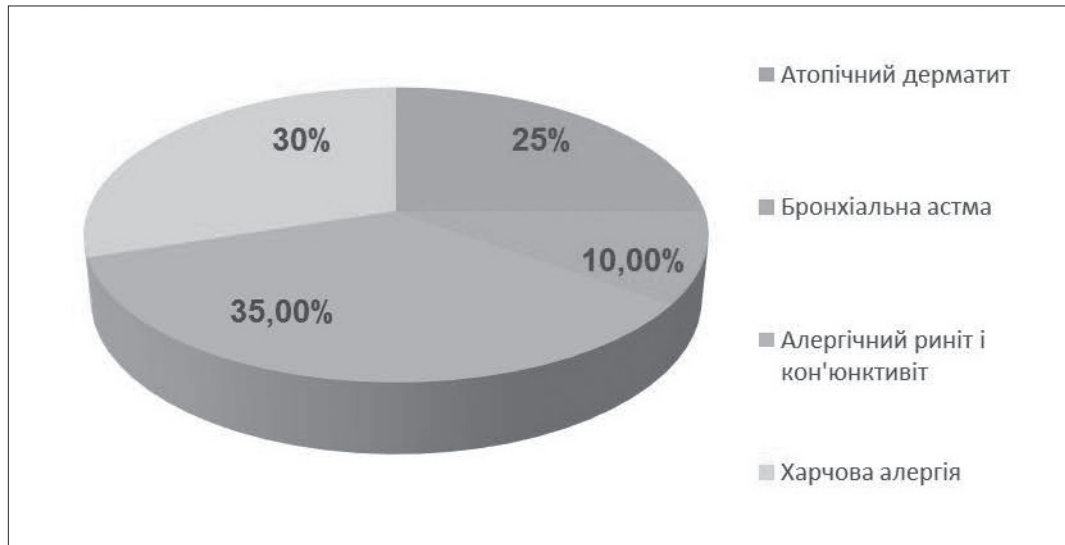


Рис. 2. Структура алергічних захворювань у дітей групи 2 (місцеві).

Цікаво, що в обох групах частіше виявлялися АЗ зі шкірними проявами (АД, ХА) порівняно з РА (АР, БА). Водночас достовірної різниці частоти різних АЗ у порівнюваних групах нами не виявлено.

Встановлено, що частота симптомів, сумісних із ФРГС, була практично вдвічі вищою серед дітей із АЗ порівняно з групами без АЗ, як серед ВПО, так і місцевих дітей. Так, у групі ВПО такі симптоми спостерігалися у 15 (83%) дітей з АЗ проти 28 (42%) дітей без АЗ, у гру-

пі місцевих – серед 8 (73%) і 12 (38%) дітей відповідно. Оскільки серед ВПО порівняно з місцевими дітьми нами не виявлено суттєвої різниці як у частоті АЗ, так і у поширеності абдомінальних симптомів, що могли свідчити про ФРГС, для подальшого дослідження місцеві діти та ВПО були об'єднані, зі створенням груп з/без АЗ та з/без ФРГС.

Частота загострень РА, госпіталізацій і ГРЗ у дітей із ФРГС та без них показані в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота загострень респіраторних алергозів, госпіталізацій і гострих респіраторних захворювань серед дітей з/без функціональних розладів гепатобіліарної систем

| Показник | РА і ФРГС | РА без ФРГС |
|-------------------------------|-----------|-------------|
| Кількість загострень РА / рік | 3,5±0,3* | 2,4±0,2 |
| Кількість госпіталізацій/рік | 1,8±0,3* | 1,1±0,2 |
| Частота ГРЗ, разів/рік | 3,6±0,1* | 2,2±0,3 |

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групою без ФРГС; РА – респіраторні алергози; ФРГС – функціональні розлади гепатобіліарної системи.

Серед дітей із РА і ФРГС порівняно з групою без ФРГС виявлено достовірно вищу частоту загострень РА, госпіталізацій, а також ГРЗ, вказуючи на обтяження перебігу РА і ГРЗ за умов ФРГС.

Основні виявлені у досліджуваних групах фактори ризику розвитку і тригери загострення АЗ серед обстежених дітей наведені у таблиці 2. Серед дітей із алергіями порівняно з групою без алергії виявлено достовірно вищу частоту призначення антибактеріальної терапії у віці до 1 року, що могло сприяти подальшій сенсibilізації організму дитини за умов фізі-

ологічно незрілих імунних механізмів. Крім того, більшість обстежених відмічали обтяжену спадковість і вказували на психоемоційний стрес і/або порушення харчування як провокуючих факторів загострення. Серед обстежених дітей, які не хворіли на АЗ, частота зазначених факторів була вдвічі-втричі нижчою. Нами не виявлено суттєвої різниці відносно наявності домашніх тварин у порівнюваних групах, частково це може бути зумовлено униканням домашніх тварин у групі з АЗ, враховуючи, що серед більшості дітей цієї групи (59%) дебют алергії відбувся у ранньому віці (до 1 року).



Таблиця 2

Частота окремих факторів ризику і тригерів загострення алергічних захворювань у порівнюваних групах

| Фактор / група | Частота, % | |
|---|-------------------|---------------------|
| | Наявність алергії | Відсутність алергії |
| Обтяжена спадковість | 62% | 31% |
| Куріння в сім'ї | 48% | 18% |
| Наявність домашніх тварин | 41% | 43% |
| Штучне вигодовування від народження | 45% | 19% |
| Антибактеріальна терапія у віці до 1 року | 45%* | 8% |
| Психоемоційний стрес | 55% | 21% |
| Порушення дієти | 52% | 24% |

Примітка: * - $p < 0,05$.

Під час аналізу значущих факторів, які могли сприяти ФРГС, у групах обстежених дітей із АЗ та без них найчастіше виявлялися наступні (табл. 3)

Таблиця 3

Частота окремих значущих факторів розвитку функціональних розладів гепатобіліарної системи

| Фактор / частота (%) | Наявність алергії | | Відсутність алергії | |
|---|-------------------|----------|---------------------|----------|
| | ФРГС | Без ФРГС | ФРГС | Без ФРГС |
| Пролонгована фізіологічна жовтяниця | 60% | 21% | 32% | 20% |
| Штучне вигодовування від народження | 51% | 46% | 28% | 18% |
| Антибактеріальна терапія у віці до 1 року | 55%+ | 43%+ | 12% | 8% |
| Психоемоційний стрес | 80% | 60%* | 30% | 10% |
| Порушення дієти | 70%* | 13% | 65%* | 8% |
| Гіподинамія | 75%* | 18% | 60%* | 10% |
| Ожиріння | 30% | 16% | 20% | 10% |

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з групою без ФРГС; + - $p < 0,05$ порівняно з групою без алергії; ФРГС – функціональні розлади гепатобіліарної системи.

Виявлено достовірне переважання гіподинамії та порушення дієти у групах ФРГС порівняно з групами без ФРГС як за наявності, так і відсутності алергії, що узгоджується з даними літератури про фактори ризику гепатобіліарної патології. Серед дітей із АЗ порівняно з дітьми, котрі не хворіли на АЗ, відмічено достовірно вищу частоту призначення антибактеріальної терапії у віці до 1 року як у групі ФРГС, так і без ФРГС. Крім того, фактор психоемоційного стресу також достовірно переважав у підгрупі АЗ без ФРГС порівняно з дітьми без АЗ і без ФРГС. Достовірно вища частота призначення антибактеріальної терапії у віці до 1 року і психоемоційного стресу серед

дітей із АЗ порівняно з групами без АЗ може вказувати на вищу значущість даних чинників як тригерів алергії, ніж у якості провокуючих факторів ФРГС. Водночас за умов ФРГС на перший план виступають гіподинамія і режим харчування, незалежно від наявності АЗ.

Достовірної різниці відносно фактора штучного вигодовування від народження в якості тригера як алергії, так і ФРГС, нами не виявлено, що стало дещо неочікуваним. Враховуючи, що частота даного чинника була практично вдвічі вищою серед дітей із АЗ порівняно з групами без АЗ, причому ця тенденція зберігалась як за наявності, так і відсутності ФРГС, штучне вигодовування від на-



родження є достатньо значущим фактором розвитку АЗ, особливо з огляду на те, що серед більшості таких дітей перші прояви алергії виявлено вже у віці до 1 року. Разом із тим, неістотна різниця може бути пов'язана з обмеженістю досліджуваної вибірки й потребує уточнення.

У групах дітей із ФРГС порівняно з їх відсутністю звертає на себе увагу вдвічі вища частота ожиріння, незалежно від наявності АЗ, а також втричі вища частота пролонгованої фізіологічної жовтяниці в підгрупах дітей із АЗ. Разом із тим, серед дітей без АЗ суттєвої різниці частоти пролонгованої фізіологічної жовтяниці в підгрупах з/без ФРГС нами не виявлено. Зв'язок пролонгованої фізіологічної жовтяниці з АЗ і ФРГС наразі вивчений недостатньо і потребує уточнення.

Висновки

1. Встановлено вдвічі вищу частоту ФРГС у дітей із АЗ порівняно з групами дітей, що не хворіли АЗ, без суттєвої різниці серед ВПО чи місцевих дітей. Так, у групі ВПО виявлено

ФРГС серед 15 (83%) дітей з АЗ проти 28 (42%) дітей без АЗ, у групі місцевих – серед 8 (73%) і 12 (38%) дітей відповідно. Серед дітей із РА і ФРГС порівняно з групою РА без ФРГС виявлено достовірно вищу частоту загострень РА, госпіталізацій і ГРЗ, що вказує на погіршення перебігу РА і ГРЗ за умов ФРГС.

2. Серед дітей із АЗ порівняно з групами без АЗ виявлено достовірно вищу частоту призначення антибактеріальної терапії у віці до 1 року як за наявності ФРГС (55% і 12% відповідно), так і серед дітей без ФРГС (43% і 8% відповідно), що могло сприяти подальшій сенсibilізації організму дитини за умов фізіологічно незрілих імунних механізмів, незалежно від стану гепатобіліарної системи.

3. Виявлено достовірні переважання гіподинамії та порушення дієти у групах ФРГС порівняно з групами без ФРГС, що спостерігалось як у групі дітей із АЗ, так і без них, що підкреслює значення даних факторів розвитку ФРГС у дітей і вимагає розробки комплексних профілактичних заходів для впровадження у сім'ях.

REFERENCES

1. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries-The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2020 Sep;75(9):2294-2308. doi: 10.1111/all.14290. Epub 2020 May 19. PMID: 32219884.
2. Kansen, Hannah M, Lebbink, Melanie A, Mul, Joeri et al. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology*. 2020 Nov 55 (11): 3168-3179. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.25042>
3. Müller F, Hummers E, Hillermann N, Dopfer C, Jablonka A, Friede T, Simmenroth A, Wetzke M. Factors Influencing the Frequency of Airway Infections in Underage Refugees: A Retrospective, Cross Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 18;17(18):6823. doi: 10.3390/ijerph17186823. PMID: 32962038; PMCID: PMC7557950.
4. Friesen C, Colombo J, Schurman J. Update on the Role of Allergy in Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Clinical Perspective. *Nutrients* 2021, 13, 2056. <https://doi.org/10.3390/nu13062056>
5. Lin K, Fishman S, Giefer M. et al. Functional Pancreatic Sphincter Dysfunction in Children: Recommendations for Diagnosis and Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 December ; 69(6): 704–709. doi:10.1097/MPG.0000000000002515
6. Zablotsky B, Black LI, Akinbami LJ. Diagnosed allergic conditions in children aged 0–17 years: United States, 2021. NCHS Data Brief, no 459. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2023. DOI: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:123250>
7. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035. PMID: 27147121.

Отримано 07.05.2025 р.



УДК 616.98:578.834.1]-053.2(477)

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).64-70](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).64-70)

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА COVID-19 У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ НА ФОНІ ЗАГАЛЬНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ПО УКРАЇНІ (ПЕРІОД 2020 - 2022 РОКИ)

Банадига Н. В.¹, Рогальський І. О.²

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України;

²Головне управління Держпродспоживслужби в Тернопільській області, м. Тернопіль

Резюме. Вступ. Пандемія COVID-19, яка охопила Земну кулю у 2020 – 2023 роках, змусила переглянути уявлення про персистенцію, реплікацію, оновлення антигенного складу, специфічність проявів і наслідків окремих штамів вірусу.

Мета дослідження: вивчити поширеність COVID-19 серед населення України і Тернопільської області у 2020 – 2022 роках та окреслити особливості перебігу захворювання серед дітей.

Матеріали та методи. Проаналізовані дані щодо кількості хворих з ідентифікованою COVID-19 інфекцією, в тому числі серед дітей, на підставі офіційних звітів Центру громадського здоров'я МОЗ України. Вивчено інтенсивні показники захворюваності, вікову структуру хворих; дані системи рутинного і дозорного епідагляду щодо випадків COVID-19.

Результати досліджень. Проаналізувавши дані щодо кількості хворих з ідентифікованим COVID-19 встановили, що найвища захворюваність серед дорослих в Україні фіксувалася у 2021 році, а серед дітей – у 2022 році. Така динаміка захворюваності серед дитячого населення обумовлена зміною підтипу вірусу (переважання дельта). У Тернопільській області кількість позитивних результатів дослідження мала таку ж закономірність; кількість хворих дітей зростала максимально у 2022 році, що більше ніж у 3,5 разу порівняно з 2020 роком. Найбільше госпіталізованих із приводу підтвердженого COVID-19 зафіксовано у 2021 році, що збігається з найвищою в Україні захворюваністю. У наступному 2022 році зменшується кількість випадків COVID-19 та госпіталізованих відповідно. Аналогічні показники госпіталізації були і в Тернопільській області. Перебіг COVID-19 протягом 2020 – 2022 років відзначався не лише різною кількістю хворих, структурою тяжкості хвороби, але й наслідками. Пандемія COVID-19 відзначилася високими показниками смертності. У згаданий період зафіксована летальність серед осіб в Україні з позитивними результатами на COVID-19 у 2020 році – 18680, у 2021 році – 77409, у 2022 році – 14750 випадків. Кількість летальних наслідків на 100 000 населення від 49,0 до 203,3 випадку. Водночас кількість летальних випадків серед дітей віком від 0 до 17 років була суттєво меншою, зокрема у 2020 році померло 15, у 2021 році – 46, у 2022 році – 23 дитини.

Висновки. Упродовж пандемії захворюваність на COVID-19 серед дітей була суттєво нижчою порівняно з дорослими, а летальність фіксувалася в поодиноких випадках.

Ключові слова: діти, захворюваність, госпіталізація, летальність, COVID-19.

Incidence of COVID-19 in Ternopil region against the background of the general incidence in Ukraine (period 2020 - 2022)

Banadyha N.V., Rohalskyi I.O.

Abstract. Introduction. The COVID-19 pandemic, which swept the globe in 2020 - 2023, forced us to reconsider the idea of persistence, replication, updating of the antigenic composition, specificity of manifestations and consequences, of individual strains of the virus.

The aim of the study. To study the prevalence of COVID-19 among the population of Ukraine and Ternopil region in 2020-2022 and outline the features of the course of the disease among children.

Materials and methods. Data about the number of patients with identified COVID-19 infection, including children, were analyzed and it was based on official reports of the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. Intensive morbidity rates, age structure of patients, data from the system of routine and sentinel epidemiological surveillance of COVID-19 cases were studied.



Results. After analyzing the data on the number of patients with identified COVID-19, it was found that the highest incidence among adults in Ukraine was recorded in 2021, and among children - in 2022. Such dynamics of incidence among the child population is due to a change in the subtype of the virus (predominance of delta). In the Ternopil region, the number of positive test results had the same pattern; the number of sick children increased maximally in 2022, which is more than 3.5 times compared to 2020. The largest number of hospitalizations for confirmed COVID-19 was recorded in 2021, which coincides with the highest incidence in Ukraine. In the following 2022, the number of COVID-19 cases and hospitalizations will decrease accordingly. Similar hospitalization rates were also observed in Ternopil region. The course of COVID-19 during 2020-2022 was marked not only by a different number of patients, the structure of the severity of the disease, but also by its consequences. The COVID-19 pandemic was marked by high mortality rates. During the mentioned period, the recorded mortality among persons in Ukraine with positive results for COVID-19 in 2020 was 18,680, in 2021 – 77,409, in 2022 – 14,750 cases. The number of fatalities per 100,000 population ranged from 49.0 to 203.3 cases. At the same time, the number of deaths among children aged 0 to 17 was significantly lower, in particular, 15 children died in 2020, 46 in 2021, and 23 in 2022.

Conclusions. It should be noted that during the pandemic, the incidence of COVID-19 among children was significantly lower, compared to adults, and mortality was recorded in isolated cases.

Key words: children, morbidity, hospitalization, mortality, COVID-19.

Вступ

Респіраторні інфекції передусім представлені вірусними збудниками. Спектр останніх залежить від пори року (взимку переважають віруси грипу, метапневмовіруси, влітку – ентеровіруси), від вікових особливостей організму людини (частіше хворіють діти, а в групі підвищеного ризику ускладнень і летальних наслідків – діти перших років життя; дорослі із супутньою хронічною патологією органів дихання, серцево-судинної, сечової систем, люди похилого віку). Однак попри все вищезгадане, саме діти викликають підвищену тривогу. Для практичного лікаря зрозумілою є висока частота респіраторних епізодів серед малюків як «необхідної» умови формування імунної системи. Водночас ускладнений перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) загрожує несприятливими, віддаленими наслідками. Сезонні закономірності циркуляції вірусів доповнюються впливом ініціації окремих видів. Зокрема, коронавіруси ідентифіковані давно, для них характерний пік захворюваності припадає на кінець зими – початок весни. Проте пандемія, яка охопила Земну кулю у 2020 – 2023 роках, змусила переглянути уявлення про персистенцію, реплікацію, оновлення антигенного складу, специфічність проявів і наслідків окремих штамів вірусу.

Сьогодні, враховуючи досвід попередніх років, існує підґрунтя до певних висновків, які напрацьовані в реальному житті. Зокрема, на початку пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) стало очевидно, що діти, інфіковані важким гострим респіраторним синдромом *coronavirus 2* (SARS-CoV-2), переважно залишаються безсимптомними або з

легкими симптомами. Справжня поширеність безсимптомної інфекції SARS-CoV-2, скоріше за все, недооцінена, оскільки дітей безсимптомних тестують рідше [1,2]. Водночас описані випадки важкого захворювання або постінфекційного мультисистемного гіперзапального синдрому, що потребує пильності; рідко спостерігалися ускладнення з боку нервової системи. Увагу дослідників привертала особливості клінічної симптоматики залежно від віку дітей, типу SARS-CoV-2. Звертає на себе увагу і той факт, що захворюваність дітей на ковідну інфекцію була різною в певні періоди епідемії, що обумовлено відмінними типами вірусу. Встановлено, що діти та підлітки, інфіковані під час четвертої хвилі пандемії COVID-19 в Ізраїлі періоду дельта-домінування, мали значно вищий рівень симптоматичних фебрильних захворювань, ніж у період альфа-домінування. Це явище спостерігалось в усіх вікових групах [3].

Відмінності перебігу COVID-19 у дорослих і дітей були очевидними. До прикладу, наявність супутніх захворювань у педіатричних пацієнтів не вплинула на тяжкість захворювання, тривалість госпіталізації, потребу в вентиляції та смертність [4]; тоді як серед дорослих вони були визначальними прогностичними критеріями. Перебіг і наслідки у хворих різного віку вивчалися у багатьох дослідженнях ($n=22$), що стосувалися, зокрема 45 держав [5]. З'ясували, що коефіцієнт смертності від інфекції є найнижчим серед дітей віком 5–9 років, із логарифмічно-лінійним збільшенням за віком серед осіб старше 30 років. Аналогічні результати отримали в дослідженні в Англії [6]. Зазначається, що смертність від COVID-19 серед дітей і моло-



дих людей – рідкість. Слід відзначити, що наслідки перенесеної інфекції SARS-CoV-2 у дорослих та дітей теж не є ідентичними. Не існує узгодженого на міжнародному рівні визначення постковідного синдрому, хоча зараз більшість дослідників погоджуються, що це складна клінічна симптоматика, яка зберігається принаймні 3 місяці після COVID-19 без альтернативного діагнозу. Є кілька невизначеностей щодо саме педіатричного варіанту. У відповідності до офіційних джерел інформації в 1–3% визнаних дітей із тяжким гострим респіраторним синдромом SARS-CoV-2 може розвинути постковідний синдром [7].

Особливості епідемічного процесу більшості інфекційних захворювань розглядають як «до» і «після» пандемії COVID-19. У сучасних умовах вірус продовжує персистувати в популяції, характеризується епідемічними підйомами захворюваності, ідентифікуються нові його типи (мають певні клінічні відмінності), але такого широкого поширення як у 2020 – 2022 роках не простежується. Останній факт має низку пояснень: запровадження карантинних обмежень (проте існує думка про те, що закриття шкіл має обмежений вплив на передачу SARS-CoV-2, набагато менший, ніж інші заходи соціального дистанціювання [1]),

формування колективного імунітету, підвищення соціальної відповідальності населення за стан власного здоров'я.

Мета дослідження

Вивчити поширеність COVID-19 серед населення України і Тернопільської області у 2020 – 2022 роках та окреслити особливості перебігу захворювання серед дітей.

Матеріали та методи

Проаналізовані дані щодо кількості хворих з ідентифікованою COVID-19 інфекцією, в тому числі серед дітей, на підставі офіційних звітів Центру громадського здоров'я МОЗ України. Вивчено інтенсивні показники захворюваності на COVID-19, вікову структуру хворих; дані системи рутинного і дозорного епіднадзора щодо випадків COVID-19. Вивчено спектр частоти госпіталізацій, летальних випадків (на 100 тисяч населення; %) серед дорослого та дитячого населення України.

Результати досліджень

Аналіз даних статистичної звітності встановив, що найбільша кількість підтверджених випадків COVID-19 була в 2021 році, що становило 2608196 осіб (рис. 1).

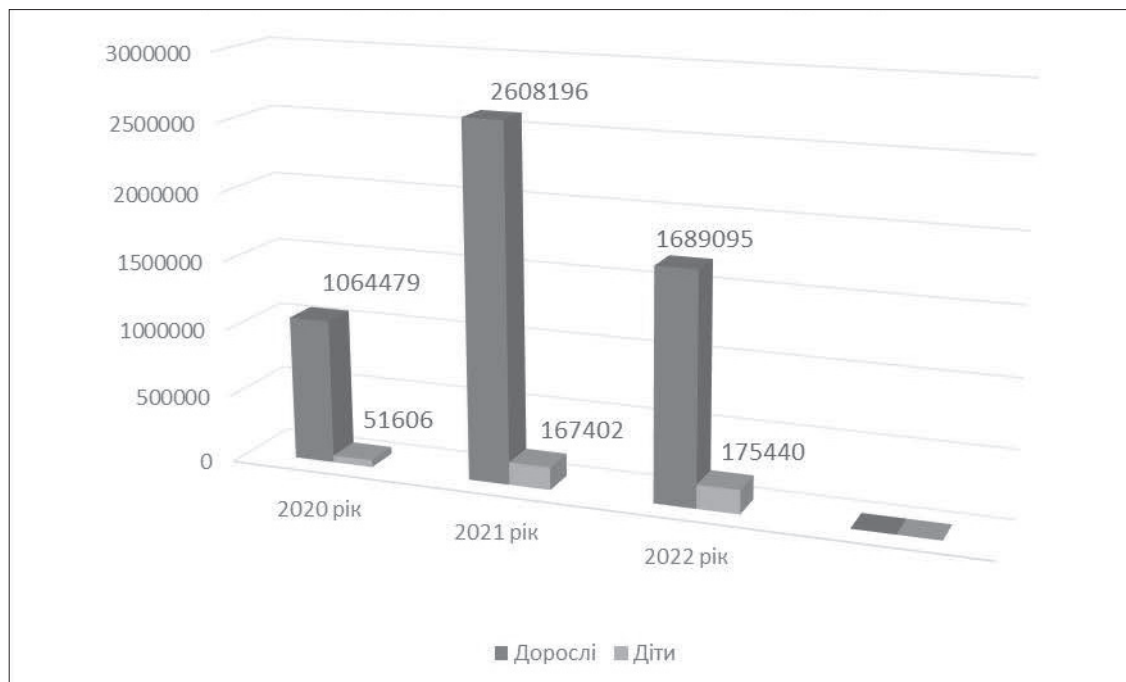


Рис. 1. Кількість осіб, що мали позитивний результат тесту на COVID-19 (абс. числа).

Звертає на себе увагу те, що серед дітей кількість позитивних тестів зростала з кожним роком та сягнула максимуму (n=175440 осіб) у

2022 році, що у 3,5 разу більше, ніж у 2020 році. Така динаміка захворюваності обумовлена зміною підтипу вірусу та його чутливості.



Кількість осіб, в яких ідентифіковано вірус COVID-19, була суттєво різною не лише за роки дослідження, але й за місцем проживання. Наприклад, у 2020 році найбільшу кількість інфікованих виявили у місті Київ (n=112365 осіб), Одеській області (n=71669 осіб), Харківській області (n=70090 осіб). При цьому в Тернопільській області кількість позитивних результатів сягала 34194 випадки. У 2021 році найбільше підтверджених випадків було у місті Київ (n=220556 осіб), Дніпропетровській (n=183270 осіб), Харківській (n=173257 осіб) областях. У тому ж році відбувся суттєвий ріст хворих людей у Тернопільській області (n=73421 осіб). У 2022 році загальна кількість випадків підтвердженого COVID-19 почала зменшуватись як в Україні, так і в окремих областях. Зокрема, у м. Київ і надалі реєструвалася найбільша кількість позитивних результатів (n=171445 осіб), далі: Одеська область (n=108678 осіб), Дніпропетровська (n=106927

осіб), Львівська (n=104366 осіб) області. Кількість підтверджених випадків зменшилася і в Тернопільській області (n= 55458 осіб), проте була високою. Аналізуючи вищезгадані дані, стає очевидним, що не лише кількість населення, яка проживає в різних областях/містах визначає частоту позитивних тестів, але й густина населення, доступ до медичної допомоги впливали на отримані результати.

Вивчення аналогічних показників серед дітей демонструє аналогічну тенденцію: найбільше хворих серед жителів м. Київ (табл. 1) упродовж усього періоду. У 2020 році висока захворюваність на COVID-19 спостерігалася в Одеській, Київській і Запорізькій областях. У 2021 році найбільше позитивних результатів тестування було серед дітей, які проживали у м. Київ, Дніпропетровській, Харківській областях. У 2022 році висока частота виявленої інфекції COVID-19 простежувалася в м. Київ, Дніпропетровській, Одеській, Хмельницькій областях.

Таблиця 1

Кількість випадків серед дітей віком від 0–17 років, які мали позитивний результат тесту на COVID-19 (абс. числа)

| Область | Діти віком 0–17 років | | |
|-------------------|-----------------------|----------|----------|
| | 2020 рік | 2021 рік | 2022 рік |
| Україна | 51606 | 167402 | 175440 |
| м. Київ | 7970 | 13575 | 15177 |
| Вінницька | 1586 | 5697 | 7320 |
| Дніпропетровська | 2323 | 11239 | 12868 |
| Донецька | 1514 | 8301 | 7261 |
| Житомирська | 1626 | 7444 | 8939 |
| Закарпатська | 1478 | 4176 | 4046 |
| Запорізька | 3487 | 8981 | 8011 |
| Івано-Франківська | 1503 | 4882 | 6474 |
| Київська | 3502 | 7893 | 7534 |
| Кіровоградська | 249 | 1176 | 1849 |
| Луганська | 429 | 3368 | 2792 |
| Львівська | 2441 | 8369 | 8364 |
| Миколаївська | 1558 | 6319 | 6036 |
| Одеська | 3588 | 7848 | 9142 |
| Полтавська | 871 | 5608 | 6831 |
| Рівненська | 2135 | 5799 | 6345 |
| Сумська | 1512 | 5506 | 8354 |



Продовження табл. 1.

| | | | |
|---------------|------|-------|------|
| Тернопільська | 2163 | 6403 | 6865 |
| Харківська | 2826 | 11123 | 6638 |
| Херсонська | 969 | 4925 | 4022 |
| Хмельницька | 1439 | 7458 | 9027 |
| Черкаська | 1989 | 5006 | 7280 |
| Чернівецька | 2365 | 7233 | 4765 |
| Чернігівська | 1083 | 2581 | 2615 |

У Тернопільській області кількість позитивних результатів дослідження зростала, а саме: у 2020 році – 2163, у 2022 році – 6865 випадків (рис. 2). Очевидним є те, що протягом

досліджуваного періоду пандемії кількість хворих дітей зростала більше ніж у 3,5 разу порівняно з 2020 роком.

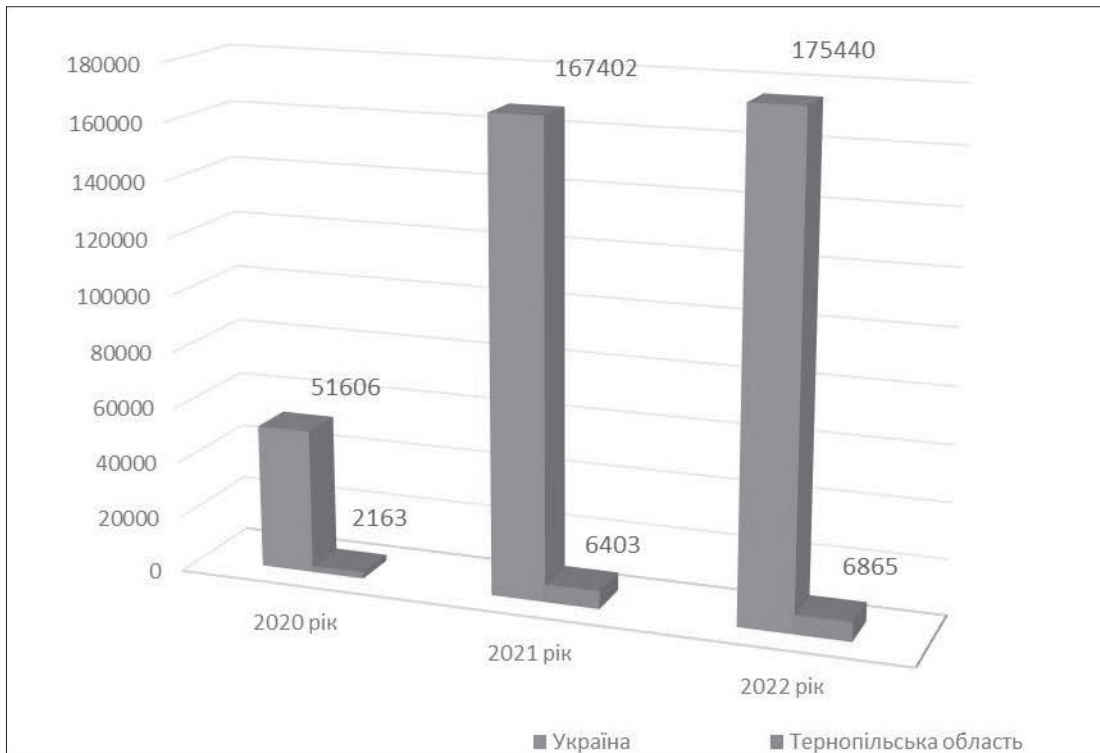


Рис. 2. Кількість позитивних результатів на COVID-19 серед дітей віком 0–17 років в Україні та Тернопільській області (абс. числа).

Велика кількість хворих суттєво збільшила навантаження у роботі лікувальних закладів, вимагала карантинних заходів у межах громади тощо. Передусім викликає

зацікавленість кількість хворих, котрі були госпіталізовані (рис. 3), однак їх реєстрація фіксується з 16.06.2020 року.

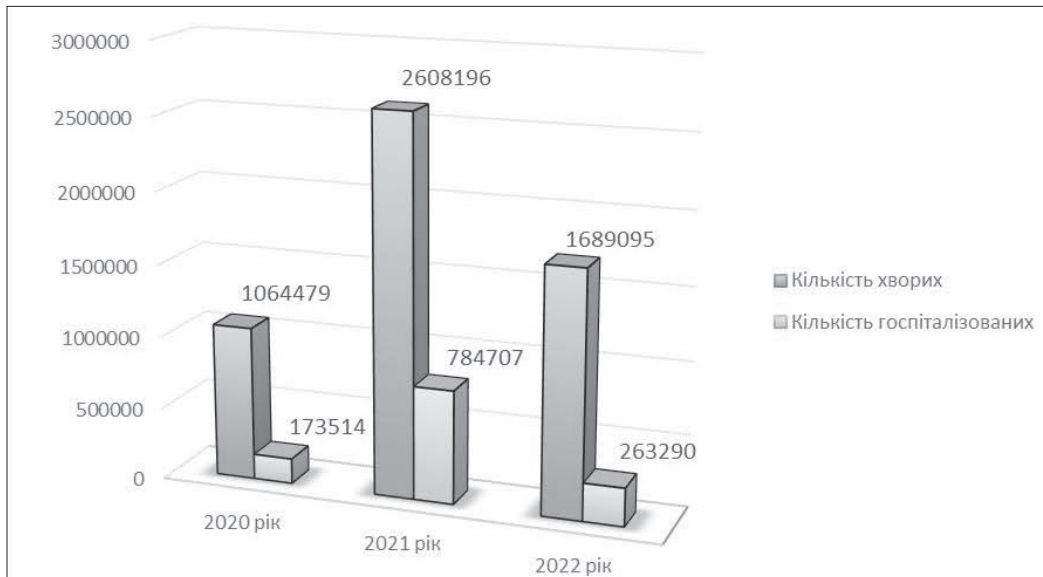


Рис. 3. Кількість осіб, котрі мали позитивний результат тесту на COVID-19, та тих, які були госпіталізовані в Україні (абс. числа).

Найбільше госпіталізованих із приводу підтвердженого COVID-19 зафіксовано у 2021 році, що збігається з найвищою в Україні захворюваністю. У наступному 2022 році зменшується кількість випадків COVID-19 та кількість госпіталізованих відповідно. Аналізуючи аналогічні показники по Тернопільській області, слід зазначити найвищу госпіталізацію у 2021 році ($n=16597$), що майже у 4 рази вище порівняно з 2020 роком ($n=4245$). У 2022 році показник госпіталізації в Тернопільській області знизився у 2,2 разу ($n=7397$ випадків) порівняно з 2021 роком. Загалом слід зауважити, що госпіталізація була не високою, що певною мірою обумовлено не лише переважанням легкого/середнього ступеня тяжкості інфекції, але й диференційованим підходом лікаря до ве-

дення пацієнта. Перебіг COVID-19 упродовж 2020 – 2022 років відзначався не лише різною кількістю хворих, структурою тяжкості хвороби, але й наслідками. Пандемія COVID-19 мала високі показники смертності. Трагічна статистика не обминула і Україну. У згаданий період зафіксована летальність серед осіб із позитивними результатами на COVID-19 у 2020 році – 18680, у 2021 році – 77409, у 2022 році – 14750 випадків. Кількість летальних наслідків на 100 000 населення від 49,0 до 203,3 (рис. 4). Водночас кількість летальних випадків серед дітей віком від 0 до 17 років була суттєво меншою, зокрема у 2020 році померло 15, у 2021 році – 46, у 2022 році – 23 дитини. Ці результати збігаються із аналогічними, отриманими в різних країнах світу [5,6].

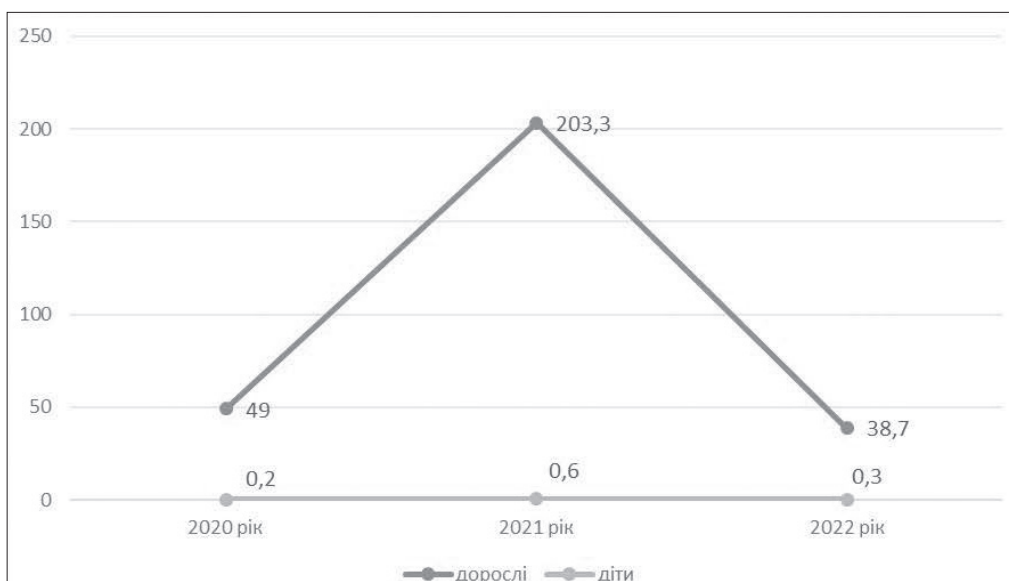


Рис. 4. Летальність при COVID-19 жителів України (на 100 000 населення).



Узагальнюючи показники летальності серед осіб із підтвердженим COVID-19, слід відзначити тяжкість перебігу та високу частоту летальності, порівняно з іншими представниками ГРВІ, саме серед дорослих.

Висновки

Кількість підтверджених випадків захворювання COVID-19 в Україні суттєво переважала серед дорослих, із найбільшою кількістю хворих у 2021 році. Натомість найбільша

кількість підтверджених випадків захворювання COVID-19 серед дітей реєструвалася у 2022 році. Ідентична ситуація спостерігалася серед пацієнтів у Тернопільській області. Відповідно найбільша госпіталізація з приводу підтвердженого COVID-19 зафіксовано у 2021 році. Несприятливий/тяжкий перебіг ковідної інфекції, в тому числі з летальними наслідками, притаманний саме дорослому населенню; на відміну від дітей, в яких інфекція здебільшого перебігала у легкій формі.

REFERENCES

1. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? Arch Med Res. 2022 Jan;53(1):1-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002
2. Huang HL, Lu CY, Liu YC, Chang TH, Yen TY, Huang KA, Tang HJ, Chang LY, Huang LM. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in self-reported COVID-19-free children. J Microbiol Immunol Infect. 2024 Aug;57(4):546-553. doi: 10.1016/j.jmii.2024.05.003.
3. Ben-Tov A, Lotan R, Gazit S, Chodick G, Perez G, Mizrahi-Reuveni M, Patalon T. Dynamics in COVID-19 symptoms during different waves of the pandemic among children infected with SARS-CoV-2 in the ambulatory setting. Eur J Pediatr. 2022 Sep;181(9):3309-3318. doi: 10.1007/s00431-022-04531-7.
4. Kapoor D, Kumar V, Pemde H, Singh P. Impact of Comorbidities on Outcome in Children With COVID-19 at a Tertiary Care Pediatric Hospital. Indian Pediatr. 2021 Jun 15;58(6):572-575. doi: 10.1007/s13312-021-2244-0.
5. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, Fontanet A, Cauchemez S, Salje H. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. Nature. 2021Feb;590(7844):140-145. doi: 10.1038/s41586-020-2918-0
6. Bertran M, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Allen H, Clare T, Davison C, Sinnathamby M, Seghezze G, Kall M, Williams H, Gent N, Ramsay ME, Ladhani SN, Oligbu G. COVID-19 deaths in children and young people in England, March 2020 to December 2021: An active prospective national surveillance study. PLoS Med. 2022 Nov 8;19(11):e1004118. doi: 10.1371/journal.pmed.1004118.
7. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. Curr Opin Pediatr. 2023 Apr 1;35(2):184-192. doi: 10.1097/MOP.0000000000001221

Отримано 08.05.2025 р.



УДК 616.24008:616.988.7053.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).71-75](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).71-75)

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ГОСТРИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Білак В. М.¹, Симулик В. Д.¹, Курах Д. Й.¹, Ігнатко Л. В.²

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

Резюме. *Вступ.* Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей залишаються проблемою педіатричної спільноти, насамперед через їх поширеність. ГРІ часто трапляються у дітей, причому чим молодша дитина, тим частіше вона хворіє (до 8 епізодів на рік), особливо під час сезонного підвищення захворюваності. Діти, котрі відвідують дошкільні та шкільні заклади освіти як осередки розповсюдження респіраторних захворювань, формують одну з головних глобальних проблем охорони здоров'я. Вірусна етіологія в структурі ГРІ займає чільне місце, складаючи до 90% випадків захворювань, також в етіологічній структурі представлені як грампозитивні, так і грамнегативні бактерії, рідше атипова бактеріальна флора та гриби. Спостереження у клінічній практиці вказують на те, що у педіатричних пацієнтів із ГРВІ спостерігається підвищена активність печінкових ферментів у сироватці крові як показник ураження печінки. Опубліковані дані свідчать про те, що запалення печінки у пацієнтів, які страждають на ГРВІ, не є винятком, патогенез ураження печінки недостатньо вивчений. Роль потенційно сприяючих факторів, таких як прийом ліків або надмірна вага, систематично не досліджувалася. Тому необхідні дослідження, які б з'ясували поширеність і фактори ризику ураження печінки у дітей, які страждають на ГРВІ.

Мета дослідження. Оцінити частоту ураження печінки та проаналізувати фактори ризику у дітей із гострими респіраторними вірусними інфекціями.

Матеріали та методи. Було обстежено 30 дітей віком 5–14 років, хворих на гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів в епідемічний сезон 2023 – 2024 років, за статтю група розподілялася порівну по 15 дітей. Гострі інфекції дихальних шляхів клінічно проявлялись у вигляді ринітів, фарингітів, тонзилітів, бронхітів як окремих нозологій, так і їх поєднання. Збиралися відомості про ГРВІ (хвороба, частота за останній рік, тривалість кожного епізоду, проведено лікування і його тривалість, зокрема призначення антибактеріальної терапії тощо) та інші хвороби, звертаючи увагу на наявність уражень гепатобіліарного тракту. Для діагностики уражень гепатобіліарної системи проводилася оцінка основних біохімічних показників, що характеризують функціональний стан відповідної системи, а саме: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ). Синдром печінково-клітинної недостатності (гепатодепресивний) підтверджувався шляхом проведення визначення вмісту загального білка, альбумінів, протромбіну, білірубіну. Контрольну групу склали 10 здорових дітей. Результати досліджень представлені у вигляді вираховування середніх величин показників (М), стандартної похибки (м). Для вираховування достовірностей розбіжностей середніх величин (Р) застосовували критерій Стьюдента.

Результати досліджень. Клінічна картина ГРВІ у дітей характеризувалася типовими ознаками, а саме: наявністю інтоксикаційного (підвищення температури тіла від субфебрильних до фебрильних показників, слабкістю, зниженням апетиту, сонливістю), катарального (закладеність носа, риніт, осиплість голосу, слезотеча, кашель) та больового синдромів. Найбільш частими ознаками були підвищення температури (37,5–39,2°C), риніт та в'ялість у дітей. Натомість такі ознаки, як осиплість голосу та біль у глотці виявлялись у 60 та 70 відсотків відповідно. Зміни функціонального стану гепатобіліарної системи у дітей під впливом ГРВІ було виявлено у 9 (30%) хворих. Аналіз активності індикаторних ферментів цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей із ГРВІ виявив загалом у групі помірно виражене зростання показників АСТ у 1,2 разу ($p \geq 0,05$), АЛТ в 1,1 ($p \geq 0,05$), однак у 6 дітей (20%) спостерігалось більш виражене в 1,6 разу зростання показника АСТ, АЛТ зростав в 1,4 разу в 5 (16,6%) пацієнтів. Показник лужної фосфатази, що характеризує явище холестазу в гепатобіліарній системі дитини зріс в 1,2 разу ($p \geq 0,05$) у 7 хворих. У дітей не спостерігалися прояви гепатодепресивного стану, що характеризувалися практично однаковими показниками загального білірубіну в обстежених дітей по-



рівняно з показниками контрольної групи здорових дітей. Проведення ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи виявило переважання гіпокінетичного типу функціонального розладу біліарного тракту над гіперкінетичним типом в 1,5 разу, що супроводжувалося помірним синдромом гепатомегалії (+1,0 см) у цих хворих.

Висновки. Ураження гепатобіліарної системи спостерігалось в 9 (30 %) дітей, хворих на ГРВІ. Дослідження порушення активності індикаторних ферментів синдрому цитолізу показало, що найбільш чутливими маркерами цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей із ГРВІ є рівні АСТ і АЛТ. При ушкодженні печінки та біліарного тракту при ГРВІ гіпокінетичний тип функціонального розладу біліарного тракту спостерігається частіше порівняно з гіперкінетичним типом, що супроводжується помірною гепатомегалією.

Ключові слова: діти, гострі респіраторно вірусні інфекції, гепатобіліарна система.

Functional state of the hepatobiliary system in children under the influence of acute viral infections

Bilak V.M., Symulyk V.D., Kurakh D.Y., Ihnatko L.V.

Abstract. *Introduction.* Acute respiratory infections (ARI) in children remain a problem for the pediatric community, primarily due to their prevalence. ARI are common in children, and the younger the child, the more often he or she gets sick (up to 8 episodes per year), especially during seasonal increases in morbidity. Children attending preschool and school educational institutions as foci of the spread of respiratory diseases form one of the main global health problems. Viral etiology in the structure of ARI occupies a prominent place, accounting for up to 90% of cases of the disease, and both gram-positive and gram-negative bacteria, less often atypical bacterial flora and fungi, are also represented in the etiological structure. Observations in clinical practice indicate that pediatric patients with ARVI have increased activity of liver enzymes in the blood serum as an indicator of liver damage. Published data suggest that liver inflammation in patients with acute respiratory viral infections is not uncommon, and the pathogenesis of liver injury is poorly understood. The role of potentially contributing factors, such as medication or obesity, has not been systematically investigated. Therefore, studies are needed to determine the prevalence and risk factors for liver injury in children with acute respiratory viral infections.

Goal. To assess the incidence of liver damage and analyze risk factors in children with acute respiratory viral infections.

Materials and methods. 30 children aged 5-14 years, patients with acute respiratory infections of the upper respiratory tract, were examined in the epidemic season of 2023-2024, the group was divided equally by gender into 15 children. Acute respiratory infections clinically manifested themselves in the form of rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, bronchitis, both individual nosologies and their combinations. Information was collected about ARVI (disease, frequency over the last year, duration of each episode, treatment provided and its duration, in particular the appointment of antibacterial therapy, etc.) and other diseases, paying attention to the presence of hepatobiliary tract lesions. To diagnose hepatobiliary system lesions, the main biochemical indicators characterizing the functional state of the corresponding system were assessed, namely (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TB), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT). The syndrome of hepatocellular insufficiency (hepatodepressive) was confirmed by determining the content of total protein, albumin, prothrombin, bilirubin. The control group consisted of 10 healthy children. The results of the studies are presented in the form of calculating the mean values of the indicators (M), standard error (m). To calculate the reliability of the differences in the mean values (P), the Student test was used.

Research results. The clinical picture of acute respiratory viral infections in children was characterized by typical signs, namely the presence of intoxication (increased body temperature from subfebrile to febrile indicators, weakness, decreased appetite, drowsiness), catarrhal (nasal congestion, rhinitis, hoarseness, lacrimation, cough) and pain syndromes. The most frequent signs were fever (37.5–39.2 ° C), rhinitis and lethargy in children. In contrast, signs such as hoarseness and sore throat were detected in 60 and 70 percent, respectively. Changes in the functional state of the hepatobiliary system in children under the influence of ARVI were detected in 9 (30%) patients. When analyzing the activity of cytolysis indicator enzymes in hepatobiliary system lesions in children with ARVI, a moderately pronounced increase in AST indicators by 1.2 times ($p \geq 0.05$), ALT by 1.1 ($p \geq 0.05$) was observed in the group as a whole, however, in 6 children (20%) a more pronounced increase in AST indicator by 1.6 times was observed, ALT increased by 1.4 times in 5 (16.6%) patients. The alkaline phosphatase indicator, which characterizes the phenomenon of cholestasis in the hepatobiliary system of the child, increased by 1.2 times ($p \geq 0.05$) in 7 patients. The children did not observe manifestations of hepatodepressive state, which were characterized by practically the same indicators of total bilirubin in the examined children compared to the indicators of the control group of healthy children. Ultrasound examination of the hepatobiliary system revealed a prevalence of the hypokinetic type of functional biliary tract disorder over the hyperkinetic type by 1.5 times, which was accompanied by moderate hepatomegaly syndrome (+1.0 cm) in these patients.



Conclusions. Hepatobiliary system damage was observed in 9 (30%) children with ARVI. The study of the activity of indicator enzymes of cytolysis syndrome showed that the most sensitive markers of cytolysis in hepatobiliary system damage in children with ARVI are AST and ALT levels. In case of liver and biliary tract damage in ARVI, the hypokinetic type of functional biliary tract disorder is observed more often compared to the hypokinetic type, which is accompanied by moderate hepatomegaly.

Key words: children, acute respiratory viral infections, hepatobiliary system.

Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей залишаються проблемою педіатричної спільноти, насамперед через їх поширеність. ГРІ часто трапляються у дітей, причому чим молодша дитина, тим частіше вона хворіє (до 8 епізодів на рік), особливо під час сезонного підвищення захворюваності. Діти, котрі відвідують дошкільні та шкільні заклади освіти як осередки розповсюдження респіраторних захворювань, формують одну з головних глобальних проблем охорони здоров'я. Домінує вірусна етіологія ГРІ. У етіологічній структурі гострих респіраторних захворювань чільне місце займають вірусні агенти, формуючи пул гострих респіраторних інфекцій (ГРВІ), що складає до 90% випадків хвороб, також в етіологічній структурі представлені як грам-позитивні, так і грамнегативні бактерії, рідше атипова бактеріальна флора та гриби [1,2,3] та їх можливе поєднання. Одне з найбільш небезпечних ускладнень ГРВІ – позагоспітальна пневмонія – у дітей у 40–70% випадків також асоціюється з дією вірусних агентів [4]. Гострі респіраторні вірусні інфекції у дітей, потрапляючи у верхні відділи дихальної системи, спричиняють прояви катарального, а згодом інтоксикаційного й больового синдромів. Під час віремичної фази, що характеризується лихоманкою та ознобом, вірус може поширюватися на інші тканини й органи, включаючи печінку. Спостереження у клінічній практиці вказують на те, що у педіатричних пацієнтів із ГРВІ спостерігається підвищена активність печінкових ферментів у сироватці крові як показник ураження печінки. Так, в одному ретроспективному дослідженні повідомлялося про легке підвищення активності трансаміназ і запалення печінки у більш ніж половини педіатричних пацієнтів, які страждають на інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені гепатотропними аденовірусами [4]. Відповідно до систематичного огляду інфекцій RSV, вірус або його генетичний матеріал може бути виділений із спинномозкової рідини, периферичної крові, міокарда та печінки, що вказує на системну дисемінацію [4]. Кілька досліджень вказують на участь печінки в інфекці-

ях грипу [6-8]. Із 559 дітей, які звернулися з аномальною активністю печінкових ферментів у корейській лікарні, 323 випадки (57,8%) були пов'язані з вірусною інфекцією [9]. Серед них вірусна інфекція дихальних шляхів була найбільшою підгрупою (111/559 дітей, 19,8%) [10]. Хоча опубліковані дані свідчать про те, що запалення печінки у пацієнтів, які страждають на ГРВІ, не є винятком, патогенез ураження печінки недостатньо вивчений. Роль потенційно сприяючих факторів, таких як прийом ліків або надмірна вага, систематично не досліджувалася. Тому необхідні дослідження, які б з'ясували поширеність і фактори ризику ураження печінки у дітей, які страждають на ГРВІ [11].

Мета дослідження

Оцінити частоту ураження печінки та проаналізувати фактори ризику у дітей із ГРВІ.

Матеріали та методи

Було обстежено 30 дітей віком 5–14 років, хворих на гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів в епідемічний сезон 2023 – 2024 років, за статтю група розподілялася порівну по 15 дітей. Гострі інфекції дихальних шляхів клінічно проявлялись у вигляді ринітів, фарингітів, тонзилітів, бронхітів як окремих нозологій, так і їх поєднання. Збиралися відомості про ГРВІ (хвороба, частота за останній рік, тривалість кожного епізоду, проведення лікування і його тривалість, зокрема призначення антибактеріальної терапії тощо) та інші хвороби, звертаючи увагу на наявність уражень гепатобіліарного тракту. Проведено також аналіз наявної первинної документації (амбулаторні карти дітей, епізоди в медичній інформаційній системі). Виконано стандартне обстеження з уточненням скарг і анамнезу, об'єктивним обстеженням, загальноклінічними лабораторними та інструментальними методами дослідження (загальні аналізи крові та сечі, біохімічні аналізи, за показами – рентгенографія органів грудної клітки, додаткових пазух носа, спірометрія, мікробіологічне дослідження зішкрібів з носа і горла, ультраз-



вукове дослідження, консультації суміжних спеціалістів тощо). Не включалися в дане дослідження діти із попередніми захворюваннями гепатобіліарної системи. Для діагностики уражень гепатобіліарної системи проводилась оцінка основних біохімічних показників, що характеризують функціональний стан відповідної системи, а саме: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ). Синдром печінково-клітинної недостатності (гепатодепресивний) підтверджувався шляхом проведення визначення вмісту загального білка, альбумінів, протромбіну, білірубину. Для порівняння обстежили 10 здорових дітей, які склали контрольну групу. Результати досліджень представлені у вигляді вираховування середніх величин показників (М),

стандартної похибки (м). Для вираховування достовірностей розбіжностей середніх величин (Р) застосовували критерій Стьюдента.

Результати досліджень

Отримані результати свідчать, що клінічна картина ГРВІ у дітей характеризувалася типовими ознаками, а саме: наявністю інтоксикаційного (підвищення температури тіла від субфебрильних до фебрильних показників, слабкістю, зниженням апетиту, сонливістю), катарального (закладеність носа, риніт, осиплість голосу, сльозотеча, кашель) та больового синдромів (табл. 1). Найбільш частими ознаками були підвищення температури ($37,5-39,2^{\circ}\text{C}$), риніт і в'ялість у дітей. Натомість такі ознаки, як осиплість голосу та біль у глотці виявлялися в 60 та 70 відсотках відповідно.

Таблиця 1

Клінічна характеристика гострих респіраторних вірусних інфекцій у обстежених дітей

| Клінічний синдром | Хворі (абс. число) | Хворі (%) |
|-----------------------------|--------------------|-----------|
| Інтоксикаційний | | |
| Підвищення температури тіла | 30 | 100 |
| Зниження апетиту | 26 | 86,7 |
| Порушення сну | 24 | 80 |
| В'ялість | 28 | 93,3 |
| Катаральний | | |
| Риніт | 29 | 96,7 |
| Кашель | 25 | 83,3 |
| Осиплість голосу | 18 | 60 |
| Больовий | | |
| | 21 | 70 |

Вивчаючи стан гепатобіліарної системи у дітей під впливом ГРВІ було виявлено, що відповідні зміни спостерігаються у 9 (30%) хво-

рих, функціональні показники загалом у групі представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених

| Показник | Контрольна група № = 10 | Обстежені хворі № = 30 |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Аст, ОД/л | 18,4±0,7 | 21,4±1,1* |
| Алт, ОД/л | 16,2±1,1 | 18,1±1,2* |
| Загальний білірубін, ммоль/л | 12,8±0,8 | 12,9±0,7* |
| Лужна фосфатаза, ммоль/л | 69,5±1,6 | 81,9±2,1* |
| Гама-глутамілтрансфераза ОД/л | 33,6±2,4 | 39,8±2,9* |

Примітка: різниця між показниками контрольної групи та обстеженими хворими * – $p \geq 0,05$.



При аналізі активності індикаторних ферментів цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей із ГРВІ спостерігається загально у групі помірно виражене зростання показників АСТ в 1,2 разу ($p \geq 0,05$), АЛТ – в 1,1 ($p \geq 0,05$), однак у 6 дітей (20%) простежувалося більш виражене в 1,6 разу зростання показника АСТ, АЛТ зростав у 1,4 разу в 5 (16,6%) пацієнтів. Показник лужної фосфатази, що характеризує явище холестазу в гепатобіліарній системі дитини зріс у 1,2 разу ($p \geq 0,05$) у 7 хворих. У дітей не спостерігалися прояви гепатодепресивного стану, що характеризувалися практично однаковими показниками загального білірубіну в обстежених дітей порівняно з показниками контрольної групи здорових дітей.

Проведення ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи виявило пере-

важання гіпокінетичного типу функціонального розладу біліарного тракту над гіперкінетичним типом у 1,5 разу, що супроводжувалося помірним синдромом гепатомегалії (+1,0 см) у цих хворих.

Висновки

Ураження гепатобіліарної системи спостерігалось в 9 (30 %) дітей, хворих на ГРВІ. Дослідження порушення активності індикаторних ферментів синдрому цитолізу показало, що найбільш чутливими маркерами цитолізу при ураженні гепатобіліарної системи у дітей із ГРВІ є рівні АСТ і АЛТ. При ушкодженні печінки та біліарного тракту при ГРВІ гіпокінетичний тип функціонального розладу біліарного тракту спостерігається частіше порівняно з гіпокінетичним типом, що супроводжується помірною гепатомегалією.

REFERENCES

1. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res.* (2016) 3:e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137
2. Zimmerman RK, Rinaldo CR, Nowalk MP, Balasubramani GK, Moehling KK, Bullotta A, et al. Viral infections in outpatients with medically attended acute respiratory illness during the 2012-2013 influenza season. *BMC Infect Dis.* (2015) 15:87. doi: 10.1186/s12879-015-0806-2
3. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, Deffernez C, Kuehni CE, Latzin P, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* (2008) 27:100–5. doi: 10.1097/INF.0b013e31815922c8
4. Han BK, Son JA, Yoon HK, Lee SI. Epidemic adenoviral lower respiratory tract infection in pediatric patients: radiographic and clinical characteristics. *AJR Am J Roentgenol.* (1998) 170:1077–80. doi: 10.2214/ajr.170.4.9530062
5. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care.* (2006) 10:R107. doi: 10.1186/cc4984
6. Carrillo-Esper R, Perez-Bustos E, Ornelas-Arroyo S, Albores-Saavedra J, Uribe M. Liver involvement in severe human influenza A H1N1. *Ann Hepatol.* (2010) 9:107–11. doi: 10.1016/s1665-2681(19)31691-6
7. Papic N, Pangercic A, Vargovic M, Barsic B, Vince A, Kuzman I. Liver involvement during influenza infection: perspective on the 2009 influenza pandemic. *Influenza Other Respir Viruses.* (2012) 6:e2–5. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00287.x
8. Ru YX, Li YC, Zhao Y, Zhao SX, Yang JP, Zhang HM, et al. Multiple organ invasion by viruses: pathological characteristics in three fatal cases of the 2009 pandemic influenza A/H1N1. *Ultrastruct Pathol.* (2011) 35:155–61. doi: 10.3109/01913123.2011.574249
9. Jang M, Oh MS, Oh SC, Kang KS. Distribution of diseases causing liver function test abnormality in children and natural recovery time of the abnormal liver function. *J Korean Med Sci.* (2016) 31:1784–9. doi: 10.3346/jkms.2016.31.11.1784
10. Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* (2008) 27:589–94. doi: 10.1097/INF.0b013e3181694fb9
11. Kamin W, Adams O, Kardos P, Matthys H, Meister N, Strassburg CP. Liver Involvement in Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents – Results of a Non-interventional Study. *Front. Pediatr.* 2022 Mar 29;10:840008. doi: 10.3389/fped.2022.840008



УДК 611.018.74:616-053:578.834.1:612.115

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).76-81](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).76-81)

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ДІТЕЙ ІЗ SARS-COV-2 АСОЦІЙОВАНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ТА ЇЇ ПОРІВНЯННЯ З ПОКАЗНИКАМИ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Дудник В. М., Микитюк Ю. М.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. *Вступ.* Системне запалення та дисфункція ендотелію насамперед спостерігаються у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, що проявляється підвищеним рівнем маркерів пошкодження ендотелію, ендотелітом і коагулопатією. Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у патобіології інфекцій, спричинених SARS-CoV-2. Тим не менш, немає достатніх доказів прямого впливу SARS-CoV-2 на ендотеліальну дисфункцію у хворих, а особливо дітей, на COVID-19. Накопичені дані свідчать про те, що тяжкий перебіг COVID-19 може призвести до синдрому цитокинового шторму. Таким чином, системна прозапальна активація може опосередковано призвести до ендотеліїту, індукувати ендотеліальну дисфункцію та сприяти протромботичним явищам під час та після інфікування SARS-CoV-2.

Мета дослідження. Дослідити розвиток ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 160 дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією (основна група) та 40 здорових дітей (контрольна група). Основна група була поділена залежно від статі, віку, тяжкості перебігу хвороби, рівнів СРБ та прокальцитоніну. Для оцінки ендотеліальної дисфункції визначали рівень ендотеліну-1 та VEGF (фактор росту ендотелію судин) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA). Порушення згортальної функції оцінювали при проведенні коагулограми та Д-димеру. Результати піддавали статистичній обробці з використанням пакету SPSS Statistics 26.0, враховуючи середні значення, стандартні відхилення та критерії достовірності ($p \leq 0,05$). Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків пацієнтів.

Результати досліджень. У дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією рівень ендотеліну-1 був у 4,9 рази вищим, ніж у здорових дітей ($12,72 \pm 0,84$ пг/мл проти $2,25 \pm 0,13$ пг/мл, $p \leq 0,05$), а VEGF – у 2,3 рази вищим ($55,88 \pm 2,86$ пг/мл проти $23,53 \pm 1,23$ пг/мл, $p \leq 0,05$). Пацієнти з тяжким перебігом хвороби мали значно вищі рівні ендотеліну-1 та VEGF, ніж діти з нетяжким перебігом ($+44,55\%$ та $+66,34\%$ відповідно, $p \leq 0,05$).

Порівнюючи значення ендотеліну-1 залежно від рівня фібриногену визначено, що вірогідно вищі, на 47,74 %, значення були у пацієнтів із рівнем фібриногену в IV квартилі. Відповідно до рівнів фібриногену також вірогідно відрізнялися значення VEGF, особливо у дітей пацієнтів із рівнем фібриногену в III та IV квартилі на 63,86 % та 34,49 %.

Також необхідно відзначити вірогідну різницю у значеннях ендотеліну-1 та VEGF залежно від рівнів Д-димеру, особливо тих, рівні яких знаходяться у III та IV квартилі: відповідно у 49,83 % і 41,59 % для ендотеліну-1 та 39,62 % та 55,21 % для VEGF. Встановлено наявність позитивного слабкої сили взаємозв'язку лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції із значенням Д-димеру у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Висновки. У дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією встановлена наявність ендотеліальної дисфункції на основі аналізу лабораторних маркерів, таких як ендотелін-1 та VEGF, а саме – рівні ендотеліну-1 та VEGF були у 4,9 та 2,3 рази вищими порівняно зі здоровими дітьми.

Проведеним дослідженням встановлено, що рівні ендотеліну-1 та VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, різнилися залежно від тяжкості пневмонії, а саме – у дітей із тяжким перебігом вони були в 1,47 та 1,62 рази вищими, ніж у пацієнтів із нетяжким.

Отримані результати свідчать про наявність статистично значущого позитивного зв'язку між рівнем фібриногену та маркерами ендотеліальної дисфункції – VEGF ($r=0,400$; $p=0,0001$) і ендотеліном-1 ($r=0,277$; $p=0,0001$). Також встановлено слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між рівнем Д-димеру й VEGF ($r=0,297$; $p=0,0001$) та ендотеліном-1 ($r=0,226$; $p=0,004$).

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, SARS-CoV-2, пневмонія, діти, ендотелін-1, фібриноген, Д-димер.



Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its correlation with blood coagulation system parameters

Dudnyk V.M., Mykytiuk Yu.M.

Abstract. *Introduction.* Systemic inflammation and endothelial dysfunction are primarily observed in patients with a severe course of COVID-19, which is manifested by elevated levels of markers of endothelial damage, endotheliitis, and coagulopathy. Endothelial cells play an important role in the pathobiology of infections caused by SARS-CoV-2. Nevertheless, there is insufficient evidence of a direct effect of SARS-CoV-2 on endothelial dysfunction in patients, especially children, with COVID-19. Accumulating evidence suggests that a severe course of COVID-19 can lead to cytokine storm syndrome. Thus, systemic proinflammatory activation may indirectly lead to endotheliitis, induce endothelial dysfunction, and contribute to prothrombotic events during and after SARS-CoV-2 infection.

The aim of the study. To analyze endothelial dysfunction development in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Materials and methods. 160 children with SARS-CoV-2 associated pneumonia (main group) and 40 healthy children (control group) took part in the study. The main group was divided depending on sex, age, severity of the course of the disease, levels of CRP and procalcitonin. To assess endothelial dysfunction, the level of endothelin-1 and VEGF in blood serum was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Violations of the coagulation function were assessed by performing a coagulogram and D-dimer. The results were subjected to statistical processing using the SPSS Statistics 26.0 package, taking into account average values, standard deviations and reliability criteria ($p \leq 0.05$). The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the patients' parents was obtained for the research.

Results. In children with SARS-CoV-2-associated pneumonia, the level of endothelin-1 was 4.9 times higher than in healthy children (12.72 ± 0.84 pg/mL versus 2.25 ± 0.13 pg/mL, $p \leq 0.05$), and the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was 2.3 times higher (55.88 ± 2.86 pg/mL versus 23.53 ± 1.23 pg/mL, $p \leq 0.05$). Children with a severe course of the disease had significantly higher levels of endothelin-1 and VEGF compared to those with a non-severe course (+44.55% and +66.34%, respectively; $p \leq 0.05$).

A comparison of endothelin-1 values according to fibrinogen levels showed that patients with fibrinogen concentrations in the fourth quartile had significantly higher values – by 47.74%. VEGF levels also differed significantly depending on fibrinogen levels, especially in children with fibrinogen values in the third and fourth quartiles – by 63.86% and 34.49%, respectively.

A statistically significant difference in endothelin-1 and VEGF levels was also observed depending on D-dimer levels, particularly in patients whose values were in the third and fourth quartiles: 49.83% and 41.59% for endothelin-1, and 39.62% and 55.21% for VEGF, respectively. A weak but statistically significant positive correlation was found between laboratory markers of endothelial dysfunction and D-dimer levels in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Conclusions. In children with SARS-CoV-2-associated pneumonia, the presence of endothelial dysfunction was determined based on the analysis of laboratory markers, such as endothelin-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF); specifically, the levels of endothelin-1 and VEGF were 4.9 and 2.3 times higher, respectively, compared to healthy children.

The conducted study established that serum levels of endothelin-1 and VEGF in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia differed depending on the severity of the disease: in children with a severe course of pneumonia, these indicators were 1.47 and 1.62 times higher, respectively than in patients with a non-severe course.

The obtained data indicate a statistically significant positive correlation between fibrinogen levels and markers of endothelial dysfunction – VEGF ($r = 0.400$; $p = 0.0001$) and endothelin-1 ($r = 0.277$; $p = 0.0001$). In addition, a weak but statistically significant correlation was found between D-dimer levels and VEGF ($r = 0.297$; $p = 0.0001$), as well as endothelin-1 ($r = 0.226$; $p = 0.004$).

Key words: endothelial dysfunction, SARS-CoV-2, pneumonia, children, endothelin-1, fibrinogen, D-dimer.

Вступ

Системне запалення та дисфункція ендотелію, спричинені коронавірусною інфекцією, передусім спостерігаються у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, що проявляється підвищеним рівнем маркерів пошкодження ендотелію, ендотелітом і коагулопатією. Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у патобіології інфекцій, спричинених SARS-CoV-2.

Тим не менш, немає достатніх доказів прямого впливу SARS-CoV-2 на ендотеліальну дисфункцію у хворих, а особливо дітей, на COVID-19.

Відомо, що реактивність судин забезпечується ендотеліальними клітинами, які здатні звужувати та розширювати судини [1]. Серед найпотужніших речовин із судинозвужувальним ефектом є ендотелін-1. Водночас ендотелій втрачає свої фізіологічні властивості, і



це може відбуватися не лише при важких вірусних інфекціях, а й при соматичних різних патологіях. Зважаючи, що у пацієнтів коронавірусна інфекція почасти супроводжує соматичні проблеми, цей вплив на організм, як правило, підсилює один одного [2].

Мембрани ендотеліоцитів експресують на своїй поверхні АПФ-2, який є рецептором для вірусу SARS-CoV-2, що забезпечує можливість проникнення коронавірусу в клітини різних органів. Спайковий білок вірусу SARS-CoV-2 має високу спорідненість до АПФ-2, що сприяє швидкому проникненню та накопиченню коронавірусу в тканинах організму [3]. Дослідженнями Z. Varga та співавт. (2020) доведена присутність SARS-CoV-2 в ендотеліоцитах різних тканин і тісний взаємозв'язок між ендотелієм, рецептором АПФ-2 та коронавірусом [4].

Даний механізм призводить до дисфункції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, найважливішою функцією якої є забезпечення гомеостазу в організмі (а саме: баланс електролітів, проникність судин, контроль артеріального тиску). З усього цього стають зрозумілими ускладнення, які виникають на тлі COVID-19. Блокування АПФ-2 провокує підвищення рівня брадикініну, що призводить до активації нейтрофілів і тромбоцитів, а тому активовані тромбоцити мають вищу здатність прикріплення до ендотеліальної стінки. Формування щільного згустку крові у пацієнтів із COVID-19 сприяє важкому розвитку тромбозів та, як наслідок, більш важкого перебігу коронавірусної інфекції [5].

Ген АПФ-2 локується в ділянці Х-хромосоми (Хр22), що, ймовірно, більш захищає жіночу стать від коронавірусної інфекції. При цьому, існує гіпотеза, що друга Х-хромосома може захищати жінок від поліморфізму.

Підтримка судинного гомеостазу також відбувається за рахунок збалансованого виділення аутокринних та паракринних молекул ендотеліоцитами [6]. Таким чином, ураження ендотеліоцитів призводить до підвищеної проникності судинної стінки, підсилення прокоагулянтних властивостей та зниження антикоагулянтних процесів, що в свою чергу призводить до тромбоутворення [7].

Надмірне виділення цитокінів при COVID-19 сприяє виділенню печінкою гострофазових білків, зокрема фібриногену, який потенціює прокоагулянтний стан в організмі. Продуктом розпаду фібрину та фібриногену є D-дімер, підвищений рівень якого свідчить

про те, що причиною розвитку коагулопатії при коронавірусній інфекції служить підвищений вміст фібрину в організмі хворого. При цьому, потрібно зауважити, що у пацієнтів із сепсисом, синдромом внутрішньосудинного згортання крові має місце подовження протромбінового та активованого часткового тромбoplastинового часу, зниження антитромбіну та тромбоцитів, що не є характерним для пацієнтів з COVID-19 [8]. Навпаки, у пацієнтів із коронавірусною інфекцією низький рівень тромбоцитів вказує про неблагополучний перебіг хвороби [9,8].

Підсумовуючи вищезазначене, потрібно відзначити, що пацієнти з коронавірусною інфекцією мають пригнічення антикоагулянтних властивостей ендотелію, що спонукає до протромботичного стану та призводить до утворення мікротромбів і розвитку оклюзії, що може супроводжуватися артеріальним (інфаркт міокарда, інсульт) і венозним тромбозом (тромбоемболія легеневих судин, тромбоз глибоких вен та венозних синусів) [5,9]. Вказані зміни можуть слугувати показом до призначення антикоагуляційних препаратів у хворих при COVID-19 [2,3].

Таким чином, усі зазначені зміни при COVID-19 призводять до надмірного утворення тромбіну, який зі свого боку підсилює активацію лейкоцитів, тромбоцитів та ендотелію. Тому всебічне вивчення ролі ендотеліальної дисфункції у механізмах розвитку коронавірусної інфекції полегшить розуміння патогенетичних змін при даному захворюванні та дасть змогу запобігти ускладненням та високій смертності пацієнтів.

Мета дослідження

Дослідити розвиток ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Матеріали та методи

Основну групу склали 160 дітей (71 дівчинка та 89 хлопчиків) віком від 1 місяця до 18 років із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією та 40 практично здорових дітей (контрольна група, серед яких було 20 хлопчиків (50,0 %) та 20 дівчаток (50,0 %)). Основна група була поділена залежно від вікових груп (до 1 року, 1–4 роки, 5–14 років, 15–17 років).

Верифікацію діагнозу пневмонії асоційованої з SARS-CoV-2 проводили згідно з рекомендаціями Всесвітньої охорони здоров'я



[WHO. (2020, May 27). Clinical management of COVID-19. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance on 13 March 2020. URL: [who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected); The final update of the COVID-19 Treatment Guidelines Special Considerations in Children was on February 29, 2024]. Діагноз пневмонії встановлювався відповідно до критеріїв, визначених наказом МОЗ України №1380 від 02.08.2022. https://moz.gov.ua/uploads/7/38990-dn_1380_02_08_2022_dod.pdf.

Алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції базувався на рекомендаціях ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) [The Health Care Transition of Youth With Liver Disease into the Adult Health System: Position Paper from ESPGHAN and EASL] *Pediatr Gastro Nutr.* 2018; 66(6): 976-990].

Відповідно до обраного дизайну дослідження кожен пацієнт повинен був відповідати всім критеріям включення і не мати критеріїв виключення.

Критерії включення:

- діти віком від 1 місяця до 18 років;
- діти із позитивним ПЛР-тестом до SARS-CoV-2;
- наявність SARS-CoV-2 пневмонії з нетяжким або тяжким перебігом;
- інформована згода пацієнта на дослідження та лікування.

Критерії виключення:

- вік менше 1 місяця та старше 18 років;

- діти з SARS-CoV-2 легкого ступеня тяжкості;

- хворі із супутньою патологією: вродженими вадами розвитку бронхолегеневої та гепатобіліарної системи, вродженими вадами серця, неврологічними та ендокринними захворюваннями.

При включенні в дослідження кожної дитини отримували інформовану згоду батьків або законного представника хворого на участь у ньому. Текст інформованої згоди був розроблений локальним незалежним етичним комітетом на підставі біоетичної експеризи.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань, згідно з розробленим дизайном дослідження, усім хворим дітям із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, при госпіталізації було проведено визначення рівня ШОЕ, С-реактивного протеїну, ІЛ-1, ІЛ-6, прокальцитоніну, фібриногену, Д-димеру.

Результати піддавали статистичній обробці з використанням пакету SPSS Statistics 26.0, враховуючи середні значення, стандартні відхилення та критерії достовірності ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень

Відповідно до мети дослідження нами проаналізовано лабораторні показники маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі. Як видно з таблиці 1, у дівчаток показники ендотеліну-1 вірогідно вищі на 30,19 %, а також існує вірогідна різниця показника ендотеліну-1 із здоровими дітьми.

Таблиця 1

Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі

| Показники | Хлопчики | Дівчатка | Здорові діти |
|--------------------|-------------|---------------|--------------|
| Ендотелін-1, пг/мл | 9,77±0,68* | 12,72±0,84*** | 2,25±0,13 |
| VEGF, пг/мл | 52,99±2,79* | 55,88±2,86* | 23,53±1,23 |

Примітка: * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; *** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей протилежної статі.

Залежно від віку вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, вірогідної різниці не мав.

Аналіз показників ендотеліну-1 та VEGF залежно від тяжкості перебігу SARS-CoV-2

асоційованої пневмонії показав вірогідну різницю між пацієнтами із тяжким і нетяжким перебігом на 44,55 % та 66,34 % відповідно (табл. 2).



Таблиця 2

Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від тяжкості перебігу

| Показники | Усі хворі, n=160 | Ступінь тяжкості | | Здорові діти, n=40 |
|--------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| | | нетяжкий перебіг (n=62) | тяжкий перебіг (n=98) | |
| Ендотелін-1, пг/мл | 11,08±0,54* | 8,58±0,69 | 12,66±0,72** | 2,25±0,13 |
| VEGF, пг/мл | 54,27±2,00* | 38,59±1,99 | 64,19±2,56** | 23,53±1,23 |

Примітка: * $p < 0,001$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників пацієнтів із нетяжким перебігом.

Порівнюючи значення ендотеліну-1 залежно від рівня фібриногену визначено, що вірогідно вищі, на 47,74 %, значення були у пацієнтів із рівнем фібриногену в IV квартилі.

Відповідно до рівнів фібриногену також вірогідно різнилися значення VEGF, особливо у дітей пацієнтів із рівнем фібриногену в III та IV квартилі на 63,86 % та 34,49 % (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників фібриногену

| Рівень фібриногену | Рівень ендотеліну-1, пг/мл | Рівень VEGF, пг/мл |
|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| I квартиль (менше 8,23) | 9,09±0,90 | 38,96±2,49 |
| II квартиль (8,24–9,82) | 9,33±1,02 | 48,73±3,85 |
| III квартиль (9,83–11,25) | 12,47±1,17 | 63,84±4,38* |
| IV квартиль (більше 11,26) | 13,43±1,08* | 65,56±3,56* |

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II квартилю.

Встановлено наявність позитивного середньої сили взаємозв'язку між значенням фібриногену із рівнями VEGF ($r_{xy} = 0,400$; $p = 0,0001$), а також рівнем фібриногену та ендотеліну-1 ($r_{xy} = 0,277$; $p = 0,0001$).

Також необхідно відзначити вірогідну

різницю у значеннях ендотеліну-1 та VEGF залежно від рівнів D-димеру, особливо тих, рівні яких знаходяться у III та IV квартилі: відповідно у 49,83 % і 41,59 % для ендотеліну-1 та 39,62 % та 55,21 % для VEGF (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників D-димеру

| Рівень D-димеру | Рівень ендотеліну-1, пг/мл | Рівень VEGF, пг/мл |
|---------------------------|----------------------------|--------------------|
| I квартиль (менше 2,01) | 9,27±0,97 | 47,98±3,46 |
| II квартиль (2,02–3,04) | 9,81±1,00 | 43,16±3,11 |
| III квартиль (3,05–4,82) | 11,33±1,03 | 58,93±3,99* |
| IV квартиль (більше 4,83) | 13,89±1,17* | 66,99±4,34* |

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II квартилю.

Встановлено наявність позитивного слабкої сили взаємозв'язку лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції із значенням D-димеру ($r_{xy} = 0,226$; ($p = 0,004$) та $r_{xy} = 0,297$ ($p = 0,0001$) відповідно) у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Висновки

У дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією встановлена наявність ендотеліальної дисфункції на основі аналізу лабораторних маркерів, таких як ендотелін-1 та VEGF, а саме: рівень ендотеліну-1 та VEGF були у 4,9



та 2,3 разу вищими порівняно зі здоровими дітьми.

Проведеним дослідженням встановлено, що рівні ендотеліну-1 та VEGF у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, різнилися залежно від тяжкості пневмонії, а саме: у дітей із тяжким перебігом вони були в 1,47 та 1,62 разу вищими, ніж у пацієнтів із нетяжким.

Отримані результати свідчать про наявність статистично значущого позитивного зв'язку між рівнем фібриногену та маркерами ендотеліальної дисфункції – VEGF ($r=0,400$; $p=0,0001$) і ендотеліном-1 ($r=0,277$; $p=0,0001$). Також встановлено слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між рівнем Д-димеру

й VEGF ($r=0,297$; $p=0,0001$) та ендотеліном-1 ($r=0,226$; $p=0,004$).

Перспективи подальших досліджень.

Наявність ендотеліальної дисфункції у дітей з коронавірусною інфекцією та можливість тромбоутворення у них, перспективою подальших досліджень є стан судинного русла за допомогою проведення інструментальних методів обстеження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати наукового дослідження.

REFERENCES

1. Khan AA, Thomas GN, Lip GYH, Shantsila A. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Medicine*. 2020; 52(1-2): 1-11. doi.org/10.1080/07853890.2019.1711158.
2. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP. et al. COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*2020;75(1): 7-11. doi.org/10.3233/CH-209007.
3. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*.2020;24(353): 1-8. doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7.
4. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
5. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol*. 2020;39: 2529-2543. doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1.
6. Gustafson D, Raju S, Wu R et al. Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(8):1818-1829. doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558.
7. Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*.2013;4(6):507-516. doi.org/10.4161/viru.24530.
8. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*2020;18(9): 2103-2109. doi.org/10.1111/jth.14975.
9. Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Frontiers in Physiology*.2020;11:747. doi.org/10.3389/fphys.2020.00747.

Отримано 25.04.2025 р.



УДК 618.38-007.271-005-08:612.11-053.31

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).82-96](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).82-96)

РОЛЬ ДОСЛІДЖЕНЬ ПУПОВИННОЇ КРОВІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Іваньо В. В.

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

Резюме. *Вступ.* Оцінка параметрів пуповинної крові в режимі реального часу має значення для процесу клінічного прийняття рішень. Унікальний біохімічний профіль та клітинний склад пуповинної крові підкреслює потенціал як діагностичного інструменту, так і терапевтичної модальності.

Мета дослідження. Проаналізувати та оцінити норми та причини зміни композиції пуповинної крові порівняно з периферичною кров'ю, оцінити шляхи покращення інтерпретації показників з метою покращення догляду для матерів і новонароджених.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел як зарубіжної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років із тематики композиції пуповинної крові в нормі та при патології на основі інформаційного пошуку у бібліографічних базах даних: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, Medscape.

Результати досліджень. Як елемент ранньої діагностики, аналіз біомаркерів відкриває нові можливості для цільового моніторингу під час і після пологів, що кардинально змінює надання акушерської допомоги. Поточні протоколи часто не передбачають систематичного аналізу біохімічного складу пуповини, що веде до втрати шансів на раннє втручання. Таким чином, є нагальна потреба у включенні таких оцінок до щоденної клінічної практики. Література вказує, що встановлення специфічних біохімічних порогів допоможе лікарям ідентифікувати новонароджених, які потребують пильного нагляду або лікування, тим самим знижуючи ризики гіпоксії при народженні. Необхідні додаткові дослідження для глибшого розуміння впливу різних біохімічних компонентів пуповинної крові на функціональну здатність компонентів і їхній вплив на гіпоксичну захворюваність. Крім того, технологічний прогрес дозволяє покращити моніторинг у реальному часі, даючи можливість швидше й точніше оцінити біохімічний склад пуповинної крові. Впровадження портативних пристроїв може сприяти своєчасним втручанням і мати значний вплив на неонатальну захворюваність, пов'язану з гіпоксією. Розробка протоколів, які використовують ці новітні технології, має стати пріоритетом в акушерській практиці.

Висновки. Інтеграція цієї інформації в клінічні настанови має потенціал удосконалити процеси спостереження і покращити результати для новонароджених, що перебувають у групі ризику. Вивчення нейрорепродукторних механізмів, притаманних пуповинній крові, відкриває шлях до інноваційних терапій, які використовують ці біологічні ресурси повною мірою.

Ключові слова: пуповинна кров, новонароджений, гіпоксія, біомаркери, рання діагностика, неонатологія, біохімічний аналіз, клінічні протоколи, моніторинг у реальному часі, нейрорепродукція.

The role of umbilical cord blood research in the newborn

Ivano V.V.

Abstract. *Introduction.* Real-time assessment of umbilical cord blood parameters plays a crucial role in clinical decision-making. The unique biochemical profile and cellular composition of cord blood highlight its potential as both a diagnostic tool and a therapeutic modality.

The aim of the study. To analyze and evaluate the normal values and factors influencing the composition of umbilical cord blood in comparison with peripheral blood, and to assess ways to improve the interpretation of these indicators in order to enhance care for mothers and newborns.

Materials and methods. A literature review was conducted using both international and domestic scientific sources from the past ten years on the topic of cord blood composition in health and disease. The review was based on information retrieved from bibliographic databases: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, and Medscape.

Results. As an element of early diagnostics, biomarker analysis opens new possibilities for targeted monitoring during and after birth, significantly transforming obstetric care. Current clinical protocols often lack systematic biochemical assessment of cord blood, resulting in missed opportunities for early intervention. Therefore,



there is an urgent need to incorporate such assessments into routine clinical practice. Literature suggests that defining specific biochemical thresholds can help physicians identify newborns in need of close monitoring or treatment, thereby reducing the risk of perinatal hypoxia. Further research is needed to better understand the functional implications of various biochemical components in cord blood and their role in hypoxia-related morbidity. Additionally, technological advancements enable real-time monitoring and facilitate faster, more accurate assessment of cord blood biochemistry. The implementation of portable devices could support timely interventions and significantly impact neonatal morbidity associated with hypoxia. Developing protocols that incorporate these modern technologies should become a priority in obstetric care.

Conclusions. Integrating this information into clinical guidelines has the potential to improve surveillance processes and outcomes for at-risk newborns. Investigating the neuroprotective properties of cord blood paves the way for innovative therapies that fully utilize these biological resources.

Key words: umbilical cord blood, newborn, hypoxia, biomarkers, early diagnostics, neonatology, biochemical analysis, clinical protocols, real-time monitoring, neuroprotection.

Вступ

Кров пуповини (тут і далі UCS – umbilical cord blood) привернула значну увагу медичних досліджень за останні десятиліття, головним чином через її унікальний біохімічний профіль і клітинний склад. Нові знання про UCS як багате джерело гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) і клітин-попередників підкреслюють її потенціал для різних терапевтичних застосувань, включно з трансплантацією та регенеративною медициною [1].

На відміну від периферичної венозної крові, яка переважно складається із зрілих гематологічних клітин, UCS характеризується значно більшою кількістю примітивних і плюрипотентних стовбурових клітин, що відкриває унікальні можливості для клінічного втручання.

Кров пуповини має характерний біохімічний профіль, що визначається унікальним складом факторів росту, цитокінів і різноманітних метаболітів, які суттєво впливають на фізіологію новонародженого та можуть виконувати захисні функції, запобігаючи різним перинатальним ускладненням. Унікальний імунологічний ландшафт UCS в основному визначається її клітинним складом, таким як гемопоетичні стовбурові клітини, клітини-попередники та імунні клітини, які істотно відрізняються від клітин периферичної венозної крові.

Порівняно з периферичною венозною кров'ю, кров пуповини має особливі біохімічні переваги, що можуть сприяти вищому регенеративному потенціалу та багатопотенційній диференціації. Ці відмінності охоплюють не лише рівні факторів росту та цитокінів, але й патологічні наслідки їх специфічних профілів, підкреслюючи важливість розуміння цих компонентів як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці.

Наразі активно тривають дослідження щодо застосування крові пуповини (UCB) у клінічних протоколах, що має потенціал змінити неонатальну допомогу та вдосконалити терапевтичні підходи до лікування низки захворювань.

Клітинні компоненти крові пуповини суттєво відрізняються від компонентів периферичної венозної крові, маючи особливу гематологічну конфігурацію. UCS містить вищу концентрацію ГСК та клітин-попередників, які є критично важливими для утворення всіх ліній кровотворних клітин. Наприклад, дослідження показують, що в UCS міститься у три-п'ять разів більше ГСК, ніж у крові дорослих, що пов'язано з активною гемопоетичною діяльністю, необхідною для розвитку плода.

Високий рівень клітин-попередників у UCS не лише підвищує її ефективність у трансплантаційній медицині, а й свідчить про більший потенціал для трансплантації та багатолінійної диференціації, що робить цю кров надзвичайно цінним ресурсом для лікування гематологічних і спадкових захворювань.

Біохімічний профіль UCS виявляє високий рівень різних цитокінів, факторів росту та імуномодуючих молекул, які визначають її унікальні терапевтичні властивості. Наприклад, у UCS підвищені рівні судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), інтерлейкінів та фактора некрозу пухлин-альфа (TNF- α), які сприяють ангиогенезу, модулюють імунні відповіді та полегшують процеси відновлення тканин [2]. Ці специфічні біохімічні маркери не тільки відображають функціональний стан стовбурових клітин у UCS, а й надають інформацію про імунні властивості, які можуть суттєво відрізнитися від властивостей периферичної венозної крові.

Крім того, наявність в UCS спеціалізованих популяцій імунних клітин, таких як регуля-



торні Т-клітини (TREGS), має важливе значення для сумісності при трансплантації, зокрема завдяки зниженому ризику реакції «трансплантат проти господаря» (GVHD) при використанні клітин UCB у клінічній практиці. Унікальні імунологічні особливості UCB, включно з більш «наївним» імунним профілем, забезпечують більшу толерантність до алогенних клітин, що потенційно дозволяє знизити вимоги до відповідності донорів під час процедур трансплантації порівняно з периферичною кров'ю дорослих. Це може не лише спростити підбір донорів, але й розширити їхній пул, вирішуючи постійні виклики трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин [3].

Відмінності у біохімічному профілі та клітинних компонентах крові пуповини порівняно з периферичною венозною кров'ю мають важливі клінічні наслідки. Унікальні властивості UCB підкреслюють її цінність як ресурсу для інноваційних терапевтичних стратегій у регенеративній медицині, лікуванні гематологічних злоякісних пухлин та імунних розладів. У міру того, як науковці продовжують досліджувати складні біохімічні характеристики та функціональні можливості клітин UCB, її потенціал для клінічного застосування стає дедалі очевиднішим, підкреслюючи важливу роль у розвитку сучасної терапії.

Завдяки глибшому розумінню цих відмінностей медична спільнота може краще використовувати властивості крові пуповини для розробки оптимізованих методів лікування, в кінцевому підсумку покращуючи результати лікування пацієнтів із широким спектром захворювань. Відмінності у біохімічному складі UCB порівняно з периферичною кров'ю мають глибокі наслідки, що обґрунтовує подальше дослідження та клінічну перевірку.

UCB містить велику кількість факторів росту, серед яких судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту фібробластів (FGF) та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1). Ці фактори відіграють ключову роль у процесах ангиогенезу, проліферації клітин і відновлення тканин, що є критичним під час пренатального та постнатального періодів розвитку [3].

Зокрема, VEGF відзначається багатофункціональною роллю у стимуляції розвитку судинної системи немовлят, що є життєво важливим для забезпечення належного постачання кисню та поживних речовин одразу після народження.

Цитокіни, присутні у крові пуповини, також мають відмінний профіль порівняно з периферичною кров'ю, демонструючи особливості як про-, так і протизапальних медіаторів. Наприклад, інтерлейкіни (IL-6, IL-10) та фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α) беруть участь у розвитку імунних реакцій і регуляції запалення. Важливо, що рівень IL-10 – ключового протизапального цитокіну – у крові пуповини значно вищий, ніж у периферичній крові, що може свідчити про імунологічну «наївність» новонароджених і потенційно забезпечувати захист від надмірного запалення в ранньому віці [1,2,23].

Також варто зазначити, що кров пуповини багата на такі метаболіти, як гліцин та серин, які є необхідними для різних метаболічних процесів, включно із синтезом нейромедіаторів і детоксикаційними шляхами. Концентрація цих метаболітів може свідчити про метаболічний стан і харчові потреби новонародженого. Крім того, високий вміст біоактивних ліпідів та коротколанцюгових жирних кислот у UCB може впливати на модуляцію імунних реакцій, що потенційно позначається на стані здоров'я новонароджених [3].

Клінічні наслідки унікального біохімічного профілю крові пуповини є надзвичайно важливими, особливо щодо здоров'я новонароджених і профілактики захворювань. Дослідження свідчать, що велика кількість імуномодуючих факторів росту та цитокінів може відігравати вирішальну роль у запобіганні запальним захворюванням та сприяти швидкому відновленню після гіпоксично-ішемічних уражень у немовлят. Крім того, перспективи терапевтичного застосування UCB, зокрема у трансплантації стовбурових клітин і регенеративній медицині, підкреслюються її багатим вмістом клітин-попередників і сприятливим профілем цитокінів.

Клітинні компоненти крові пуповини (UCB) мають суттєві відмінності від периферичної венозної крові (PVB), зокрема щодо концентрації та різноманіття стовбурових і прогеніторних клітин. Пуповинна кров багата на гемопоетичні стовбурові клітини (HSC) і прогеніторні клітини, зокрема мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) та ендотеліальні прогеніторні клітини (EPC), які мають важливе значення для різних терапевтичних застосувань [4].

Однією з ключових переваг UCB є вища концентрація HSC CD34+ порівняно з PVB. До-



слідження показали, що UCSB містить близько $1-10 \times 10^6$ CD34+ клітин на мілілітр, тоді як у PVB цей показник зазвичай становить менше ніж 1×10^6 на мілілітр [5].

Крім того, різноманіття типів стовбурових клітин у UCSB перевищує таке у PVB. Окрім гемопоетичних стовбурових клітин, UCSB є потужним джерелом негемопоетичних стовбурових клітин, таких як MSC, які мають імунomodуючі властивості та здатні диференціюватися у декілька напрямків, що відкриває перспективи для регенеративної медицини [4,5]. Наявність різних прогеніторних клітин робить UCSB привабливим ресурсом для протоколів трансплантації та клітинних терапій.

Ще однією важливою особливістю пуповинної крові є її унікальний профіль цитокінів і факторів росту, що сприяє розмноженню та диференціації стовбурових клітин. UCSB містить вищі концентрації різних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-10 (IL-10) та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), які покращують виживаність та проліферацію HSC [6]. Таке цитокінове мікросередовище сприяє унікальним імунологічним властивостям UCSB, що знижує ризики розвитку реакції «трансплантат проти господаря» (GVHD), особливо важливої при дитячих трансплантаціях стовбурових клітин.

Мета дослідження

Проаналізувати та оцінити норми та причини зміни композиції пуповинної крові порівняно з периферичною кров'ю, оцінити шляхи покращення інтерпретації показників із метою покращення догляду для матерів і новонароджених.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел як зарубіжної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років із тематики композиції пуповинної крові в нормі та при патології на основі інформаційного пошуку у бібліографічних базах даних: Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, Medscape.

Результати досліджень

Клінічні наслідки унікального складу клітин UCSB порівняно з PVB є значними. Зокрема, висока концентрація гемопоетичних і негемопоетичних стовбурових клітин дозволяє використовувати UCSB для лікування

гематологічних новоутворень, метаболічних порушень і деяких аутоімунних захворювань [4]. Це також має важливе значення для банків пуповинної крові, оскільки зберігати UCSB можна як доступне джерело для термінових трансплантацій, особливо у випадках браку відповідних донорів.

Дослідження наголошують, що UCSB розглядається як цінна альтернатива PB і кістковому мозку при трансплантаціях, особливо при лікуванні гематологічних новоутворень і генетичних розладів [7].

Регенеративна здатність HSC з UCSB також підсилюється завдяки нижчій імуногенності порівняно з PB. Завдяки походженню з незрілого імунного середовища плода, ці клітини рідше викликають реакцію «трансплантат проти господаря» (GVHD) [7].

Процес збору UCSB має додаткові клінічні переваги: він неінвазивний і безпечний як для немовляти, так і для матері, тоді як збір PB потребує мобілізації за допомогою фактора стимуляції колоній гранулоцитів (G-CSF), що може викликати побічні ефекти.

Екстрацелюлярні везикули (EV) привертають значну увагу завдяки ключовій ролі у міжклітинній комунікації та потенційним терапевтичним застосуванням. Встановлено, що пуповинна кров, багате джерело стовбурових клітин та інших біоактивних компонентів, продукує унікальні EV, які відрізняються як якісно, так і кількісно від EV, отриманих із периферичної венозної крові [8,9].

Склад електричних везикул (EVs) із пуповинної крові включає різноманітний набір мікроРНК (miRNA) і білків, які здатні стимулювати клітинні процеси, такі як диференціація, проліферація та імунomodуляція, що підкреслює їхню важливість у регенеративній медицині.

МікроРНК у EV із пуповинної крові відіграють значну роль у регуляції експресії генів і клітинних функцій. Дослідження показують, що ці мікроРНК можуть впливати на гемопоез, імунну відповідь та механізми відновлення тканин [8]. Зокрема, виявлені підвищені рівні деяких мікроРНК у EV із пуповинної крові порівняно з периферичною кров'ю, що вказує на їхні унікальні переваги у підвищенні клітинної стійкості та функціональності. Наприклад, MIR-21 та MIR-200, які часто виявляють у високих концентраціях у EV пуповинної крові, залучені в антиапоптотичні шляхи та відповіді на клітинний стрес, що покращує



виживаність і ефективність гемопоетичних стовбурових клітин (HSC) [9].

Ще одним важливим аспектом EV з пуповинної крові є їхні імунологічні властивості, які можуть бути використані для модулювання імунних відповідей у різних клінічних ситуаціях. Виявлено, що EV пуповинної крові можуть впливати на поляризацію імунних клітин, сприяючи більш антизапальному стану, що має особливу терапевтичну цінність при імунних розладах [9]. Ця імуносупресивна властивість частково зумовлена наявністю антизапальних цитокінів та імунорегуляторних мікроРНК.

Хоча дослідження ще тривають для з'ясування точних механізмів дії EV пуповинної крові, клінічні перспективи цих результатів можуть прокласти шлях для нових методів лікування, що використовують унікальні властивості пуповинної крові для покращення результатів лікування у різних патологічних станах.

Метаболічні компоненти пуповинної крові відкривають унікальні біохімічні особливості та їхнє значення для здоров'я новонароджених. Вчені підкреслюють важливість унікальних метаболічних профілів пуповинної крові, які відрізняються від периферійної венозної крові. Пуповинна кров, зібрана одразу після пологів, відображає унікальний метаболічний стан, що формується під впливом середовища та внутрішньоутробного розвитку [10].

Метаболічний аналіз виявив високі рівні певних амінокислот, лактату і різних ліпідів. Ці сполуки є ключовими для енергетичних процесів і біосинтезу клітинних макромолекул, необхідних для швидкого росту новонародженого. Наприклад, вищі концентрації вільних амінокислот, особливо амінокислот із розгалуженим ланцюгом, асоціюються з оптимальними траєкторіями росту новонароджених, що свідчить про можливість раннього виявлення ризику метаболічних порушень у майбутньому [10]. Плазма пуповинної крові також має унікальні профілі ліпідів, включаючи підвищені рівні певних фосфоліпідів та похідних холестерину, що важливі для формування та функціонування клітинних мембран. Це може мати значення для розуміння порушень обміну ліпідів у новонароджених та їхнього впливу на серцево-судинне здоров'я у подальшому житті.

Крім того, біохімічний склад пуповинної крові підкреслює її унікальну роль в імунитеті.

Ідентифіковано специфічні метаболічні підписи, пов'язані з імунними відповідями та запаленням, які дають уявлення про становлення імунітету в новонароджених. Високі рівні таких метаболітів, як кінуренін та триптофан, можуть вказувати на інше імунне середовище, що впливає на сприйнятливість до інфекцій у перинатальний період [10].

Аналіз метаболічних профілів також виявив зв'язок із перинатальними результатами, такими як передчасні пологи та низька маса тіла при народженні. Виявлення метаболічних порушень може стати основою для раннього виявлення ризиків несприятливих наслідків вагітності та новонародженості.

Пуповина слугує життєво важливим каналом між плацентою та плодом, забезпечуючи обмін киснем, поживними речовинами та продуктами обміну. Розуміння її біохімічного складу є важливим для оцінки стану плода під час пологів, особливо в контексті можливої гіпоксії. Численні дослідження підкреслюють важливість аналізу пуповинної крові для оцінки результатів здоров'я новонародженого. Властивості газообміну пуповини, що включають парціальний тиск газів, таких як кисень (PO_2) і вуглекислий газ (PCO_2), надають важливу інформацію про стан оксигенації плода безпосередньо перед або під час пологів. Відхилення цих параметрів газів можуть свідчити про гіпоксію плода, що потребує інтенсивного моніторингу та стратегій втручання [11].

Окрім газообміну, рівень рН пуповинної крові є фундаментальним для оцінки ацидозу плода, який часто супроводжує умови тривалого кисневого голодування. Знижений рН пов'язаний із метаболічним та респіраторним ацидозом, сигналізуючи про дистрес і потенційне неврологічне ураження новонародженого [11]. Встановлення порогових значень рН, за яких потрібна додаткова оцінка чи втручання, є важливим для ухвалення обґрунтованих клінічних рішень у перинатальний період. Наприклад, рівень рН нижче 7.00 може вимагати негайних реанімаційних заходів або госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (NICU), тоді як значення, наближені до норми, дозволяють провести ретельний моніторинг без агресивних втручань.

Таким чином, медичні працівники дедалі частіше орієнтуються на біохімічні маркери, щоб визначити необхідність інтенсивного



спостереження за новонародженими з ризиком гіпоксії. Інтеграція передових аналітичних методик ще більше покращила нашу здатність інтерпретувати біохімічний склад пуповинної крові. Ці досягнення підтримують думку, що рутинна оцінка пуповинної крові може надати більш повну картину стану плода, ніж лише традиційні показники, таким чином інформуючи клінічні підходи, які ставлять на перше місце добробут новонародженого [12].

У підсумку біохімічний склад пуповини є невід'ємною частиною моніторингу добробуту плода під час пологів. Він охоплює критичні елементи, такі як газообмін, рівні рН та біомаркерів, які разом інформують клінічну оцінку ризику гіпоксії. Цей зв'язок підкреслює важливість систематичної оцінки та зумовлює клінічне спостереження, відображаючи перехід до більш глибокого розуміння стану плода під час інтранатального періоду.

Аналіз газів пуповинної крові є критичним діагностичним інструментом для оцінки добробуту плода, особливо в контексті гіпоксії під час пологів. Аналіз зазвичай охоплює ключові параметри, включаючи рН, парціальний тиск кисню (PO_2) та парціальний тиск вуглекислого газу (PCO_2), які разом надають глибоку інформацію про метаболічний стан плода. Значний обсяг досліджень підкреслює важливість цих біохімічних маркерів, оскільки вони можуть відображати гострі фізіологічні зміни, що можуть вимагати негайного втручання.

Нормальні референтні значення газів пуповинної крові є життєво важливими для виявлення відхилень, які можуть свідчити про порушену оксигенацію плода. Як правило, нормальні значення рН артеріальної крові варіюють від 7,20 до 7,40, рівні PO_2 зазвичай очікуються в межах 16–25 мм рт. ст., а значення PCO_2 – приблизно 40–60 мм рт. ст. [12]. Рівень рН нижче 7,20 зазвичай пов'язують з ацидозом, що відображає потенційний метаболічний або респіраторний дистрес. Такий ацидоз може виникати через низку чинників, включаючи недостатність матково-плацентарного кровотоку або стиснення пуповини, що обмежують надходження кисню до плода під час пологів.

Аномальні показники газів крові пуповини можуть слугувати індикаторами гіпоксичних станів, що виправдовує посилене спостереження та втручання. Високий рівень

лактату, який часто вимірюється одночасно, також може свідчити про значний анаеробний метаболізм внаслідок гіпоксії та вказувати на критичний стан, який потребує швидкої клінічної реакції.

Існує добре задокументований зв'язок між показниками газів крові пуповини та несприятливими наслідками, зокрема неонатальною енцефалопатією. Дослідження демонструють, що новонароджені зі зниженими рівнями рН у пуповинній артерії мають вищий ризик неврологічних порушень і довгострокової смертності [13]. Відтак розробка протоколів для негайної оцінки та інтерпретації результатів аналізу газів крові пуповини відіграє важливу роль у формуванні стратегій ведення для мінімізації наслідків гіпоксії.

Результати аналізу газів крові пуповини мають значення не лише для окремих випадків, а й відіграють критичну роль у формуванні ширших клінічних настанов і протоколів. Вони підкреслюють необхідність пильного моніторингу під час пологів, особливо в групах ризику, де гіпоксія плода може призвести до тяжких ускладнень. Удосконалення стратегій ведення, що базуються на інтерпретації цих аналізів, зрештою сприятиме покращенню неонатальних результатів і підвищенню стандартів акушерської допомоги. Дослідження біохімічного складу пуповинної крові дедалі частіше визначають специфічні біомаркери як критично важливі індикатори неонатальних результатів, особливо в контексті гіпоксії під час пологів. Один із найбільш вивчених біомаркерів – це лактат, який відображає метаболічний стан плода в умовах інтрапартального стресу. Високі рівні лактату у пуповинній крові були пов'язані з несприятливими неврологічними наслідками, включаючи ДЦП та інші порушення нейророзвитку [14]. Цей зв'язок ґрунтується на тому, що підвищене вироблення лактату є ознакою анаеробного метаболізму через недостатнє надходження кисню.

Крім того, було досліджено роль запальних маркерів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6) та С-реактивний білок (CRP), у крові пуповини щодо їхнього зв'язку з гіпоксично-ішемічними ушкодженнями. Підвищені рівні цих маркерів свідчать про запальну відповідь, яка може бути вторинною до страждання плода в умовах гіпоксії [15]. Виявлення цих медіаторів допомагає не лише зрозуміти патофізіологію ушкоджень, пов'язаних із гіпоксією, а



й слугує потенційною основою для розробки терапевтичних підходів.

Останні досягнення в дослідженні біомаркерів також зосереджуються на метаболічних побічних продуктах, зокрема нейромедіаторах, таких як глутамат. Високі концентрації глутамату були пов'язані з ексайтотоксичним ушкодженням мозку плода в умовах гіпоксії. Це підкріплює уявлення, що мультифакторний підхід із вивченням кількох біохімічних маркерів надає ширшу картину ризиків, пов'язаних із гіпоксичними подіями під час пологів.

Інтеграція цих біомаркерів у клінічну практику може покращити процеси скринінгу новонароджених із ризиком та спрямувати післяпологову допомогу. У міру розвитку досліджень здатність пов'язати склад пуповинної крові з ризиком гіпоксії та подальшими нейророзвитковими наслідками стане ключовою для встановлення протоколів інтенсивного спостереження та раннього втручання для новонароджених групи високого ризику. Це підкреслює важливість досліджень, спрямованих на вивчення складної взаємодії компонентів пуповинної крові у контексті коротко- та довготривалих результатів для здоров'я новонароджених [15].

Біохімічний склад крові пуповини, зокрема рівні рН та лактату, привертає дедалі більшу увагу як потенційні предиктори гіпоксичних станів під час пологів. Рівень рН у пуповинній крові є ключовим маркером для оцінки ацидозу, а отже – і ризику гіпоксії, особливо у контексті гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ). У літературі підкреслюється значущий зв'язок між низьким рН та частотою виникнення ГІЕ. Наприклад, дослідження показало, що знижений рівень рН пов'язаний із підвищеним ризиком нейрональних ушкоджень, що підкреслює потребу в своєчасному втручанні у немовлят із групи ризику. Ці дані підкреслюють клінічну значущість рутинного аналізу пуповинної крові як додаткового діагностичного інструмента під час пологів [16].

Моніторинг концентрації лактату у пуповинній крові також визнано критично важливим параметром для оцінки стану плода. Високий рівень лактату в поєднанні з низьким рН може свідчити про глибокі метаболічні порушення, спричинені недостатнім надходженням кисню, тим самим підтверджуючи ризик гіпоксії. Дослідження показують, що поріг у 4 ммоль/л лактату асоціюється зі значущими

несприятливими наслідками, включаючи порушення нейророзвитку. Ці кореляції вимагають ретельного підходу до моніторингу рН і рівнів лактату пуповинної крові одразу після пологів, оскільки вони надають цінну біологічну інформацію про страждання плода.

У випадках виявлення аномального рівня рН або високої концентрації лактату медичні працівники можуть розпочати цілеспрямовані втручання, спрямовані на зменшення ускладнень, пов'язаних із гіпоксією. Наприклад, у разі підозри на асфіксію можна негайно провести реанімаційні заходи на основі біохімічних результатів пуповинної крові, що потенційно покращує неонатальні наслідки. Такі втручання можуть включати контрольовану вентиляцію та гемодинамічну підтримку, які є фундаментальними у лікуванні наслідків гіпоксії в гострому періоді.

Крім того, інтеграція даних біохімічного аналізу пуповинної крові в існуючі протоколи фетального моніторингу може покращити акушерське ведення пологів. Науковці вважають, що біохімічне профілювання разом із традиційними методами, такими як моніторинг серцебиття плода, дозволяє отримати більш повне уявлення про стан плода під час пологів. Такий інтегрований підхід забезпечує своєчасну реакцію на ознаки фетального дистресу, зосереджуючи увагу на високоризикових ситуаціях, що потребують інтенсивного спостереження.

Окрім клінічного значення моніторингу рН і лактату, важливо враховувати можливі труднощі та обмеження у тлумаченні цих біохімічних маркерів. Індивідуальна варіабельність реакції на гіпоксію, а також вплив сторонніх чинників – таких як стан здоров'я матері, гестаційний вік і спосіб розродження – можуть ускладнювати встановлення стандартизованих порогів для клінічного втручання. Тому, хоча біохімічний аналіз пуповинної крові відкриває нові перспективи, необхідні подальші дослідження для створення чітких клінічних рекомендацій [15,16].

Поточний прогрес у технологіях експрес-тестування свідчить про майбутнє, у якому аналіз рН і лактату пуповинної крові в режимі реального часу стане рутинною практикою в пологових відділеннях, покращуючи виявлення ризику гіпоксії протягом усього процесу пологів. Зосереджуючись на моніторингу біохімічного складу пуповинної крові, акушерки зможуть краще надавати своєчасну й ефек-



тивну допомогу як матері, так і немовляті, зменшуючи ризики довготривалих наслідків, пов'язаних із гіпоксично-ішемічними подіями.

Роль метаболічних «підписів» пуповинної крові викликає значний інтерес у контексті виявлення новонароджених, що зазнали гіпоксичного впливу під час пологів. Дослідження показують, що ці метаболічні профілі надають важливу інформацію про фізіологічні порушення, які можуть виникнути в новонароджених із порушеним забезпеченням киснем. Наприклад, вивчали метаболічні зміни в зразках пуповинної крові та виявили, що певні біохімічні маркери, такі як високий рівень лактату та змінений фосфоліпідний обмін, свідчать про гіпоксичний вплив. Це дослідження підкреслює потенціал метаболічного профілювання як персоналізованого діагностичного інструменту, який може керувати клінічними стратегіями та забезпечувати своєчасні втручання для новонароджених із ризиком [17].

Вчені далі уточнили зв'язок між метаболічними маркерами пуповинної крові та неонатальними наслідками, особливо в контексті інтранатальної гіпоксії. Вони застосували сучасні аналітичні методи, зокрема мас-спектрометрію, щоб деталізувати метаболічні шляхи, порушені через гіпоксичний стрес. Виявивши ці шляхи, автори припустили, що лікарі зможуть встановлювати точніші протоколи спостереження для новонароджених із відповідними метаболічними профілями. Усвідомлення того, що певні метаболічні порушення корелюють із несприятливими неонатальними наслідками, вимагає перегляду існуючих протоколів спостереження та посилення моніторингу немовлят із визначеними особливостями пуповинної крові [18].

Крім того, з'являються докази, що материнські чинники, такі як гестаційний діабет і преєклампсія, можуть підвищувати ймовірність аномальних метаболічних профілів у пуповинній крові [19]. Цей зв'язок підкреслює важливість комплексної оцінки стану матері при формуванні підходів до виявлення новонароджених із ризиком. Виявлення метаболічних маркерів, що свідчать про плацентарну недостатність або внутрішньоутробну затримку росту, як наслідок материнських станів, може забезпечити негайну клінічну реакцію. Таким чином, метаболічне профілювання може мати подвійне призначення – як інструмент оцінки здоров'я матері й плода,

так і засіб для формування неонатальних стратегій допомоги.

У цьому контексті значення метаболічних профілів виходить за межі діагностики – вони забезпечують складну систему стратифікації ризику, дозволяючи визначити, коли інтенсивне спостереження є обґрунтованим. Лікарі можуть використовувати ці дані для адаптації післяпологового догляду відповідно до індивідуального рівня гіпоксичного ризику. Дослідження показують, що при перевищенні певних порогів лактату та інших метаболітів негайне та інтенсивне спостереження може суттєво покращити результати неонатальної допомоги [17]. Такі стратегічні підходи підтримують не лише персоналізовану медичну допомогу, а й оптимізацію використання ресурсів у клінічних умовах.

Також ідентифікація специфічних біомаркерів, пов'язаних із гіпоксичним стресом, може сприяти розробці стандартизованих протоколів спостереження в різних медичних закладах. Майбутні дослідження можуть зосередитися на встановленні надійного зв'язку між конкретними метаболічними профілями та їх прогностичною цінністю для несприятливих результатів, що підсилює клінічну значущість аналізу пуповинної крові. Інтегруючи результати метаболічних досліджень у настанови щодо інтенсивного спостереження в перші дні життя, медичні працівники можуть гарантувати, що новонароджені з високим ризиком отримують необхідну допомогу негайно, що потенційно зменшить довготривалі наслідки неонатальної гіпоксії [18].

Обмеження внутрішньоутробного росту (FGR) є важливою проблемою в акушерській практиці, оскільки асоціюється з численними несприятливими перинатальними наслідками, зокрема підвищеним ризиком гіпоксії під час пологів [20]. Біохімічний склад пуповинної крові став ключовим індикатором для оцінки стану плода, особливо при FGR. Зміни в біомаркерах, таких як лактат, рівень рН і метаболічні субстрати, можуть надати уявлення про рівень оксигенації плода та ефективність функції плаценти.

Епігенетика пуповинної крові: вивчення моделей метилювання ДНК у пуповинній крові є новим напрямком для розуміння здоров'я та захворювань новонароджених. Метилювання ДНК – ключова епігенетична модифікація – впливає на експресію генів і значною мірою визначає результати розвитку [19].



Надалі науковці поглибили це розуміння, дослідивши взаємодію між метилюванням ДНК і чинниками навколишнього середовища, що впливають на здоров'я новонароджених. Вони встановили, що такі материнські фактори, як куріння та харчування під час вагітності, істотно впливають на стан метилювання у крові пуповини. Ці асоціації демонструють потенціал використання епігенетики пуповинної крові для моніторингу та зменшення ризиків несприятливих неонатальних наслідків. Особливо важливо, що зміни метилювання потенційно є зворотними та можуть бути об'єктом цілеспрямованих інтервенцій, що відкриває шлях до персоналізованих профілактичних стратегій [20,21].

Крім того, ці результати мають значення для розробки терапевтичних інтервенцій. Можливість ідентифікувати специфічні моделі метилювання, пов'язані з несприятливими неонатальними станами, може сприяти розробці стратегій раннього втручання для груп ризику. Наприклад, якщо певні сигнатури метилювання виявляються предикторами розвитку таких захворювань, як астма або діабет, медичні працівники можуть заздалегідь впроваджувати зміни у способі життя та навколишньому середовищі на ранніх етапах життя дитини для мінімізації ризиків.

Клінічне значення метилювання ДНК у крові пуповини виходить за межі безпосередніх неонатальних станів. Дослідження свідчать, що зміни епігенетичного ландшафту можуть також впливати на довгострокові траєкторії здоров'я. Наприклад, виявлено зв'язок між змінами метилювання ДНК у пуповинній крові та подальшим розвитком психологічних і поведінкових розладів. Виявлення таких моделей може сприяти ранній діагностиці та втручанню, що в перспективі дозволить ефективно трансформувати клінічну практику та покращити результати для здоров'я.

Таким чином, аналіз унікальних схем метилювання ДНК у пуповинній крові не лише поглиблює розуміння неонатального здоров'я, але й просуває дискурс навколо персоналізованої медицини. Із продовженням досліджень цих епігенетичних змін та їх клінічних наслідків перспектива використання пуповинної крові як біоматеріалу для профілактичних стратегій здоров'я стає дедалі реальнішою. Завдяки подальшим дослідженням може стати можливим інтегру-

вання цієї інформації у рутинну клінічну практику з метою підтримки здоров'я майбутніх поколінь [5].

Профіль запалення у крові пуповини (UCB) відрізняється від такого у периферичній венозній крові (PVB), що має значні наслідки для розуміння розвитку імунної системи новонароджених. Порівняльний аналіз рівнів цитокінів у UCB та PVB виявляє унікальні особливості, важливі для неонатальної імунології. Дослідження надали важливу інформацію про диференційовану експресію про- та протизапальних цитокінів у цих двох типах крові, сприяючи роз'ясненню процесу імунного дозрівання [5,22]. UCB, що походить із плацентарного кровотоку, має специфічний профіль із нижчими рівнями прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), порівняно з PVB. Таке зниження прозапальних цитокінів відіграє важливу роль у захисті плода від надмірних запальних відповідей у перинатальний період. Високі рівні протизапальних цитокінів у UCB, зокрема інтерлейкіну-10 (IL-10), формують унікальне імунне середовище, яке сприяє розвитку імунної толерантності, критично важливої для становлення неонатальної імунної системи [5].

Крім того, диференційована експресія цитокінів у UCB може відображати наявність специфічних імунних клітин, таких як регуляторні Т-клітини та мієлоїдні супресорні клітини, які часто підвищені у новонароджених і відомі своєю здатністю модулювати імунні відповіді. Науковці підкреслюють, що ці клітинні компоненти корелюють із зміненним цитокіновим профілем, що свідчить про вроджену схильність до протизапальних відповідей у критичний період переходу від внутрішньоутробного до позаутробного життя. Це особливо актуально з огляду на ризик розвитку запальних захворювань, таких як неонатальний сепсис, який може виникати внаслідок невідповідної імунної відповіді [22].

Результати обох досліджень свідчать, що запальний профіль UCB, зі своєю унікальною рівновагою цитокінів, слугує не лише механізмом захисту, а й потенційним чинником для імунного перепрограмування на ранніх етапах життя. Знижена концентрація запальних медіаторів може обмежувати ризик гіперчутливих реакцій та сприяти розвитку збалансованих імунних відповідей. Розуміння цих динамік є важливим, оскільки



вони можуть мати довготривалі наслідки для ведення новонароджених, особливо в умовах, де часто виникають ранні інфекційні або запальні виклики.

Дослідження профілів цитокінів у UCSB надають глибоке розуміння того, як неонатальна імунна система регулюється на початкових етапах розвитку. Наприклад, новонароджені, які мають знижені рівні IL-6 у пуповинній крові порівняно зі старшими дітьми або дорослими, можуть мати знижений ризик розвитку різних запальних станів. Це має важливі наслідки для розробки терапевтичних інтервенцій, спрямованих на зміцнення неонатального імунітету без надмірної стимуляції запальних шляхів [21,22].

Зрештою, характерні особливості запальної відповіді у UCSB порівняно з PVB підкреслюють необхідність подальших досліджень для розуміння, як ці відмінності формують розвиток та імунні реакції новонароджених. Майбутні дослідження можуть зосередитися на використанні цього унікального біохімічного профілю для вдосконалення клінічних практик, що стосуються профілактики інфекцій, вакцинаційних стратегій та ведення імунних захворювань у новонароджених.

Клінічні застосування пуповинної крові у регенеративній медицині привернули значну увагу останніми роками завдяки її унікальному біохімічному профілю та клітинним компонентам. Пуповинна кров, зібрана з пуповини та плаценти після пологів, є багатим джерелом гемопоетичних стовбурових клітин (HSC), мезенхімальних стовбурових клітин (MSC) та різноманітних факторів росту, що відрізняє її від периферичної венозної крові. Потенціал пуповинної крові в лікуванні низки гематологічних та імунологічних захворювань добре встановлений, особливо в контексті трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин для таких станів, як лейкемія, лімфома та інші порушення кровотворення [7].

Регенеративна здатність пуповинної крові головним чином зумовлена високим вмістом HSC, які демонструють більший потенціал приживлення порівняно зі стовбуровими клітинами периферичної крові. Це частково пояснюється відносно наївним імунофенотипом клітин пуповинної крові, що сприяє нижчій частоті розвитку реакції «трансплантат проти господаря» (GVHD) після трансплантації [6]. Імунологічні відмінності

між пуповинною та дорослою периферичною кров'ю є суттєвими: пуповинна кров містить високі рівні регуляторних Т-клітин і різноманітних цитокінів, які можуть модулювати імунні відповіді сприятливо, полегшуючи приживлення та знижуючи ризик відторгнення.

Окрім добре встановленої ролі у гематопоетичній реконституції, пуповинна кров демонструє перспективність у лікуванні негематологічних захворювань. Наявність MSC у пуповинній крові особливо заслуговує на увагу, оскільки ці клітини здатні диференціюватися в різні типи клітин і секретувати протизапальні та імуномодуючі фактори. Дослідження показали, що MSC пуповинної крові можуть бути корисними у лікуванні таких станів, як недосконалий остеогенез, дитячий церебральний параліч та пошкодження спинного мозку [5]. Їх здатність мігрувати до місць ушкодження та сприяти регенерації тканин підкреслює потенціал розширення терапевтичних застосувань пуповинної крові у регенеративній медицині.

Поточні дослідницькі зусилля зосереджені на оптимізації процесу забору та зберігання пуповинної крові для покращення її клінічного використання. Створення банків пуповинної крові стало невід'ємною частиною систем охорони здоров'я в багатьох країнах, забезпечуючи резерв стовбурових клітин, які можуть бути використані для аутологічних або алогенних трансплантацій [6].

Крім того, виявлено, що біоактивні сполуки пуповинної крові, зокрема цитокіни та фактори росту, мають протизапальні та ангіогенні властивості, що додає ще один рівень до її терапевтичного потенціалу. Цей біохімічний профіль підтримує використання продуктів, отриманих із пуповинної крові, у різних клінічних контекстах, включаючи тканінну інженерію та регенеративну терапію, спрямовану на загоєння ран і лікування хронічних захворювань [5].

Інтеграція цих біомаркерів у клінічні алгоритми може підвищити точність прогнозування при гіпоксично-ішемічних станах і допомогти оптимізувати результати для новонароджених при народженні. Такі досягнення свідчать про суттєву зміну у підходах до перинатальної допомоги, акцентуючи увагу на необхідності багатокомпонентної оцінки біохімічного профілю поряд із традиційним клінічним обстеженням.



Загалом зростаюче розуміння унікальних характеристик пуповинної крові порівняно з периферичною венозною кров'ю підкреслює її важливість у регенеративній медицині. У міру розвитку досліджень клінічні наслідки використання пуповинної крові для регенеративної терапії, ймовірно, розширюватимуться, роблячи її центром інновацій у лікуванні широкого спектра медичних станів. Пуповинна кров (UCB) має унікальний біохімічний профіль і клітинний склад порівняно з периферичною венозною кров'ю (PVB), що суттєво інформує про її клінічні та потенційні застосування в регенеративній медицині та трансплантації. UCB особливо багата на гемопоетичні стовбурові клітини (HSC), імунні клітини та низку цитокінів, що робить її цінним ресурсом для терапевтичних втручань, особливо в контексті гематологічних розладів [15].

Дослідження показали, що UCB є не лише джерелом HSC, а й містить більшу частку наївних Т-клітин і регуляторних Т-клітин, які забезпечують вищу імунну толерантність і знижують ризик розвитку реакції «трансплантат проти господаря» (GVHD) при використанні UCB для трансплантації [23].

Біохімічне середовище UCB суттєво відрізняється від PVB. Встановлено, що в UCB підвищений рівень певних факторів росту, зокрема інсуліноподібного фактора росту (IGF), судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та фібробластного фактора росту (FGF), а також вищі концентрації антиоксидантів-медіаторів, таких як інтерлейкін-10 та трансформуючий фактор росту-бета (TGF- β) [15]. Ці унікальні характеристики свідчать про те, що UCB може мати переваги в терапевтичних контекстах, де критично важливими є модуляція запалення та стимуляція регенерації тканин.

Порівняльні аналізи також показують, що ліпідний профіль і метаболічні субстрати в UCB відрізняються від тих, що виявляються в PVB. Наприклад, у UCB зазвичай нижчий рівень холестерину та тригліцеридів, а також виявляються інші метаболічні шляхи, пов'язані з енергетичним метаболізмом [23]. Ця варіація може відображати унікальну фізіологічну роль UCB під час внутрішньоутробного розвитку, яка може впливати на метаболічні реакції, що виявляються в клінічних застосуваннях.

Крім того, профіль імунних клітин у UCB, що характеризується переважанням природ-

них кілерів, моноцитів і клітин (NK) разом із різноманітним набором незрілих дендритних клітин, різко контрастує з профілем PVB, яка збагачена зрілими популяціями імунних клітин [15]. Природні імунологічні властивості UCB відкривають шляхи для розробки інноваційних стратегій у трансплантаційній імунології, лікуванні аутоімунних захворювань і клітинних терапіях [21,22].

Попри очевидний потенціал UCB, залишаються виклики для її ширшого клінічного застосування, зокрема щодо зберігання та доступності. Інтеграція UCB у клінічну практику вимагає глибокого розуміння її складних біохімічних характеристик і клітинної динаміки. Постійні дослідження є життєво важливими для повного використання терапевтичного потенціалу UCB і визначення її ефективності порівняно з PVB у межах сучасної медицини [23]. У майбутньому акцент на досягненнях у технологіях біобанкування, дизайні клінічних випробувань і таргетних терапіях буде вирішальним для максимального використання переваг, пов'язаних із пуповинною кров'ю.

Метаболічно стресований плід із більшою ймовірністю матиме підвищений рівень лактату, що відображає анаеробний метаболізм внаслідок недостатнього надходження кисню. Водночас рівень рН у крові пуповини є важливим показником оксигенації; зниження рН пов'язане з підвищенням рівня вуглекислого газу та метаболічним ацидозом, що свідчить про гіпоксичний стан.

Оцінка біохімічних маркерів крові пуповини у поєднанні з результатами ультразвукового дослідження забезпечує більш комплексний підхід до ведення вагітностей, ускладнених ЗВУР. УЗД залишається основним методом виявлення затримки росту, а біохімічний аналіз може надати додаткову інформацію про фізіологічний стан плода. Поєднання цих методів дозволяє точніше оцінити ризик гіпоксії та підтримати клінічні рішення щодо часу і способу розродження [20].

Отже, взаємозв'язок між затримкою внутрішньоутробного розвитку плода та біохімічним складом пуповинної крові не лише має клінічне значення для моніторингу перебігу вагітності, а й підкреслює необхідність багатокомпонентного підходу до перинатального менеджменту. Наразі дослідження продовжують розкривати складність ЗВУР, і все більша увага приділяється поєднанню біохімічного аналізу з традиційними методами



нагляду з метою оптимізації результатів для плода у вагітностях високого ризику.

Останні дослідження вказують на нейропротекторні властивості мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), отриманих із пуповинної крові, що свідчить про потенційний зсув парадигми у підході до ризику гіпоксії під час пологів. Унікальний біохімічний склад тканини пуповини, зокрема високий вміст МСК, має ключові властивості, які можуть сприяти нейропротекції, особливо у випадках перинатального гіпоксично-ішемічного ураження. Імуномодулюючі ефекти та регенеративні здібності цих стовбурових клітин можуть значно зменшити неврологічні ушкодження, спричинені гіпоксією у новонароджених [24].

Дослідження взаємозв'язку між біохімічними профілями пуповини та їхнім нейропротекторним потенціалом спонукали науковців до впровадження протоколів ретельного спостереження, що враховують біомаркери, пов'язані з життєздатністю та функцією МСК. Високий рівень певних факторів росту у пуповинній крові був обернено корельований із несприятливими неврологічними наслідками, що свідчить про те, що біохімічний склад може бути прогностичним біомаркером ускладнень, пов'язаних із гіпоксією [25].

Наслідки цих результатів виходять за межі пасивного спостереження: вони дозволяють лікарям запроваджувати проактивні підходи до догляду за новонародженими на основі біохімічної оцінки в реальному часі.

Надзвичайно важливо враховувати час і контекст, у якому можна реалізувати терапевтичний потенціал МСК із пуповини. Критичне вікно для втручання залежить від раннього виявлення гіпоксичних подій, що створює потребу у стандартизованих протоколах для забезпечення швидкого забору й аналізу пуповини. Раціональне використання клітинної терапії може допомогти уникнути негайних наслідків гіпоксії та покращити довгострокові нейророзвиткові результати у новонароджених.

Нещодавні дані також вказують на важливість міжіндивідуальної варіабельності складу пуповинної крові, що викликає потребу у визначенні нормативних біохімічних діапазонів. Відмінності у концентрації та властивостях МСК між різними популяціями можуть вимагати розробки індивідуалізованих стратегій нагляду, які враховують специфічні ма-

теринські та фетальні фактори ризику. Такий підхід може підвищити точність прогнозування ризику гіпоксії, покращуючи клінічне прийняття рішень під час пологів.

Необхідні додаткові дослідження для глибшого розуміння впливу різних біохімічних компонентів пуповинної крові на функціональну здатність МСК і їхній вплив на гіпоксичну захворюваність. Інтеграція цієї інформації в клінічні настанови має потенціал удосконалити процеси спостереження і покращити результати для новонароджених, що перебувають у групі ризику. Вивчення нейропротекторних механізмів, притаманних пуповинній крові, відкриває шлях до інноваційних терапій, які використовують ці біологічні ресурси повною мірою [24,25].

У літературі зазначається, що нинішні клінічні протоколи не повністю використовують інформацію, яку може надати аналіз пуповинної крові. Наприклад, традиційна орієнтація на шкалу Апгар та базову оцінку частоти серцебиття плода часто не дозволяє виявити більш тонкі випадки гіпоксії. Включення біохімічного аналізу може не лише підвищити точність діагностики гіпоксії, але й стимулювати перехід до більш проактивних стратегій лікування. Це також викликає етичні питання, зокрема щодо поінформованої згоди та обґрунтованості використання розширених біохімічних профілів у новонароджених. Батьки повинні бути повністю поінформовані про наслідки таких досліджень, включаючи можливі знахідки, що можуть вимагати втручань [26].

У світлі цих подій заклади охорони здоров'я можуть потребувати перегляду своїх клінічних протоколів із урахуванням розширених аналізів пуповинної крові. Це включає шляхи перетворення біомаркерів на чіткі клінічні рішення. Оновлені протоколи мають передбачати участь мультидисциплінарних команд для аналізу біохімії пуповини поряд з існуючими методами моніторингу, створюючи синергетичний підхід до зниження ризику гіпоксії. Водночас постає етичне питання щодо справедливого доступу до таких тестів і втручань – критично важливо, аби нові протоколи не поглиблювали нерівність у медичному обслуговуванні [27].

Крім того, надмірна інтерпретація біохімічних результатів потребує обережності. Хибна інтерпретація може призвести до невинуватих втручань або викликати тривожність у батьків щодо потенційних проблем,



які клінічно не проявляться. Тому протоколи повинні включати якісне навчання лікарів щодо тлумачення біохімічних даних, а також чіткі інструкції щодо порогів для посиленого спостереження [15].

Зрештою, зміни у клінічних протоколах, що враховують дані аналізу пуповинної крові, повинні відповідати етичним нормам – автономії пацієнта, поінформованій згоді та рівному доступу до медичної допомоги. У міру розвитку цієї галузі необхідний постійний діалог між науковцями, лікарями та етиками для забезпечення того, щоб користь від нових біомаркерів справді покращувала захист матерів і немовлят у реальних умовах.

Значення біохімічного складу пуповини для оцінки ризику гіпоксії під час пологів важко переоцінити. Як показує сучасна література, аналіз крові та тканин пуповини дає важливу інформацію про метаболічний стан плода та його загальне самопочуття під час народження. Кілька біомаркерів, зокрема лактат, рівень рН та різні електроліти, були ідентифіковані як показники дистресу плода і потенційної гіпоксії. Дослідження вказують на зв'язок між високим рівнем лактату та порушеним кисневим забезпеченням, що свідчить про те, що підвищений лактат у пуповинній крові є достовірним маркером ризику небажаних наслідків [28]. Це підтверджується і даними Lear та ін. (2020), які зазначають, що комплексні аналізи пуповинної крові можуть дати критичну інформацію для своєчасного медичного втручання [29]. При перинатальній асфіксії аналіз газів крові артеріальних зразків пуповини характеризується глибокою метаболічною ацидемією з підвищеною концентрацією лактату. Однак вироблення лактату може бути індуковано негіпоксичними станами, такими як глікогеноліз, алкалоз або

інфузія катехоламінів. Тому надійність аналізу газів пуповинної крові має обмежене значення для прогнозування гіпоксії новонароджених (ГІЕ) [30].

Висновки

Інтеграція цієї інформації в клінічні настанови має потенціал удосконалити процеси спостереження і покращити результати для новонароджених, що перебувають у групі ризику.

Вивчення нейропротекторних механізмів, притаманних пуповинній крові, відкриває шлях до інноваційних терапій, які використовують ці біологічні ресурси повною мірою.

Подальші дослідження повинні зосереджуватись на довгострокових спостереженнях, які аналізують зв'язок між окремими біомаркерами та результатами розвитку новонароджених. Виявлення та підтвердження нових маркерів гіпоксії дозволить уточнити прогностичні моделі та розробити індивідуальні терапевтичні стратегії.

Важливо також дослідити взаємозв'язок між здоров'ям матері, факторами довкілля та біохімічним складом пуповини для кращого розуміння складної природи фетального дистресу.

Критична важливість біохімічного складу пуповини в управлінні ризиком гіпоксії під час пологів підтверджується сучасними даними. Комплексний аналіз біомаркерів і моніторинг у реальному часі – це ключові інструменти для покращення неонатальних результатів і запровадження відповідної допомоги. Подальші дослідження у цій сфері є необхідними, оскільки вони здатні змінити клінічну практику та гарантувати оптимальний догляд для матерів і новонароджених у контексті гіпоксії під час пологів.

REFERENCES

1. Gruccio S, Di Carlo MB, Pandolfo M, Santa Cruz G, Touzon MS, Negri G, Giuliano R, Vega HR, Blanco MV, Perazzi BE. Biochemical profiling study in umbilical cord blood as predictors of neonatal damage. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2014 Apr 11;3(1):5-11.
2. Kang J, Lee CN, Li HY, Hsu KH, Lin SY. Genome-wide DNA methylation variation in maternal and cord blood of gestational diabetes population. *Diabetes research and clinical practice*. 2017 Oct 1;132:127-36.
3. Ysaswini Yaikuntam, M Vasanthan, Gayathri Priyadharshini Balamurali, Vinodhini VM. Comparison of Biochemical Parameters in Cord Blood versus Venous Blood among Premature and Term Neonates: A Cross-sectional Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2023 Dec 1;17(12).
4. Yi X, Chen F, Liu F, Peng Q, Li Y, Li S, Du J, Gao Y, Wang Y. Comparative separation methods and biological characteristics of human placental and umbilical cord mesenchymal stem cells in serum-free culture conditions. *Stem cell research & therapy*. 2020 Dec;11:1-5.



5. Sane MS, Misra N, Mousa OM, Czop S, Tang H, Khoo LT, Jones CD, Mustafi SB. Cytokines in umbilical cord blood-derived cellular product: a mechanistic insight into bone repair. *Regenerative medicine*. 2018 Dec 1;13(8):881-98.
6. Jiao Y, Li XY, Liu J. A new approach to cerebral palsy treatment: discussion of the effective components of umbilical cord blood and its mechanisms of action. *Cell Transplantation*. 2019 May;28(5):497-509.
7. Orlando N, Pellegrino C, Valentini CG, Bianchi M, Barbagallo O, Sparnacci S, Forni F, Fontana TM, Teofili L. Umbilical cord blood: Current uses for transfusion and regenerative medicine. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020 Oct 1;59(5):102952.
8. De Luca L, Trino S, Laurenzana I, Simeon V, Calice G, Raimondo S, Podestà M, Santodirocco M, Di Mauro L, La Rocca F, Caivano A. MiRNAs and piRNAs from bone marrow mesenchymal stem cell extracellular vesicles induce cell survival and inhibit cell differentiation of cord blood hematopoietic stem cells: a new insight in transplantation. *Oncotarget*. 2015 Dec 29;7(6):6676.
9. Morhayim J, Van De Peppel J, Braakman E, Rombouts EW, Ter Borg MN, Dudakovic A, Chiba H, Van Der Eerden BC, Raaijmakers MH, Van Wijnen AJ, Cornelissen JJ. Osteoblasts secrete miRNA-containing extracellular vesicles that enhance expansion of human umbilical cord blood cells. *Scientific reports*. 2016 Sep 2;6(1):32034.
10. Pereira T, Ivanova G, Caseiro AR, Barbosa P, Bártolo PJ, Santos JD, Luis AL, Mauricio AC. MSCs conditioned media and umbilical cord blood plasma metabolomics and composition. *PloS one*. 2014 Nov 25;9(11):e113769.
11. Olofsson P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2023 May 1;228(5):S1222-40.
12. Vanspranghels R, Houfflin-Debarghe V, Deken V, Rakza T, Maboudou P, Storme L, Ghesquiere L, Garabedian C. Umbilical cord arterial and venous gases, ionogram, and glucose level for predicting neonatal morbidity at term. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Sep 1;252:181-6.
13. James Clement, Qi Yan, Megha Agrawal, Ramon E Coronado, John A Sturges, Markus Horvath, Ake T Lu, Robert T Brooke, Steve Horvath. Umbilical cord plasma concentrate has beneficial effects on DNA methylation GrimAge and human clinical biomarkers. *Aging Cell*. 2022 Sep 2;21(10): e13696.
14. Daboval T, Ouellet P, Charles F, Booth RA, MacLean G, Roeper R, Racinet C. Comparisons between umbilical cord biomarkers for newborn hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021 Dec 2;34(23):3969-82.
15. Díaz-Varela M, de Menezes-Neto A, Perez-Zsolt D, Gámez-Valero A, Seguí-Barber J, Izquierdo-Useros N, Martínez-Picado J, Fernández-Becerra C, Del Portillo HA. Proteomics study of human cord blood reticulocyte-derived exosomes. *Scientific Reports*. 2018 Sep 19;8(1):14046.
16. Racinet C, Ouellet P, Muraskas J, Daboval T. Neonatal cord blood eucapnic pH: A potential biomarker predicting the need for transfer to the NICU. *Archives de Pédiatrie*. 2020 Jan 1;27(1):6-11.
17. Fattuoni C, Palmas F, Noto A, Fanos V, Barberini L. Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules*. 2015 Apr 17;20(4):7000-16.
18. Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Bartolucci M, Petretto A, Calzia D, Ghiggeri GM, Ramenghi LA, Candiano G, Panfoli I. Metabolic signature of microvesicles from umbilical cord mesenchymal stem cells of preterm and term infants. *PROTEOMICS-Clinical Applications*. 2018 May;12(3):1700082.
19. Bianchi M, Papacci P, Valentini CG, Barbagallo O, Vento G, Teofili L. Umbilical cord blood as a source for red-blood-cell transfusion in neonatology: a systematic review. *Vox Sanguinis*. 2018 Nov;113(8):713-25.
20. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017 May;295:1061-77.
21. Ching T, Ha J, Song MA, Tiirikainen M, Molnar J, Berry MJ, Towner D, Garmire LX. Genome-scale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia. *Clinical epigenetics*. 2015 Dec;7:1-6.
22. Womble TA, Green S, Shahaduzzaman M, Grieco J, Sanberg PR, Pennypacker KR, Willing AE. Monocytes are essential for the neuroprotective effect of human cord blood cells following middle cerebral artery occlusion in rat. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2014 Mar 1;59:76-84.
23. Edlow AG, Hui L, Wick HC, Fried I, Bianchi DW. Assessing the fetal effects of maternal obesity via transcriptomic analysis of cord blood: a prospective case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016 Jan;123(2):180-9.



24. Ophelders DR, Wolfs TG, Jellema RK, Zwanenburg A, Andriessen P, Delhaas T, Ludwig AK, Radtke S, Peters V, Janssen L, Giebel B. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles protect the fetal brain after hypoxia-ischemia. *Stem cells translational medicine*. 2016 Jun 1;5(6):754-63.
25. Eden RD, Evans MI, Britt DW, Evans SM, Gallagher P, Schifrin BS. Combined prenatal and postnatal prediction of early neonatal compromise risk. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021 Sep 17;34(18):2996-3007.
26. Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu XQ, Zhang L. Gestational hypoxia and developmental plasticity. *Physiological reviews*. 2018 Jul 1;98(3):1241-334.
27. Segler A, Braun T, Fischer HS, Dukatz R, Weiss CR, Schwickert A, Jäger C, Bühner C, Henrich W. Feasibility of umbilical cord blood collection in neonates at risk of brain damage—a step toward autologous cell therapy for a high-risk population. *Cell transplantation*. 2021 Feb 25;30:0963689721992065.
28. Gruccio S, Di Carlo MB, Pandolfo M, Santa Cruz G, Touzon MS, Negri G, Giuliano R, Vega HR, Blanco MV, Perazzi BE. Biochemical profiling study in umbilical cord blood as predictors of neonatal damage. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2014 Apr 11;3(1):5-11.
29. Lear CA, Kasai M, Booth LC, Drury PP, Davidson JO, Maeda Y, Magawa S, Miyagi E, Ikeda T, Westgate JA, Bennet L. Peripheral chemoreflex control of fetal heart rate decelerations overwhelms the baroreflex during brief umbilical cord occlusions in fetal sheep. *The Journal of Physiology*. 2020 Oct;598(20):4523-36.
30. Chafer-Pericas C, Cernada M, Rahkonen L, Stefanovic V, Andersson S, Vento M. Preliminary case control study to establish the correlation between novel peroxidation biomarkers in cord serum and the severity of hypoxic ischemic encephalopathy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016 Aug 1;97:244-9.

Отримано 14.05.2025 р.



УДК 618.5 - 089.888.61 : 616 – 053.31] – 06
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).97-100](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).97-100)

CESAREAN SECTION - A PATHOLOGICAL PATTERN OF THE MOTHER AND THE NEWBORN

Korchynska O. O.

SHEI «Uzhhorod National University», Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Uzhhorod, Ukraine

Abstract. Introduction. The increase in the frequency of cesarean sections (CS) in Ukraine and worldwide is of great interest and importance for public health. The rate of elective and repeat cesarean sections has also been steadily increasing since the late 1990s, including the growing trend of performing cesarean sections at maternal request.

Objective of the study. To assess the impact of the frequency of cesarean sections on maternal and perinatal morbidity and mortality.

Materials and Methods. An analysis of domestic and foreign scientific literature over the past ten years was conducted on the topic of cesarean section in childbirth based on an information search in bibliographic databases: PubMed, Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Results of the study. Analysis of the scientific literature showed that the increase in the frequency of CS significantly affects the occurrence of postoperative complications in both mothers and newborns. Although the incidence of complications such as asphyxia, meconium aspiration, and hypoxic-ischemic encephalopathy decreases, a significant number of newborns delivered by CS develop respiratory failure and require additional measures such as mechanical ventilation, oxygen therapy, and the use of surfactant preparations.

Conclusions. It has been proven that cesarean section is associated with a higher risk of respiratory failure in newborns and fetal trauma, but also with a potential reduction in the risk of brachial plexus injury, neonatal sepsis, and neonatal encephalopathy. To reduce perinatal mortality, the efforts of obstetricians-gynecologists and neonatologists should be directed towards antenatal fetal protection and reducing the frequency of cesarean sections.

Key words: cesarean section, maternal complications, newborns, perinatal outcomes.

Кесарів розтин – патологічний патерн породіллі та новонародженого

Корчинська О.О.

Резюме. Вступ. Збільшення частоти кесаревого розтину (КР) в Україні і в усьому світі викликає величезний інтерес і значення для громадської охорони здоров'я. Частота планового та повторного кесаревого розтину також неухильно зростає, починаючи з кінця 1990-х років, що включає в себе і зростаючу тенденцію до виконання кесаревого розтину за материнським запитом.

Мета дослідження. Оцінити вплив частоти кесаревих розтинів на материнську та перинатальну захворюваність і смертність.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за останні десять років із тематики застосування кесаревого розтину при родорозрішенні на основі інформаційного пошуку у бібліографічних базах даних: PubMed, Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG).

Результати досліджень. Аналіз наукової літератури показав, що збільшення частоти КР значно впливає на виникнення післяопераційних ускладнень як з боку матері, так і новонародженого. Хоча частота виникнення таких ускладнень, як асфіксія, аспірація меконію та гіпоксична ішемічна енцефалопатія знижується, але у значного числа новонароджених шляхом КР розвивається дихальна недостатність і вони потребують додаткових заходів, таких як штучна вентиляція легень, оксигенація, застосування препаратів сурфактанту.

Висновки. Доведено, що кесарів розтин пов'язаний із більшим ризиком виникнення дихальної недостатності у новонароджених і травмування плода, але також із потенційним зниженням ризику травми плечового сплетіння, неонатального сепсису і неонатальної енцефалопатії. Для зниження перинатальної смертності зусилля акушер-гінекологів та неонатологів повинні бути направлені на антенатальну охорону плода та зниження частоти застосування кесаревого розтину.

Ключові слова: кесарів розтин, материнські ускладнення, новонароджені, перинатальні наслідки.



Introduction

The frequency of cesarean sections (CS) worldwide is quite variable. In Austria, Bulgaria, Denmark, and Norway, this operation accounts for no more than 15% of all deliveries, while in Brazil, Mexico, Thailand, and Chile it exceeds 30%, reaching 70% in some medical institutions [1]. In Ukraine, the frequency of CS in various maternity hospitals ranges from 12 to 27% of all deliveries. Since 2006, there has been an increase in perinatal mortality in Ukraine along with a rise in the frequency of CS above 14%, and an increase in mortality among women who were delivered operatively [2]. From 1970 to 2009, the CS rate in the USA rose from 5.5% to 32.9%, representing a 600% increase. It is expected that in the twenties of the 21st century, the percentage of CS will reach 56%, meaning that more than every second pregnancy will be delivered via CS [3].

This increase in CS frequency is mainly due to the expansion of indications for elective CS and the reduction of operative risk. In 2000, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) published two goals related to cesarean sections that were to be achieved [4]:

1. To reduce the CS rate among primiparas with cephalic presentation at term (≥ 37 weeks) by 15.5%.
2. To increase the rate of vaginal births after cesarean (VBAC) among women with one previous CS by 37%. Neither of these goals has been achieved. In the USA, the rate of repeat CSs reaches 40%.

Among the many reasons for the increasing CS rate, the following can be distinguished:

- an increase in the number of older primiparous women with complicated obstetric histories,
- an increase in multiple pregnancies due to infertility treatment,
- concerns of both doctors and pregnant women about possible risks of vaginal delivery in certain situations.

The rise in CS deliveries in recent years is also due to the fact that women with a previous CS have a more than 90% probability of undergoing another CS in subsequent pregnancies, thus increasing the total number of CSs in the future [5,6].

After analyzing recent studies, the four most common indications for repeat CSs in developed countries are [7]:

1. Previous pregnancy delivered by CS;
2. Abnormal labor;

3. Fetal distress;
4. Breech presentation.

A study conducted by the WHO showed that an increase in CS rates is associated with a higher frequency of antibiotic prescriptions in the postpartum period, an increase in severe maternal morbidity and mortality.

An increase in CS rates above 15% is not recommended by the WHO because it does not affect the reduction of perinatal morbidity and mortality compared to infants born naturally [1,6].

Objective of the study

To assess the impact of the frequency of cesarean sections on maternal and perinatal morbidity and mortality.

Materials and Methods

An analysis of domestic and foreign scientific literature over the past ten years was conducted on the topic of cesarean section in childbirth based on an information search in bibliographic databases: PubMed, Web of Science, Scopus, Springer, Acronym Finder, ACP Journal Club, American College of Physicians (ACP).

Results of the study

According to researchers' observations, cesarean sections are performed more often for urgent reasons (14.4%) and electively (5.8%) in the structure of deliveries. The conducted analysis shows that the risk group for operative delivery includes multiparous women (54%) with a previous CS. The indications for CS are as follows [1,7]:

1. Uterine scar;
2. Clinically narrow pelvis;
3. Ineffectiveness of labor stimulation;
4. High-grade myopia with degenerative changes on the fundus;
5. Oblique or transverse fetal position in twin pregnancies;
6. Fetal distress;
7. Severe preeclampsia;
8. Premature detachment of a normally located placenta.

Possible maternal risks associated with CS include early and late postpartum hemorrhages, wound infections, endometritis, septic conditions, hematomas, injuries to adjacent organs, thromboembolism, anesthetic complications, hypogalactia, lochiometra, uterine subinvolution, and uterine rupture during subsequent deliveries.



Moreover, the percentage of all complications increases with the number of repeated CS a woman undergoes. Postoperative delivery also increases the risk of placenta previa and placenta accreta in subsequent pregnancies, as well as the risk of premature placental abruption [1,7,8].

The most common complications are bleeding in the early postpartum period and the need for blood and plasma substitute transfusions. A higher frequency of complications is observed mainly in cases of unplanned surgeries. Also, the average frequency of complications is more common in patients who received general anesthesia compared to pregnant women who received regional anesthesia. Thanks to the use of modern broad-spectrum antibiotics in the postoperative period, purulent-septic complications are avoided in the vast majority of cases [7,8,9].

Many specialists believe that children born by cesarean section have less developed adaptation mechanisms, a higher risk of neurological and respiratory pathology, as well as food allergies. In full-term infants, respiratory complications most often manifest as transient tachypnea of the newborn, although more serious disorders such as respiratory distress syndrome and persistent pulmonary hypertension can also occur [7,8]. Researchers indicated in their own studies that newborns delivered by cesarean section at 37 weeks of gestation had a 10% incidence of respiratory morbidity compared to 2.8% among those born vaginally. In this and other studies, it was proven that the risk of respiratory failure in newborns decreases with increasing gestational age of the fetus [9,10,11].

The proposed mechanisms linking cesarean section and neonatal respiratory morbidity include iatrogenic factors (deficiency of surfactant supply) and low levels of catecholamines in the fetal blood during operative delivery [12,13]. Some authors report a reduction in respiratory system complications in newborns when cesarean section is performed after the onset of labor. This prompted researchers to recommend delaying elective cesarean section until the onset of spontaneous labor [14].

Proponents of cesarean section believed that this «atraumatic» delivery method should reduce the risk of intrapartum neurological complications and cerebral palsy [15]. Some researchers highlight among the advantages of planned cesarean section only the reduction in the frequency of brachial plexus paresis. Shoulder dystocia leads to brachial plexus injury

and remains a dangerous complication of vaginal delivery. Shoulder dystocia is extremely difficult to predict, despite identifying risk factors such as maternal diabetes, obesity, and fetal macrosomia. A number of studies have examined the potential benefit of elective cesarean section for the prevention of brachial plexus injury in large fetuses [14,15].

It should be noted that an increased frequency of complications after cesarean section was observed in newborns with high and low birth weight. Newborns delivered by cesarean section are also at risk of being injured by the sharp surgical instruments used during the operation, which has been confirmed in published studies. Fetal injury by surgical instruments occurs in 0.1-3.1% of all cesarean sections [16,17]. Attention is also drawn to the psychological problems that arise in the mother and child after cesarean delivery. In mothers, these include reduced emotional responsiveness, anxiety, long-term postpartum depression, difficulty establishing a bond with the child, and lack of «skin-to-skin» contact in the first minutes after birth [17]. In the child born by cesarean section, adaptation mechanisms to the environment are impaired, and they are less stress-resistant compared to those born vaginally.

Over the past 30 years, a decrease in both stillbirth and early neonatal mortality has indeed been noted. However, a deeper analysis shows that the reduction in stillbirth is mainly due to a decrease in antenatal rather than intrapartum fetal death, which primarily depends on the method of delivery [3,4].

Conclusions

1. A review of scientific literature indicates that the increase in the rate of cesarean sections significantly affects the occurrence of postoperative complications in both the mother and the newborn.

2. Although the incidence of complications such as asphyxia, meconium aspiration, and hypoxic-ischemic encephalopathy decreases, a significant number of newborns delivered by cesarean section develop respiratory failure and require additional measures such as mechanical ventilation, oxygenation, and surfactant therapy.

3. Thus, today, in order to reduce perinatal mortality, the efforts of obstetricians-gynecologists and neonatologists should be directed toward antenatal fetal protection rather than increasing the rate of cesarean section.



REFERENCES

1. Angolile CM, Max BL, Mushemba J, Mashauri HL. Global increased cesarean section rates and public health implications: A call to action. *Heal Sci Rep.* 2023;6: 1274, doi:10.1002/HSR2.1274
2. Blazkova B, Pastorkova A, Solansky I et al. The Impact of Cesarean and Vaginal Delivery on Results of Psychological Cognitive Test in 5 Year Old Children. *Medicina.* 2020;56:554. doi: 10.3390/medicina56100554.
3. Caughey AB. Is Zhang the new Friedman: How should we evaluate the first stage of labor? *Semin. Perinatol.* 2020;44:151215. doi: 10.1016/j.semperi.2019.151215.
4. Management of the Third Stage of Labor. [(accessed on 14 December 2022)]. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/275304-overview>.
5. Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA et al. Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;206:331.e1–331.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.026.
6. Khadem N, Khadivzadeh T. The intelligence quotient of school aged children delivered by cesarean section and vaginal delivery. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* 2010;15:135–140. doi: 10.1016/S0020-7292(09)62266-9.
7. Normal Labour and Delivery. [(accessed on 14 December 2022)]. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/260036-overview#a3>.
8. Tefera M, Assefa N, Mengistie B et al. Elective Cesarean Section on Term Pregnancies Has a High Risk for Neonatal Respiratory Morbidity in Developed Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020 Jun 25;8:286. doi: 10.3389/fped.2020.00286. PMID: 32670995; PMCID: PMC7330011.
9. Labor S, Maguire S. The Pain of Labour. *Rev Pain.* 2008;2:15–19. doi: 10.1177/204946370800200205.
10. Teigen NC, Sahasrabudhe N, Doulaveris G, Xie X, Negassa A, Bernstein J, Bernstein PS. Enhanced recovery after surgery at cesarean delivery to reduce postoperative length of stay: A randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222:372.e1–372.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.018.
11. Gabbai D, Attali E, Ram S, Amikam U, Ashwal E, Hirsch L, Gamzu R, Yogev Y. Prediction model for prolonged hospitalization following cesarean delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022;274:23–27. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.04.026.
12. Vanderlaan J, Sadler C, Kjerulff K. Association of Delivery Outcomes with the Number of Childbirth Education Sessions. *J. Perinat Neonatal Nurs.* 2021;35:228–236. doi: 10.1097/JPN.0000000000000579.
13. Zhang T, Brander G, Mantel Å, Kuja-Halkola R, Stephansson O, Chang Z, Larsson H, Mataix-Cols D, de la Cruz LF. Assessment of Cesarean Delivery and Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Children of a Population-Based Swedish Birth Cohort. *JAMA Netw. Open.* 2021;4:e210837. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0837
14. Baseer AA, Mohamed† M, Abd-Elmawgood EA. Risk Factors of Respiratory Diseases Among Neonates in Neonatal Intensive Care Unit of Qena University Hospital, Egypt. *Ann Glob Heal.* 86 (2020), p. 22, DOI: 10.5334/aogh.2739
15. Lupu VV, Miron IC, Raileanu AA, Starcea IM, Lupu A, Tarca E, Mocanu A, Buga AML, Lupu V, Fotea S. Difficulties in Adaptation of the Mother and Newborn via Cesarean Section versus Natural Birth-A Narrative Review. *Life (Basel).* 2023 Jan 21;13(2):300. doi: 10.3390/life13020300. PMID: 36836657; PMCID: PMC9965845.
16. Biler A, Ekin A, Ozcan A, Inan AH, Vural T, Toz E. Is it safe to have multiple repeat cesarean sections? A high volume tertiary care center experience. *Pak. J. Med. Sci.* 2017;33:1074–1079. doi: 10.12669/pjms.335.12899.
17. Juan J, Zhang X, Wang X, Liu J, Cao Y, Tan L, Gao Y, Qiu Y, Yang H. Association between Skin-to-Skin Contact Duration after Caesarean Section and Breastfeeding Outcomes. *Children.* 2022;9:1742. doi: 10.3390/children9111742.

Отримано 14.05.2025 р.



УДК 616.2-053.2(075.8)

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).101-108](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).101-108)

СТАН ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЗМІН У ДІТЕЙ ІЗ ГРВІ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Бойсак І. М.

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

Резюме. *Вступ.* У статті розглядаються особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей із залученням гепатобіліарної системи. Проаналізовано сучасні дані про епідеміологію, патофізіологію, клініко-діагностичні аспекти та підходи до лікування гепатобіліарних уражень, асоційованих із ГРВІ. Особливу увагу приділяється ролі оксидативного стресу, цитокінового дисбалансу та змін у мінеральному гомеостазі в патогенезі ускладнень. Описано сучасні методи профілактики та терапії з урахуванням останніх наукових даних.

Мета дослідження: проаналізувати та оцінити можливі ризики ускладнень перебігу ГРВІ з боку гепатобіліарної системи у дітей, провести літературний огляд щодо підтверджень виникнення клінічної маніфестації, наявності морфофункціональних змін, механізми їх формування й можливі шляхи корекції.

Матеріали та методи. Проведено систематичний аналіз літератури, включаючи публікації за останні десять років у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science.

Результати досліджень. У процесі опрацювання літератури було виявлено, що ГРВІ у дітей часто супроводжуються додатковим ураженням гепатобіліарної системи. До основних патогенетичних механізмів ураження можна віднести оксидативний стрес, цитокіновий дисбаланс і порушення мінерального гомеостазу. В ході дослідження було виявлено, що грип та RSV є провідними збудниками, що здатні викликати гепатотропні ураження. Діти, котрі мали важкий перебіг ГРВІ, паралельно мали підвищення рівня трансаміназ і білірубину у крові, а у деяких випадках спостерігалися й розвиток клінічного гепатиту та холециститу. Важливу роль у діагностиці відіграли інструментальні обстеження (УЗД) та лабораторні методи діагностики, саме вони допомогли виявити ранні ознаки ураження гепатобіліарної системи. Також слід відзначити мультифакторний підхід не лише до діагностики, а й до лікування, яке має включати етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію із застосуванням гепатопротекторів, антиоксидантів і мікроелементів.

Отже, результати даного дослідження підкреслюють важливість саме персоналізованого підходу до лікування ГРВІ із залученням ураження гепатобіліарної системи, що має включати в себе корекцію раціону, пробіотики та динамічний регулярний моніторинг біохімічних показників крові.

Висновки. ГРВІ у дітей нерідко супроводжуються розвитком гепатобіліарних ускладнень, зумовлених дією оксидативного стресу, цитокінового дисбалансу та змін мінерального обміну. Своєчасна діагностика, комплексне лікування та використання сучасних профілактичних стратегій дозволяють значно покращити прогноз для дітей із ГРВІ.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, функціональні зміни гепатобіліарної системи, діагностичні методи, корекція, діти.

The state of the hepatobiliary system and the mechanisms of changes in children with acute respiratory viral infections, ways of correction

Boysak I.M.

Abstract. Introduction: In this article examines the specific features of the course of acute respiratory viral infections (ARVIs) in children involving the hepatobiliary system. It analyzes current data on the epidemiology, pathophysiology, clinical and diagnostic aspects, as well as treatment approaches to hepatobiliary lesions associated with ARVIs. Special attention is given to the role of oxidative stress, cytokine imbalance, and disruptions in mineral homeostasis in the pathogenesis of complications. Modern methods of prevention and therapy are described, taking into account the latest scientific findings.

Objective: to analyze and assess the potential risks of complications in the course of ARVIs involving the hepatobiliary system in children, and to conduct a literature review confirming the occurrence of clinical



manifestations, the presence of morphofunctional changes, mechanisms of their development, and possible correction strategies.

Materials and methods: a systematic literature review was conducted, including publications from the last ten years in databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science.

Research results. The literature analysis revealed that ARVIs in children are often accompanied by additional involvement of the hepatobiliary system. The main pathogenetic mechanisms of this involvement include oxidative stress, cytokine imbalance, and disturbances in mineral homeostasis. The study identified influenza and RSV as the leading pathogens capable of causing hepatotropic damage. Children who experienced severe ARVIs often showed elevated levels of transaminases and bilirubin in the blood, and in some cases, clinical manifestations of hepatitis and cholecystitis were observed. Instrumental examinations (such as ultrasound) and laboratory diagnostics played an important role in detecting early signs of hepatobiliary system involvement. A multifactorial approach is crucial not only in diagnostics but also in treatment, which should include etiological, pathogenetic, and symptomatic therapy with the use of hepatoprotectors, antioxidants, and trace elements.

Thus, the results of this study emphasize the importance of a personalized approach to the treatment of ARVIs involving hepatobiliary system damage, which should include dietary adjustments, probiotics, and regular dynamic monitoring of blood biochemical parameters.

Conclusions. ARVIs in children are often accompanied by the development of hepatobiliary complications caused by oxidative stress, cytokine imbalance, and disruptions in mineral metabolism. Timely diagnosis, comprehensive treatment, and the application of modern preventive strategies significantly improve the prognosis for children with ARVIs.

Key words: acute respiratory viral infections, functional changes in the hepatobiliary system, diagnostic methods, correction, children.

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є домінуючою причиною педіатричної захворюваності, викликаючи не тільки гострі респіраторні симптоми, а й системні ускладнення [1,2]. ГРВІ є серйозною проблемою охорони здоров'я та основною причиною не лише звернень до педіатра, а й дитячої смертності в усьому світі. Найбільшому ризику піддаються маленькі діти, хронічно хворі та діти з пригніченою або ослабленою імунною системою. Зокрема, ураження гепатобілярної системи є важливою та часто недооціненою проблемою, що має суттєвий вплив на перебіг захворювання і прогноз у дітей [3,4]. Аналіз патогенетичних механізмів і шляхів корекції цих уражень є актуальним завданням сучасної педіатрії [5]. Первинна та повторна поява респіраторних вірусних інфекцій (РВІ) становить значну загрозу для глобальної громадської охорони здоров'я, оскільки вони трапляються сезонно та рідше (як у випадку з вірусом грипу) як пандемічні інфекції. Деякі з цих вірусів існували в людській популяції століттями, а інші виникли нещодавно. Серед двох основних причин ГРВІ – віруси грипу (А і В) і RSV [6], але не варто забувати важливість й інших збудників, таких як аденовіруси, які крім ураження дихальних шляхів здатні провокувати ураження шлунково-кишкового тракту, кон'юнктиви, а також провокувати запалення севовидільних шляхів та давати

ускладнення з боку нервової та гепатобілярної систем. Зокрема, слід виділити важливість й інших збудників, таких як коронавірус, риновірус та інші.

Попри те, що респіраторні захворювання зазвичай вважають вірусними інфекціями, які викликають проблеми лише в дихальній системі, клінічні звіти показують, що ці інфекції часто супроводжуються низкою синдромів, які впливають на інші системи органів. Тому важливо, щоб клінічне обстеження дітей із симптомами ГРВІ було ретельним для виявлення ознак і симптомів, які допоможуть лікарям запідозрити ускладнення з боку нижніх дихальних шляхів, що потребують термінової корекції, від вірусних інфекцій, де основну роль грає підтримуюча терапія.

Мета дослідження

Проаналізувати та оцінити можливі ризики ускладнень перебігу ГРВІ з боку гепатобілярної системи у дітей, провести літературний огляд щодо підтверджень виникнення клінічної маніфестації, наявності морфофункціональних змін, механізми їх формування та можливі шляхи корекції.

Матеріали та методи

Проведено систематичний аналіз літератури, включаючи публікації за останні десять років у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science [6]. Відбір статей здійснював-



ся за ключовими словами: «ARVI in children», «hepatobiliary complications», «oxidative stress», «cytokines», «diagnostic methods in pediatrics», «therapy of hepatobiliary disorders» [7].

Результати досліджень

Епідеміологічні особливості ГРВІ у дітей

Будь-яке захворювання верхніх або нижніх дихальних шляхів, що супроводжується лихоманкою (температура в пахвовій западині $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ або ректальна температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$), вважається інфекцією дихальних шляхів. Зазвичай у пацієнтів присутній принаймні один із таких симптомів: нежить, закладеність носа, біль у горлі, кашель, біль у вусі, хрипи та/або задишка, що триває щонайменше 2–3 дні [8].

ГРВІ спричиняють понад 200 різних вірусів, серед яких основну роль відіграють респіраторно-синцитіальний вірус, віруси грипу А і В, аденовіруси та риновіруси [9]. RSV – це вірус, який в основному викликає гострі інфекції нижніх дихальних шляхів, що характеризується бронхіолітом і пневмонією, головним чином у дітей та осіб з ослабленим імунітетом. Інфекція RSV може спричинити тяжкі захворювання та навіть смерть, створюючи важкий тягар для педіатричної системи охорони здоров'я в усьому світі [10]. RSV викликає найважчі ураження нижніх дихальних шляхів у дітей віком до 2 років [11], а грип асоціюється з вищими рівнями госпіталізації у дітей до 5 років [12,13].

Вірус грипу А є найпоширенішим вірусним збудником, виділеним у педіатричних клініках під час сезонів грипу. У деяких пацієнтів грип швидко прогресує. Діти, особливо віком до 5 років, мають вищі показники госпіталізації та смертності, ніж дорослі [17], а діти шкільного віку, як повідомляється, сприяють поширенню грипу в суспільстві під час епідемії грипу [18]. Клінічні прояви грипу у дітей мають багато неспецифічних ознак верхніх дихальних шляхів, включаючи кашель, лихоманку, головний біль, загальне нездужання та міалгію, що ускладнює діагностування грипу від інших вірусних збудників респіраторних захворювань. У той час як більшість дітей мали респіраторні симптоми, в деяких випадках спостерігались інші ураження, включаючи гастроентерит, середній отит, міозит і гепатит. Тому рання діагностика є важливою для зменшення страждань дітей, витрат на лікування та частоти ускладнень [19].

Перше велике дослідження природної історії перебігу ГРВІ серед дітей шкільного віку було опубліковано в 2008 р. Pappas та співавт. опитали 81 дитину віком від 5 до 10 років. Переважаючими ознаками були кашель і чхання, хоча найпоширеніші симптоми – закладеність носа та нежить. Інші симптоми, включаючи лихоманку й головний біль, простежувалися у 15 % дітей на початку захворювання. У більшості дітей (73 %) симптоми продовжували спостерігатися через 10 днів після початку захворювання. Риновірус був виявлений у 46 %, потенційні бактеріальні збудники (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) – у 29 % епізодів. Профілі симптомів у дітей при риновірусних захворюваннях і тих, у яких були виявлені потенційно патогенні бактерії, не відрізнялися [19,20].

Ретроспективно проаналізовано виявлення чотирьох респіраторних вірусів: аденовіруси, вірусів грипу А і В та RSV у 103 210 дітей із ГРВІ. Серед них 38 355 дітей були позитивними принаймні на один вірус із загальним показником позитивності 37,2 % [21], що близько до показників опублікованих у літературі (32,5–35,8 %) [19–20]. Було зареєстровано 1910 випадків зараження двома або більше вірусами, і рівень поширеності множинних інфекцій становив 1,9 % [20]. Вірусно-бактеріальні коінфекції насамперед збільшують тягар захворюваності у педіатричних пацієнтів через синергічний спосіб інфікування носоглоткового простору [22,23]. Важливу роль у інфікуванні та перебігу ГРВІ також відіграють традиційні фактори ризику частих ГРВІ у дітей включаючи рівень освіти батьків, сімейну історію респіраторних захворювань, куріння батьків, статус харчування, додаткові мікроелементи, імунний статус, статус дієти, фізичну активність і фактори навколишнього середовища [24,25,26]. Серед факторів навколишнього середовища, пов'язаних із ГРВІ, є дефіцит поживних речовин, таких як цинк (Zn), забруднення важкими металами, алергія в анамнезі та стан здоров'я матері під час вагітності. Ці фактори можуть впливати на стійкість дітей до патогенних мікроорганізмів [27].

Підкреслюється важливість складної взаємодії між мікробіомом та імунітетом слизових оболонок, особливо в дихальних шляхах, через потенційні наслідки для тяжкості та прогресування захворювань, враховуючи тка-



ниноспецифічні варіації, і здатність до респіраторних захворювань. Зовнішні фактори впливають на взаємозв'язок між респіраторним мікробіомом та імунними реакціями в слизовій оболонці дихальних шляхів [28].

Для надійної діагностики ГРВІ у дітей необхідні лабораторні дослідження [29]. Клінічний діагноз може бути складним, оскільки ознаки та симптоми часто збігаються і не є специфічними для будь-якого одного вірусу. Останні досягнення в технології призвели до розробки нових діагностичних аналізів, які пропонують значні перспективи для швидкого та точного виявлення респіраторних вірусних інфекцій [1]. Так, наприклад, у даний час доступні швидкі імунологічні аналізи, які здебільшого обмежуються виявленням вірусу грипу А, вірусу грипу В і RSV. Численні дослідження показали, що такі тести демонструють загальну низьку чутливість до грипу та RSV (44–95 %), однак вони мають вищу медіану специфічності (від 90 до 95 %) [30].

Патофізіологія гепатобілярних ускладнень при ГРВІ

Печінка є органом-мішенню для циркулюючих вірусних агентів і медіаторів запалення [14]. Оксидативний стрес відіграє ключову роль у пошкодженні гепатоцитів, спричиняючи порушення метаболізму ліпідів і білків [15,16]. У дітей із тяжкими формами ГРВІ спостерігається підвищення рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) та білірубину, що свідчить про залучення печінки у патологічний процес [17]. Запальні процеси в печінці зумовлюються накопиченням активних форм кисню, порушенням антиоксидантного захисту, активацією прозапальних цитокінів та імунною відповіддю [18].

Механізми ураження печінки при вірусних інфекціях складні і включають як прямий цитопатичний ефект вірусу, так і непряме ушкодження внаслідок імунного запалення [31,32]. У випадку SARS-CoV-2 пошкодження гепатоцитів зумовлене поєднанням прямого вірусного впливу, системного запалення та гіпоксії внаслідок респіраторної недостатності [33].

Основними механізмами ураження є:

- директна інвазія вірусів у гепатоцити [34];
- активація цитокінового каскаду й системного запалення [24];
- порушення жовчовиділення через дисфункцію сфінктера Одді та розвитку холестазу [35,36].

Вірус грипу також може викликати ураження печінки шляхом системної віремії та опосередкованої імунної відповіді [16]. Аденовірусні інфекції, особливо в дитячому віці, часто супроводжуються гепатотропним ураженням із розвитком гепатиту [37].

Під час ГРВІ печінкові ураження у дітей найчастіше проявляються підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартамінотрансферази (АСТ) [38]. Менш часто відзначають жовтяницю, гепатомегалію, біль у правому підребер'ї або порушення коагулограми [39].

При мультисистемному запальному синдромі у дітей (MIS-C), асоційованому з COVID-19, печінкові прояви трапляються значно частіше та супроводжуються підвищенням рівнів трансаміназ, білірубину, розвитку асцити та холециститу [40].

Клінічна картина ураження печінки при ГРВІ є неспецифічною і може включати загальну слабкість, втрату апетиту, нудоту, блювання, субфебрилітет, біль у правому підребер'ї. Оцінка функціонального стану печінки у дітей із ГРВІ включає лабораторне визначення рівнів АЛТ, АСТ, загального та прямого білірубину, гама-глутамілтрансферази (GGT), лужної фосфатази та альбуміну [41]. У складних випадках може бути доцільним визначення орнітинкарбамоїлтрансферази (ОСТ) як більш чутливого маркера пошкодження печінки [38].

Інструментальні методи дослідження включають ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини для оцінки розмірів печінки, структури жовчного міхура, наявності асцити чи інших патологічних змін [39].

Спектр респіраторних захворювань у дітей варіюється від гострих вірусних інфекцій, які проходять самостійно, до бактеріальних, а також позареспіраторних інфекційних хвороб. Важливу роль у цьому відіграє своєчасне виявлення гепатобілярних ускладнень, що є вирішальним для оцінки реального впливу респіраторних інфекцій на розвиток цих хвороб та ініціювання органоспецифічної підтримувальної терапії.

Печінка є основним органом, який уражається активними формами кисню (АФК). Паренхіматозні клітини – це первинні клітини, які піддаються пошкодженню печінки, викликаному окислювальним стресом. У ссавців наявна складна антиоксидантна система для підтримки окисно-відновного гомеостазу в



печінці. Коли рівень АФК є надмірним, гомеостаз буде порушений, що призводить до окислювального стресу, який відіграє вирішальну роль у захворюваннях печінки та при інших хронічних і дегенеративних розладах. Окислювальний стрес не лише викликає пошкодження печінки, викликаючи незворотні зміни вмісту ліпідів, білків і ДНК і, що більш важливо, модулюючи шляхи, які контролюють нормальні біологічні функції. Було також припущено, що існують складні перехресні зв'язки між патологічними факторами, запаленням, вільними радикалами та імунними реакціями. Під дією респіраторних вірусів в організмі активується продукція (АФК), що веде до пошкодження клітинних структур, насамперед гепатоцитів. Високі рівні АФК спричиняють пероксидацію ліпідів мембран, руйнування білкових молекул і ДНК, що запускає апоптотичні й некротичні процеси у тканинах печінки. Антиоксидантна система організму за умов тяжкого перебігу інфекції виснажується, що сприяє прогресуванню ураження печінки [32].

Гомеостаз мікроелементів є ключовим фактором підтримки здорової імунної системи. Інфекції, зі свого боку, посилюють дефіцит мікроелементів, зменшуючи споживання поживних речовин, збільшуючи втрати та перешкоджаючи використанню через зміни метаболічних шляхів. Загалом недостатнє споживання та статус цих вітамінів і мінералів може призвести до пригнічення імунітету, що схиляє людину до інфікування, погіршуючи результати [42].

Сучасні знання про роль Zn при інфекціях і запаленні були всебічно розглянуті Gammon та Rink (2017). Автори висвітлюють експериментальні докази статусу Zn, щоб забезпечити ефективне функціонування як вродженого, так і адаптивного імунітету. Дефіцит Zn серед інших проявів призводить до клітинно-опосередкованої імунної дисфункції, що призводить до порушення збалансованої відповіді організму на інфекцію [43]. Zn також є незамінним мікроелементом, який має сприятливу антиоксидантну, протизапальну та апоптотичну дію. Печінка відіграє вирішальну роль у підтримці системного гомеостазу Zn. Таким чином, виникнення хронічних захворювань печінки призводить до порушення метаболізму Zn, а згодом і до дефіциту Zn, що викликає багато метаболічних аномалій. І навпаки, добавки Zn показали позитивний вплив на

метаболічні аномалії на експериментальних моделях і у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки [44].

Вірусна інфекція стимулює надмірну продукцію прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α , IL-1 β), що сприяє розвитку системної запальної відповіді. Порушення регуляції цитокінового балансу призводить до формування синдрому системної запальної відповіді (SIRS), що негативно впливає на функціонування печінки, викликаючи холестаза, цитоліз гепатоцитів і зміни у процесах детоксикації.

Сучасна стратегія лікування гепатобіліарних уражень у дітей із ГРВІ базується на принципах етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання й індивідуальних особливостей пацієнта.

Етіотропне лікування включає застосування противірусних препаратів при підтвердженій етіології, особливо у випадках грипу (осельтамівір, занамівір) або інфекцій, викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом. У легких випадках етіотропна терапія може обмежуватися підтримуючими заходами.

Патогенетичні заходи спрямовані на захист і відновлення функцій печінки та жовчовивідної системи. Важливими компонентами є:

- використання гепатопротекторів (урсодезоксихолева кислота, есенціальні фосфоліпіди, силімарин) для стабілізації мембран гепатоцитів і стимулювання регенерації печінкової тканини;
- антиоксидантна терапія (вітаміни С, Е, N-ацетилцистеїн) для зниження оксидативного стресу та запобігання подальшому пошкодженню клітин;
- корекція водно-електролітного балансу та кислотно-лужного стану, особливо в тяжких випадках із розвитком поліорганної недостатності.

Симптоматична терапія включає заходи щодо нормалізації моторики жовчного міхура (спазмолітики, прокінетики), контроль за больовим синдромом, зниження інтоксикації (ентеросорбенти) та підтримку імунного статусу.

Раціональна дієтотерапія є невід'ємною частиною лікування. Рекомендується високобілкове харчування з обмеженням жирів тваринного походження, рясне пиття для підтримки гідратації, включення продуктів, багатих на антиоксиданти та пребіотики.



Профілактичні заходи включають вакцинацію проти грипу, адекватну корекцію дефіцитів вітамінів і мікроелементів (цинк, селен, магній), регулярний моніторинг біохімічних показників функції печінки при затяжному перебігу ГРВІ.

Особливу увагу слід приділяти запобіганню розвитку дисбіозу шляхом застосування пробіотиків і пребіотиків під час і після інфекції.

У сучасній медицині особливу увагу приділяють персоналізованим схемам лікування з урахуванням генетичних особливостей пацієнта, типу збудника, тяжкості інфекції та стану імунної системи дитини.

Профілактичні заходи повинні включати своєчасну вакцинацію проти грипу та інших вірусних інфекцій. Велике значення має підтримання належного рівня імунітету шляхом раціонального харчування, забезпечення достатнього рівня вітамінів і мікроелементів, таких як цинк. Важливим є також мінімізація факторів ризику, таких як пасивне куріння та забруднення довкілля.

Порушення балансу мінералів, зокрема дефіцит цинку, магнію та міді, часто супроводжує тяжкий перебіг ГРВІ у дітей. Цинк відіграє ключову роль у регуляції імунної відповіді, стимулюванні функції макрофагів і нейтрофілів, а також у захисті клітин від оксидативного стресу. Його дефіцит може призводити до зниження резистентності до інфекцій, затримки регенеративних процесів і поглиблення запальних реакцій.

Магній є критичним елементом для багатьох ферментативних процесів, включно з енергетичним метаболізмом і стабілізацією клітинних мембран. Нестача магнію посилює чутливість організму до оксидативного пошкодження та сприяє розвитку гіпоксії тканин.

Мідь є важливим кофактором антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, тому її дефіцит також поглиблює оксидативний стрес і системне запалення. Баланс цих мікроелементів є особливо важливим при тяжких вірусних інфекціях для під-

тримки функцій печінки та імунної системи.

Кишкова мікробіота є важливим регулятором імунних реакцій організму. При ГРВІ зміни складу мікробіоти можуть призводити до порушення бар'єрної функції кишківника, транслокації мікроорганізмів та їхніх метаболітів у системний кровообіг, що активує системну запальну відповідь і поглиблює ураження печінки.

Дисбіоз супроводжується зниженням кількості корисних бактерій, таких як *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, та зростанням умовно-патогенних мікроорганізмів, що продукують ендотоксини. Це спричиняє активацію Toll-подібних рецепторів (TLR) на гепатоцитах і імунних клітинах печінки, підсилюючи продукцію прозапальних цитокінів і розвиток системного запалення.

Відновлення нормальної кишкової мікробіоти за допомогою пробіотиків, пребіотиків та раціонального харчування може суттєво знизити ризик ускладнень із боку гепатобіліарної системи у дітей із ГРВІ.

Серед новітніх підходів до терапії розглядаються застосування пробіотиків, антиоксидантних комплексів та молекулярна терапія, спрямована на регуляцію цитокінової відповіді.

Висновки

1. ГРВІ – одна з найпоширеніших патологій, яка трапляється у педіатрії. Завдяки мультидисциплінарному підходу ми дивимося на цю проблему не лише із звичного ракурсу пульмонології, а оцінюємо коморбідність, що здатна спровокуватися на фоні інфекції.

2. Завдяки обізнаності лікарів та врахуванню можливих ускладнень із боку інших органів і систем, зокрема гепатобіліарного тракту, ми можемо превентувати можливі ускладнення.

3. Терапія з урахуванням особливостей мікробіому та особистих потреб пацієнтів із боку мінерального та вітамінного складу здатна позитивно впливати на реконвалесценцію.

REFERENCES

1. Nguyen JG, Yang W. Pediatric respiratory infections and complications. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20201234.
2. Smith M, Jones L. Liver involvement in pediatric viral infections. *J Pediatr Infect Dis*. 2019; 14(4):123-129.
3. Williams BG, Gouws E. The global epidemiology of childhood respiratory infections. *Bull World Health Organ*. 2018;96(7):525-535.



4. Johnson MJ, Alpern ER. Hepatic complications of viral infections in children. *Clin Liver Dis.* 2020;24(2):347-360.
5. Greenhalgh T, Peacock R. Literature searching and evidence review for health researchers. *BMJ.* 2020;371:m4050.
6. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(1):115-123.
7. Hall CB, Weinberg GA. Respiratory syncytial virus infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(6):518-524.
8. Jain S, Williams DJ, Arnold SR. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835-845.
9. Schuster JE, Williams JV. Emerging respiratory viruses in children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Mar;32(1):65-74. doi: 10.1016/j.idc.2017.10.001.
10. Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749-1759.
11. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K. Prevention and control of influenza. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-8):1-62.
12. Dawood FS, Fiore AE. Influenza vaccination of health care personnel. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(6):858-865.
13. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Hepatic involvement in respiratory viral infections. *World J Hepatol.* 2018;10(7):473-481.
14. Tsubota A. Oxidative stress and liver injury. *Hepatol Res.* 2011;41(7):620-627.
15. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-183.
16. Papic N, Pangercic A, Vargovic M. Liver involvement during influenza infection: perspectives and challenges. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(3):363-374.
17. Schuppan D, Afdhal NH. Liver injury in viral infections. *J Hepatol.* 2008;48(2):239-252.
18. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jan;27(1):8-11. doi: 10.1097/INF.0b013e31814847d9.
19. Panda S, Mohakud NK, Suar M, Kumar S. Etiology, seasonality, and clinical characteristics of respiratory viruses in children with respiratory tract infections in Eastern India (Bhubaneswar, Odisha). *J Med Virol.* 2017 Mar;89(3):553-558. doi: 10.1002/jmv.24661. **27**
20. Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Angeles-Martínez J, Sarquiz-Martinez B, Palomec-Nava ID, Pardavé-Alejandre HD, et al. Prevalence of non-influenza respiratory viruses in acute respiratory infection cases in Mexico. *PLoS One.* 2017 May 3;12(5):e0176298. doi: 10.1371/journal.pone.0176298. **28**
21. Zhu G, Xu D, Zhang Y, Wang T, Zhang L, Gu W, et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virol J.* 2021 Jan 6;18(1):10. doi: 10.1186/s12985-020-01475-y.
22. Meskill SD, O'Bryant SC. Respiratory virus co-infection in acute respiratory infections in children. *Curr Infect Dis Rep.* 2020 Jan 24;22(1):3. doi: 10.1007/s11908-020-0711-8.
23. Davies A. Fever in children. *Nurs Stand.* 2014 Sep 9;29(1):61. doi: 10.7748/ns.29.1.61.s51.
24. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathog Glob Health.* 2022 Oct;116(7):398-409. doi: 10.1080/20477724.2022.2038053.
25. Ghosh U, Bharathy RVN, Prasad DJH, Moorthy M, Verghese VP. An eight-year profile of children with influenza A(H1N1) in a Large Hospital in India. *J Trop Pediatr.* 2021 Aug 27;67(4):fmab084. doi: 10.1093/tropej/fmab084.
26. Subspecialty Group of Respiratory Diseases; Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. [Clinical concept and management of recurrent respiratory tract infections in children (revised)]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2008 Feb;46(2):108-10. Chinese.
27. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejniak B. Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci [Recurrent respiratory tract infections in children]. *Pol Merkur Lekarski.* 2020 Aug 22;49(286):260-266. Polish.
28. Park YC, Choi SY, Cha Y, Yoon HW, Son YM. Microbiome-mucosal immunity nexus: driving forces in respiratory disease progression. *J Microbiol.* 2024 Sep;62(9):709-25. doi: 10.1007/s12275-024-00167-4



29. Das S, Dunbar S, Tang YW. Laboratory diagnosis of respiratory tract infections in children - the state of the art. *Front Microbiol.* 2018 Oct 18;9:2478. doi: 10.3389/fmicb.2018.02478.
30. Azar MM, Landry ML. Detection of influenza A and B viruses and respiratory syncytial virus by use of clinical laboratory improvement amendments of 1988 (CLIA)-waived point-of-care assays: a paradigm shift to molecular tests. *J Clin Microbiol.* 2018 Jun 25;56(7):e00367-18. doi: 10.1128/JCM.00367-18.
31. Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem.* 2012;19(28):4850-60. doi: 10.2174/092986712803341520.
32. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2015 Nov 2;16(11):26087-124. doi: 10.3390/ijms161125942.
33. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):807-16. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
34. Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TY, Chow TC, Yeung YC, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology.* 2004 Feb;39(2):302-10. doi: 10.1002/hep.20111.
35. Simon DA, Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM. Biliary dyskinesia in children and adolescents: A Mini Review. *Front Pediatr.* 2020 Mar 24;8:122. doi: 10.3389/fped.2020.00122.
36. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb 19:S0016-5085(16)00224-9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
37. Han BK, Son JA, Yoon HK, Lee SI. Epidemic adenoviral lower respiratory tract infection in pediatric patients: radiographic and clinical characteristics. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Apr;170(4):1077-80. doi: 10.2214/ajr.170.4.9530062
38. Kamin W, Adams O, Kardos P, Matthys H, Meister N, Strassburg CP. Liver involvement in acute respiratory infections in children and adolescents - results of a non-interventional study. *Front Pediatr.* 2022 Mar 29;10:840008. doi: 10.3389/fped.2022.840008.
39. Yi DY, Kim JY, Yang HR. Ultrasonographic gallbladder abnormality of primary Epstein-Barr virus infection in children and its influence on clinical outcome. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(27):e1120. doi: 10.1097/MD.0000000000001120.
40. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756.
41. Kang KS. Abnormality on liver function test. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013 Dec;16(4):225-32. doi: 10.5223/pghn.2013.16.4.225.
42. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):301-23. doi: 10.1159/000107673.
43. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017 Jun 17;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624.
44. Himoto T, Masaki T. Associations between Zinc deficiency and metabolic abnormalities in patients with chronic liver disease. *Nutrients.* 2018 Jan 14;10(1):88. doi: 10.3390/nu10010088.

Отримано 15.05.2025 р.

УДК 616.98:616.345-008.87:616.056.52:577.161.2]-036-053.2
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).109-115](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).109-115)

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГРВІ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ ПРИ ДЕФІЦИТІ ВІТАМІНУ D3 ТА ДИСБІОЗ ТОВСТОЇ КИШКИ

Сірчак Є. С., Архій Е. Й.

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

Резюме. Вступ. Визначення зміни мікробіому кишечника у дітей з ожирінням і його роль у зміні імунологічної реактивності організму є актуальним завданням сьогодення.

Мета дослідження. Дослідити особливості перебігу гострої вірусної респіраторної інфекції (ГРВІ) у дітей з ожирінням на фоні дефіциту вітаміну D3 та дисбіозу товстої кишки.

Матеріали та методи. У дослідження включено 50 дітей із ГРВІ, яких розподілено на 2 групи, залежно від наявності чи відсутності ожиріння різного ступеня вираженості. У I групу (n=25) увійшли діти з ГРВІ з ожирінням. У II групу – 25 дітей із ГРВІ, в яких індекс маси тіла відповідав нормальній вазі тіла. Обстеженим визначено рівень вітаміну D3 у сироватці крові, а також оцінено вираженість дисбіозу товстої кишки.

Результати досліджень. У дітей з ожирінням діагностовано виражений дефіцит вітаміну D3, тоді як у дітей II групи (з нормальною вагою тіла) встановлено лише недостатність його рівня (зменшення у дітей II групи до $24,7 \pm 0,8$ нг/мл при нормі $56,7 \pm 1,4$ нг/мл – $p < 0,01$). У дітей з ожирінням у 60,0 % випадків діагностовано дисбіоз товстої кишки II ст., а також у 32,0 % дітей встановлено глибокі зміни у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки III ст. Такі симптоми ГРВІ, як кашель, біль у горлі, ринорея прямо залежать від рівня вітаміну D3 у сироватці крові в дітей із ожирінням. Зворотну кореляцію встановлено між ринореєю та закладеністю носа в дітей I групи. Симптоми інтоксикації, а саме – підвищення температури тіла, головний біль, зниження апетиту та міалгія також прямо залежать від дефіциту вітаміну D3 у сироватці крові.

Висновки. У дітей, хворих на ГРВІ, при ожирінні виявлено дефіцит рівня вітаміну D3 у сироватці крові, що залежить від вираженості дисбіозу товстої кишки. Клінічні симптоми ГРВІ (інтоксикація, кашель, ринорея) у дітей з ожирінням залежать від рівня вітаміну D3 у сироватці крові, а також від ступеня вираженості дисбіозу товстої кишки.

Ключові слова: ГРВІ, функціональні порушення гепатобіліарної системи, ожиріння, дисбіоз товстої кишки, метаболічні порушення, вітамін D3, діти.

Peculiarities of the course of acute viral respiratory infection in children with obesity in vitamin D3 deficiency and colon dysbiosis

Sirchak Ye.S., Archij E.Yo.

Abstract. Introduction. Determination of changes in the gut microbiome in obese children and its role in changes in the immunological reactivity of the body is a topical issue of today.

The aim of the study To investigate the peculiarities of the course of acute viral respiratory infection (AVRI) in obese children with vitamin D3 deficiency and colon dysbiosis.

Materials and methods. The study included 50 children with AVRI, who were divided into 2 groups, depending on the presence or absence of obesity of varying severity. Group I (n=25) included children with AVRI with obesity. Group II also included 25 children with ARI whose body mass index corresponded to normal body weight. The subjects' serum vitamin D3 levels were determined, and the severity of colon dysbiosis was assessed.

Results of the study. Obese children were diagnosed with severe vitamin D3 deficiency, while in children of group II (with normal body weight) only insufficient levels were found (reduction in group II children to 24.7 ± 0.8 ng/ml with a normal level of 56.7 ± 1.4 ng/ml - $p < 0.01$). In obese children, 60.0% of cases were diagnosed with grade II colon dysbiosis, and in 32.0% of children, profound changes in the quantitative and qualitative composition of the colon microflora of grade III were found. Symptoms of acute respiratory viral infections such as cough, sore throat, rhinorrhoea directly depend on the level of vitamin D3 in the blood serum of obese children. An inverse correlation has been established between rhinorrhoea and nasal congestion in children of group I.



Symptoms of intoxication, such as fever, headache, decreased appetite, and myalgia, also directly depend on the vitamin D3 deficiency in the blood serum.

Conclusions. In obese children with AVRI, a deficiency of vitamin D3 levels in the blood serum was found, which depends on the severity of colon dysbiosis. Clinical symptoms of AVRI (symptoms of intoxication, cough, rhinorrhoea) in obese children depend on the level of vitamin D3 in the blood serum and the severity of colon dysbiosis.

Key words: AVRI; functional state of the hepatobiliary system, obesity, intestinal dysbiosis, metabolic disorders, D3, children.

Вступ

Дитяче ожиріння є однією з найсерйозніших глобальних проблем охорони здоров'я, поширеність якої зростає за останнє десятиліття. Дитяче ожиріння є епідемією в Сполучених Штатах; 19,3% дітей мають ожиріння, а 6,1% – важку форму ожиріння [1,2]. Внаслідок закриття шкіл під час пандемії коронавірусної хвороби 2019 року поширеність дитячого ожиріння після пандемії різко зростає. Дитяче ожиріння посилює супутні проблеми зі здоров'ям, зокрема цукровий діабет 2 типу, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, жирову хворобу печінки та психологічні проблеми, які часто зберігаються у дорослому віці [2,3,4].

Порушення нормальної рівноваги між мікробіотою кишечника та організмом господаря, відоме як дисбактеріоз, може впливати на метаболічні шляхи, що призводить до розвитку ожиріння та інших метаболічних порушень. Надлишок мікробів, що метаболізують клітковину, асоціюється зі зниженням ваги, тоді як надлишок бактерій, що метаболізують білки та жири, асоціюється зі збільшенням ваги. Інсулінорезистентність корелює з меншим різноманіттям альфа- та бета-мікробів у дітей, демонструючи менше видове різноманіття у дітей з ожирінням з вищим рівнем індексу гомеостатичної моделі інсулінорезистентності. Таке зниження альфа- і бета-різноманіття також було виявлено у дітей із неалкогольною жировою хворобою печінки та неалкогольним стеатогепатитом порівняно з дітьми з нормальною вагою. Ожиріння є основним фактором ризику метаболічних захворювань [5,6,7].

Мікробіота кишечника, що розвивається, нерозривно і взаємозалежно пов'язана з одночасним дозріванням ендокринних, імунних і метаболічних шляхів протягом раннього життя. Значна увага приділяється поширеним захворюванням на межі метаболізму та імунітету, включаючи ожиріння, цукровий діабет і неалкогольну жирову хворобу печінки. Хоча ці захворювання

проявляються в більш пізньому віці, на них впливає метаболічне програмування, що відбувається в ранньому віці, і, таким чином, їх можна пом'якшити або запобігти за допомогою ранньої корекції факторів ризику. Дослідження на експериментальних моделях, які демонструють залежну від мікробіоти передачу фенотипу хвороби хазяїна, надають певні докази того, що історія колонізації, траєкторії розвитку та порушення в ранній мікробіоті кишечника пов'язані з метаболічним та імунним здоров'ям у подальшому житті. На сьогоднішній день кілька проспективних досліджень на людях продемонстрували зв'язок між відхиленнями в мікробіоті кишечника в ранньому віці та надмірною вагою і ожирінням у дітей. Тому, розуміючи ключові екологічні чинники та фактори навколишнього середовища, що сприяють змінам у мікробній рівновазі під час критичного вікна розвитку, можна запобігти подальшим відхиленням від нормального розвитку [8,9].

Склад кишкового мікробіому впливає на здоров'я з пренатального періоду протягом усього дитинства, і багато захворювань пов'язані з дисбактеріозом. Мікробіом кишечника постійно змінюється, від народження до дорослого віку, і на його розвиток та вміст впливають кілька змінних. Особливості кишкової мікробіоти можуть впливати на розвиток мозку, імунної системи та легенів, а також на ріст тіла [10]. Отже, визначення зміни мікробіому кишечника у дітей, хворих на ожиріння, та його роль у зміні імунологічної реактивності організму є актуальним завданням сьогодення.

Мета дослідження

Дослідити особливість перебігу ГРВІ у дітей з ожирінням на фоні дефіциту вітаміну D3 та дисбіозу товстої кишки.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів трав-



лення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» здійснено комплексну оцінку 50 дітей із ГРВІ.

Обстежених дітей розподілено на 2 групи, залежно від наявності чи відсутності ожиріння різного ступеня вираженості. У I групу (n=25) увійшли діти з ГРВІ з ожирінням. Вік дітей коливався від 4 до 15 років. Середній вік для дітей I групи склав $9,6 \pm 2,2$ року. Серед дітей I групи, котрі проходили спостереження, переважали хлопчики (їх було 16 (64,0 %)), дівчат – 9 (36,0 %). У II групу увійшло 25 дітей із ГРВІ, в яких індекс маси тіла (ІМТ) відповідав нормальній вазі. Серед дітей II групи хлопців було 14 (56,0 %), дівчат – 11 (44,0 %). Середній вік дітей II групи становив $10,3 \pm 3,6$ року.

У контрольну групу увійшло 20 дітей відповідного віку. Серед них хлопчиків було 12 (60,0 %), а дівчат – 8 (40,0 %). Вік дітей контрольної групи становив $9,1 \pm 2,8$ року.

Критерії включення в наукове дослідження: діти з ГРВІ.

Критерії виключення з наукового дослідження: гостра вірусна інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2)), гострі кишкові інфекції, гострий вірусний гепатит А).

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: збір та аналіз анамнезу, скарг, стандартне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. При антропометричному дослідженні оцінювали зріст, вагу, окружність талії.

Усім обстеженим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за

загальноприйнятою методикою з акцентом на органи гепато-панкреато-біліарної зони. 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.

Для визначення рівня забезпеченості вітаміном D3 в організмі обстежених дітей проводилося вимірювання концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові до та після терапії. Дослідження здійснювалося за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA – Cobas 6000) з використанням тест-систем швейцарського виробника Roche Diagnostics. При аналізі отриманих результатів застосовувалися такі критерії: рівень 25(OH)D менше 20,0 нг/мл трактувався як дефіцит вітаміну D3; значення від 20,0 до 30,0 нг/мл розглядались як недостатність вітаміну D3; концентрація 30,0 нг/мл і вище вважалась оптимальним рівнем вітаміну D3 в організмі.

Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень (10^{-1} – 10^{-9}) на стандартний набір елективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Забір фекалій проводився в стерильний посуд із дотриманням стерильності. Пробу для дослідження брали із останньої порції фекалій. Кількість зібраного матеріалу становила 1–3 г. Кал для дослідження доставляли в мікробіологічну лабораторію без консервантів не пізніше двох годин із моменту відбору. Кал відбирали в попередньо зважені флакончики в кількості 0,5–1,0 г, після повторного зважування встановлювали масу проби і додавали таку кількість ізотонічного розчину NaCl, щоб отримати розчин 10^{-1} . Шляхом послідовних розведень із основного готували розчин 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} окремими стерильними піпетками.

Для оцінки патогенних ентеробактерій нативний матеріал висівали на середовище Ендо, Плоскірева, вісмут-сульфіт агар. Із розведення 10^{-3} по 0,1 мл висівали на середовище Сабуро з додаванням антибіотиків (левоміцетину 0,05 мг/мл) для виявлення грибків роду Кандида та 0,1 мл висівали на жовтково-солевий агар для виявлення стафілококів. Із роз-



ведення 10^{-5} по 0,1 мл висівали на середовище Ендо, Сімонса і 0,05 мл на 5% кров'яний агар для виділення та кількісного обліку ентеробактерій, кокової групи мікроорганізмів та гемолітичних форм. Із розведень 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} по 1 мл висівали в регенероване середовище Блаурокка для виявлення біфідобактерій. Для кількісного визначення лактобактерій по 1 мл із цих же розчинів висівали на середовище МРС-2.

Ступінь дисбіозу кишківника оцінювали за класифікацією Куваєвою І.Б., Ладодо К.С. (1991 р.), при якому:

- 1 ступінь характеризується зниженням на 1–2 рівні кількості біфідо- та лактобактерій;

- 2 ступінь характеризується зниженням на 3–4 рівні кількості біфідо- та лактобактерій і підвищенням кількості умовно-патогенної флори – стафілококів, протей; умовно-патогенна флора може мати гемолітичні властивості;

- 3 ступінь характеризується значним зниженням кількості анаеробів і поступовим підвищенням кількості аеробів; умовно-патогенна флора набуває агресивних властивостей;

- 4 ступінь характеризується значними змінами співвідношень облигатних і факультативних мікроорганізмів, різким зниженням функцій кишкової флори, активацією умовно-патогенної флори.

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

Проаналізовано особливості ураження органів травної системи у обстежених дітей із ГРВІ (табл. 1).

Таблиця 1

Частота і характер ураження органів травлення у обстежених дітей

| Ураження органів травлення | Обстежені діти при ГРВІ | |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | I група (n=25) Абс. к-сть / % | II група (n=25) Абс. к-сть / % |
| Функціональна диспепсія | 4 / 16,0 % | 12 / 48,0 % ⁺⁺ |
| ГЕРХ | 10 / 40,0 % ⁺ | 4 / 16,0 % |
| Хронічний гастрит | 6 / 24,0 % | 2 / 8,0 % |
| Стеатоз печінки (НАЖХП) | 12 / 48,0 % ⁺ | 3 / 12,0 % |
| Дискінезія жовчновидільних шляхів | 10 / 40,0 % ⁺ | 5 / 20,0 % |
| Реактивний панкреатит | 6 / 24,0 % | 2 / 8,0 % |
| Функціональний закреп | 8 / 32,0 % ⁺ | 3 / 12,0 % |

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірна: + – $p < 0,01$.

Часто у дітей з ожирінням (I група) виявлено клінічні ознаки гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), хронічний гастрит (у 40,0 % та у 24,0 % дітей відповідно – $p < 0,01$). Слід зазначити високу частоту ураження жовчновидільної системи, а саме – дискінезія жовчновидільної системи, переважно за гіпотинічним типом (у 40,0 % дітей

– $p < 0,01$), а також – неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) майже у половині дітей з I групи (48,0 % – $p < 0,01$).

Після проведення аналізу отриманих результатів щодо визначення кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки обстежених дітей розподілено за ступенями важкості дисбіозу (рис. 1).



Рис. 1. Вираженість дисбіозу товстої кишки в обстежених.

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи та контрольної групи достовірною: * – $p < 0,01$; різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірною: + – $p < 0,01$.

У дітей з ожирінням в 60,0 % випадків діагностовано дисбіоз товстої кишки II ст., а також у 32,0 % дітей встановлено глибокі зміни у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки III ст. У дітей II групи (без ознак

ожиріння) частіше встановлено дисбіоз мінімального ступеня – I ст.

Проведено оцінку рівня вітаміну D3 у сироватці крові в обстежених дітей із ГРВІ (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни рівня вітаміну D3 у сироватці крові в обстежених дітей

| Показник | Контрольна група (n=20) | Обстежені діти | |
|-------------------|-------------------------|----------------|-----------------|
| | | I група (n=25) | II група (n=25) |
| Вітамін D3, нг/мл | 56,7±1,4 | 16,3±0,7**+ | 24,7±0,8* |

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи та контрольної групи достовірною: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірною: + – $p < 0,01$.

Як вказують результати отриманих даних, у дітей з ожирінням діагностовано виражений дефіцит вітаміну D3, тоді як у дітей II групи (з нормальною вагою тіла) встановлено лише недостатність його рівня (зменшення у дітей II групи до 24,7±0,8 нг/мл при нормі

56,7±1,4 нг/мл – $p < 0,01$).

Кореляційний аналіз дав змогу визначити залежність між зниженням рівня вітаміну D3 у сироватці крові та вираженістю дисбіозу товстої кишки у дітей при ГРВІ (табл. 3).

Таблиця 3

Зіставлення рівня вітаміну D3 у сироватці крові, вираженістю дисбіозу товстої кишки в обстежених дітей

| Ступінь дисбіозу товстої кишки | Рівень вітаміну D3 у сироватці крові | |
|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| | I група (n=25) | II група (n=25) |
| I ступінь | - | $r = -0,72; p < 0,05$ |
| II ступінь | $r = -0,84; p < 0,01$ | - |
| III ступінь | $r = -0,90; p < 0,01$ | - |



Встановлено сильну негативну залежність між вираженістю дисбіозу товстої кишки та дефіцитом вітаміну D3 у сироватці крові у дітей I групи, а саме: $r=-0,90$; $p<0,01$ між дисбіотичними змінами III ст. та $r=-0,84$; $p<0,01$ між дисбіозом товстої кишки II ст. Отже, порушення у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки (ТК) у дітей з ожирінням асоціює із вираженим гіповітамінозом D3 у даних дітей при ГРВІ.

Проведено оцінку вираженості симптомів ГРВІ від ступеня дисбіозу та дефіциту вітаміну D3 в обстежуваних нами дітей (табл. 4).

Таблиця 4

Зіставлення рівня вітаміну D3 у сироватці крові, вираженістю дисбіозу товстої кишки з клінічними ознаками ГРВІ в обстежених дітей

| Клінічні ознаки ГРВІ | Обстежені діти при ГРВІ | | | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | I група (n=25) | | II група (n=25) | |
| | Рівень вітаміну D3 | Дисбіоз ТК II ст. | Рівень вітаміну D3 | Дисбіоз ТК I ст. |
| Кашель | $r=0,80$; $p<0,01$ | - | $r=0,76$; $p<0,01$ | - |
| Біль у горлі | $r=0,54$; $p<0,05$ | - | - | - |
| Ринорея | $r=0,78$; $p<0,01$ | $r=-0,56$; $p<0,05$ | $r=0,74$; $p<0,01$ | - |
| Закладеність носа | - | $r=-0,68$; $p<0,05$ | - | - |
| Підвищення температури тіла | $r=0,84$; $p<0,01$ | $r=0,76$; $p<0,01$ | $r=0,62$; $p<0,05$ | $r=0,50$; $p<0,05$ |
| Міалгія | $r=0,70$; $p<0,05$ | $r=0,80$; $p<0,01$ | $r=0,66$; $p<0,05$ | $r=0,56$; $p<0,05$ |
| Швидка втомлюваність | $r=0,90$; $p<0,01$ | $r=-0,80$; $p<0,01$ | $r=0,76$; $p<0,01$ | - |
| Втрата апетиту | $r=0,84$; $p<0,01$ | $r=-0,68$; $p<0,05$ | $r=0,56$; $p<0,05$ | $r=-0,54$; $p<0,05$ |
| Головний біль | $r=0,64$; $p<0,05$ | - | - | - |

Проведений статистичний аналіз вказує на залежність клінічних ознак ГРВІ від дефіциту вітаміну D3 у сироватці крові, а також від вираженості дисбіозу ТК переважно в дітей із ожирінням. Такі симптоми ГРВІ, як кашель, біль у горлі, ринорея прямо залежать від рівня вітаміну D3 у сироватці крові в дітей із ожирінням. Зворотна кореляція встановлена між ринореєю та закладеністю носа у дітей I групи. Симптоми інтоксикації, зокрема підвищення температури тіла, головний біль, зниження апетиту та міалгія, також прямо залежать від дефіциту вітаміну D3 у сироватці крові.

Отже, отримані нами результати дозволяють стверджувати, що в дітей з ожирінням дефіцит вітаміну D3 розвивається на фоні виражених дисбіотичних змін у товстій кишці, що відповідно призводить до зниження імунологічної реактивності організму. Ознаки ГРВІ,

що більш виражено переважно в дітей із порушенням ІМТ, залежать від вітамінного статусу організму (рівня вітаміну D3 у сироватці крові) та дисбіозу товстої кишки. Тактика ведення даної когорти дітей має бути комплексною, і, окрім корекції клінічних симптомів ГРВІ, обов'язково слід досліджувати рівень вітамінного забезпечення організму та можливі дисбіотичні зміни ТК.

Висновки

1. У дітей на ГРВІ при ожирінні виявлено дефіцит рівня вітаміну D3 у сироватці крові, що залежить від вираженості дисбіозу товстої кишки.

2. Клінічні симптоми ГРВІ (симптоми інтоксикації, кашель, ринорея) у дітей з ожирінням залежать від рівня вітаміну D3 у сироватці крові, а також від ступеня вираженості дисбіозу товстої кишки.



REFERENCES

1. Akagbosu CO, Nadler EP, Levy S, Hourigan SK. The Role of the Gut Microbiome in Pediatric Obesity and Bariatric Surgery. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 6;23(23):15421. doi: 10.3390/ijms232315421. PMID: 36499739; PMCID: PMC9740713.
2. Cho KY. Association of gut microbiota with obesity in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr.* 2023 Apr;66(4):148-154. doi: 10.3345/cep.2021.01837. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36397257; PMCID: PMC10080385.
3. Kang HM, Jeong DC, Suh BK, Ahn MB. The Impact of the Coronavirus Disease-2019 Pandemic on Childhood Obesity and Vitamin D Status. *J Korean Med Sci.* 2021 Jan 18;36(3):e21. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e21. PMID: 33463095; PMCID: PMC7813584.
4. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Aug;62(4):821-40. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.001. Epub 2015 May 23. PMID: 26210619.
5. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clement K. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies. *Gastroenterology.* 2021;160:573–99. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.057.
6. Ngowi EE, Wang YZ, Khattak S, Khan NH, Mahmoud SSM, Helmy Y, et al. Impact of the factors shaping gut microbiota on obesity. *J Appl Microbiol.* 2021;131:2131–47. doi: 10.1111/jam.15036.
7. Orsso CE, Peng Y, Deehan EC, Tan Q, Field CJ, Madsen KL, et al. Composition and functions of the gut microbiome in pediatric obesity: relationships with markers of insulin resistance. *Microorganisms.* 2021;9:1490. doi: 10.3390/microorganisms9071490
8. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30529020.
9. Jian C, Carpén N, Helve O, de Vos WM, Korpela K, Salonen A. Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach. *EBioMedicine.* 2021 Jul;69:103475. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103475. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34256346; PMCID: PMC8324810.
10. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(2):495-506. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.065. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307032; PMCID: PMC8714606.

Отримано 16.05.2025 р.



УДК 618.3:618.5:616.36-003.826:616-056.52]-036:618.6-055.2
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).116-123](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).116-123)

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ВИБІР ТАКТИКИ РОДОРОЗРІШЕННЯ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЕРІОД НОВОНАРОДЖЕНОСТІ У ЖІНОК-ПОРОДІЛЬ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯМ

Горленко О. М.¹, Сірчак Є. С.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, ²кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Дослідження особливостей перебігу вагітності у жінок із неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) та ожирінням, а також можливі ускладнення у новонароджених дітей у даній породілі є надзвичайно актуальним на сучасному етапі.

Мета дослідження. Оцінити особливості перебігу вагітності у жінок із НАЖХП та ожирінням та їх вплив на вибір тактики родорозрішення та перебіг новонародженості.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 45 вагітних із НАЖХП. У I групу (n=25) увійшли вагітні з НАЖХП та ожирінням, а II групу склали 20 вагітних із НАЖХП, в яких показник індексу маси тіла (ІМТ) відповідав нормальній вазі або надмірній вазі. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових жінок. Обстеженим визначено ступінь ураження печінки, а також оцінено особливості акушерського анамнезу.

Результати досліджень. У I групі жінок переважали особи із ожирінням II ст. (48,0 %), тоді як вагітні з ожирінням I ст. та III ст. становили 28,0 % та 24,0 % – $p < 0,05$. Серед обстежених II групи достовірно частіше виявлено жінок із надмірною вагою тіла (на 20,0 % – $p < 0,01$). У 68,0–85,0 % жінок, котрі під час вагітності мали підтверджений діагноз НАЖХП, діагностовано інсулінорезистентність. Цукровий діабет 2 типу достовірно частіше на 17,0 % виявлено серед жінок I групи ($p < 0,01$). У 76,0 % вагітних із НАЖХП та ожирінням родорозрішення здійснено за допомогою кесаревого розтину. В II групі вагітних частота кесаревого розтину також була високою і становила 40,0 %. У вагітних при поєднанні НАЖХП та ожиріння різного ступеня вираженості частіше встановлено перенесену вагітність, більше 42 тижнів, тоді як серед вагітних II групи достовірно частіше встановлено передчасні пологи.

Висновки. У вагітних із НАЖХП та ожирінням часто встановлено високу коморбідність, а саме – ураження серцево-судинної системи, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність. Вагітність у жінок із НАЖХП та ожирінням частіше є результатом штучного запліднення і може закінчуватись передчасними пологами або переносуванням вагітності, що вимагає родорозрішення за допомогою кесаревого розтину. Характерною особливістю новонароджених у матерів-породіль, котрі хворіють на НАЖХП та ожиріння, є зниження їх адаптивних можливостей, що за шкалою Апгар відповідає 5 і менше балів.

Ключові слова: дорослі (жінки-породіллі), неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, метаболічні порушення (вуглеводний обмін, ліпідний обмін, інсулінорезистентність), кесарів розтин, діти (новонароджені).

Peculiarities of pregnancy, choice of delivery tactics and their impact on the newborn period in women in labour with non-alcoholic fatty liver disease and obesity

Horlenko O.M., Sirchak Ye.S.

Abstract. Introduction. The study of the peculiarities of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity, as well as possible complications in newborns in these women is extremely relevant at the present stage.

The aim of the study. To evaluate the peculiarities of pregnancy in women with NAFLD and obesity and their impact on the choice of delivery tactics and the course of the newborn.

Materials and methods. A comprehensive examination of 45 pregnant women with NAFLD was conducted. Group I (n=25) included pregnant women with NAFLD and obesity, and group II consisted of 20 pregnant women with NAFLD



whose body mass index (BMI) corresponded to normal weight or overweight. The control group included 20 practically healthy women. The degree of liver damage was determined, and the obstetric history was assessed.

Results of the study. In group I, women with grade II obesity predominated (48.0%), while pregnant women with grade I and grade III obesity accounted for 28.0% and 24.0%, respectively ($p < 0.05$). Among the subjects of group II, women with overweight were significantly more likely to be found (by 20.0% – $p < 0.01$). Insulin resistance was diagnosed in 68.0-85.0% of women who had a confirmed diagnosis of NAFLD during pregnancy. Type 2 diabetes mellitus was significantly more common, by 17.0%, among women in group I ($p < 0.01$). In 76.0% of pregnant women with NAFLD and obesity, delivery was performed by caesarean section. In group II, the incidence of caesarean section was also high and amounted to 40.0%. In pregnant women with a combination of NAFLD and obesity of varying severity, a postponed pregnancy of more than 42 weeks was more common, while among pregnant women in group II, preterm delivery was significantly more common.

Conclusions. Pregnant women with NAFLD and obesity often have high comorbidity, namely, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, and insulin resistance. Pregnancy in women with NAFLD and obesity is more often the result of artificial insemination and may result in premature birth or miscarriage, which requires caesarean section delivery. A characteristic feature of newborns from mothers in labour with NAFLD and obesity is a decrease in their adaptive capacity, which corresponds to 5 or less points on the Apgar score.

Key words: adults (women in labour), non-alcoholic fatty liver disease, obesity; metabolic disorders (carbohydrate metabolism, lipid metabolism, insulin resistance), caesarean section, children (newborns).

Вступ

Жирова дистрофія печінки (вміст тригліцеридів $>5\%$ від маси органу) є найпоширенішим захворюванням печінки, яке трапляється у людей з ожирінням. Вона класифікується як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), якщо не залежить від вживання алкоголю. Крім того, НАЖХП тісно пов'язана з особливостями метаболічного синдрому, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, діабет 2 типу (ЦД2) і дисліпідемію. До факторів ризику розвитку НАЖХП відносяться шкідливі харчові звички, пов'язані з малорухливим способом життя. Тому пацієнтам із НАЖХП настійно рекомендується дотримуватися режиму, що включає дієтичні обмеження, пов'язані з фізичною активністю. Погані харчові звички та малорухливий спосіб життя зростають у західних країнах, а НАЖХП, відповідно, стає однією з найпоширеніших причин захворювань печінки в усьому світі [1,2,3].

Материнське ожиріння пов'язане з розвитком серцево-судинних захворювань і діабету в нащадків, але його зв'язок із НАЖХП не до кінця вивчено. Національне дослідження, проведене вченими у Швеції виявило сильний зв'язок між надмірною вагою/ожирінням матері та майбутньою НАЖХП у дітей. Поправка на соціально-економічні та метаболічні параметри матері не вплинула на цей результат, що свідчить про те, що материнське ожиріння є незалежним фактором ризику НАЖХП у нащадків [4].

Ретроспективне дослідження вивчало поширеність НАЖХП під час вагітності, підкреслюючи, що цей стан може впливати на материнство, включаючи гестаційний цукровий діабет (ГЦД), гестаційну гіпертензію, кесарів

розтин, передчасні пологи, прееклампсію та аномалії розвитку плода [5,6]. Sarkar і колеги, оцінюючи ретроспективно дані з бази даних США, повідомили, що поширеність НАЖХП під час вагітності зростала протягом 9 років, із показником 10,5/100 000 вагітностей у 2007 році та 28,9/100 000 вагітностей у 2015 році. Автори також показали, що метаболічні супутні захворювання були більш поширені у вагітних із НАЖХП, де ризик серйозних материнських і перинатальних ускладнень був значно вищим, ніж у вагітних з іншими хронічними захворюваннями печінки або без них [7]. Подібні результати були підтверджені в дослідженні на 308 095 жінок, зареєстрованих у корейській базі даних, у яких НАЖХП до вагітності сильно корелювала з підвищеним ризиком розвитку ГЦД. Хоча всі ці клінічні дослідження вказували на те, що несприятливі ризики ожиріння, метаболічного синдрому та НАЖХП можуть впливати на материнські та перинатальні наслідки, в даний час існує небагато доказів того, що материнська НАЖХП може бути пов'язана з більш тяжкими ускладненнями під час вагітності в експериментальних моделях на мишах та у людей [8].

Отже, дослідження особливостей перебігу вагітності у жінок із НАЖХП та ожирінням, а також можливі ускладнення в новонароджених дітей у даних породіль є надзвичайно актуальним на сучасному етапі.

Мета дослідження

Оцінити особливість перебігу вагітності у жінок із НАЖХП та ожирінням та їх вплив на вибір тактики родорозрішення та перебіг новонародженості.



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 клінічних базах кафедр педіатрії з дитячими інфекційними хворобами та пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» проведено комплексне обстеження 45 вагітних із НАЖХП.

Обстежених жінок поділено на дві клінічні групи, залежно від порушення показника індексу маси тіла, а саме:

- у I групу (n=25) увійшли вагітні жінки з НАЖХП та ожирінням різного ступеня вираженості. Вік обстежених складав $35,8 \pm 4,6$ року;

- II групу складало 20 вагітних жінок із НАЖХП, показник ІМТ в яких відповідав нормальній вазі чи надмірній вазі тіла. Середній вік для них складав $26,3 \pm 5,4$ року.

У контрольну групу увійшло 20 вагітних жінок без ураження печінки, ІМТ в яких відповідав нормальній вазі тіла. Середній вік обстежених контрольної групи складав $21,6 \pm 4,8$ року.

Критерії включення в наукове дослідження: вагітні жінки, котрі в анамнезі мали підтверджений діагноз НАЖХП.

Критерії виключення з наукового дослідження: жінки з ураженням печінки алкогольної, вірусної (віруси гепатитів В, С, D) етіології, вагітні з аутоімунним гепатитом, хворобою Вільсона-Коновалова, гемохроматозом, цукровим діабетом I типу, синдромом Жільбера.

Дослідження проводилися відповідно до етичних норм і стандартів: усі обстежені особи (або у випадку дітей – їхні батьки чи офіційні представники) надали письмову згоду на участь у діагностичних процедурах. Методологічна база досліджень повністю відповідала принципам Гельсінської декларації від 1975 року з поправками 1983 року, положенням Європейської конвенції про права людини та біомедицину, а також чинному законодавству України.

Пацієнтам було проведено комплексне обстеження, що включало загальноклінічні

методи: збір анамнезу, аналіз скарг і стандартне клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження.

Антропометричне дослідження охоплювало вимірювання зросту, ваги та окружності талії із подальшим розрахунком показника ІМТ. Відповідно до отриманих даних, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворих розподілили залежно від показника ІМТ, а саме:

- показник ІМТ 15,9 і менше – виражений дефіцит маси тіла;

- показник ІМТ 16,0–18,5 – недостатня маса тіла;

- показник ІМТ 18,5–24,9 – нормальна маса тіла;

- показник ІМТ 25,0–29,9 – надмірна маса тіла;

- показник ІМТ 30,0–34,9 – ожиріння I ст.;

- показник ІМТ 35,0–39,9 – ожиріння II ст.;

- показник ІМТ 40,0 і більше – ожиріння III ст. (морбідне ожиріння).

Усім дорослим учасникам дослідження виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини згідно із загальноприйнятою методикою, а також еластографію печінки для оцінки ступеня фіброзу за стандартним протоколом. Додатково проведено стандартні загальні та біохімічні аналізи сироватки крові з метою визначення функціонального стану печінки та показників ліпідного й вуглеводного обміну.

Діагноз НАЖХП/МАЗХП встановлювали на основі критеріїв уніфікованого клінічного протоколу та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO з діагностики та лікування НАЖХП. Оцінку ступеня ураження печінки проводили з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою наступних онлайн-калькуляторів:

1. NAFLD fibrosis score (NFS) – враховує вік пацієнтів (роки), 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) ($\times 10^9/\text{л}$).

Інтерпретація показників:

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

Fibrosis 4 calculator (FIB-4) – розраховується з урахуванням віку пацієнта (роки), активності АЛТ (U/L), АСТ (U/L) та кількості тромбоцитів ($\times 10^9$ /л).

Інтерпретація результатів:

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

3. Фібротест – враховує вік пацієнта (роки), стать, рівні гама-глутамілтрансферази (ГГТ) (Од/л), загального білірубину (ЗБ) (мкмоль/л), аполіпопротеїну (г/л), гаптоглобіну (г/л), $\alpha 2$ -макроглобуліну (г/л).

Оцінку результатів фібротесту наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінка 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 |

Усім обстеженим жінкам виконано еластографію печінки (апарат «Acuson S2000» фірми «Siemens Healthineers AG», Німеччина)

із конвексним датчиком. Для оцінки ступеня фіброзу печінки був використаний ультразвуковий режим еластографії (табл. 2).

Таблиця 2

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-> |

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

Обстежувані нами жінки ставали на облік у лікарня акушер-гінеколога на $10,2 \pm 0,8$ тиж-

ня вагітності. Під час першого прийому в обстежуваних пацієнток проведено оцінку антропометричних параметрів, а також оцінено функціональний стан печінки та визначено ступінь фіброзу.

Після аналізу даних антропометричного дослідження, хворих розподілено за показниками ІМТ (рис. 1).



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

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірна: * – $p < 0,01$.

У I групі жінок переважали особи із ожирінням II ст. (48,0 %), тоді як вагітні із ожирінням I ст. та III ст. становили 28,0 % та 24,0 % – $p < 0,05$. Серед обстежених II групи також достовірно частіше виявлено жінок із надмірною вагою тіла (на 20,0 % – $p < 0,01$).

Аналіз даних щодо визначення ступеня фіброзу у жінок із НАЖХП I групи вказує на

переважання осіб із фіброзом F 2–3 стадії за шкалою METAVIR, тоді як серед вагітних II групи частіше виявлено пацієнткою із фіброзом F 1–2 стадії за шкалою METAVIR. Результати представлено у таблиці 3 та на рисунку 2.

Таблиця 3

Показники для оцінки ступеня фіброзу печінки в обстежених

| Показник | Обстежені | | |
|---------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| | Контрольна група (n=20) | Обстежені на НАЖХП | |
| | | I група (n=25) | II група (n=20) |
| NFS | -1,21±0,03 | -1,23±0,04 | 0,596±0,03**++ |
| FIB-4 | 1,19±0,04 | 4,08±0,05*+ | 3,44±0,08* |
| Фібротест | 0,16±0,04 | 0,62±0,03**+ | 0,40±0,05* |
| Еластометрія печінки, КПА | 3,27±0,05 | 9,58±0,09**+ | 6,21±0,05* |

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

Оцінка вираженості фіброзу вказує на переважання жінок із F2 та F3 стадій за шкалою METAVIR в I групі обстежених (60,0 % ($p < 0,01$) та 24,0 % відповідно), тоді як у па-

цієнток II групи частіше виявлено жінок із F1 та F2 стадіями фіброзу печінки за шкалою METAVIR (у 55,0 % та у 35,0 % відповідно – $p < 0,01$).

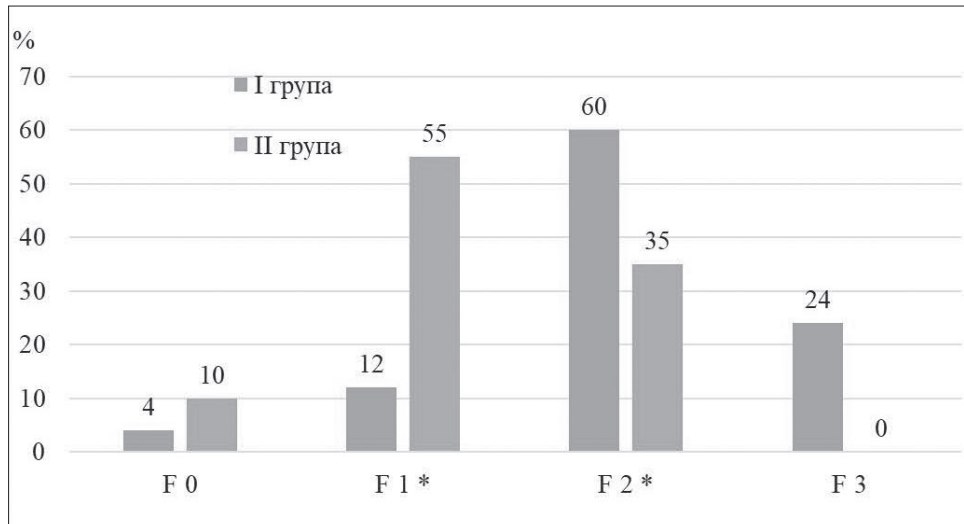


Рис. 2. Розподіл обстежених жінок залежно від ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірна: * $-p<0,01$.

Охарактеризовано супутні захворювання в вагітних, що представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Супутні захворювання в обстежених вагітних

| Показник | Обстежені на НАЖХП | |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | I група (n=25) Абс. к-сть / % | II група (n=20) Абс. к-сть / % |
| Інсулінорезистентність | 17 / 68,0 % | 17 / 85,0 % * |
| Цукровий діабет 2 типу | 8 / 32,0 % * | 3 / 15,0 % |
| Артеріальна гіпертензія | 12 / 48,0 % | 8 / 40,0 % |
| Гіпотиреоз | 6 / 24,0 % | 4 / 20,0 % |
| Подагра | 7 / 28,0 % | 5 / 25,0 % |

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірна: * $-p<0,01$.

У 68,0–85,0 % жінок, котрі під час вагітності мали підтверджений діагноз НАЖХП, діагностовано інсулінорезистентність. Цукровий діабет 2 типу достовірно частіше, на 17,0 % виявлено серед жінок I групи ($p<0,01$). Майже половина вагітних обох обстежуваних груп на момент взяття на облік при вагітності мали діагноз артеріальної гіпертензії.

Особливості акушерського анамнезу наведено у таблиці 5.

Таблиця 5

Характеристика особливостей акушерського анамнезу

| Показник | Обстежені на НАЖХП | |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| | I група (n=25) Абс. к-сть / % | II група (n=20) Абс. к-сть / % |
| Кількість вагітностей, що закінчилися пологами | | |
| - перша вагітність | 17 / 68,0 % ** | 7 / 35,0 % |
| - друга вагітність | 8 / 32,0 % | 12 / 60,0 % ** |
| - третя вагітність | - | 1 / 5,0 % |
| Штучне запліднення | | |
| - інсемінація | 6 / 35,3 % | 6 / 66,7 % ** |



Продовження табл. 5

| | | |
|--|----------------|----------------|
| - екстракорпоральне запліднення | 11 / 64,7 % ** | 3 / 33,3 % |
| Характер родорозрішення: | | |
| - пологи | 6 / 24,0 % | 12 / 60,0 % ** |
| - кесарів розтин | 19 / 76,0 % ** | 8 / 40,0 % |
| Термін родорозрішення: | | |
| 38–42 тижні (доношена дитина) | 16 / 64,0 % | 13 / 65,0 % |
| 28–38 тижнів (недоношена дитина) | 5 / 20,0 % | 6 / 30,0 %* |
| більше 42 тижнів (переношена вагітність) | 4 / 16,0 % | 1 / 5,0 % |

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Як вказують отримані результати аналізу анамнестичних даних, серед жінок I групи достовірно частіше встановлено першу вагітність (у 68,0 % вагітних), тоді як в II групі це частіше були жінки із другою вагітністю. Слід зазначити, що настання вагітності серед жінок I групи здійснено за допомогою штучного запліднення, а саме – екстракорпорального запліднення (у 64,7 % випадків).

Враховуючи супутні захворювання, вік пацієнток, а також особливості акушерського та гінекологічного анамнезу родорозрішення у 76,0 % вагітних із НАЖХП та ожирінням здійснено за допомогою кесаревого розтину. В II групі вагітних частота кесаревого розтину також була високою і становила 40,0 %.

У переважної більшості вагітних, які були включені в дане наукове спостереження, пологи або родорозрішення закінчилося народженням доношеної дитини в терміни між 38 та 42 тижнями гестаційного віку (тобто у фізіологічні терміни). Слід зазначити, що у вагітних при поєднанні НАЖХП та ожиріння різного ступеня вираженості частіше встановлено переношену вагітність, більше 42 тижнів, тоді як серед вагітних II групи – достовірно частіше передчасні пологи. У всіх випадках пологи чи родорозрішення закінчилися народженням однієї дитини.

Оцінку новонароджених наведено в таблиці 6.

Таблиця 6

Характеристика новонароджених

| Показник | Обстежені новонароджені | |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| | I група (n=25) Абс. к-сть / % | II група (n=20) Абс. к-сть / % |
| Термін народження / бали за шкалою Апгар | | |
| 38–42 тижні (доношена дитина) | 16 / 64,0 % | 13 / 65,0 % |
| | 7,9±0,9 бала | 8,4±0,6 бала * |
| 28–38 тижнів (недоношена дитина) | 5 / 20,0 % | 6 / 30,0 %* |
| | 5,8±0,2 бала * | 4,8±0,3 бала |
| більше 42 тижнів (переношена вагітність) | 4 / 16,0 % | 1 / 5,0 % |
| | 4,9±0,4 бала | 5,8±0,4 бала * |

Примітка: різниця між показниками в обстежених I та II групи достовірна: * – $p < 0,05$.

У всіх випадках у доношених дітей обох груп при народженні показник за шкалою Апгар знаходився між 7 та 9 балами і вказував на оптимальний стан здоров'я у даних малюків. У недоношених дітей переважно з II групи при народженні виявлено менші показники

за шкалою Апгар (4,8±0,3 бала – $p < 0,05$). Таку ж тенденцію виявлено і у переношених дітей від матерів із I груп (зменшення показника балів за шкалою Апгар до 4,9±0,4 – $p < 0,05$).

Отже, вагітні, в яких має місце НАЖХП у поєднанні з надмірною вагою тіла чи ожирінням



різного ступеня вираженості, є групою ризику щодо обтяжливого акушерсько-гінекологічного анамнезу. Жінки із метаболічно-асоційованими захворюваннями мають проблеми із безпліддям, більш важким перебігом терміну вагітності, а також формуванням можливих ускладнень у новонародженої дитини. Тактика ведення даних жінок має бути комплексною, і, окрім нагляду акушер-гінеколога, в команду лікарів слід залучити фахівця-дієтолога, ендокринолога та гастроентеролога.

Висновки

1. У вагітних із НАЖХП та ожирінням часто встановлено високу коморбідність, а

саме – ураження серцево-судинної системи, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність.

2. Вагітність у жінок із НАЖХП та ожирінням частіше є результатом штучного запліднення і може закінчуватися передчасними пологами або переносуванням вагітності, що вимагає родорозрішення за допомогою кесаревого розтину.

3. Характерною особливістю новонароджених у матерів-породіль, котрі хворіють на НАЖХП та ожиріння, є зниження їх адаптивних можливостей, що за шкалою Апгар відповідає 5 і менше балів.

REFERENCES

1. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer. *Int J Biol Sci.* 2019 Jan 1;15(3):610-616. doi: 10.7150/ijbs.29599. PMID: 30745847; PMCID: PMC6367583.
2. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O et al. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(5):328–349. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003.
3. Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med.* 2018;33(1):64–74. doi: 10.3904/kjim.2017.343.
4. Hagström H, Simon TG, Roelstraete B, Stephansson O, Söderling J, Ludvigsson JF. Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring. *J Hepatol.* 2021 Nov;75(5):1042-1048. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.045. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34289397.
5. Mousa N, Abdel-Razik A, Shams A et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. *British journal of Biomedical Science.* 2018; 75 (4): 197-199. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1492205>
6. Fouda S, Vennikandam MM, Pappachan JM, Fernandez CJ. Pregnancy and Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(5):947-954. doi: 10.14218/JCTH.2022.00052.
7. Sarkar M, Grab J, Dodge JL et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *Journal of Hepatology.* 2020; 73 (3): 516-522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>.
8. Mandato C, Panera N, Alisi A. Pregnancy and Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2023; 52: 521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.02.005>

Отримано 19.05.2025 р.



УДК 616.34-008.6-009.7:616.345.018.73:616.381056.27
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).124-129](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).124-129)

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Ференц І. М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, ФПДО, кафедра терапії №1 медичної діагностики та гематології і трансфузіології, м. Львів

Резюме. *Вступ.* Синдром подразненого кишечника (СПК) – хронічне функціональне захворювання, що проявляється болем у животі та зміною акту дефекації. СПК переважно вражає молодих людей, особливо жінок і створює величезне навантаження на життя та економіку суспільства.

Мета дослідження. Вивчити морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки у хворих із СПК на тлі абдомінального ожиріння.

Матеріали та методи. Дослідження включало 84 пацієнтів із клінічно верифікованим діагнозом СПК. Пацієнтів розподілено на групи залежно від форми СПК (із діареєю – СПК-Д, із закрепами – СПК-З) та наявності ожиріння, а саме: група пацієнтів з СПК із діареєю (СПК-Д) без ожиріння (n=12); група хворих з СПК із закрепами (СПК-З) без ожиріння (n=10), група хворих із СПК-Д з ожирінням (О+СПК-Д) (n=34), група хворих СПК-З з ожирінням (О+СПК-З) (n=28). Хворим проведено фіброколоноскопія із біопсією і подальшим морфологічним аналізом отриманих результатів.

Результати досліджень. У всіх обстежених пацієнтів із СПК інфільтрація слизової оболонки ТК частіше визначається еозинофілами та опасистими клітинами, переважно в пацієнтів із закрепами (35,7% і 42,9% відповідно). Лімфоцити та макрофаги при морфологічному аналізі майже з однаковою частотою визначаються у хворих групи СПК без ожиріння, як із закрепами, так і з діареєю, а також у обстежених хворих групи поєднання ожиріння та СПК із проносами 16,7%, 20,0% та 23,5%. Нейтрофіли при морфологічному аналізі також достовірно частіше визначаються у хворих із СПК, що клінічно проявляється закрепами у 20,0% хворих групи з СПК без ожиріння та у 32,1% обстежених хворих групи з СПК та ожиріння.

Висновки. Абдомінальне ожиріння є фактором, що поглиблює морфологічні ураження слизової оболонки товстої кишки при СПК. Отримані дані свідчать про необхідність комплексного підходу до терапії таких пацієнтів з урахуванням метаболічного статусу.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, абдомінальне ожиріння, морфологія, слизова оболонка, товста кишка.

Morphological changes in the mucosa of the colon in patients with irritable bowel syndrome and abdominal obesity

Ferents I.M.

Abstract. *Introduction.* Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional disorder manifested by abdominal pain and changes in bowel movements. IBS mainly affects young people, especially women, and places a huge burden on society and the economy.

Aim of the study. To study morphological changes in the colonic mucosa in patients with IBS against a background of abdominal obesity.

Materials and methods. The study included 84 patients with a clinically verified diagnosis of IBS. Patients were divided into groups depending on the form of IBS (with diarrhoea – IBS-D, with constipation – IBS-C) and the presence of obesity, namely: a group of patients with IBS with diarrhoea (IBS-D) without obesity (n=12); a group of patients with IBS with constipation (IBS-C) without obesity (n=10), a group of patients with IBS-D with obesity (O+IBS-D) (n=34), a group of patients with IBS-C with obesity (O+IBS-C) (n=28). The patients underwent fibrocolumoscopy with biopsy and subsequent morphological analysis of the results.

Research results. In all examined patients with IBS, infiltration of the colonic mucosa is more often determined by eosinophils and mast cells, mainly in patients with constipation (35.7% and 42.9%, respectively). Lymphocytes and macrophages in morphological analysis are detected with almost equal frequency in patients with IBS without



obesity, with constipation and diarrhoea, as well as in examined patients with a combination of obesity and IBS with diarrhoea (16.7%, 20.0% and 23.5%, respectively). Neutrophils in morphological analysis are also significantly more frequently detected in patients with IBS, which clinically manifests as constipation in 20.0% of patients in the group with IBS without obesity, and in 32.1% of examined patients in the group with IBS and obesity.

Conclusions. Abdominal obesity is a factor that exacerbates morphological damage to the colonic mucosa in IBS. The data obtained indicate the need for a comprehensive approach to the treatment of such patients, taking into account their metabolic status.

Key words: irritable bowel syndrome, abdominal obesity, morphology, mucous membrane, colon.

Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) – хронічне функціональне захворювання, що переважно вражає молодих людей, особливо жінок і, як правило, супроводжується іншими функціональними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що створює величезне навантаження на життя та економіку суспільства. Поширеність захворювання значно різниться між країнами через відмінності в харчуванні, культурі та діагностиці. Глобальне дослідження Фонду Риму, проведене по всій країні, показало, що загальна поширеність СПК становила 3,8% за критеріями Риму IV і 10,1% за критеріями Риму III [1,2,3].

Відомо, що СПК – це розлад взаємодії кишечника і мозку, що характеризується болем у животі та зміною звичок кишечника за відсутності структурних і біохімічних аномалій. Встановлено, що пацієнти з СПК мають зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, порівняно з тим, що спостерігається при гастроєзофагеальній рефлюксійній хворобі, діабеті та термінальній стадії ниркової недостатності. Вони також частіше піддаються інвазивним процедурам і операціям, причому частота холецистектомії втричі вища, а частота апендектомії та гістеректомії вдвічі вища, ніж у загальній популяції [4].

Ожиріння та СПК поширені у всіх країнах світу, особливо в західній популяції, в тому числі в США, і спричиняють значну захворюваність у тих, хто ними страждає. Однак незрозуміло, чи ожиріння частіше трапляється у тих, хто страждає на СПК, чи СПК частіше трапляється у людей з ожирінням. Для оцінки зв'язку між ожирінням і СПК було проведено комплексний огляд, здійснивши пошук у базах даних MEDLINE та Embase за період із 1980 року по липень 2012 року. До огляду були включені дослідження, в яких один із результатів стосувався зв'язку між надмірною масою тіла або ожирінням та СПК. Усього 11 досліджень (2 педіатричні та 9 дорослих) досліджували зв'язок між ожирінням та СПК. Поширеність ожиріння серед дітей із

СПК коливалася від 24,8% до 42%. Серед дорослих поширеність СПК серед осіб з ожирінням коливалася від 11,6% до 24%, залежно від досліджуваної популяції. Два дослідження не показали підвищеної ймовірності СПК у пацієнтів з ожирінням; проте 2 дослідження показали, що симптоми були більш вираженими у пацієнтів з ожирінням, які страждали на СПК, а 1 з цих досліджень продемонструвало, що вираженість симптомів СПК покращилася після бариатричної хірургії. Результати цього всебічного огляду літератури свідчать про те, що частота СПК у дітей та дорослих з ожирінням є змінною і залежить від досліджуваної популяції [5,6].

Механізми, що пов'язують ожиріння та СПК, залишаються гіпотетичними, хоча в якості ключового фактора було запропоновано підвищену імунологічну активацію та запалення в кишечнику, а також вісцеральну гіперчутливість. Вісцеральна гіперчутливість, характерна ознака ССК, супроводжується підвищеною чутливістю до нормальної функції кишечника та зниженим больовим порогом під час розтягування кишечника. Існує гіпотеза, що ожиріння може посилювати вісцеральну гіперчутливість через хронічне слабе запалення кишечника, яке також може збільшувати проникність кишечника та порушувати баланс мікробіоти кишечника [7,8,9].

Через неоднорідність досліджуваних популяцій, оцінку результатів та методологію в існуючій літературі, необхідні подальші дослідження для визначення, чи пов'язане ожиріння з СПК.

Мета дослідження

Вивчити морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки у хворих із СПК на тлі абдомінального ожиріння.

Матеріали та методи

Дисертація є фрагментом комплексної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти, кафедр ендокри-



нології, біологічної хімії та радіології та радіаційної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ державної реєстрації 0120U002142). Автор – виконавець фрагменту НДР.

Дослідження включало 84 пацієнтів із клінічно верифікованим діагнозом СПК.

У 62 пацієнтів із СПК після оцінки показника індексу маси тіла (ІМТ) діагностовано абдомінальне ожиріння (ІМТ у середньому склав $33,9 \pm 0,83$ кг/м² та окружність талії >90 см у чоловіків, >85 см у жінок). Вони склали II групу обстежених. У I групу ввійшло 22 хворих із СПК без ожиріння.

Діагноз СПК встановлювали на основі IV Римських критеріїв та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації з ведення хворих на СПК.

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.

Для визначення моторних порушень у клінічному перебігу СПК використовували Бристольську шкалу форм калу (табл. 1).

Таблиця 1

Бристольська шкала оцінки форм калу

| Тип | Характеристика |
|-------|---|
| Тип 1 | Окремі тверді грудки, подібні до горіхів, пасаж яких утруднений |
| Тип 2 | Форма ковбаски з грудкуватою поверхнею |
| Тип 3 | Форма ковбаски з тріщинками на поверхні |
| Тип 4 | Форма ковбаски або змії, кал гладенький та м'який |
| Тип 5 | М'які грудки з рівними краями |
| Тип 6 | Несформовані шматочки з нерівними краями, кашкоподібний кал |
| Тип 7 | Водянистий кал без твердих часток |

Пацієнтів розподілено на групи залежно від форми СПК (із діареєю – СПК-Д, із закрепками – СПК-З) та наявності ожиріння, а саме:

- I група пацієнтів із СПК із діареєю (СПК-Д) без ожиріння (n=12);
- I група хворих із СПК із закрепками (СПК-З) без ожиріння (n=10);
- II група хворих із СПК-Д з ожирінням (О+СПК-Д) (n=34);
- II група хворих СПК-З з ожирінням (О+СПК-З) (n=28).

Хворим виконано фіброколоноскопія (ФКС) із біопсією. ФКС проводилося після підготовки кишечника осмотично-збалансованими електролітичними розчинами для перорального застосування. Обстеження проводилося фіброколоноскопом фірми Olympus CF-E3L. Колоноскоп вводився в задній прохід у положенні пацієнта на лівому боці. Після того, як апарат був проведений у сигмовидну кишку, пацієнт укладався на спину і дослідження продовжувалося. Здійснено взяття біопсії з різних ділянок слизової оболонки товстої кишки.

При колоноскопії оцінювали стан слизової оболонки різних відділів товстої кишки. Усім обстеженим проведено забір біопсійного матеріалу з різних ділянок кишечника для гістологічного дослідження (вивчали загальну гістологічну структуру слизової оболонки, характер та глибину патологічних змін). Біоптати з кожної зони кишечника фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну з подальшим виготовленням парафінових блоків. Гістологічні препарати досліджували на світловому мікроскопі MICROmed SEO SCAN. Морфометричний аналіз виконано з використанням системи візуального аналізу гістологічних препаратів. За допомогою відеокамери Vision CCD Camera на монітор комп'ютера виводили зображення з мікроскопа з гістологічних препаратів. Морфометричні дослідження здійснено за допомогою програм ВідеоТест-5.0, КАРА Image Base, Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

Аналіз і обробка отриманих результатів 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

При візуальній оцінці слизової оболонки товстої кишки (ТК) у всіх хворих встановлено рожеву слизову оболонку, без виразкових де-

фектів. Проте, як вказують результати отриманих даних, у хворих II групи (особливо із закрепами) частіше виявлено обмежену гіперемію слизової оболонки товстої кишки (у 42,9 % та у 25,0 % випадків відповідно – $p < 0,05$). набряк слизової оболонки ТК також частіше діагностовано у пацієнтів із СПК у поєднанні з ожирінням, що проявлялося переважно закрепами (табл. 2).

Таблиця 2

Дані колоноскопічного дослідження в обстежених хворих із СПК

| Візуальна оцінка стану слизової оболонки ТК | Обстежені хворі | | | |
|---|-----------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------|
| | I група (n=22) СПК | | II група (n=62) СПК+ожиріння | |
| | СПК-Д (n=12) | СПК-3 (n=10) | О+СПК-Д (n=34) | О+СПК-3 (n=28) |
| Просвіт ТК | | | | |
| слиз | 3/25,0 % | 3/30,0 % | 9/26,5 % | 12/42,9 %*+^ |
| кров | - | 1/10,0 % | 2/5,9 %+ | 4/14,3 %^ |
| Візуально стан слизової оболонки ТК | | | | |
| рожева | 12/100,0 % | 10/100,0 % | 34/100,0 % | 28/100,0 % |
| гіперемована (обмежено) | 4/33,3 % | 3/30,0 % | 10/29,4 % | 12/42,9 %*+^ |
| набряк | 1/8,3 % | 1/10,0 % | 2/5,9 % | 6/17,6 %*+^ |

Примітка: різниця між показниками у обстежених із I групи з діареєю (СПК-Д) та хворими інших груп достовірна: * - $p < 0,05$; різниця між показниками у обстежених із I групи із закрепами (СПК-3) та хворими інших груп достовірна: + - $p < 0,05$; різниця між показниками у обстежених II групи з діареєю (О+СПК-Д) та хворими інших груп достовірна: ^ - $p < 0,05$.

Результати морфологічного обстеження отриманого біопсійного матеріалу із слизової оболонки ТК у хворих із СПК, абдомінальним

ожирінням та їх поєднанням представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Дані морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки ТК у обстежених хворих із СПК

| Морфометричні показники | Обстежені хворі | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------|
| | I група (n=22) СПК | | II група (n=62) СПК+ожиріння | |
| | СПК-Д (n=12) | СПК-3 (n=10) | О+СПК-Д (n=34) | О+СПК-3 (n=28) |
| Набряк | 2/16,7 % | 2/20,0 % | 7/20,9 % | 8/28,6 %* |
| Повнокров'я, стаз кровоносних судин | 1/8,3 % | 1/10,0 % | 4/11,8 % | 6/17,6 %* |
| Інфільтрація клітин: | | | | |
| лімфоцитами | 2/16,7 % | 2/20,0 % | 8/23,5 % | 9/32,1 %**+^ |
| макрофагами | 2/16,7 % | 2/20,0 % | 7/20,9 % | 7/25,0 %* |
| нейтрофілами | 1/8,3 % | 2/20,0 %** | 4/11,8 % | 9/32,1 %***+^^ |



Продовження табл. 3

| | | | | |
|---------------|----------|----------|-----------|--------------|
| плазмоцитами | 1/8,3 % | 1/10,0 % | 4/11,8 % | 4/14,3 % |
| еозинофіли | 3/25,0 % | 3/30,0 % | 10/29,4 % | 10/35,7 %* |
| тучні клітини | 4/33,3 % | 3/30,0 % | 10/29,4 % | 12/42,9 %*+^ |

*Примітка: різниця між показниками у обстежених із I групи з діареєю (СПК-Д) і хворими інших груп достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; різниця між показниками у обстежених із I групи із закрепамі (СПК-З) і хворими інших груп достовірна: + - $p < 0,05$; різниця між показниками у обстежених II групи з діареєю (О+СПК-Д) і хворими інших груп достовірна: ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$.*

При морфологічній оцінці гістологічних препаратів набряк частіше встановлено у хворих II групи із закрепамі (у 28,6 % випадків – проти 20,9 % у хворих II групи з проносами та проти 16,7–20,0 % пацієнтів I групи з діареєю та закрепамі відповідно – $p < 0,05$). Повнокров'я та стаз кровоносних судин також достовірно частіше встановлено у хворих II групи із закрепамі (у 17,6 % випадків відповідно – $p < 0,05$).

Інфільтрація слизової оболонки ТК частіше визначається еозинофілами та тучними клітинами переважно в пацієнтів із закрепамі, особливо II групи. Лімфоцити та макрофаги при морфологічному аналізі майже з однаковою частотою визначаються у хворих I групи як із закрепамі, так і з діареєю, а також у обстежених II групи із проносами. Нейтрофіли при морфологічному аналізі також достовірно частіше визначаються у хворих із СПК, що клінічно проявляється закрепамі у 20,0 % хворих I групи ($p < 0,01$) і у 32,1 % обстежених II групи ($p < 0,001$). Інфільтрація слизової оболонки плазмоцитами при морфологічному аналізі майже з однаковою частотою виявлена у хворих усіх обстежуваних груп, достовірної різниці між групами хворих із різними клінічними формами СПК нами не встановлено.

Отже, у хворих на СПК та абдомінальне ожиріння при морфологічному дослідженні

біопсійних матеріалів ТК, які отримані під час відеоколоноскопії при превалюванні клінічно закрепів, частіше визначаються візуальні та гістологічні зміни слизової оболонки кишківника. Визначається достовірне збільшення кількості опасистих клітин, еозинофілів у слизовій оболонці, що в свою чергу може вказувати на порушення щільних контактів в обстежуваному біоматеріалі. Відомо, що опасисті клітини впливають на вісцеральну гіперчутливість, що і лежить в основі формування больової симптоматики у даних хворих, що вимагає корекції.

У пацієнтів із СПК та супутнім ожирінням, особливо при формі із закрепамі, морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки є більш вираженими, ніж у хворих без ожиріння. Ожиріння є незалежним фактором, що поглиблює перебіг СПТК і сприяє розвитку запально-дистрофічних змін слизової оболонки товстої кишки.

Висновки

Абдомінальне ожиріння є фактором, що поглиблює морфологічні ураження слизової оболонки товстої кишки при СПК. Отримані дані свідчать про необхідність комплексного підходу до терапії таких пацієнтів з урахуванням метаболічного статусу.

REFERENCES

- Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol.* 2023 Jul 14;29(26):4120-4135. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120. PMID: 37475846; PMCID: PMC10354571.
- Yang W, Yang X, Cai X, Zhou Z, Yao H, Song X, Zhao T, Xiong P. The Prevalence of Irritable Bowel Syndrome Among Chinese University Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2022;10:864721. doi: 10.3389/fpubh.2022.864721.
- 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.
- Cheng K, Lee C, Garniene R, Cabral H, Weber HC. Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome in a Large Academic Safety-Net Hospital. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(5):1314. <https://doi.org/10.3390/jcm13051314>



5. Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014 Jul;10(7):411-6. PMID: 25904828; PMCID: PMC4302488.
6. Neo WJ, Ngoh SH, Loo WM, et al. IDDF2020-ABS-0220 Systematic Review with Meta-Analysis: Association of Obesity and Irritable Bowel Syndrome. *Gut* 2020;69:A69.
7. Yau CE, Lim GSJ, Ang AYH, et al. Examining the Association Between Overweight, Obesity, and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024; 16(23):3984. <https://doi.org/10.3390/nu16233984>
8. Thomas-Dupont P, Velázquez-Soto H, Izaguirre-Hernández IY, et al. Obesity Contributes to Inflammation in Patients with IBS via Complement Component 3 and C-Reactive Protein. *Nutrients*. 2022; 14(24):5227. <https://doi.org/10.3390/nu14245227>
9. Phelps, Nowell H et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 2024; Volume 403, Issue 10431: 1027 - 1050

Отримано 14.03.2025 р.



УДК 616.94-06:616.127-008.6]-036-07-053.31

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).130-134](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).130-134)

ЩОДО ОКРЕМИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИС-ІНДУКОВАНОЇ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Колоскова О. К., Крецу Н. М., Буринюк-Глов'як Х. П.

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

Резюме. *Вступ.* Сепсис – це небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена нерегульованою реакцією організму на інфекцію. Саме сепсис-індукована міокардіальна дисфункція є поширеним ускладненням, яке, ймовірно, може бути результатом підвищення рівня циркулюючих катехоламінів і цитокінів при тяжкому сепсисі та септичному шоці, і його наявність значно погіршує результат. На сьогодні сепсис-індуковану міокардіальну дисфункцію розглядають як синдром із широким визначенням, який може проявлятися ураженням міокарда з підвищенням рівня серцевих біомаркерів, дисфункцією міокарда на ехокардіографії та гемодинамічною нестабільністю.

Мета дослідження: верифікувати та оцінити ступінь пошкодження міокарда у новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу для подальшої персоніфікованої корекції.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці знаходилися 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. При обтяженому анамнезі матері та плода застосовували хірургічне родорозрішення у 58 (49,6%) новонароджених. Основну групу сформували доношені новонароджені (87 пацієнтів) із діагнозом «Неонатальний сепсис» (НС). Залучення кардіоваскулярної системи до септичного процесу оцінювали з урахуванням потреби новонароджених основної групи в інотропній підтримці, яку новонароджені отримували у зв'язку із гемодинамічною нестабільністю. Так, I підгрупу порівняння утворили 36 (41,4 %) новонароджених, які знаходилися на інотропній дотації, решта пацієнтів – 51 (58,6%) – увійшли до складу II підгрупи. Групу порівняння склали 30 новонароджених, у яких спостерігалася перинатальна патологія та в яких інфекційно-запальний процес було спростовано.

Результати досліджень. Середній вік новонароджених на момент поступлення до відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні становив $3,83 \pm 0,55$ доби у I підгрупі та $5,07 \pm 0,61$ доби у представників II підгрупи. Схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки більш характерна для тих новонароджених, які потребували під час лікування інотропної дотації. Так, рівень фракції викиду (ФВ) >75 % констатовано у 52,8 % новонароджених I підгрупи, а у представників II підгрупи – у 43,1 % ($p > 0,05$). Випадки найвищої активності тропоніну I траплялися у групі новонароджених із НС, які потребували в процесі лікування призначення інотропів, що свідчило про більш глибоке ушкодження кардіоміоцитів при НС.

Висновки. Підвищення активності тропоніну I у сироватці крові можна вважати маркером серцево-судинної дисфункції викликаний неонатальним сепсисом враховуючи його діагностичне значення (чутливість – 61,1 % (95 % ДІ: 50,8–70,73) та специфічність – 92,2 % (95 % ДІ: 84,99–96,68) за показником його активності >0,3 нг/мл.

Ключові слова: *пологи фізіологічні та хірургічне родорозрішення, сепсис-індукована міокардіальна дисфункція, тропонін I, новонароджені.*

On certain features of diagnosis of sepsis-induced myocardial dysfunction in newborns

Koloskova O.K., Kretsu N.M., Buryniuk-Hlovyak H.P.

Abstract. *Introduction.* Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an unregulated response to infection. Specifically, sepsis-induced myocardial dysfunction is a common complication that may be the result of increased levels of circulating catecholamines and cytokines in severe sepsis and septic shock, and its presence significantly worsens the outcome. Today, sepsis-induced myocardial dysfunction is considered a broadly defined syndrome that can manifest as myocardial damage with increased levels of cardiac biomarkers, myocardial dysfunction on echocardiography, and hemodynamic instability.

The aim is to verify and assess the degree of myocardial damage in newborns with manifestations of a generalized infectious and inflammatory process for further personalized correction.

Materials and methods: To achieve this goal, 117 newborns were under our observation at the neonatal departments of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital in Chernivtsi, divided into two clinical groups. Surgical delivery was used in 58 (49.6%) newborns with a burdened case history of the mother and fetus. The main group was formed by full-term newborns. The main group consisted of 87 patients diagnosed with neonatal sepsis (NS). The involvement of the cardiovascular system in the septic process was assessed taking into account the need for inotropic support in the main group, which the newborns received due to hemodynamic instability. Thus, the comparison subgroup I consisted of 36 (41.4%) newborns who were on inotropic support, and the remaining 51 (58.6%) patients were included in the subgroup II. The comparison group consisted of 30 newborns who had perinatal pathology and in whom the infectious and inflammatory process was refuted.

Research results. The average age of newborns at the time of admission to the departments of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital was $3,83 \pm 0,55$ days in subgroup I and $5,07 \pm 0,61$ days in subgroup II. The tendency to hyperkinetic hemodynamics is more typical for those newborns who required inotropic supplementation during treatment. Thus, the level of ejection fraction (EF) $> 75\%$ was noted in 52,8% of newborns of subgroup I, and in 43,1% of subgroup II ($p > 0,05$). Cases of the highest troponin I activity occurred in the group of newborns with NS who required inotropes in the course of treatment, indicating a deeper damage to cardiomyocytes in NS.

Conclusion. Increased serum troponin I activity can be considered a marker of cardiovascular dysfunction caused by neonatal sepsis, given its diagnostic value (sensitivity – 61,1% (95% CI: 50,8-70,73) and specificity – 92,2% (95% CI: 84,99-96,68) for its activity $> 0,3$ ng/ml.

Key words: physiological childbirth and surgical delivery, sepsis-induced myocardial dysfunction, troponin I, newborns,

Вступ

Сепсис – це клінічний синдром, що характеризується різноманітними фізіологічними та біохімічними відхиленнями, спричиненими нерегульованою відповіддю на інфекцію, що може призвести до розвитку органної дисфункції та летального наслідку. Саме наявність мультиорганної дисфункції (МОД) підкреслює сучасне визначення сепсису [1,2].

Ключову роль у перебігу МОД на тлі септичного процесу відіграє серцева дисфункція, викликана запаленням і системним перерозподілом об'єму крові [3]. Сепсис-індукована міокардіальна дисфункція (СІМД) є синдромом із широким визначенням і різноманітними проявами, такими як ураження міокарда з підвищенням рівня кардіоспецифічних біомаркерів, дисфункцією міокарда на ехокардіографії та гемодинамічною нестабільністю [4]. Поширеність септичної кардіоміопатії у пацієнтів із сепсисом коливається від 10% до 70% [5]. Згідно з базою даних проведеного метааналізу 2023 року (Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE та Embase), поширеність септичної кардіоміопатії у пацієнтів із сепсисом становить 20% [6].

Серцево-судинна дисфункція при неонатальному сепсисі (НС) може включати бівентрикулярну систолічну та/або діастолічну дисфункцію, вазорегуляторну недостатність і легенево-артеріальну гіпертензію [7]. Проте,

незважаючи на значні зусилля з вивчення клінічних проявів, патофізіологічних механізмів і можливостей діагностики, єдиного визначення септичної кардіоміопатії наразі немає [8]. Відповідно до проведених на сьогоднішній день досліджень існують два основні механізми, які призводять до дисфункції міокарда при сепсисі: з одного боку, це наслідок прямої дії збудника, а з іншого – активація імунної системи хазяїна [9]. З патофізіологічної точки зору пошкодження міокарда виникає внаслідок ослаблення міокардіального кровообігу, прямої депресії міокарда та мітохондріальної дисфункції. Саме мітохондріальна дисфункція є провідною проблемою у розвитку септичної кардіоміопатії та включає окисне фосфорилювання, продукцію активних радикалів кисню, перепрограмування енергетичного метаболізму та мітофагію [10].

Наразі встановлення діагнозу є основною проблемою у верифікації діагнозу СІМД. Через недостатність чітких і специфічних критеріїв важко відрізнити серцеву недостатність від септичної кардіоміопатії. Клінічними ознаками, що свідчать на користь СІМД, є фенотип «септичних, холодних кінцівок», гемодинамічна нестабільність, незважаючи на вазопресорну терапію, нездатність відповісти на навантаження об'ємом, серцеві аритмії, аномальна ехокардіограма та підвищений рівень серцевих тропонінів [8].



Мета дослідження

Верифікувати та оцінити ступінь пошкодження міокарда у новонароджених із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу для подальшої своєчасної персоналізованої корекції.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі неонатальних

відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» знаходилися 117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи. Основну групу сформували 87 пацієнтів із діагнозом «Неонатальний сепсис». Групу порівняння склали 30 новонароджених, у яких спостерігалася перинатальна патологія та в яких інфекційно-запальний процес було спростовано. Загальна характеристика груп порівняння наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика груп порівняння

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

Примітка: p – критерій Стьюдента.

За основними характеристиками групи вважали співставними. Залучення кардіоваскулярної системи до септичного процесу оцінювали з урахуванням потреби новонароджених основної групи в інотропній підтримці, яку новонароджені отримували у зв'язку із гемодинамічною нестабільністю. Так, I підгрупу порівняння утворили 36 (41,4 %) новонароджених, які знаходилися на інотропній дотації, решта пацієнтів – 51 (58,6%) – увійшли до складу II підгрупи.

Усім новонародженим одразу після поступлення за допомогою імунохемилюмінесцентного аналізу визначали вміст у сироватці крові тропоніне I (аналізатор Maglumi IAA (CLIA), виробництва «Shenzhen New I.B.E.Co», КНР (норма до 0,10 нг/мл). Ехокардіографічне обстеження новонароджених проводилося на ультразвуковому апараті «Sim 7000» з частотою ультразвукового датчику 5,0–7,0 МГц, за стандартними методиками в одно- та двомірних режимах з оцінкою таких параметрів: КДР – кінцевий діастолічний розмір, КДО – кінцевий діастолічний об'єм, ДЛПд – діаметр лівого передсердя в діастолу, ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу. Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за величиною фракції викиду (ФВ) та фракції укорочення (ФУ).

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дослідження проводилося за поінформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювали за обчисленням відношення шансів події (ВШ) та відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку фактичних даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 6.0, при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали при p<0,05.

Результати досліджень

Середній вік новонароджених на момент поступлення до відділень Чернівецької об-

ласної дитячої клінічної лікарні становив $3,83 \pm 0,55$ доби у I підгрупі та $5,07 \pm 0,61$ доби у представників II підгрупи. У групі порівняння новонароджені поступали на $7,6 \pm 1,52$ добу. Достовірне перевищення референтних показників рівня прокальцитоніну в усіх зразках сироватки крові обстежуваних новонароджених підтвердило його значимість щодо верифікації інфекційного процесу у новонароджених. Так, середнє значення концентрації прокальцитоніну в основній групі спостереження становило $2,53 \pm 0,33$ нг/мл, відповідно у групі порівняння – $0,24 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,05$). Проте тяжкість ураження кардіоваскулярної системи не асоціювала із тяжкістю інфекційного запалення, оскільки нами не встановлено достовірної різниці між рівнем даного імунологічного маркера у представників I та II підгруп, а саме: $2,72 \pm 0,27$ нг/мл у новонароджених I підгрупи та $2,34 \pm 0,42$ нг/мл – у дітей

II підгрупи відповідно ($p > 0,05$). Інотропна підтримка у представників I підгрупи здійснювалася добутамінном та дофаміном. Так, тривалість інотропної підтримки у ВІТН складала $5,25 \pm 0,97$ доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну $6,9 \pm 0,81$ мкг/кг/хв. Дотації дофаміну в комінації з добутамінном потребували 19,4% новонароджених у середньотерапевтичній дозі $9,3 \pm 1,3$ мкг/кг/хв, тривалістю $5,14 \pm 1,16$ доби.

Цікавим представлявся аналіз рівня показників ехокардіографічного обстеження у новонароджених залежно від потреби в інотропній підтримці в процесі лікування, як маркера розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, оскільки гемодинамічні параметри серцевого викиду та системний судинний опір розвиваються з часом у відповідь на інфузійну та інотропну підтримку (рис. 1).

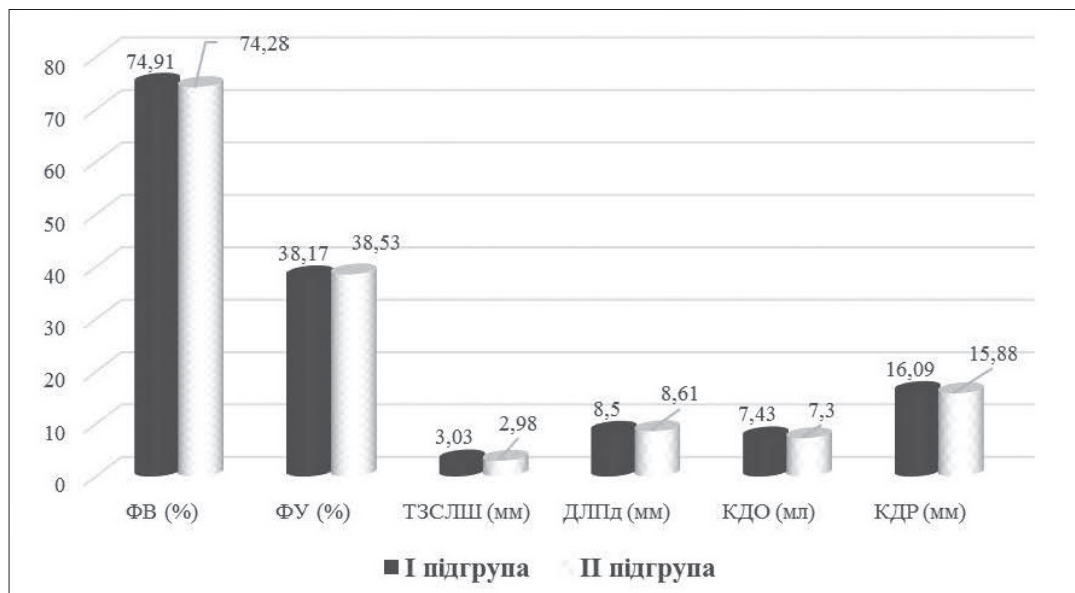


Рис. 1. Показники ехокардіографічного обстеження серед новонароджених із НС залежно від потреби в інотропній дотації.

Проведений аналіз результатів функціональних методів обстеження новонароджених, які сформували дві групи порівняння з урахуванням важкості кардіоваскулярних порушень, не дозволив встановити значущих розбіжностей за середньо-груповими значеннями, що підтверджувалося даними літератури стосовно неточності зазначених функціональних маркерів у діагностиці залучення серцево-судинної системи до генералізованого інфекційно-запального процесу. Також недостатню ефективність результатів у верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції, на нашу думку, можна пов'язати

із виконанням обстеження на звичайній апаратурі для ультразвукового дослідження, а це, в свою чергу, вимагає удосконалення методів ультразвукового обстеження за допомогою сучасних методів ехокардіографії [11]. Проте все ж незначна схильність до гіперкінетичного типу гемодинаміки більш характерна для тих новонароджених, які потребували під час лікування інотропної дотації. Так, рівень ФВ > 75 % виявлено у 52,8 % новонароджених I підгрупи, а у представників II підгрупи – у 43,1 % ($p > 0,05$).

Залучення до септичного процесу кардіоваскулярної системи із розвитком SIMD отри-



мало підтвердження на підставі статистично вірогідних розбіжностей між показниками концентрації в сироватці крові тропоніна I у представників основної групи та групи порівняння. Слід відзначити, що аналогічні статистичні розбіжності за вмістом кардіоспецифічних маркерів визначались і у групах хворих на сепсис новонароджених, які або отримували, або не отримували інотропну підтримку. Аналізуючи дані показники відповідно до референтних значень, можна стверджувати про наявність сепсис-асоційованої міокардіальної

дисфункції у немовлят, які страждають на НС. Так, перевищення вмісту тропоніну I $>0,1$ нг/мл у загальній когорті хворих на сепсис спостерігалось у 47,1 %. Аналіз сироваткової активності даного показника у групі порівняння продемонстрував, що частота випадків перевищення нормальних значень не констатована у жодному випадку.

На рисунку 2 наведено аналіз розподілу показників сироваткового вмісту тропоніну I у новонароджених залежно від потреби в інотропній дотації у процесі лікування.

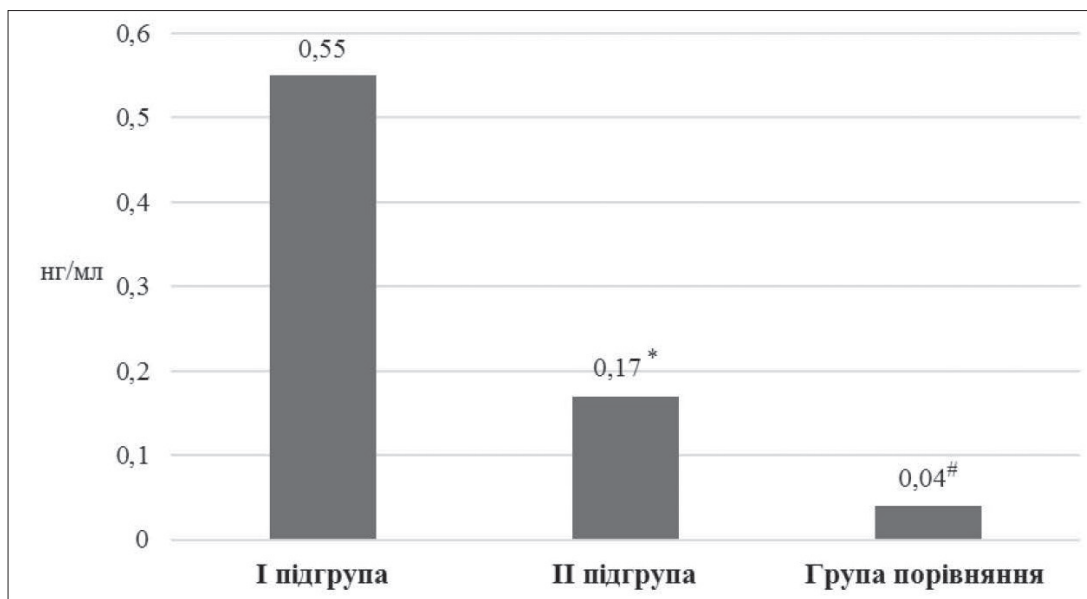


Рис. 2. Середні показники сироваткової активності тропоніну I залежно від потреби в інотропній дотації.

Примітка: * – порівняння між I та II підгрупами, $p < 0,05$; # – порівняння між I та II підгрупами з групою порівняння, $p < 0,05$.

Так, випадки найвищої активності тропоніну I траплялися у групі новонароджених із НС, які потребували в процесі лікування призначення інотропів, що свідчило про більш глибоке ушкодження кардіоміоцитів при НС. Відповідно до цього можна припустити, що підвищення зазначеного маркера асоціює з високим ризиком формування СІМД і може вважатися критерієм ризику наявності даного ускладнення у когорті новонароджених із сепсисом. Найвищі показники клініко-епідеміологічного ризику констатовано за показником активності тропоніну I $>0,3$ нг/мл, а саме: ВШ=18,57 (95 % ДІ: 8,06–42,76), ВР=2,99 (95 % ДІ: 1,49–5,97), АР=59 %. Як тест із верифікації сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції вміст тропоніну I більше 0,3 нг/мл також володів найкращими показниками специфічності. Зокрема, при чутливості

61,1 % (95 % ДІ: 50,8–70,73) специфічність даного маркера зростає до 92,2 % (95 % ДІ: 84,99–96,68).

Незважаючи на проведенне лікування, в основній групі спостереження з діагнозом Неонатальний сепсис, стадія септикопемії з розвитком МОД померли 4 новонароджених у віці 10, 13, 15 та 39 днів. При мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу, забарвленого гематоксилін-еозином, патоморфологічні зміни міокарда відзначалися повнокрів'ям, ознаками стазу, сладжу, агрегацією еритроцитів, еритроцитарними та гіаліновими мікротромбами в мікроциркуляторному руслі, а також дрібновогнищевими крововиливами. У інтерстиції виявлено ознаки мукоїдного набряку, фрагментація м'язових волокон і гідропічна дистрофія кардіоміоцитів (рис. 3).

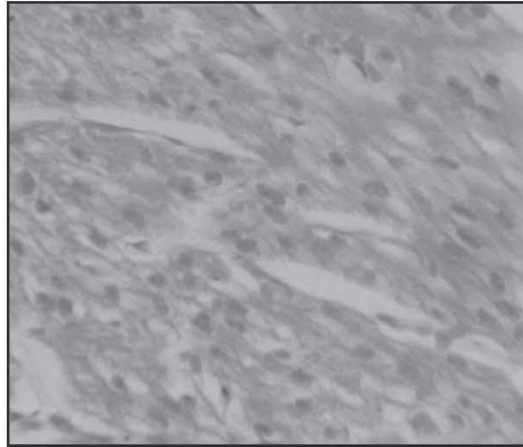


Рис. 3. Фрагментація м'язових волокон, гідропічна дистрофія кардіоміоцитів, мукоїдний набряк в інтерстиції. Гематоксилін і еозин. Мікрофотографія Об.20 \times ; Ок.10 \times .

Отримане патогістологічне підтвердження наявності СІМД у новонароджених із летальним наслідком НС додатково підтвердило, що наявність кардіоваскулярних порушень на тлі перебігу НС погіршує прогноз генералізованого інфекційного процесу.

Висновки

1. Таким чином, сепсис-індукована міокардіальна дисфункція залишається одним із найважливіших предикторів летальності на тлі неонатального сепсису.

2. Підвищення активності тропоніну І у сироватці крові можна вважати маркером серцево-судинної дисфункції викликаний неонатальним сепсисом, враховуючи його діагностичне значення (чутливість – 61,1 % (95 % ДІ: 50,8-70,73), специфічність – 92,2 % (95 % ДІ: 84,99-96,68) за показником його активності >0,3 нг/мл.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
2. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:424–34.
3. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Medicine*. 2007;33:1892–1899.
4. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann. Intensive Care*. 2011;1:6. doi: 10.1186/2110-5820-1-6.
5. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018;46:625–34.
6. Hasegawa D, Ishisaka Y, Maeda T, Prasitlumkum N, Nishida K, Dugar S, et al. Prevalence and Prognosis of Sepsis-Induced Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2023;38:797–808.
7. Duignan SM, Lakshminrusimha S, Armstrong K, et al. Neonatal sepsis and cardiovascular dysfunction I: mechanisms and pathophysiology. *Pediatr Res* 95, 1207–1216 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02926-2>
8. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:35.
9. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783–801.
10. Habimana R, Choi I, Cho HJ, Kim D, Lee K, Jeong I. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute and Critical Care*. 2020;35:57–66.
11. Flynn A, Mani BC, Mather P. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms *Heart Fail Rev* (2010), 10.1007/s10741-010-9176-4

Отримано 20.05.2025 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.

Для клініко-експериментальних досліджень, що включали пацієнтів, біологічний матеріал людини або тварини, обов'язковою вимогою є підтвердження проходження біоетичної експертизи.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.
2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

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

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

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

1. Список використаних джерел (література) розміщується в кінці статті після основного тексту, наведений мовою оригіналу, відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності в ньому англомовних джерел.

2. Джерела нумеруються та організуються в порядку згадування в тексті. Це означає, що перше джерело, яке згадується в тексті, отримує номер [1], друге джерело - [2] і так далі.

3. В списку цитованих джерел використовуються квадратні дужки для позначення номерів джерел. Наприклад, [1] чи [2-4] для позначення одного джерела або діапазону джерел.

4. Розділ REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами).

5. У REFERENCES потрібно дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

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

6. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами) із зазначенням мови оригіналу, наприклад: [in Ukrainian].

6. Джерела журналів, монографій, книг латиницею НЕ ПОТРІБНО транслітерувати.

Книги

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

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

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

Електронні ресурси

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

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko SM., Stupina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations.2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided.

If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing -

1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file.

The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. **Tables** must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), **pictures** - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to pictures (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes).

All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, pictures and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini reviews- 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages).

A separate file is required to provide information about the authors in two languages (Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail.

The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript.

After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board.

If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version!

After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail.

The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Confirmation of bioethical expertise is a mandatory requirement for clinical and experimental studies, involving patients, human or animal biological material.

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.