

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*

№ 4 (70) 2025

Ужгород – 2025

ISSN 1998-6475

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70))

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

Банадига Н.В. (Тернопіль), Беш Л.В. (Львів), Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В.М. (Вінниця), Колоскова О.К. (Чернівці),
Косей Г.Б. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Няньковський С.Л. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Belousova O.Yu. (Литва), Maciej Kaczmarek (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Jerzy Kruszewski (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 24.11.2025 р. протокол № 14.

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення № 2178 від 27.06.2024 року. R30-04502

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 26.11.2025 р.
Зам. №3259. Умов. друк. арк. 10. 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/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\)](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70))

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

Banadyha N.V. (Ternopil), Besh L.V. (Lviv), Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Koloskova O.K. (Chernivtsi), Kossey G.B. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Lytva) Maciej Kaczmarski (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Jerzy Kruszewski (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 №13685-2659ПП dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 24.11.2025, № 14.

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television
and Radio Broadcasting of Ukraine: Decision № 2178 as of 27.06.2024. R30-04502

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 26.11.2025.
Order №3259. 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

Метаболічні зміни у дітей як довгострокові наслідки кесаревого розтину <i>Дебрецені О.В., Дебрецені К.О.</i>	6
Резекція нижньої порожнистої вени у хворих з інвазивним лівобічним пухлинним венозним тромбозом при раку нирки <i>Болдіжар П.О., Корсак В.В., Бойко С.Ш.С.</i>	12
Роль мікробіому в патогенезі медикаментозно-індукованих уражень кишківника <i>Ганич О.Т.</i>	18
Рання втрата молочних зубів та ортопедичні методи їх відновлення у дітей (огляд літератури) <i>Локота Є.Ю., Локота Ю.Є., Ізай М.Е., Вовчок Р.В., Кайла М.І.</i>	24
Особливості обміну амінокислот у дітей із гострими респіраторними вірусними інфекціями <i>Горленко О.М., Бойсак І.М., Томей А.І.</i>	28
Діагностичні аспекти рівня молекули міжклітинної адгезії-1 у дітей із коронавірусною хворобою та мультисистемним запальним синдромом <i>Козак К.В., Павлишин Г.А.</i>	33
Фактори, що впливають на бактеріальне навантаження <i>Helicobacter Pylori</i> у дітей із захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту <i>Савченко Д.С., Леженко Г.О.</i>	39
Нейрогормональні зміни у хворих із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки, можливості корекції <i>Сірчак Є.С., Безушко Б.В.</i>	47
Особливості нейрогормональної регуляції органів травлення у хворих з <i>асне vulgaris</i> при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки <i>Сірчак Є.С., Смоланка І.Ю.</i>	54
Вплив гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи на діяльність шлунково-кишкового тракту (огляд літератури) <i>Тімашев В.В., Дербак М.А.</i>	61
Особливості перебігу бореліозу та труднощі диференційної діагностики <i>Турянця С.Р., Корчинська О.О., Турянця С.М., Копча Ю.В., Шуміліна Т.Р.</i>	67
Диференційований підхід до лікування при НПЗП-індукованому хронічному гастриті та гастроезофагеальній рефлюксійній хворобі у хворих на остеохондроз хребта <i>Філіп С.С., Кочмарь В.М.</i>	76



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Long-term metabolic consequences of cesarean section in children <i>Debretseni O.V., Debretseni K.O.</i>	6
Resection of the inferior vena cava in patients with invasive left-sided tumor venous thrombosis in renal cancer <i>Boldizhar P.O., Korsak V.V., Boiko S.Sh.S.</i>	12
The role of the microbiome in the pathogenesis of drug-induced intestinal injury <i>Hanych O.T.</i>	18
Early loss of milk teeth and orthopedic methods of their restoration in children (literature review) <i>Lokota E. Yu., Lokota Yu.E., Izay M.E., Vovchok R.V., Kayla M.I.</i>	24
Features of amino acid metabolism in children with acute respiratory viral infections <i>Horlenko O.M., Boysak I.M., Tomey A.I.</i>	28
Diagnostic aspects of intercellular adhesion molecule-1 levels in children with covid-19 and multisystem inflammatory syndrome <i>Kozak KV, Pavlyshyn H.A.</i>	33
Factors affecting the Helicobacter Pylori bacterial load in children with upper gastrointestinal tract diseases <i>Savchenko D.S., Lezhenko H.O.</i>	39
Neurohormonal changes in patients with gastroesophageal reflux disease in metabolic-associated fatty liver disease, possibilities for correction <i>Sirchak Ye.S., Bezushko B.V.</i>	47
Features of neurohormonal regulation of digestive organs in patients with acne vulgaris in metabolically associated fatty liver disease <i>Sirchak Ye.S., Smolanka I.Yu.</i>	54
Effects of the Pituitary–Thyroid Axis Hormones on Gastrointestinal Function (A Literature Review) <i>Timashev V.V., Derbak M.A.</i>	61
Clinical features of lyme borreliosis and complexities in differential diagnosis <i>Turianytsia S.R., Korchynska O.O., Turianytsia S.M., Kopcha Y.V., Shumilina T.R.</i>	67
A differentiated approach to treatment of NSAID-induced chronic gastritis and gastroesophageal reflux disease in patients with spinal osteochondrosis <i>Filip S.S., Kochmar V.M.</i>	76



УДК 618.5-089.888.61:616-06:616-008.9

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).6-11](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).6-11)

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ У ДІТЕЙ ЯК ДОВГОСТРОКОВІ НАСЛІДКИ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

Дебрецені О. В.¹ (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2580-8167>),

Дебрецені К. О.² (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7483-1307>)

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами;

²ФПОДП, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Одним із критичних періодів формування взаємодії між матір'ю та новонародженим є пологи, зокрема становлення мікробіому кишечника, імунної системи та метаболічного програмування. Під час кесаревого розтину новонароджена дитина не проходить через пологові шляхи матері, що в свою чергу призводить до зміни початкової колонізації мікрофлори, а це може мати віддалені наслідки, наприклад, формування метаболічного профілю, чутливості до інсуліну та регуляції апетиту.

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел за останні десять років і виділити дані щодо довгострокових метаболічних наслідків кесаревого розтину у дітей, взявши за основу такі механізми, як: епігенетичні зміни, мікробіом, імунометаболічні впливи та клінічні наслідки: метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи. Було проведено огляд літератури з використанням баз даних Web of Science, SpringerLink, PubMed, Scopus, та ScienceDirect, період охоплення з 2010 по 2025 рік. Пошук здійснювався за ключовими словами: «кесарів розтин», «мікробіота», «метаболічне здоров'я», «ожиріння», «цукровий діабет 2-го типу», «метаболічний синдром», «мікробіота», «епігенетичне програмування», «здоров'я дитини». У дослідження увійшли оглядові статті, метааналізи, когортні дослідження та систематичні огляди, що досліджували взаємозв'язок між кесаревим розтином і ризиком розвитку метаболічних порушень у дітей. Роботи з низькою вибіркою (<200 учасників), публікації без рецензування, а також звіти без доступу до повного тексту не були включені до аналізу.

Було проаналізовано 35 публікацій, що відповідали критеріям та є індексовані у Scopus або PubMed.

Результати досліджень. Низка великих когортних досліджень підтверджують статистично значущий зв'язок між таким методом родорозрішення, як кесарів розтин, і підвищеним ризиком розвитку метаболічних змін організму. Поняття «метаболічне здоров'я» визначається збалансованою взаємодією імунних, ендокринних та мікробіотичних механізмів, що забезпечують нормальний обмін речовин і регуляцію енергетичного балансу. За даними останніх метааналізів, існує підвищення ризику ожиріння у дітей, що народилися шляхом кесаревого розтину, на 20–30% порівняно з тими, хто народився вагінально. Вірогідність розвитку у дорослих цукрового діабету 2-го типу вища серед осіб, народжених через КР. Вважається, що механізм розвитку цього зв'язку полягає у зміні мікробіотичного заселення, зміні гормональної регуляції метаболізму та імунної толерантності, а також епігенетичні модифікації.

Висновки. Попри те, що кесарів розтин іноді є життєво необхідною процедурою, важливо мінімізувати необґрунтовані операції та підтримувати фізіологічні механізми адаптації новонародженого. Хірургічне родорозрішення може впливати на експресію генів, залучених у метаболічні процеси. Зокрема, спостерігається зміна рівня метилування генів, що регулюють чутливість до інсуліну та жировий обмін (наприклад, LEP, ADIPOQ, IGF2). Епігенетичні модифікації, сформовані у неонатальному періоді, можуть зберігатися протягом життя, підвищуючи схильність до метаболічних порушень. У контексті зростання поширеності ожиріння та метаболічного синдрому у дітей, вивчення цього зв'язку набуває особливої актуальності.

Ключові слова: кесарів розтин, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, новонароджені.

Long-term metabolic consequences of cesarean section in children

Debretseni O.V., Debretseni K.O.

Abstract. Introduction. Childbirth is a critical period for the formation of maternal-neonatal interactions, including the development of the gut microbiome, immune system, and metabolic programming. In cesarean section, the newborn does not pass through the mother's birth canal, which leads to a change in the initial coloniza-



tion of the microflora, which in turn may have long-term consequences, including the formation of the metabolic profile, appetite regulation, and insulin sensitivity.

The aim. To analyze the current literature on the long-term metabolic consequences of cesarean section in children, considering potential mechanisms (microbiome, epigenetic changes, immunometabolic pathways) and clinical consequences (obesity, T2DM, metabolic syndrome).

Materials and Methods. A literature review was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, SpringerLink, and ScienceDirect databases from 2010 to 2025. The search was performed using the following keywords: “Cesarean section”, “metabolic health”, “obesity”, “type 2 diabetes”, “metabolic syndrome”, “microbiota”, “epigenetic programming”, “child health”. The study included review articles, cohort studies, meta-analyses, and systematic reviews that evaluated the association between cesarean section and the risk of metabolic disorders in children. The analysis excluded works with a small sample size (<200 participants), publications without peer review, and reports without access to the full text. In total, 35 publications were selected that met the criteria for quality and timeliness (indexed in Scopus or PubMed).

Results. A number of large cohort studies have confirmed a statistically significant association between cesarean section and an increased risk of metabolic disorders. Metabolic health is determined by the balanced interaction of endocrine, immune, and microbiotic mechanisms that ensure normal metabolism and regulation of energy balance. Recent meta-analyses indicate an increased risk of obesity in children born by cesarean section by 20–30% compared with those born vaginally. The likelihood of developing type 2 diabetes in adulthood is also higher among individuals born by cesarean section. The mechanism of this association is believed to include altered microbiota colonization, epigenetic modifications, changes in hormonal regulation of metabolism, and immune tolerance.

Conclusions. To minimize unnecessary operations and support the physiological mechanisms of adaptation of the newborn is important, by exception when the cesarean section is sometimes a life-saving procedure Surgical delivery can affect on the expression of genes which involved in metabolic processes. In particular, there is a change in the methylation level of genes that regulate insulin sensitivity and fat metabolism (for example, LEP, ADIPOQ, IGF2). Epigenetic modifications formed in the neonatal period can persist throughout life, increasing the susceptibility to metabolic disorders. The study of this relationship is particularly relevant. in the context of the increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome in children

Key words: cesarean section, obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome, newborns.

Вступ

За останні десятиліття у світі спостерігається значне зростання частоти кесаревого розтину (КР). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), оптимальний рівень кесаревих розтинів становить 10–15% від загальної кількості пологів [1]. Однак у більшості країн цей показник перевищує рекомендовані межі – у деяких державах сягає 40–50% [2]. Така тенденція викликає занепокоєння через можливі коротко- та довгострокові наслідки для здоров'я матері й дитини.

Пологи є критичним періодом формування взаємодії між матір'ю та новонародженим, зокрема становлення мікробіому кишечника, імунної системи та метаболічного програмування [3,4]. При кесаревому розтині новонароджений не проходить через пологові шляхи матері, що призводить до зміни початкової колонізації мікрофлори [5]. У вагінально народжених дітей домінують *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Bifidobacterium*, тоді як у дітей після КР – *Staphylococcus*, *Corynebacterium* та *Propionibacterium* [6]. Такі відмінності можуть мати віддалені наслідки, зокрема у формуванні метаболічного профілю, регуляції апетиту та чутливості до інсуліну [7].

Метаболічне здоров'я дитини визначається збалансованою взаємодією ендокринних, імунних і мікробіотичних систем, які починають формуватись ще у внутрішньоутробному періоді [8]. Порушення цих процесів у ранньому віці здатне ініціювати каскад змін, що призводить до розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу (ЦД2) і метаболічного синдрому у подальшому житті [9,10].

Останні метааналізи свідчать про підвищення ризику ожиріння у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину, на 20–30% порівняно з тими, хто народився вагінально [11,12]. Імовірність розвитку ЦД2 у дорослому віці також вища серед осіб, народжених через КР [13]. Вважається, що механізм цього зв'язку включає змінене мікробіотичне заселення, епігенетичні модифікації, зміни гормональної регуляції метаболізму та імунної толерантності [14–16].

Мета дослідження

Провести аналіз літературних джерел за останні десять років і виділити дані щодо довгострокових метаболічних наслідків кеса-



ревого розтину у дітей, взявши за основу такі механізми, як: епігенетичні зміни, мікробіом, імунометаболічні впливи та клінічні наслідки: метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи

Було проведено огляд літератури з використанням баз даних Web of Science, SpringerLink, PubMed, Scopus, та ScienceDirect період охоплення з 2010 по 2025 рік. Пошук здійснювався за ключовими словами: “*cesariv rozтин*”, “*мікробіота*”, “*метаболічне здоров’я*”, “*ожиріння*”, “*цукровий діабет 2-го типу*”, “*метаболічний синдром*”, “*мікробіота*”, “*епігенетичне програмування*”, “*здоров’я дитини*”. У дослідження увійшли оглядові статті, метааналізи, когортні дослідження та систематичні огляди, що досліджували взаємозв’язок між кесаревим розтином і ризиком розвитку метаболічних порушень у дітей. Роботи з низькою вибіркою (<200 учасників), публікації без рецензування, а також звіти без доступу до повного тексту не були включені до аналізу.

Було проаналізовано 35 публікацій, що відповідали критеріям та є індексовані у Scopus або PubMed.

Результати досліджень

Сучасні тенденції кесаревого розтину. За останні 30 років у світі спостерігається стійке зростання частоти кесаревого розтину. Згідно з даними ВООЗ, у 1990-х роках середній показник становив близько 7%, тоді як у 2020 році він перевищив 21% [1,2]. В окремих країнах, зокрема у Південній Америці, Середземномор’ї та Східній Європі, цей рівень сягає 40–50% [3].

В Україні, за даними МОЗ, частота кесаревих розтинів у 2023 році становила близько 27% від загальної кількості пологів, що також перевищує оптимальний діапазон, рекомендований ВООЗ [4].

Причинами цього зростання є зміни в демографічній структурі, підвищення віку первороділь, збільшення частоти екстрагенітальної патології, широке використання допоміжних репродуктивних технологій, а також зростання кількості планових кесаревих розтинів без медичних показань [5].

Метаболічне здоров’я дитини: поняття та значення. Метаболічне здоров’я визначається збалансованою взаємодією ендокринних, імунних і мікробіотичних механізмів,

що забезпечують нормальний обмін речовин і регуляцію енергетичного балансу [6]. Формування метаболічного профілю дитини починається ще у внутрішньоутробному періоді, а пологи є критичним моментом, коли запускаються процеси мікробного заселення кишечника та епігенетичного програмування метаболізму [7]. Будь-яке порушення цих процесів, у тому числі зміна способу розродження, може спричинити метаболічну дизрегуляцію – підвищення рівня інсуліну, зміну співвідношення ліпопротеїнів, активацію запальних шляхів [8]. У довгостроковій перспективі це може призвести до розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу [9].

Роль мікробіому у формуванні метаболічного здоров’я. Мікробіом кишечника є одним із ключових регуляторів енергетичного обміну, апетиту, метаболізму ліпідів і вуглеводів [10]. Дослідження довели, що склад мікробіоти новонародженого залежить від шляху розродження [11].

Під час вагінальних пологів дитина отримує мікроорганізми з пологових шляхів матері – переважно *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, які сприяють розвитку толерантності імунної системи та нормального метаболізму [12].

Натомість при кесаревому розтині відбувається колонізація переважно шкірною та лікарняною флорою (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*), що змінює процеси ферментації, продукції коротколанцюгових жирних кислот і сигналізації через вісь «кишківник–мозок» [13,14].

Порушення раннього мікробіотичного заселення асоціюється з підвищенням ризику ожиріння у подальшому житті [15]. Наприклад, у великому когортному дослідженні Huh S. et al. (2012) встановлено, що діти, народжені шляхом КР, мали на 15% вищий ІМТ у віці 3 років, ніж діти після вагінальних пологів [16]. Подібні результати продемонстрували метааналізи Thavagnanam S. et al. (2008) та Barros R. et al. (2020), які показали зростання ризику ожиріння на 20–30% серед дітей, народжених через КР [17,18].

Епігенетичні та імунометаболічні механізми. Кесарів розтин може впливати на експресію генів, залучених у метаболічні процеси. Зокрема, спостерігається зміна рівня метилування генів, що регулюють чутливість до інсуліну та жировий обмін (наприклад, *LEP*,



ADIPOQ, IGF2) [19]. Епігенетичні модифікації, сформовані у неонатальному періоді, можуть зберігатися протягом життя, підвищуючи схильність до метаболічних порушень [20]. Крім того, кесарів розтин супроводжується відсутністю фізіологічного гормонального стресу пологів (підвищення рівня катехоламінів і кортизолу), що може впливати на адаптацію ендокринної та метаболічної систем [21].

Порушення становлення імунної толерантності та активація прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) також розглядаються як ланка між кесаревим розтином і майбутнім розвитком інсулінорезистентності [22].

Кесарів розтин і ризик ожиріння, ЦД2 та метаболічного синдрому. Низка великих когортних досліджень підтверджує статистично значущий зв'язок між кесаревим розтином і підвищеним ризиком метаболічних порушень. У метааналізі Darmasseelane K. et al. (2014), який включав понад 38 000 учасників, народження шляхом КР було асоційоване зі збільшенням ризику ожиріння у дорослому віці на 22% (OR=1,22; 95% CI: 1,05–1,42) [23].

Подальший метааналіз Yuan C. et al. (2020) із залученням 26 досліджень підтвердив цю тенденцію і продемонстрував підвищений ризик розвитку ЦД2 серед осіб, народжених через КР (OR=1,23; 95% CI: 1,12–1,36) [24].

Механістично цей зв'язок пояснюється не лише порушенням мікробіому, а й змінами метаболічних шляхів, що регулюють чутливість до інсуліну, відкладення жирової тканини та запалення низької інтенсивності [25,26].

Профілактика метаболічних порушень у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину. Попри те, що кесарів розтин іноді є життєвою необхідною процедурою, важливо мінімізувати необґрунтовані операції та під-

тримувати фізіологічні механізми адаптації новонародженого.

Серед доказових заходів профілактики метаболічних наслідків виділяють:

- раннє прикладання до грудей і тривале грудне вигодовування – сприяє відновленню мікробіотичного балансу та нормалізації метаболічного профілю [27,28];
- контакт «шкіра до шкіри» після операції – зменшує ризик метаболічного стресу [29,30];
- пробіотична терапія у неонатальному періоді – перспективний напрямок корекції мікробіому [31,35].

Водночас пріоритетним залишається раціональне використання кесаревого розтину виключно за медичними показаннями та з подальшим спостереженням за метаболічним розвитком дитини.

Висновки

Попри те, що кесарів розтин іноді є життєвою необхідною процедурою, важливо мінімізувати необґрунтовані операції та підтримувати фізіологічні механізми адаптації новонародженого. Хірургічне родорозрішення може впливати на експресію генів, залучених у метаболічні процеси. Зокрема, спостерігається зміна рівня метилування генів, що регулюють чутливість до інсуліну та жировий обмін (наприклад, LEP, ADIPOQ, IGF2). Епігенетичні модифікації, сформовані у неонатальному періоді, можуть зберігатися протягом життя, підвищуючи схильність до метаболічних порушень. У контексті зростання поширеності ожиріння та метаболічного синдрому у дітей, вивчення цього зв'язку набуває особливої актуальності.

REFERENCES

1. Papadopoulou SK, Mentzelou M., Pavlidou E et al. Caesarean section delivery is associated with childhood overweight and obesity, low birthweight and postnatal complications: a cross-sectional study. *Front Pediatr.* 2023;11:10146198. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.10146198>
2. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I et al. The impact of cesarean section delivery on intestinal microbiota: mechanisms, consequences, and perspectives. *J Clin Med.* 2024;13(3):7388. <https://doi.org/10.3390/jcm13037388>
3. Gereade A, Danavasi M, Stavros S et al. Obesity and pregnancy: impact on childbirth timing, mode of delivery, and postpartum outcomes. *J Clin Med.* 2025;14(1):124. <https://doi.org/10.3390/jcm14010124>
4. Nieto PA, Nakama C, Trachselet J et al. Improving immune-related health outcomes post-cesarean section: a systematic review. *Front Immunol.* 2025;16:12405607. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.12405607>



5. Chua WC, Chen YL, Yen CF, Chen HL. Long-term health outcomes of children born by cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;69(3):e1–e10. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003985>
6. Zhang C, Huang L, Wang Y et al. The effects of delivery mode on the gut microbiota and immune system in early life. *Front Microbiol.* 2021;12:724449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449>
7. Umamo GR, Bellone S, Buganza R et al. Early roots of childhood obesity: risk factors, mechanisms, and interventions. *Int J Mol Sci.* 2025;26(15):7388. <https://doi.org/10.3390/ijms26157388>
8. Buffington P, Sebghati AM, Stewart KB, et al. Consequences of a cesarean section on the neonatal gut microbiota: a narrative review. *Med Hypotheses.* 2023;1(1):MAH-23-0006. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2023.100006>
9. Zhang S, Qin X, Li P et al. Effect of elective cesarean section on children's obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:793400. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.793400>
10. Wang X, Cui H, Li N et al. Impact of vaginal seeding on the gut microbiome of infants born by cesarean section: a systematic review. *Microorganisms.* 2024;13(6):1236. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13061236>
11. Meek CL. Childhood obesity after diabetes in pregnancy: a review of current understanding and interventions. *Diabetologia.* 2023;66(12):1937–1948. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05965-w>
12. Reznik SE, Akinyemi AJ, Harary D et al. The effect of cesarean delivery on the neonatal gut microbiome in an under-resourced population in the Bronx, NY, USA. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):450. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04908-7>
13. Liu S, Luo X, Zhou L et al. Microbiota transplantation in restoring cesarean section-associated gut dysbiosis: a narrative review. *Microorganisms.* 2024;12(5):1236. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12051236>
14. Niechciał E, Wais P, Bajtek J, Kędzia A. Current perspectives for treating adolescents with obesity and type 2 diabetes: a comprehensive review. *Nutrients.* 2024;16(23):4084. <https://doi.org/10.3390/nu16234084>
15. LaPoint P, Banks K, Bacorn M et al. Can vaginal seeding at birth improve health outcomes of infants delivered by cesarean section? *Microorganisms.* 2025;13(6):1236. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13061236>
16. Yahaya T, Salisu T, Abdulrahman YB, Umar AK. Update on the genetic and epigenetic etiology of gestational diabetes mellitus: a review. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00757-3>
17. Suárez-García JG, So PW, Hernández-López JM et al. Automatic quantification of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue in children through MRI study using total intensity maps and convolutional neural networks. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023;230:107319. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107319>
18. Gupta M, Phan TL, Bunnell HT, Beheshti R. Obesity prediction with electronic health record data: a deep learning approach with interpretable elements. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(12):1896–1903. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa138>
19. Zhou Y. Metagenomic analysis reveals shared and distinguishing features in horse and donkey gut microbiome and maternal resemblance of the microbiota in hybrid equids. *Microorganisms.* 2024;12(7):1503. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071503>
20. Lavin J, Tong OS, Woolcott CG. Association between cesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2018;19(9):1236–1245. <https://doi.org/10.1111/obr.12645>
21. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2012;97(7):589–594. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301168>
22. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2015;16(8):649–659. <https://doi.org/10.1111/obr.12265>
23. Malacarne D, Handakas E, Robinson O. et al. The built environment as determinant of childhood obesity: A systematic literature review. *Obesity Reviews.* 2022;23(1):e13385. <https://doi.org/10.1111/obr.13385>
24. Buoncristiano M, Spinelli A, Williamset J et al. Childhood overweight and obesity in Europe: Changes from 2007 to 2017 *Obesity Reviews.* 2021;22(6):e13226. <https://doi.org/10.1111/obr.13226>



25. Liu S, Luo X, Zhou L et al. Microbiota transplantation in restoring cesarean-related infant dysbiosis: a new frontier. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2351503. doi: 10.1080/19490976.2024.2351503. Epub 2024 May 15. PMID: 38748594; PMCID: PMC11318963.
26. Chua WC, Chen YL, Yen CF, Chen HL. Long-term health outcomes of children born by cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;69(3):e1–e10. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003985>
27. Das U, Rout NR. Impact of normal vs. caesarean deliveries on child nutritional status and growth: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):149. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05149-4>
28. LaPoint P, Banks K, Bacorn M, et al. Can Vaginal Seeding at Birth Improve Health Outcomes of Cesarean Section-Delivered Infants? A Scoping Review. *Microorganisms*. 2025;13(6):1236. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13061236>
29. Mínguez-Alarcón L, Rifas-Shiman SL, Mitchell C et al. Cesarean delivery and metabolic health and inflammation in adolescents: a cohort study. *Pediatrics*. 2022;150(3):e20210503. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-0503>
30. Yu H, Wang XW, Guo ZY et al. Association of caesarean delivery with offspring health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03030-2>
31. Słabuszewska-Józwiak A, Szymański JK, Ciebiera M et al. Pediatrics Consequences of Caesarean Section—A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8031. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218031>
32. Zhang C, Li L, Jin B et al. The effects of delivery mode on the gut microbiota and immune system in early life. *Front Microbiol*. 2021;12:724449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449>
33. Hurkala J, Lauterbach R, Radziszewska R et al. Effect of a Short-Time Probiotic Supplementation on the Abundance of the Main Constituents of the Gut Microbiota of Term Newborns Delivered by Cesarean Section—A Randomized, Prospective, Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):3128. <https://doi.org/10.3390/nu12103128>
34. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, et al. 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.
35. Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB et al. Intervention strategies for cesarean section-induced microbiota dysbiosis. *Nutr Rev*. 2017;75(4):225–238. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw070>

Отримано 08.10.2025 р.



УДК 616.61-006.6:616.146-005.6-089.87

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).12-17](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).12-17)

РЕЗЕКЦІЯ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ У ХВОРИХ З ІНВАЗИВНИМ ЛІВОБІЧНИМ ПУХЛИННИМ ВЕНОЗНИМ ТРОМБОЗОМ ПРИ РАКУ НИРКИ

Болдїжар П. О.¹ (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6295-5692>),

Корсак В. В.¹ (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4866-1882>),

Бойко С. Ш. С.² (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3016-6901>)

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра хірургічних хвороб, ²кафедра онкології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Менша частота раку лівої нирки створює передумови до меншої кількості розробок та стратегій стосовно хірургічного лікування таких пацієнтів. У лікуванні нирково-клітинного раку (НКТ), ускладненого інвазивним пухлинним венозним тромбозом перевага належить хірургічному методу, що передбачає радикальну нефректомію, тромбектомію, резекцію нижньої порожнистої вени (НПВ), протезування НПВ чи переривання венозного повернення по НПВ. Не існує єдиної стратегії у підходах до хірургічного лікування даної патології, починаючи з передопераційного етапу і закінчуючи засобами профілактики тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), що є заволікаючим до проведення досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження. Розпрацювати та впровадити у клінічну практику хірургічну тактику резекції НПВ при інвазивному лівобічному пухлинному венозному тромбозі при раку лівої нирки.

Матеріали та методи. У дослідження включено 15 хворих прооперованих у Комунальному некомерційному підприємстві (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» та КНП «Закарпатський протипухлинний центр» у період з 2005 по 2024 рр. У всіх пацієнтів діагностовано неметастатичну пухлину лівої нирки з інвазивним пухлинним тромбозом НПВ. Вік хворих варіював від 39 до 73 років, медіана віку склала 57,8 року. Чоловіків було 11 (73,3%), жінок – 4 (26,7%). Рівень пухлинного тромбу НПВ визначали згідно з класифікацією клініки Мейо 2004 року. Пухлинний венозний тромбоз II рівня діагностовано у 8 (53,3%), III рівня – у 5 (33,3%), IV рівня – у 2 (13,3%) випадках. У 6 (40%) пацієнтів мав місце низхідний геморагічний тромбоз НПВ із поширенням на загальну клубову вену. Ретроградне поширення пухлинного тромбу в інфраренальний сегмент НПВ, ліву надниркову чи ліву гонадну вени діагностовано у 6 (40%) хворих. Усі хворі прооперовані з трансабдомінального доступу: за типом «шеврон» (9 (60%)) чи «мерседес» (6 (40%)). Засоби серцево-легеневого, вено-венозного шунтування, гіпотермії чи зупинки кровообігу не застосовувались. У 14 (93,3%) пацієнтів виконано резекцію НПВ, у одного (6,7%) – циркулярну резекцію НПВ із наступним протезуванням. Видалений сегмент НПВ замінено трубчатим протезом Gore-tex діаметром 20 мм з метою збереження кровотоку по НПВ. У 9 (60%) випадках застосовано механічну апаратну каваплікацію.

Результати досліджень. Інтраопераційної чи післяопераційної летальності не було зафіксовано. Періопераційний період перенесли усі пацієнти. У всіх випадках, після резекції НПВ було збережено циліндричну форму судини та венозне повернення по НПВ. У всіх випадках гістологічно було підтверджено негативний край резекції (R0) НПВ. У віддаленому періоді у жодному з випадків ми не спостерігали рецидиву у ділянці резекції чи протезування НПВ.

Висновки. Радикальне хірургічне лікування лівобічного пухлинного венозного тромбозу можливе за умов резекції та відновлення циліндричної форми НПВ зі збереженням ламінарного кровотоку, та профілактики ТЕЛА методом механічної апаратної каваплікації.

Ключові слова: нижня порожниста вена, резекція, пухлинний тромб, ліва нирка, рак.

Resection of the inferior vena cava in patients with invasive left-sided tumor venous thrombosis in renal cancer

Boldizhar P.O., Korsak V.V., Boiko S.Sh.S.

Abstract. *Introduction.* The lower incidence of left kidney cancer creates the prerequisites for fewer developments and strategies regarding the surgical treatment of such patients. In the treatment of renal cell carcinoma (RCC) complicated by invasive tumor venous thrombosis, the surgical method that involves radical nephrectomy, thrombectomy, resection of the inferior vena cava (IVC), IVC prosthetics, or interruption of venous return through the IVC is preferred. There is no single strategy in the approaches to the surgical treatment of this



pathology, starting from the preoperative stage and ending with means of preventing pulmonary embolism (PE), which is delaying research in this direction.

Purpose of the study. To develop and implement into clinical practice surgical tactics for resection of the IVP in invasive left-sided tumor venous thrombosis in left kidney cancer.

Materials and method. The study included 15 patients operated on at the Municipal Non-Profit Enterprise (MNPE) "Andriy Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital" and the MNPE "Transcarpathian Anti-Cancer Center" in the period from 2005 to 2024. All patients were diagnosed with a non-metastatic tumor of the left kidney with invasive tumor thrombosis of the IVC. The age of the patients ranged from 39 to 73 years; the median age was 57.8 years. There were 11 men (73.3%), 4 women (26.7%). The level of tumor thrombus of the IVC was determined according to the Mayo Clinic classification of 2004. Tumor venous thrombosis of level II was diagnosed in 8 (53.3%), level III in 5 (33.3%), and level IV in 2 (13.3%). Descending hemorrhagic thrombosis of the IVC with extension to the common iliac vein occurred in 6 (40%) patients. Retrograde extension of tumor thrombus to the infrarenal segment of the IVC, left adrenal or left gonadal vein was diagnosed in 6 (40%) patients. All patients underwent transabdominal access: chevron (9 (60%)) or mercedes (6 (40%)) type. Cardiopulmonary, veno-venous bypass, hypothermia, or circulatory arrest were not used. In 14 (93.3%) patients, resection of the IVC was performed, in one (6.7%) - circular resection of the IVC with subsequent prosthetics. The removed segment of the IVC was replaced with a 20 mm diameter Gore-tex tubular prosthesis in order to preserve blood flow through the IVC. In 9 (60%) cases, mechanical hardware cavaplication was used.

Results. No intraoperative or postoperative mortality was recorded. All patients survived the perioperative period. In all cases, after resection of the IVC, the cylindrical shape of the vessel and venous return along the IVC were preserved. In all cases, the negative resection margin (R0) of the IVC was histologically confirmed. In the long-term period, in none of the cases did we observe recurrence in the area of resection or IVC prosthesis.

Conclusion. Radical surgical treatment of left-sided tumor venous thrombosis is possible under the conditions of resection and restoration of the cylindrical shape of the IVC with preservation of laminar blood flow, and prevention of PE by mechanical hardware cavitation.

Key words: inferior vena cava, resection, tumor thrombus, left kidney, cancer.

Вступ

Нирково-клітинний рак складає 3% у структурі всіх злоякісних захворювань серед дорослого населення і має тенденцію до більшої частоти у країнах Західної Європи [1]. Дані світової епідеміології раку нирки демонструють невтішні результати: щорічно реєструється 400 000 нових випадків захворювання та 175 000 смертей, а очікувані результати прогнозують зростання даної патології [2]. На момент установлення діагнозу у 4–14% пацієнтів діагностують тромб у нирковій чи нижній порожнистій венах при цьому, майже у 23% випадків має місце інвазія пухлинного тромбу у стінку вени [3]. Рак лівої нирки трапляється вдвічі рідше ніж правої, що зумовлює рідшу частоту виявлення лівобічного пухлинного венозного тромбозу [4].

Менша частота раку лівої нирки створює передумови до меншої кількості розробок та стратегій стосовно хірургічного лікування таких пацієнтів. А якщо мова йде про інвазивний пухлинний тромбоз НПВ, то у такому випадку з'являється цілий ряд питань, пов'язаних з елементами судинної хірургії.

У лікуванні НКР, ускладненого інвазивним пухлинним венозним тромбозом, перевага належить хірургічному методу, що передбачає радикальну нефректомію, тромбектомію, резекцію НПВ, протезування НПВ чи

переривання венозного повернення по НПВ. Не існує єдиної стратегії у підходах до хірургічного лікування даної патології, починаючи з передопераційного етапу і закінчуючи засобами профілактики ТЕЛА, що є заволікаючим до проведення досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження

Розпрацювати та впровадити у клінічну практику хірургічну тактику резекції НПВ при інвазивному лівобічному пухлинному венозному тромбозі при раку лівої нирки.

Матеріали та методи

У дослідження включено 15 хворих прооперованих у КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» та КНП «Закарпатський протипухлинний центр» у період з 2005 по 2024 рр. У всіх пацієнтів діагностовано неметастатичну пухлину лівої нирки з інвазивним пухлинним тромбозом НПВ. Вік хворих варіював від 39 до 73 років, медіана віку склала 57,8 років. Чоловіків було 11 (73,3%), жінок – 4 (26,7%).

На передопераційному етапі усім хворим проведено ретельне ультразвукове дослідження НПВ, серця, мультидетекторна комп'ютерна томографія (МДКТ) з контрастним підсиленням, магнітно-резонансна томографія (МРТ).



Рівень пухлинного тромбу НПВ визначали згідно з класифікацією клініки Мейо 2004 року [5]. Пухлинний венозний тромбоз II рівня діагностовано у 8 (53,3%), III рівня – у 5 (33,3%), IV рівня – у 2 (13,3%) випадках. У 6 (40%) пацієнтів мав місце низхідний геморагічний тромбоз НПВ із поширенням на загальну клубову вену. Ретроградне поширення пухлинного тромбу в інфраренальний сегмент НПВ, ліву надниркову чи ліву гонадну вени діагностовано у 6 (40%) хворих.

У всіх випадках виконано ретельне морфологічне дослідження пухлини нирки, пухлинного тромбу та стінки НПВ. Усі хворі прооперовані з трансабдомінального доступу: за типом «шеврон» (9 (60%)) чи «мерседес» (6 (40%)). Засоби серцево-легеневого, веновенозного шунтування, гіпотермії чи зупинки кровообігу не застосовувались.

Тактика хірургічного лікування передбачала першочерговий доступ до правого відділу черевної порожнини і заочеревинного простору, мобілізацію НПВ та виконання судинного венозного етапу операції, механічну апаратну кавалікацію. Наступний етап операції зміщувався ліворуч і полягав у виконанні доступу у лівий відділ черевної порожнини та заочеревинного простору, лівобічної нефректомії, лімфаденектомії.

У 14 (93,3%) пацієнтів виконано резекцію НПВ, у одного (6,7%) – циркулярну резекцію НПВ з наступним протезуванням. Видалений сегмент НПВ замінено трубчатим протезом Gore-tex діаметром 20 мм із метою збереження кровотоку по НПВ. Резекцію НПВ виконували на відстані 3–5 мм від макроскопічно візуалізованої межі інвазії пухлинного тромбу у стінку вени. Для полегшення визначення межі інвазії, вільну частину тромбу виводили у рану НПВ, виважували тромб до ділянки фіксації і визначали просторість інвазії. Після цього, намічали умовну межу відступу від ділянки фіксації, що в кінцевому результаті визначало обсяг резекції НПВ. У кожному випадку ділянка резекції НПВ охоплювала гирло лівої ниркової вени.

У 9 (60%) випадках застосовано механічну апаратну кавалікацію.

Ушивання дефекту стінки НПВ чи судинного протезу виконували синтетичною монофіламентною ниткою Prolene 4/0, що не розсмоктується.

Аналіз отриманих результатів проведено за допомогою загальноприйнятих методів статистики.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

Тривалість часу операцій склала 135–320 хв (медіана – 191 хв). Об'єм крововтрати варіював у межах 370–1100 мл (медіана – 580 мл). Оскільки ми мали справу з хірургічним лікуванням лівобічного пухлинного венозного тромбозу, при якому добре розвиваються венозні колатералі, які депонують велику кількість крові, то джерелом кровотечі у переважній більшості випадків слугували ці венозні колатералі. На безпосередньому етапі резекції чи протезування НПВ, крововтрата була значно меншою. Компенсація крововтрати забезпечувалася переливанням кровозамінників і препаратів крові.

Інтраопераційної чи післяопераційної летальності не було зафіксовано. Периопераційний період перенесли усі пацієнти. Усі хворі були радикально прооперовані, тому у післяопераційному періоді додаткового протипухлинного лікування не отримували.

Першочерговим завданням при хірургічному лікуванні лівобічного пухлинного венозного тромбозу була мобілізація та контроль за НПВ та її основними притоками у ділянці інтересу. Повна мобілізація НПВ передбачала виділення та перев'язування усіх колатеральних гілок, що впадають у ділянку інтересу. Особлива увага приділялась поперековим венам, які в умовах пухлинного тромбозу НПВ представляють собою потужні венозні колектори, ятрогенне ушкодження яких може бути суттєвим джерелом інтраопераційної кровотечі.

При високих тромбах (III–IV рівні) запорукою вдалої мобілізації НПВ у ретропечінковому і піддіафрагмовому сегментах слугує застосування piggyback чи liver-hanging мобілізації печінки, що у деяких випадках доповнюється затисканням гепато-дуоденальної зв'язки. Під час мобілізації печінки увага має приділятися коротким печінковим венам, яких може бути різноманітна кількість і з метою попередження ятрогенії, їх також необхідно виділити і перев'язати. Методи мобілізації печінки ми застосували у всіх 100% випадків при III–IV рівнях тромбозу. Прийом Прингла виконано у одному (20%) випадку при III рівні та у двох (100%) – при IV рівні тромбозу НПВ.

Після виконання усіх цих заходів і перев'язування колатералей, мобілізація НПВ вважається завершеною і можна перейти до етапу накладання судинних турнікетів.

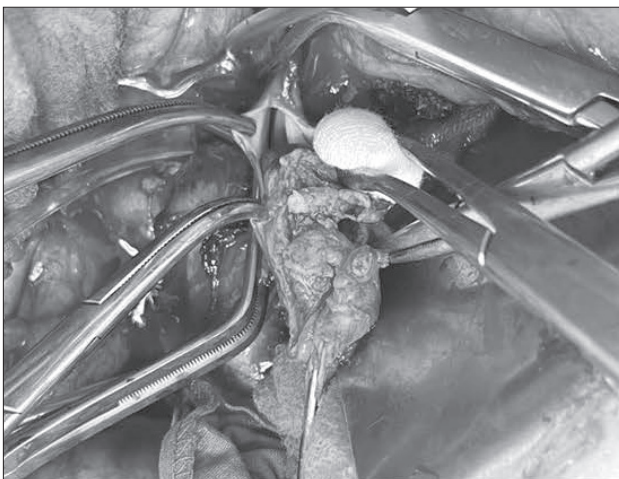
У 11 (73,3%) випадках на доопераційному етапі за допомогою додаткових методів обстеження було діагностовано інвазію пухлинного тромбу у стінку НПВ. Проте просторість інвазії остаточно було визначено інтраопераційно, що відобразилось на обсязі резекції НПВ. У 4 (26,7%) випадках на етапі обстеження не було отримано достовірних даних про наявність інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ. Це були пацієнти з флотуючим протяжним тромбом невеликого діаметру, у яких інтраопераційно виявлено обмежену ділянку (в межах до 1/4 довжини окружності) інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ.

Літературні дані демонструють також обмежені можливості діагностики інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ за результатами МДКТ чи МРТ. Незважаючи на високу інформативність даних методів у діагностиці пухлинного венозного тромбозу, інвазію пухлинного тромбу у стінку НПВ можна виявити у 64–92% випадків [6–7]. Зазвичай, характер-

ними МРТ ознаками венозної інвазії пухлинного тромбу вважають великий діаметр ниркової та нижньої порожнистої вен, велику дистанцію краніо-каудальної протяжності тромбу та великий за обсягом тромб [7].

Наші дані продемонстрували наявність венозної інвазії пухлинного тромбу у випадках, які не відповідають загальноновизнаним ознакам діагностики. Це ще раз підкреслює важливість ретельної інтраопераційної ревізії розітнутої НПВ і, відповідно, прийняття остаточного рішення щодо обсягу резекції НПВ.

Вибір варіанту реконструкції НПВ після її резекції обґрунтовували залишковою довжиною окружності НПВ. Якщо залишкова довжина окружності НПВ становила 2/3 (75%) від початкової, виконували ушивання дефекту стінки вени; якщо 1/2 (50%) і навіть дещо менше – виконували ушивання дефекту стінки вени (рис. 1) або ушивання алозаплати у випадку неможливості відновити циліндричну форму НПВ. Якщо у процес залучено 2/3 (75%) або тотально окружність НПВ – це було показом до виконання циркулярної резекції та протезування НПВ.



а)



б)

Рис. 1. Резекція та відновлення цілості нижньої порожнистої вени при інвазії пухлинного тромбу на близько 1/2 довжини окружності (вигляд операційної рани): а) етап тромбектомії та резекції вени; б) ушита стінка вени при збереженій циліндричній формі при довжині окружності 50% від початкової.

У всіх випадках після резекції НПВ було збережено циліндричну форму судини та венозне повернення по НПВ.

У 4 (66,7%) з 6 випадків поєданого тромбозу каватромбектомія та резекція НПВ мали радикальний характер. Каудальна частина геморагічного тромбу локалізувалась у інфраренальному сегменті і була видалена повністю, разом з пухлинним тромбом. У реш-

ти (2 (33,3%)) випадків геморагічний тромб поширювався на загальні клубові вени, тому було видалено лише його інфраренальну частину шляхом відсічення від дистальної частини наближеної до ділянки конфлюенсу. З метою профілактики ТЕЛА усім пацієнтам з поєднаним тромбозом було застосовано механічну апаратну каваплекацію. Усі пацієнти у післяопераційному періоді отримували ге-



парин (до 28 днів) із наступним переходом на тривале вживання ривароксабану (до 12 місяців). Через один рік хворим призначали дезагреганти для постійного вживання. У віддаленому післяопераційному періоді через 4 та 8 місяців спостерігалась часткова та повна, відповідно реканалалізація залишкового геморагічного тромбу в загальних клубових венах.

Деякі дослідники у випадку збереження НПВ та за умов присутності низхідного геморагічного тромбу у клубових чи навіть стегнових венах, з метою профілактики ТЕЛА застосовують інтраопераційне встановлення кавафільтра перед закриттям каватомної рани чи взагалі, перев'язують НПВ [8–9]. Метою такої стратегії є попередження емболії легеневої артерії частиною фрагментованого геморагічного тромбу. У жодному з випадків, ми не застосовували такий підхід, адже на нашу думку, сама установка кавафільтра не позбавлена різного характеру технічних недоліків та ускладнень, а також сама вартість кавафільтра обмежує його широке застосування. На нашу думку, вихід з даної ситуації можливий шляхом виконання механічної апаратної каваплікації, що є дешевим і технічно швидким та не складним методом.

Недоліками циркулярної резекції НПВ без реконструкції може бути розвиток гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок, хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок та формування ниркової недостатності. Дані ускладнення часто виникають у випадках неадекватної оцінки ступеню розвитку колатерального кровообігу. При правобічному пухлинному тромбозі НПВ добре розвиваються венозні колатералі ліворуч, що дозволяє компенсувати венозне повернення від нижніх кінцівок та нижньої половини тулуба в умовах обструкції НПВ. Тому при правобічному пухлинному венозному тромбозі більш частими є випадки перев'язування НПВ. Зовсім відмінна ситуація з формуванням венозного повернення при лівобічному пухлинному тромбозі НПВ. Поки не видалена ліва нирка і не перев'язані всі колатералі ліворуч, венозне повернення компенсується за рахунок цих потужних гілок. Але, якщо перев'язати НПВ і видалити ліву нирку з лігуванням усіх лівобічних венозних колатералей, компенсації венозного повернення не настане через відсутність приток правої ниркової вени. Тому, враховуючи усе вищезазначене, ми дотримуємось тактики збереження циркуляр-

ної структури НПВ і відновлення ламінарного кровотоку по ній. Застосування даної тактика дозволило уникнути розвитку гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та ТЕЛА в післяопераційному періоді.

Отже, реконструкція НПВ при лівобічному інвазивному пухлинному венозному тромбозі показана у всіх випадках. Ми вважаємо, що методика простого ушивання дефекту НПВ показана у випадках, коли збережена довжина окружності НПВ становить понад 1/2 від початкової. За таких обставин не відбувається значної деформації НПВ, зберігається циліндрична форма і не виникає порушення ламінарного кровотоку. Якщо залишкова довжина окружності НПВ становить 1/2 і менше від початкової, просте ушивання дефекту НПВ технічно можливе, проте у функціональному аспекті наслідки є незадовільними, що створює турбулентність у руху крові, а це у свою чергу стимулює формування пристінкових тромбів, які можуть бути потенційним джерелом ТЕЛА. Тому за таких обставин виникає потреба застосування будь-якої за походженням заплати для відновлення довжини окружності НПВ наближеної до першочергової. У випадку циркулярної резекції НПВ, реконструкція за допомогою протезів є обов'язковою опцією. Діаметр протеза може бути в діапазоні від 16 до 22 мм. На остаточний вибір діаметра протеза впливає першочерговий діаметр НПВ. Ми вважаємо, що достатнім є діаметр протеза, який на кілька міліметрів менший, ніж діаметр НПВ, а довжина протеза має відповідати довжині утвореного дефекту НПВ.

У всіх випадках гістологічно було підтверджено негативний край резекції (R0) НПВ. Гістологічний тип пухлини та пухлинного венозного тромбу відповідав світлоклітинному варіанту НКР. У ділянці інвазії тромбу у стінку вени виявлено розвинуті судини, що свідчить про власну внутрішню васкуляризацію інвазивного тромбу.

У віддаленому періоді у жодному з випадків ми не спостерігали рецидиву у ділянці резекції чи протезування НПВ.

Радикалізм хірургічного лікування лівобічного інвазивного пухлинного тромбозу НПВ при раку лівої нирки полягає у двоетапному (двоблочному) *en-bloc* видаленні органів. Перший блок органів складається з шматка НПВ або циркулярним фрагментом НПВ із гирлом лівої ниркової вени та пухлинним венозним тромбом, другий – із тромбованої



лівої ниркової вени, колатеральних вен, лівої нирки з чи без лівого наднирника. При лівобічному пухлинному тромбозі НПВ неможливо забезпечити видалення *en-bloc* всього органокomплексу. Це зумовлено тим, що ліву ниркову вени необхідно перемістити через вікно брижі тонкої кишки на лівий бік до лівої нирки. У випадку пухлинного тромбозу II–IV рівнів, після завершення судинного етапу операції, макропрепарат на краніальній ділянці лівої ниркової вени представлений оголеним об'ємним пухлинним матеріалом просування якого через вікно брижі протиречить законам абластики. Тому виникає потреба відділити основний судинний препарат з тромбом від лівої ниркової вени у ділянці її проксимальної 1/3, а дистальну частину лівої ниркової вени з тромбом залишити в комплексі з препаратом лівої нирки.

Таким чином, незважаючи на технічну складність резекції та реконструкції НПВ при лівобічному інвазивному пухлинному венозному тромбозі при раку лівої нирки, хірургічне лікування залишається єдиним радикальним методом, що забезпечує прийнятну виживаність та якість життя у даного контингенту хворих.

Висновки

Радикальне хірургічне лікування лівобічного пухлинного венозного тромбозу можливе за умов резекції та відновлення циліндричної форми НПВ зі збереженням ламінарного кровотоку, та профілактики ТЕЛА методом механічної апаратної каваплікації.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov; 103:356-387. doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Cirillo L, Innocenti S, Becherucci F. Global epidemiology of kidney cancer. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39:920-8. doi: 10.1093/ndt/gfae036
3. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F Jr, Wells N, Chang SS et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1897-902. doi: 10.1097/01.ju.0000158459.42658.95
4. Thiel DD, Lohse CM, Arnold ML, Chevillie JC, Leibovich BC, Parker AS. Does left side renal cell carcinoma (RCC) with renal vein/vena cava thrombus predict worse prognosis than equivalent right side RCC tumor thrombus. *Int Urol Nephrol*. 2012 Aug;44(4):1005-1214. doi: 10.1007/s11255-012-0168-2
5. Blute ML, Leibovich DC, Lohse CM, Chevillie JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU International*. 2004 Jul;94(1):33-41. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x
6. Padovan RS, Perkov D, Smiljanic R, Oberman B, Potocki K. Venous spread of renal cell carcinoma: MDCT. *Abdom Imaging*. 2007; 32:530-537. doi.org/10.1007/s00261-006-9088-x
7. Alayed A, Krishna S, Breau RH, Currin S, Flood TA, Narayanasamy S et al. Diagnostic accuracy of MRI for detecting inferior vena cava wall invasion in renal cell carcinoma tumor thrombus using quantitative and subjective analysis. *AJR*. 2019 Mar;212(3):562-569. doi: 10.2214/AJR.18.20209
8. Blute ML, Boorjian SA, Leibovich BC, Lohse CM, Frank I, Karnes RJ. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):440-445. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.121
9. Ayyathurai R, Garcia-Roig M, Gorin MA, González J, Manoharan M, Kava BR et al. Bland thrombus association with tumour thrombus in renal cell carcinoma: analysis of surgical significance and role of inferior vena caval interruption. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B):E449-55. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11128.x

Отримано 10.10.2025 р.



УДК 616.34-002-02:615.065:579.6

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).18-23](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).18-23)

РОЛЬ МІКРОБІОМУ В ПАТОГЕНЕЗІ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ КИШКІВНИКА

Ганич О. Т. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8213-1829>)

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

Резюме. *Вступ.* Взаємодія між лікарськими засобами та мікробіомом кишківника є критичною, проте часто недооціненою ланкою у патогенезі медикаментозних уражень шлунково-кишкового тракту. Концепція фармакомікробіоміки дозволяє по-новому поглянути на механізми токсичності ксенобіотиків, виходячи за межі класичної фармакології.

Мета дослідження. Провести аналіз сучасних наукових даних і висвітлити роль мікробіому в патогенезі уражень кишківника, спричинених прийомом нестероїдних протизапальних засобів, інгібіторів протонної помпи, антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів.

Матеріали та методи. Здійснено систематичний огляд літературних джерел із наукометричних баз Scopus, Web of Science та PubMed за останні 10 років, що висвітлюють взаємозв'язок дисбіотичних змін та ятрогенних ентеропатій.

Результати досліджень. Встановлено, що кожна група препаратів має свій унікальний механізм токсичності, реалізація якого напряму залежить від мікробіому. Для нестероїдних протизапальних засобів і хіміопрепаратів (таких як іринотекан) ключовим фактором є ентерогапатична рециркуляція та реактивація глюкуронізованих метаболітів бактеріальними β -глюкуронідазами, що призводить до локального ушкодження епітелію. Прийом інгібіторів протонної помпи призводить до заселення кишківника флорою ротової порожнини та через порушення обміну жовчних кислот створює умови для інфекції *C.difficile*. Токсичний вплив антибіотиків, у свою чергу, зумовлений втратою продуцентів бутирату, що веде до енергетичного виснаження епітелію та порушення щільності міжклітинних контактів. Спільним для всіх груп є транслокація бактеріальних антигенів та активація прозапального каскаду TLR4/MyD88/NF- κ B.

Висновки. Кишкова мікробіота суттєво впливає на профіль безпеки лікарських засобів. Розуміння молекулярних механізмів взаємодії «ліки-мікробіом» обґрунтовує доцільність нових терапевтичних стратегій, таких як інгібування специфічних бактеріальних ферментів та відновлення природних захисних властивостей кишківника.

Ключові слова: мікробіом кишківника, дисбіоз, медикаментозно-індуковані ушкодження ШКТ.

The role of the microbiome in the pathogenesis of drug-induced intestinal injury

Hanych O.T.

Abstract. *Introduction.* The interaction between drugs and the gut microbiome is a critical yet often underestimated link in the pathogenesis of drug-induced injuries of the gastrointestinal tract. The concept of pharmacomicrobiomics offers a new perspective on the toxicity mechanisms of xenobiotics, extending beyond the scope of classical pharmacology.

Aim. To analyze current scientific data and elucidate the role of the microbiome in the pathogenesis of intestinal injuries induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, antibiotics, and chemotherapeutic agents.

Materials and Methods. A systematic review of literature sources from the scientometric databases Scopus, Web of Science, and PubMed over the past 10 years was conducted, focusing on the relationship between dysbiotic changes and iatrogenic enteropathies.

Results. It has been established that each pharmacological group possesses a unique toxicity mechanism directly dependent on the microbiome. For non-steroidal anti-inflammatory drugs and chemotherapeutic agents (such as irinotecan), the key factor is enterohepatic recirculation and the reactivation of glucuronidated metabolites by bacterial β -glucuronidases, resulting in local epithelial injury. Proton pump inhibitor administration leads to the colonization of the gut by oral flora and creates conditions for *C.difficile* infection due to impaired bile acid metabolism. The toxic effect of antibiotics is, in turn, driven by the loss of butyrate producers, leading to epithelial energy depletion and the disruption of tight junctions. Common to all groups is the translocation of bacterial antigens and the activation of the pro-inflammatory TLR4/MyD88/NF- κ B cascade.



Conclusions. The gut microbiota has a substantial impact on the safety profile of pharmaceuticals. Insights into the molecular mechanisms of «drug-microbiome» interactions support the rationale for targeted therapeutic strategies, including the inhibition of specific bacterial enzymes and the restoration of the gut's natural defense mechanisms.

Key words: gut microbiome, dysbiosis, drug-induced GI tract injuries.

Вступ

Розвиток сучасної гастроентерології і фармакології та інтеграція вчення про мікробіом у клінічну практику зумовили еволюцію поглядів на патогенез медикаментозних уражень травного тракту. Розгляд організму людини як єдиної екосистеми з його мікрофлорою (концепція «голобіонта» – надорганізму, що складається з господаря та трильйонів асоційованих мікроорганізмів) дозволяє глибше зрозуміти природу медикаментозних уражень шлунково-кишкового тракту. Стає зрозумілим, що механізми пошкодження слизової оболонки є складнішими і виходять за межі прямої токсичної дії ліків. Традиційні моделі, що пояснювали побічні ефекти ліків виключно їх прямими хімічними властивостями або системною фармакодинамікою (наприклад, системним інгібуванням циклооксигенази), виявилися недостатніми для повного розуміння варіабельності клінічних проявів і механізмів глибокого тканинного пошкодження [1].

Відкриття критичної ролі мікробіому кишківника як метаболічно активного органу дозволило виділити новий вектор досліджень – фармакомікробіоміку. Ця дисципліна вивчає двосторонні взаємодії, при яких лікарські засоби (ксенобіотики) викликають глибокі порушення в архітектурі мікробних спільнот, а бактеріальні ферменти активно модифікують структуру препаратів, змінюючи їх біодоступність та профіль токсичності [2]. Клінічне значення цих процесів важко переоцінити. Медикаментозно індуковані ентеропатії, коліти та мукозити є частою причиною переривання життєво необхідної терапії, зокрема при лікуванні онкологічних захворювань, або призводять до тяжких ускладнень при тривалому прийомі препаратів, таких як інгібітори протонної помпи (ІПП) та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Дослідження останніх років переконливо демонструють, що такі феномени, як «оралізація» кишкового мікробіому при прийомі інгібіторів протонної помпи, ферментативна реактивація цитостатиків у просвіті кишки або метаболічна «голодовка» колоноцитів на тлі антибіотикотерапії, є не побічними явищами, а центральними ланками патогенезу [3,4].

Мета дослідження

Провести огляд літературних джерел і деталізувати молекулярні механізми, через які зміни таксономічного складу та метаболічної активності кишкового мікробіому ініціюють та підтримують медикаментозно-індуковані ураження ШКТ.

Матеріали та методи

Проведено поглиблений аналіз наукової літератури, присвяченої вивченню взаємодії мікробіому кишківника та уражень ШКТ, індукованих ліками. Пошук інформації здійснювався в міжнародних наукометричних базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library. Для аналізу відібрано джерела, що описують молекулярні шляхи патогенезу (TLR-сигналінг, метаболізм жовчних кислот, ферментативну кінетику) та результати метабеномного секвенування за останні 10 років.

Результати досліджень

Узагальнення даних літератури свідчить про наявність характерних механізмів мікробіом-опосередкованого ушкодження, притаманних різним класам препаратів – НПЗЗ, інгібіторам протонної помпи, антибіотикам і хіміотерапевтичним засобам.

Ураження тонкої кишки, відоме як НПЗЗ-ентеропатія, являє собою складний багатастадійний процес, який виходить за межі класичної теорії пригнічення синтезу простагландинів. Сучасна гастроентерологія спирається на концепцію «багатоударного» патогенезу, де кишкова мікробіота виступає ключовим фактором реалізації токсичного впливу [1]. Фундаментальним механізмом локальної токсичності є ентерогепатична рециркуляція і бактеріальна трансформація метаболітів. Фармакокінетика карбонових кислотомісних НПЗЗ, таких як диклофенак, кетопрофен, напроксен або індометацин, передбачає їх глюкуронідацію в печінці за участі ферментів уридин-дифосфат-глюкуроносилтрансфераз (UGT). Утворені ацил-глюкуроніди є неактивними сполуками, що екскретуються з жовчю у дванадцятипалу кишку [1]. Проте у дистальних відділах тонкої кишки ці метаболіти піддаються гідролізу під впливом ферменту глю-



куронідази (GUS), який експресують бактерії родів *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Clostridium* та *Eubacterium*. Цей фермент еволюційно призначений для розщеплення складних вуглеводів, проте він здатний використовувати глюкуронід ліків як джерело вуглецю. Внаслідок гідролізу глюкуронідазою відбувається відщеплення глюкуронової кислоти, що призводить до вивільнення вихідної, ліпофільної та токсичної молекули НПЗЗ (аглікону) безпосередньо у просвіті кишки [5,6]. Реактивований препарат створює локальні концентрації, що в рази перевищують системні. Внаслідок своєї ліпофільності, вільний НПЗЗ легко проникає в мембрани епітеліоцитів. У середині клітини препарат діє як протонфор, роз'єднуючи окисне фосфорилування у мітохондріях. Це призводить до виснаження запасів АТФ, порушення цілісності клітинного цитоскелета та руйнування щільних контактів між ентероцитами [1].

Важливим підтвердженням цієї теорії є експериментальні дані, згідно з якими інгібування бактеріальної глюкуронідази запобігає утворенню виразок без впливу на системну протизапальну дію препарату [5,6]. Це є прямим доказом того, що саме локальна реактивація препарату мікробіотою, а не його системна циркуляція, є основною причиною розвитку ентеропатії.

Патологічний процес також посилюється розвитком дисбіозу: відбувається різке зростання популяції грамнегативних бактерій (роду *Enterobacteriaceae*) та анаеробів при загальному зниженні бактеріального різноманіття [2]. Грамнегативні бактерії є потужним джерелом ліпополісахариду (LPS). Через пошкоджений епітеліальний бар'єр LPS транслокується у власну пластинку слизової оболонки, де розпізнається Toll-подібними рецепторами 4 типу (TLR4) на поверхні макрофагів та дендритних клітин [2]. Активація сигнального шляху TLR4/MyD88 запускає транслокацію ядерного фактора транскрипції (NF- κ B). Це ініціює масивну експресію генів прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну-1 бета (IL-1 β). Хемокіни залучають у вогнище ураження нейтрофіли. Активовані нейтрофіли продукують активні форми кисню (ROS) та протеолітичні ферменти, які викликають некроз тканин і формування глибоких виразок [2].

Серед усіх груп препаратів, що не є антибіотиками, ІПП (омепразол, пантопразол

тощо) викликають найбільш глибокі та стійкі зміни мікробіому. Механізм їх впливу базується на зміні фізико-хімічних умов середовища шлунка та тонкої кишки [7]. Шлункова кислота є еволюційним фільтром, що запобігає потраплянню мікроорганізмів з ротової порожнини у нижні відділи ШКТ. Блокування H⁺/K⁺-АТФази парієтальних клітин призводить до стійкого підвищення рН шлунка (>4-5). Це знімає бар'єр для транзиту оральної мікрофлори. Метагеномні дослідження підтверджують феномен «оралізації» кишкового мікробіому: у калі пацієнтів, що приймають ІПП, виявляється значна кількість таксонів, типових для ротової порожнини [3, 7]. До них належать види родів *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Actinomyces* та *Haemophilus*. Особливо показовим є ріст популяції *Streptococcus anginosus* та *Streptococcus salivarius*. Ці мікроорганізми є кислотостійкими лише до певних меж, і підвищення рН створює ідеальні умови для їх виживання та колонізації дистальних відділів [3]. Транслоковані оральні бактерії можуть діяти як оппортуністичні патогени, сприяючи розвитку запалення низької інтенсивності або активуючи утворення запальних мультипротеїнових комплексів, які регулюють вироблення прозапальних цитокінів, у кишковому епітелії.

Гіпохлоргідрія та зміна моторики сприяють розвитку синдрому надмірного бактеріального росту (SIBO) у тонкій кишці. Колонізація тонкої кишки бактеріями товстокишкового типу призводить до передчасної декон'югації жовчних кислот, порушення всмоктування жирів, здуття та діареї [7]. Також ІПП асоціюються з підвищеним ризиком інфекції *C.difficile* (CDI). Патогенез цього ускладнення пов'язаний зі зміною метаболізму жовчних кислот [8]. У нормі комменсальна мікрофлора (зокрема *Clostridium scindens*) перетворює первинні жовчні кислоти (холеву) на вторинні (дезоксихолеву). Вторинні жовчні кислоти інгібують проростання спор *C.difficile*. Під впливом ІПП відбувається зниження чисельності бактерій, що мають ферменти альфа-дегідроксилази, необхідні для цієї трансформації. Накопичення первинних жовчних кислот, особливо таурохолату, є потужним тригером для проростання спор *C. difficile*, що веде до продукції токсинів А (TcdA) та В (TcdB) і розвитку псевдомембранозного коліту [8].

Антибіотики викликають не лише елімінацію патогенів, але й руйнування функціональ-



них зв'язків між мікробіомом та господарем, що призводить до метаболічного голодування епітелію та порушення бар'єрної функції [4]. Ключовою ланкою патогенезу є знищення популяцій бактерій-продуцентів бутирату, таких як *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis*, що в свою чергу веде до виникнення дефіциту коротколанцюгових жирних кислот (SCFAs). Бутират (масляна кислота) є критично важливим субстратом для колоноцитів, забезпечуючи до 70% їхніх енергетичних потреб через окислення у мітохондріях [9]. Різке падіння концентрації бутирату викликає «енергетичний колапс», зупинку клітинного циклу та атрофію слизової оболонки. Крім цього, бутират виконує роль сигнальної молекули, що регулює експресію білків щільних контактів. На тлі антибіотикотерапії та дефіциту бутирату відбувається зниження експресії трансмембранних білків: клаудину-1 (*Claudin-1*), що відповідає за селективність бар'єру; оклюдину (*Occludin*), що забезпечує структурну цілісність контакту і ZO-1 (*Zonula Occludens-1*): внутрішньоклітинного білку, що зв'язує мембранні компоненти з актиновим цитоскелетом [4].

Механізми порушення бар'єрної функції охоплюють кілька ключових ланок. Дефіцит коротколанцюгових жирних кислот призводить до пригнічення АМПК-шляху, енергетичного сенсора клітини, активація якого є критичною для формування та підтримання апікальних міжклітинних контактів [4]. Крім того, дисбіотичні зміни стимулюють мітохондріальний оксидативний стрес, який активує NLRP3-залежний цитозольний запальний комплекс. Це спричиняє дозрівання каспази-1 та підвищене вивільнення цитокинів IL-1 β та IL-18, що, у свою чергу, індукує піроптоз епітеліальних клітин [9].

Порушення бар'єрної функції кишківника створює передумови для ще одного важливого мікробіом опосередкованого процесу – хіміотерапевтичного мукозиту. Він є складним багатокомпонентним ушкодженням слизової оболонки, патогенез якого доцільно розглядати крізь призму концептуальної моделі TIMED (*Translocation, Immunity, Metabolism, Enzymatic degradation, Dysbiosis*) [10]. Одним із найкращих прикладів мікробіом-опосередкованої токсичності є іринотекан (CPT-11), для якого критичним механізмом ушкодження виступає ферментативна деградація. Препарат у печінці перетворюється на активний

метаболіт SN-38, що далі інактивується шляхом глюкуронідації до SN-38G і виділяється з жовчю. У просвіті кишківника бактеріальні β -глюкуронідази, зокрема продукувані *E. coli* та *Clostridium*, гідролізують SN-38G, знову перетворюючи його на токсичний SN-38 [11]. Локальне накопичення SN-38 зумовлює виражене ушкодження епітелію та розвиток відстроченої діареї, а індивідуальні варіації мікробіомного складу, і передусім рівень продуцентів β -глюкуронідази, визначають ступінь чутливості пацієнта до цього ускладнення [6].

Важливою ланкою патогенезу є також імунна дисрегуляція, яка формується у відповідь на хіміотерапевтичні агенти, такі як 5-фторурацил або метотрексат. Первинний цитотоксичний вплив цих препаратів спричиняє апоптоз клітин крипти і вивільнення DAMP-молекул, тоді як порушення бар'єрної функції сприяє транслокації бактеріальних PAMPs – LPS, флагеліну та CpG-ДНК. Ці сигнальні молекули взаємодіють із TLR-2, TLR-4, TLR-5 та TLR-9, активуючи каскад TLR4/MyD88/NF- κ B та спричиняючи значне підвищення синтезу TNF- α , IL-1 β та IL-6. Така гіперактивація імунної відповіді, що відповідає фазі ампліфікації мукозиту, посилює клітинний апоптоз, пригнічує регенерацію стовбурових клітин і може призводити до системної токсичності. Втручання, спрямовані на модуляцію цього шляху, зокрема трансплантація фекальної мікробіоти демонструють потенціал у зниженні тяжкості мукозиту [12].

Не менш важливою складовою є вплив мікробіоти на метаболізм лікарських засобів. Окрім реакцій глюкуронідації, певні бактерії здатні прямо модифікувати структуру препаратів, змінюючи їхню активність. Наприклад, бактерія *Eggerthella lenta* інактивує серцевий глікозид дигоксин, відновлюючи його лактонове кільце, що вимагає корекції дози залежно від наявності цієї бактерії у пацієнта [13,14]. Хоча подібні особливості мікробного метаболізму не є прямою причиною мукозиту, однак наочно демонструють значний вплив мікробіому на фармакокінетику та міжіндивідуальну варіабельність відповіді на терапію.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що кишкова мікробіота є ключовим модератором медикаментозної гастроінтестинальної токсичності. Взаємодія у системі «препарат-мікробіом» характеризується реципрокністю: фармакотерапія індукує структурно-функціональні зміни мікрофлори, які, зі свого



боку, модулюють токсикокінези ліків, визначаючи локалізацію та тяжкість уражень. В основі цих процесів лежать механізми ферментативної реактивації метаболітів (зокрема, за участі бактеріальних β -глюкуронідаз), зниження колонізаційної резистентності та бар'єрної функції, а також стимуляція TLR-опосередкованого запалення.

Розуміння цих патогенетичних ланок обґрунтовує доцільність персоніфікованої корекції мікробіому як складової супровідної терапії. Використання інгібіторів бактеріальних ферментів, пробіотичних штамів із доведеною ефективністю та методів фекальної трансплантації мікробіоти є перспективним напрямом профілактики ятрогенних ускладнень. Впровадження принципів фармакомікробіоміки у клінічну практику дозволить прогнозувати ризики токсичності та оптимізувати схеми лікування, підвищуючи загальну безпеку фармакотерапії.

Висновки

1. Кишкова мікробіота відіграє роль ключового метаболічного посередника у розви-

тку медикаментозної токсичності, що реалізується через взаємний вплив ксенобіотиків та кишкової екосистеми.

2. Встановлено, що механізми пошкодження залежать від фармакологічної групи: нестероїдні протизапальні засоби та хіміопрепарати діють через повторну активацію токсичних метаболітів, антибіотики викликають енергетичний дефіцит слизової оболонки, а інгібітори протонної помпи порушують колонізаційну резистентність кишківника.

3. Порушення бар'єрної функції кишківника та транслокація бактеріальних антигенів запускають каскад імунних реакцій через активацію TLR-рецепторів, що спричиняє викид прозапальних цитокінів та посилює пошкодження тканин.

4. З'ясування молекулярних основ взаємодії у системі «ліки-мікробіом» обґрунтовує впровадження нових терапевтичних стратегій, таких як застосування пробіотиків, інгібіторів бактеріальних ферментів і трансплантація фекальної мікробіоти, що є перспективним шляхом профілактики та лікування медикаментозних уражень кишківника.

REFERENCES

1. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-514. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.049
2. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-gut microbiota interactions. *Front Pharmacol*. 2020;11:1153. doi:10.3389/fphar.2020.01153
3. Yuan X, Zhang N, Shi Y, et al. Proton pump inhibitors alter gut microbiota by promoting oral microbiota translocation: a prospective interventional study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(3):e00668. doi:10.14309/ctg.0000000000000668
4. Feng Y, Huang Y, Wang Y, et al. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218384. doi:10.1371/journal.pone.0218384
5. Liang X, Bittinger K, Li X, et al. Bidirectional interactions between indomethacin and the murine intestinal microbiota. *Elife*. 2015;4:e08973. doi:10.7554/eLife.08973
6. Bhatt AP, Wallace BD, Mhekora BS, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(13):7374-7381. doi:10.1073/pnas.1918095117
7. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740-748. doi:10.1136/gutjnl-2015-310376
8. Trifan A, Stanciu C, Girsleanu I, et al. Proton pump inhibitors and *C. difficile* infection risk: a review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6500-6515. doi:10.3748/wjg.v23.i35.6500
9. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. doi:10.3389/fimmu.2019.00277
10. Secombe KR, Coller JK, Gibson RJ, et al. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;319(5):G500-G513. doi:10.1152/ajpgi.00380.2020
11. Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010;330(6005):831-835. doi:10.1126/science.1191175



12. Ma Y, Li X, Wang Z, et al. Fecal microbiota transplantation induced by Wumei Pills improves chemotherapy-induced intestinal mucositis in BALB/c mice by modulating the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *J Ethnopharmacol.* 2024;319(Pt 2):117890. doi:10.1016/j.jep.2024.117890
13. Haiser HJ, Seim S, Balskus A, Turnbaugh PJ. Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics. *Gut Microbes.* 2013;4(2):107-114. doi:10.4161/gmic.23444
14. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus AN. Discovery and characterization of a prevalent human gut bacterial enzyme sufficient for the inactivation of a family of plant toxins. *Elife.* 2018;7:e33953. doi:10.7554/eLife.33953

Отримано 14.10.2025 р.



УДК 616.314.9-089:616.314.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).24-27](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).24-27)

РАННЯ ВТРАТА МОЛОЧНИХ ЗУБІВ ТА ОРТОПЕДИЧНІ МЕТОДИ ЇХ ВІДНОВЛЕННЯ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Локота Є.Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-2179>),

Локота Ю.Є. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4959-8141>),

Ізай М.Є. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-9614>),

Вовчок Р.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-3910>),

Кайла М.І. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0956-944X>)

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Навчально-науковий інститут стоматології та лабораторної медицини, кафедра ортопедичної стоматології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Рання втрата молочних зубів є однією з найсерйозніших проблем сучасної дитячої стоматології. Її поширеність у світі сягає 40–60% серед дітей віком до 6 років, а в окремих регіонах перевищує 70%. Основними наслідками є порушення формування зубо-щелепної системи, розвиток аномалій прикусу, ускладнення жування, дефекти мовлення, а також психологічні проблеми.

Мета дослідження: проаналізувати причини та наслідки ранньої втрати молочних зубів, розглянути сучасні методи профілактики та оцінити ефективність застосування стандартних коронок із нержавіючої сталі для відновлення дефектів коронкової частини тимчасових зубів у дітей.

Матеріали та методи. Виконано аналіз сучасних наукових джерел за даною тематикою.

Результати досліджень. Основною причиною ранньої втрати тимчасових зубів є карієс (до 78%). Передчасна втрата призводить до зміщення зубів, порушення прорізування постійних зубів, зниження висоти прикусу та розвитку патологічного прикусу. Серед ортопедичних методів найбільш ефективним є застосування стандартних коронок із нержавіючої сталі. Вони забезпечують відновлення анатомічної форми, зберігають функцію та запобігають вторинним деформаціям.

Висновки. Використання сталевих коронок є раціональним рішенням при значних дефектах молочних зубів. Важливими залишаються профілактика та інформування батьків.

Ключові слова: рання втрата молочних зубів, дитяча стоматологія, ортопедичне лікування, коронки із нержавіючої сталі.

Early loss of milk teeth and orthopedic methods of their restoration in children (literature review)

Lokota E.Yu., Lokota Yu.E., Izay M.E., Vovchok R.V., Kayla M.I.

Abstract. *Introduction.* Early loss of deciduous teeth is one of the most serious problems of modern pediatric dentistry. Its prevalence in the world reaches 40–60% among children under 6 years of age, and in some regions exceeds 70%. The main consequences are impaired formation of the dento-maxillary system, development of malocclusion, chewing difficulties, speech defects, and psychological problems.

The purpose of the study: to analyze the causes and consequences of early loss of deciduous teeth, to consider modern methods of prevention and to evaluate the effectiveness of using standard stainless steel crowns to restore defects in the coronal part of primary teeth in children.

Materials and methods. An analysis of modern scientific sources on this topic was performed.

Research results. The main cause of early loss of deciduous teeth is caries (up to 78%). Premature loss leads to tooth displacement, disruption of the eruption of permanent teeth, decreased bite height, and the development of pathological bite. Among orthopedic methods, the most effective is the use of standard stainless steel crowns. They ensure restoration of anatomical shape, preserve function and prevent secondary deformations.

Conclusions. The use of steel crowns is a rational solution for significant defects of deciduous teeth. Prevention and informing parents remain important.

Key words: early loss of deciduous teeth, pediatric dentistry, orthopedic treatment, stainless steel crowns.

Вступ

Основною причиною ранньої втрати тимчасових зубів є карієс та його ускладнення, а

також травми, гіпоплазія емалі, некаріозні ураження. Передчасна втрата зубів порушує баланс росту та розвитку щелеп, призводить до



зменшення висоти прикусу, зміщення сусідніх зубів, затримки або дистопії постійних зубів. Для попередження ускладнень застосовують різні методи, серед яких найбільш ефективним є використання стандартних коронок [1–4].

Захворювання твердих тканин зубів є однією з найпоширеніших патологій у дитячому віці. За даними ВООЗ, карієс молочних зубів вражає понад 60% дітей віком до 6 років, а в окремих країнах цей показник сягає 80–90%. Рання втрата молочних зубів, яка відбувається до терміну фізіологічної зміни зубів (6–12 років), має багатофакторний вплив на розвиток зубо-щелепної системи та загальне здоров'я дитини. Вона призводить до зміщення зубів, зменшення довжини зубного ряду, формування патологічного прикусу, порушення розвитку мовлення, погіршення естетики та соціальної адаптації [5,6].

Соціально-економічне значення проблеми також є високим. Вартість лікування ускладненого карієсу та відновлення дефектів значно перевищує витрати на профілактику, а у випадку відсутності лікування ускладнення призводять до потреби у складному ортодонтичному та ортопедичному втручанні в майбутньому [7–10].

Мета дослідження

Проаналізувати етіологічні фактори ранньої втрати молочних зубів, оцінити наслідки та розглянути ефективність ортопедичних методів, зокрема застосування стандартних коронок.

Матеріали та методи

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

Результати досліджень

Однією із основних причин ранньої втрати тимчасових зубів є карієс та його ускладнення. Передчасна втрата зубів призводить до їх зміщення, порушення прорізування по-

стійних зубів, зниження висоти прикусу та розвитку патологічних прикусів [1,11,12].

До інших причини можна віднести:

1. Травми зубів особливо у дітей раннього віку через падіння та удари.

2. Гіпоплазія емалі, флюороз, некаріозні ураження.

3. Системні фактори: ендокринні порушення, рахіт, гіпотрофія, хронічні хвороби.

4. Генетична схильність до порушення формування емалі.

5. Низький рівень гігієни ротової порожнини та надлишкове споживання вуглеводів.

Рання втрата молочних зубів негативно впливає на:

- прорізування постійних зубів: ретенція, дистопія, зміщення;

- розвиток прикусу: зменшення довжини зубного ряду, формування глибокого прикусу;

- функцію жування – зниження ефективності подрібнення їжі, що впливає на травлення;

- мовлення – дефекти звуків, міжзубне положення язика;

- психоемоційний стан – проблеми адаптації через естетичні дефекти.

Профілактика передчасної втрати тимчасових зубів включає:

а) раннє виявлення карієсу (огляд кожні 6 міс.);

б) гігієна ротової порожнини;

в) фторпрофілактика (місцево і системно);

г) герметизація фісур у дітей із високим карієс-ризиком;

д) раціональне харчування – обмеження цукрів [9,13,14].

Як альтернатива ортопедичних конструкцій можна застосувати композитні реставрації. Вони є естетичними, але не досить міцні.

Також можна використовувати склоіономерні цементи, які виділяють фтор, але так само мають відносну міцність.

У таблиці представлено основні клінічні показання та протипоказання до застосування коронок із нержавіючої сталі в дитячій стоматології.

Таблиця

Показання та протипоказання до застосування коронок із нержавіючої сталі

Показання	Протипоказання
Руйнування >2/3 коронкової частини зуба	Алергія на компоненти сталі (Cr, Ni)
Повне руйнування коронки при висоті >2 мм	Резорбція кореня >50%
Після пульпотомії або пульпектомії	Перелом у ділянці біфуркації
Некаріозні ураження	Недостатня опора для фіксації
Високий ризик карієсу, бруксизм	Негативне ставлення батьків і дитини



Серед ортопедичних методів найбільш ефективним є застосування стандартних коронок, які, зі свого боку, будуть забезпечувати відновлення анатомічної форми, зберігати функцію та запобігати вторинним деформаціям. Застосування стандартних коронок забезпечує відновлення анатомічної форми, функції та попереджає розвиток ускладнень. Дослідження показали, що коронки із нержавіючої сталі служать до моменту природної зміни зуба у 95% випадків. Недоліком є низька естетика, але сучасні технології пропонують естетичні коронки із композитним покриттям. Однак їх вартість вища. Стандартні

коронки з нержавіючої сталі – «золотий стандарт» при значних дефектах коронкової частини зуба [1,8].

Висновки

Рання втрата молочних зубів має комплексний негативний вплив на здоров'я дитини. Застосування стандартних коронок із нержавіючої сталі забезпечує відновлення анатомічної форми, функції та попереджає розвиток ускладнень, незважаючи на певні естетичні недоліки.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Flis PS, Vozniuk VP, Petrus VV. Vybir optymalnykh metodiv profilaktyky ta likuvannia tymchasovykh moliariv pry znachnomu ruinuванні koronkovoї chasty ny zubiv za dopomohoiu indyvidualnykh tonkostinnykh shtampovanykh koronok [Selection of optimal methods of prophylaxis and treatment of primary molars with extensive crown destruction using individual thin-walled preformed crowns]. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia – Scientific Bulletin of O.O. Bohomolets National Medical University*. 2010;2(34):179–181 [in Ukrainian].
2. Duggal MS. *Restorative Techniques in Paediatric Dentistry*. 2019. 152 p.
3. Sokolova II, Herman SG, Herman SA. Deiaki pytannia poshyrenosti ta struktury defektiv zubnykh riadiv u naseleння Ukrainy [Some questions on prevalence and structure of dental arch defects in Ukraine]. *Ukrainskyi stomatolohichniy almanakh – Ukrainian Dental Almanac*. 2013;6:12–19 [in Ukrainian].
4. Doroshenko SI, Kulhinskii EA, Ievlieva YV, Saranchuk OV, Prokhnitska VO. Rozpovsiudzhenist zuboshchelepnykh anomalii ta deformatsii, a takozh defektiv zubiv i zubnykh riadiv u ditei shkilnoho viku m. Kyieva [Prevalence of dentofacial anomalies, deformities and defects of teeth and dental arches in school-age children of Kyiv]. *Visnyk stomatolohii – Dental Bulletin*. 2009;2:76–81 [in Ukrainian].
5. Sharaf AS, Farsi NM. A clinical and radiographic evaluation of stainless steel crowns for primary molars. *Journal of Dentistry*. 2004;32(1):27–33.
6. Saloom HF. Early loss of deciduous teeth and occlusion. *Iraqi Orthodontic Journal*. 2005;1(2):36–39.
7. Seale NS. The use of stainless steel crowns. *Pediatr Dent*. 2002;24(5):501–505. PMID:12412965.
8. Yanishen IV, Pereshyvailova IO. Etiolohiia ta patohenez zuboshchelepnykh deformatsii. Diiahnostyka. Klinichni formy, klasyfikatsii. Likuvannia zuboshchelepnykh deformatsii. Profilaktyka zuboshchelepnykh deformatsii: Metodychni vkazivky dlia studentiv stomatolohichnoho fakultetu [Etiology and pathogenesis of dentofacial deformities. Diagnostics. Clinical forms, classifications. Treatment. Prevention: Methodical guidelines for dental students]. Kharkiv: KhNMU; 2018; 28 p.
9. Makieiev VF, Matviichuk OY, Chuchmai IG, Chuchmai OI. Analiz prychnyn rozvytku deformatsii zubnykh riadiv u pidlitkiv ta doroslykh [Analysis of causes of dental arch deformities in adolescents and adults]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Current Problems of Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical and Dental Academy*. 2017;4-2(60):15–22 [in Ukrainian].
10. Baskakova OF. Ranne vyvialnennia i profilaktyka movlenniemykh porushen u ditei [Early detection and prevention of speech disorders in children]. *Tavriiskyi visnyk osvity – Tavria Educational Bulletin*. 2015;2(1):70–77 [in Ukrainian].
11. Karnkivskiy AY, Pynda MY, Karnkivska HB. Prychnyny defektiv zubiv i zubnykh riadiv u ditei riznoho viku [Causes of defects of teeth and dental arches in children of different ages]. *Klinichna stomatolohiia: nauk.-prakt. zhurnal – Clinical Dentistry: Scientific-Practical Journal*. 2011;1–2:84–88 [in Ukrainian].



12. Secchi AG. CCO Manual on Treatment Mechanics. 2nd ed. Islandia, NY: Dentsply/GAC; 2012: 1–152.
13. Doroshenko SI, Zvolinska AM, Saranchuk OV, Makhnytskyi DM, Kulhinskii EA, Ievlieva YV. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii ta deformatsii i defektiv zubnykh riadiv sered ditei doshkilnoho viku [Prevalence of dentofacial anomalies and malformations in preschool children]. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh – Ukrainian Dental Almanac. 2009;2:45–52 [in Ukrainian].
14. Belyaev EV. Osoblyvosti diiagnostyky, likuvannia i reabilitatsii vtorinnykh deformatsii zuboshchelepovoi systemy [Features of diagnostics, treatment and rehabilitation of secondary dentofacial deformities]. Suchasna medytsyna ta biotekhnolohiia – Modern Medicine and Biotechnology. 2015;4-1(53):23–30 [in Ukrainian].

Отримано 16.10.2025 р.



УДК 616.21-022.7-036.8-053.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).28-32](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).28-32)

FEATURES OF AMINO ACID METABOLISM IN CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Horlenko O. M. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2210-5503>),

Boysak I. M. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5279-3412>),

Tomey A. I. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6095-8937>)

SHEI «Uzhhorod National University» Medical Faculty, Department of Pediatrics with Children's Infectious Diseases

Abstract. *Introduction.* Children with ARVI may have different signs during a routine medical examination, including incidental detection of abnormal Liver function tests, Amino acid metabolism disorders, Jaundice or Hepatomegaly due to Hepatobiliary system dysfunction.

The aim was to investigate and analyze the state of Amino acid metabolism in Acute Respiratory Viral infections in children.

Materials and methods. The study group consisted of 60 children diagnosed with Acute Respiratory Viral infections (ARVI) and identified Adenovirus infection who were receiving inpatient treatment at the OKIL KNP «Center for Lung Diseases» of the Zakarpattya Regional Council. The study included non-essential Amino acids (Alanine and Glycine), essential Amino acids (Tryptophan, Methionine, Phenylalanine) and the conditionally essential Amino acid - Tyrosine.

Results. We conducted a study of the Amino acid composition of blood serum in children in accordance with the tasks of the investigation. The study included non-essential Amino acids (Alanine and Glycine), essential (Tryptophan, Methionine, Phenylalanine) and conditionally essential Amino acid – Tyrosine. The levels of all studied Amino acids varied within the reference values but had significant differences compared to the data of the control group, in particular: Alanine (294.65 ± 64.68 versus 430.27 ± 55.81 $\mu\text{mol/l}$ in comparison to the control group data, $p < 0.001$); Glycine (228.62 ± 47.65 versus 315.38 ± 43.28 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Tryptophan (39.74 ± 10.53 versus 57.48 ± 7.11 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Methionine (19.04 ± 3.33 vs. 26.25 ± 4.19 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Phenylalanine (46.47 ± 8.80 vs. 56.40 ± 6.93 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Tyrosine (47.03 ± 5.86 vs. 60.35 ± 5.18 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$).

Conclusions. The conducted studies revealed Amino acid levels within the reference values in children with ARVI, but with significant decreases in values compared to the control group.

Key words: Amino acids, metabolism, ARVI, children.

Особливості обміну амінокислот у дітей із гострими респіраторними вірусними інфекціями

Горленко О.М., Бойсак І.М., Томей А.І.

Резюме. *Вступ.* У дітей при ГРВІ можуть спостерігатися різноманітні ознаки під час планового медогляду, зокрема випадкове виявлення аномальних показників функції печінки, порушення обміну амінокислот, жовтяниця або гепатомегалія внаслідок дисфункції гепатобілярної системи.

Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати стан амінокислотного обміну при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей.

Матеріали та методи. Досліджувана група складала 60 дітей із діагнозом ГРВІ та ідентифікованою аденовірусною інфекцією, які перебували на стаціонарному лікуванні в ОКІЛ КНП «Центр легеневих хвороб» Закарпатської обласної ради. Досліджувалися замінні амінокислоти (аланін і гліцин), незамінні (триптофан, метіонін, фенілаланін) та умовно незамінна амінокислота – тирозин.

Результати досліджень. Нами було проведено дослідження амінокислотного складу сироватки крові у дітей. Досліджувалися замінні амінокислоти (аланін та гліцин), незамінні (триптофан, метіонін, фенілаланін) та умовно незамінна амінокислота – тирозин. Рівні всіх досліджуваних амінокислот коливалися в межах референтних величин і мали достовірні відмінності порівняно з даними контрольної групи, зокрема: аланін ($294,65 \pm 64,68$ проти $430,27 \pm 55,81$ мкмоль/л у контрольній групі, $p_1 < 0,001$); гліцин ($228,62 \pm 47,65$ проти $315,38 \pm 43,28$ мкмоль/л, $p_1 < 0,001$); триптофан ($39,74 \pm 10,53$ проти $57,48 \pm 7,11$ мкмоль/л, $p_1 < 0,001$); метіонін ($19,04 \pm 3,33$ проти $26,25 \pm 4,19$ мкмоль/л, $p_1 < 0,001$); фенілаланін ($46,47 \pm 8,80$ проти $56,40 \pm 6,93$ мкмоль/л, $p_1 < 0,001$); тирозин ($47,03 \pm 5,86$ проти $60,35 \pm 5,18$ мкмоль/л, $p_1 < 0,001$).

Висновки. Проведені дослідження виявили рівні амінокислот у межах референтних величин у дітей із ГРВІ, але з достовірними зниженнями значень порівняно з даними контрольної групи.

Ключові слова: амінокислоти, метаболізм, ГРВІ, діти.



Introduction

Children with acute respiratory viral infections may present different symptoms, including incidental findings of abnormal Liver function tests during routine physical examination, Jaundice, or Hepatomegaly due to Hepatobiliary dysfunction. In a study of 147 children with Acute Acalculous Cholecystitis (gallbladder inflammation in the absence of gallstones), the most common clinical manifestations were elevated CRP (84%), Hepatomegaly (80%), and Anorexia (78%). Acute Acalculous Cholecystitis in children has been associated with a variety of comorbidities, including infectious (70%), systemic (13%), and malignancies (11%) [1]. Metabolic interactions between the patient's antioxidant system and pathogens during infection are a natural mechanism of protection against the pathological consequences of infection. Today, there are many studies devoted to the study of metabolic adaptation during infection, but this process should be considered in conjunction with the characteristics of the pathogen and the resources of the patient's organism. The term «immunometabolism» and the study of its components are extremely promising and promising for the analysis of the organism's protective processes, as well as for the development of strategies for the prevention of pathological influences and the correction of their harmful consequences [2,3].

The aim was to investigate and analyze of the Amino acid metabolism state in Acute Respiratory Viral infections in children.

Materials and methods

The study group consisted of 60 children diagnosed with Acute Respiratory Viral infections

(ARVI) and identified Adenovirus infection who were receiving inpatient treatment at the OKIL KNP «Center for Lung Diseases» of the Zakarpattia Regional Council. The study included non-essential Amino acids (Alanine and Glycine), essential Amino acids (Tryptophan, Methionine, Phenylalanine) and the conditionally essential Amino acid - Tyrosine.

Determination of blood Amino acid levels was carried out by gas chromatography with using an Thermo Fisher Scientific Trace 1600 apparatus.

All procedures performed within the study complied with the ethical standards of the ethics committee and the provisions of the Declaration of Helsinki.

Results

Clinical biochemistry is centered on the principle that all diseases have a biochemical basis and have a disturbances manifestation in the structure of molecules caused by the chemical reactions and processes. But not all biochemical reaction lead to changes in the primary structure of molecules. And not all partial changes in the transformation mechanism will cause disruptions in vital processes. At the same time, any disruptions in the normal functions of the organism are as results of metabolic processes at the molecular level. There are no diseases of molecules, but there are pathological conditions of the body that manifested themselves in function disruptions of individual organs or the entire child organism. We have considered the spectrum of the studied Amino acids (table 1).

Table 1

Investigation of the Amino acid spectrum of the blood serum in children with Acute Respiratory Viral infections

Parameters	Study group (n=60)	Control group (n=26)	Statistical significance of differences (p)
Tryptophan (25–99, mkmol/l)	39,74±10,53	57,48±7,11	$p_1 < 0,001$;
Alanine (188–624, mkmol/l)	294,65±64,68	430,27±55,81	$p_1 < 0,001$;
Glycine (111–426, mkmol/l)	228,62±47,65	315,38±43,28	$p_1 < 0,001$;
Methionine (12–32, mkmol/l)	19,04±3,33	26,25±4,19	$p_1 < 0,001$
Phenylalanine (28–80, mkmol/l)	46,47±8,80	56,40±6,93	$p_1 < 0,001$
Tyrosine (32,2–85, mkmol/l)	47,03±5,86	60,35±5,18	$p_1 < 0,001$

Notes: p_1 – reliability of differences in group 1 between the values of indicators and indicators of the control group.



In general, changes are observed in the disease, caused by both the pathological process itself and the development of metabolic changes in the organism. This may include the follows: an increase or decrease in the content of substance; an increase or decrease in the activity of enzymes; the appearance of metabolites or abnormal forms that do not occur in a healthy person; an inadequate response to the load of certain substances and etc. For various pathological conditions (except for genetically determined ones), biochemical changes are not clearly specific, and therefore, such criteria as “more – less”, “faster – slower”, “presence – absence” of organ-specific indicators, isoenzymes, etc. are taken into account. Indicators are evaluated in comparison with indicators in healthy people, the degree of severity, the time of occurrence of changes in a particular indicator and the duration of the detected disorders are recorded [4].

We conducted a study of the Amino acid contents of blood serum in children with ARVI in accordance with the tasks of the investigation. We studied non-essential Amino acids (Alanine and Glycine), essential (Tryptophan, Methionine, Phenylalanine) and the conditionally essential Amino acid – Tyrosine. The levels of all studied Amino acids varied within the reference values and had significant differences compared to the data of the control group, in particular: Alanine (294.65 ± 64.68 versus 430.27 ± 55.81 $\mu\text{mol/l}$ in comparison to the control group data, $p < 0.001$); Glycine (228.62 ± 47.65 versus 315.38 ± 43.28 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Tryptophan (39.74 ± 10.53 versus 57.48 ± 7.11 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Methionine (19.04 ± 3.33 vs. 26.25 ± 4.19 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Phenylalanine (46.47 ± 8.80 vs. 56.40 ± 6.93 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$); Tyrosine (47.03 ± 5.86 vs. 60.35 ± 5.18 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$). We have analyzed the main characteristics of the Amino acids under study. Phenylalanine is an essential amino acid, and its hydroxylation by phenylalanine hydroxylase (PAH) generates Tyrosine. Tyrosine can be formed from the metabolism of Phenylalanine and is necessary for the synthesis of Melanin and Catecholamines [5].

Tryptophan is an essential Amino acid that is both Ketogenic and Glucogenic because it can be oxidized to Alanine and Acetyl-CoA. The ring structure can also be used to synthesize Niacin, reducing the dietary requirement for this Vitamin [6].

Methionine is an essential Amino acid with a complex metabolism of important clinical

significance. Its metabolism interacts with the Folate cycle, Cobalamin remethylation and S-adenosylmethionine (SAM) synthesis. Enzymatic or cofactor deficiency can lead to increased Homocysteine levels (hyperhomocysteinemia), which causes systemic negative effects. Methionine, which is required for SAM synthesis, comes from food or is synthesized during the remethylation of homocysteine with the participation of vitamin B12 syntheses. The main biological functions of Methionine is next: Methyl group donor (methylation) via S-adenosylmethionine (SAME), which is a key Methyl group donor for numerous biochemical reactions (synthesis of Nucleic acids, metabolites, hormones, membrane components); precursor of important compounds (Choline, Adrenaline, Creatinine, Taurine, Cysteine, as well as components of cell membranes, in particular Phospholipids); antioxidant promotes detoxification of the organism and synthesis of Glutathione; has a lipotropic effect: inhibits excessive fat accumulation in the Liver; helps to normalize the phospholipids and cholesterol level [7,8].

Alanine is the most easily synthesized Amino acid from pyruvate. A simple transamination catalyzed by Alanine transaminase yields Alanine from pyruvate. It participates in the glucose-alanine cycle and facilitating the removal of Ammonia from tissues. Alanine can serve as a substrate for glucose synthesis in the liver [9].

Glycine is the simplest Amino acid among the 20 standard Amino acids. Main functions are: a component of Protein synthesis, especially Collagen; acts as a Neurotransmitter in the CNS (has an inhibitory effect, reduces anxiety, helps regulate sleep); participates in the synthesis of Hemoglobin, Creatine, antioxidant Glutathione and Porphyrin pigment; contributes to cellular respiration indirectly, in particular through the following mechanisms: synthesis of Heme (Hemoglobin, Cytochrome), support of antioxidant protection (Glutathione, where Glycine is one of the three components abreast with Glutamate and Cysteine); synthesis of Creatine (Creatine \rightarrow Phosphocreatine - a reserve source of energy in muscles and brain) [10,11].

Organs and tissues contain a somewhat of free Amino acids. After absorption, they enter through the portal system to the Liver, which is the main organ of Amino acid metabolism in the human organism. Peripheral tissues absorb Amino acids which circulating in the blood by different ways. The organism's free Amino acid pool is replenished due to the breakdown of tissue



proteins and the synthesis of replaceable amino acids in tissues, with the exception of food Amino acids that enter the the body [12]. Part of the free Amino acids is involved in anabolic processes, i.e. used by various tissues for the synthesis of Enzymes, structural Proteins and physiologically active compounds of Protein and Peptide nature. Amino acids which don't participate in anabolic processes are involved in catabolic reactions. A certain part of the Nitrogen-free Carbon skeleton of Amino acids is involved in Gluconeogenesis (synthesis of Glucose from non-Carbohydrate compounds) and Ketogenesis (formation of Ketone bodies). Thus, the total pool of blood Amino acids is formed by flows that ensure the supply of free amino acids and their using in various anabolic and catabolic processes [13].

Amino acids are classified according to their catabolic pathways. There are three main categories: those that form intermediates in the Glycolytic pathway (Glycogenic); those that yield intermediates of Acetyl-CoA or Acetoacetate (Ketogenic); and mixed Amino acids that are both Glucogenic and Ketogenic. Amino acids largely form breakdown products related to intermediates of the Tricarboxylic Acid cycle (Krebs cycle) or Glycolysis, but this is not the complete picture. Some Amino acids, such as Tryptophan, Phenylalanine, and Tyrosine, are precursors of Hormones and Neurotransmitters in subsequent metabolism. Others, such as Cysteine and Methionine, are eliminated with the release of Sulfur. All Amino acids must

get rid of Nitrogen, which occurs through the Urea cycle, Transamination, or a combination of these processes [11,12]. Amino acid metabolism and signaling processes are involved in the control of pathogenic infections and the regulation of inflammation caused by the activation of Innate, adaptive, and regulatory Immune responses. The interaction between Amino acid catabolism and the Immune system is an important mechanism for regulating Immune reactivity and limiting Hyperinflammation associated with Immune responses to infections. Some Amino acids are involved in the Innate inflammatory response through the formation of NO and implement Catabolic pathways that regulate Immune reactivity and influence the course of Inflammation and adaptive Immune responses [13].

Conclusions

The present study found Amino acid levels within reference ranges, but with significant decreases compared to control group data. In contrast, previous studies have shown that Amino acid excess creates conditions that perceived viral entry, while Amino acid lack and GCN2 activation prevent entry. Both mechanisms represent potential therapeutic targets for controlling infection and the associated hyperinflammatory response that contributes to pathogen-induced morbidity and mortality [12,13].

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest.

REFERENCES

1. Lu YA, Chiu CH, Kong MS, Wang HI, Chao HC, Chen CC. Risk factors for poor outcomes of children with acute acalculous cholecystitis. *Pediatr Neonatol.* 2017 Dec;58(6):497-503. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.12.005
2. Lu YA, Chiu CH, Kong MS, Wang HI, Chao HC, Chen CC. Risk factors for poor outcomes of children with acute acalculous cholecystitis. *Pediatr Neonatol.* 2017 Dec;58(6):497-503. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.12.005
3. Voss K, Hong HS, Bader JE, Sugiura A, Lyssiotis CA, Rathmell JC. A guide to interrogating immunometabolism. *Nat Rev Immunol.* 2021 Oct;21(10):637-52. doi: 10.1038/s41577-021-00529-8
4. Tomé D. Amino acid metabolism and signalling pathways: potential targets in the control of infection and immunity. *Eur J Clin Nutr* 75, 1319–1327 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00943-0>
5. Alyssa Paoletti, Glenda Courtney-Martin, Rajavel Elango. Determining amino acid requirements in humans *Front. Nutr.*, 18 July 2024 Sec. Nutrition and Metabolism. Volume 11 - 2024 <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1400719>
6. Hou Y, Wu G. Nutritionally Essential Amino Acids. *Adv Nutr.* 2018 Nov 01;9(6):849-851.
7. Paoletti, A, Pencharz, PB, Ball, RO, Kong, D, Xu, L, Elango, R, et al. The minimum methionine requirement for adults aged ≥ 60 years is the same in males and females. *Nutrients.* (2023) 15:194112. doi: 10.3390/nu15194112
8. Guedes RL, Prosdociami F, Fernandes GR, Moura LK, Ribeiro HA, Ortega JM. Amino acids biosynthesis and nitrogen assimilation pathways: a great genomic deletion during eukaryotes evolution. *BMC Genomics.* 2011 Dec 22;12 Suppl 4(Suppl 4):S2.



9. Courtney-Martin, G, Bross, R, Raffi, M, Clarke, JTR, Ball, RO, and Pencharz, PB. Phenylalanine requirement in children with classical PKU determined by Indicator amino acid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (2002) 283:E1249–56. doi: 10.1152/ajpendo.0319.2001
10. Rasmussen, BF, Ennis, MA, Dyer, RA, Lim, K, and Elango, R. Glycine, a dispensable amino acid, is conditionally indispensable in late stages of human pregnancy. *J Nutr.* (2021) 151:361–9. doi: 10.1093/jn/nxaa263
11. Lopez MJ, Mohiuddin SS. *Biochemistry, Essential Amino Acids.* [Updated 2024 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557845/>
12. Ennis MA and Elango R. A discussion on the “dispensable” amino acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* (2021) 24:395–401. doi: 10.1097/MCO.0000000000000784
13. Humayun MA, Elango R, Moehn S, Ball RO and Pencharz PB. Application of the Indicator amino acid oxidation technique for the determination of metabolic availability of sulfur amino acids from casein versus soy protein isolate in adult men. *J Nutr.* (2007) 137:1874–9. doi: 10.1093/jn/137.8.1874

Отримано 20.10.2025 р.



УДК 616.98:578.834.1-053.2:612.017.1

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).33-38](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).33-38)

ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ РІВНЯ МОЛЕКУЛИ МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ-1 У ДІТЕЙ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Козак К. В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>),

Павлишин Г. А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>)

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль

Резюме. *Вступ.* Молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) є маркером судинного ураження, рівень якої підвищується під час запальних процесів. У дорослих пацієнтів із COVID-19 спостерігається достовірне збільшення ICAM-1, а тяжкий перебіг захворювання асоціюється з його найвищими значеннями. Однак роль ICAM-1 у патогенезі COVID-19 та мультисистемного запального синдрому (MIS-C) у дітей залишається недостатньо вивченою.

Мета дослідження: визначення особливостей рівня ICAM-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C, аналіз віково-статевих відмінностей і встановлення діагностичного порогового значення.

Матеріали та методи. У дослідження включено 200 дітей із коронавірусною хворобою (легкий перебіг – 106, середньої тяжкості – 72, тяжкий – 22) та 40 дітей із MIS-C. Рівень розчинного ICAM-1 визначали методом ELISA із застосуванням тест-системи Elabscience® Human ICAM-1/CD54 (Catalog No: E-EL-H6114).

Результати досліджень. Рівень ICAM-1 у дітей із MIS-C був достовірно вищим порівняно з групою з легким перебігом COVID-19: 3,22 (2,57; 4,33) нг/мл проти 2,45 (1,91; 2,96) нг/мл ($p < 0,05$). Вік пацієнта визначав тяжкість COVID-19, тоді як для MIS-C провідним чинником був рівень ICAM-1: підвищення на 1 нг/мл збільшувало ймовірність розвитку MIS-C майже вдвічі (ВШ=1,97). Рівень ICAM-1 $> 2,99$ нг/мл виявився діагностично значущим для MIS-C (AUC=0,735, $p = 0,006$).

Висновки. Отже, у дітей із MIS-C спостерігається значне підвищення ICAM-1, що відображає активацію ендотелію та інтенсивну запальну відповідь. Встановлене порогове значення ICAM-1 може слугувати додатковим параклінічним маркером для діагностики MIS-C.

Ключові слова: ICAM-1, COVID-19, MIS-C, діти.

Diagnostic aspects of intercellular adhesion molecule-1 levels in children with covid-19 and multisystem inflammatory syndrome

Kozak K.V., Pavlyshyn H.A.

Abstract. Introduction. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a marker of vascular injury, with levels increasing during inflammatory processes. In adult patients with COVID-19, ICAM-1 is significantly elevated, with the highest levels observed in severe disease. However, the role of ICAM-1 in the pathogenesis of COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) remains insufficiently studied.

The aim of this study. was to evaluate ICAM-1 levels in children with COVID-19 and MIS-C, analyze age- and sex-related differences, and determine its diagnostic threshold.

Materials and Methods. The study included 200 children with COVID-19 (mild – 106, moderate – 72, severe – 22) and 40 children with MIS-C. Soluble ICAM-1 levels were measured using ELISA (Elabscience® Human ICAM-1/CD54, Catalog No: E-EL-H6114).

Results. ICAM-1 levels were significantly higher in children with MIS-C compared to those with mild COVID-19: 3.22 (2.57; 4.33) ng/mL versus 2.45 (1.91; 2.96) ng/mL ($p < 0.05$). Age was the main factor influencing COVID-19 severity, while ICAM-1 level was the leading factor for MIS-C: an increase of 1 ng/mL nearly doubled the risk of MIS-C (OR=1.97). ICAM-1 levels > 2.99 ng/mL were diagnostically significant for MIS-C (AUC=0.735, $p = 0.006$).

Conclusions. Children with MIS-C exhibit markedly elevated ICAM-1 levels, reflecting endothelial activation and an intense inflammatory response. The established ICAM-1 threshold may serve as an additional paraclinical marker for MIS-C diagnosis.

Key words: ICAM-1, COVID-19, MIS-C, children.



Вступ

Тяжкий перебіг коронавірусної хвороби у дитячому віці трапляється доволі рідко, як і розвиток мультисистемного запального синдрому, асоційованого з SARS-CoV-2 (MIS-C); переважають легкі форми захворювання [1]. Однак, попри домінування легкого перебігу, дослідження періоду пандемії COVID-19 показали, що близько 26,4 % усіх госпіталізованих педіатричних пацієнтів потребували лікування у відділеннях інтенсивної терапії, 6,2 % – проведення штучної вентиляції легень, а 0,7 % – померли [2,3]. Наявність тяжких випадків і розвиток MIS-C створюють передумови для детального вивчення патогенетичних предикторів їх виникнення, серед яких ендотеліальна дисфункція та пов'язаний із нею ендотеліт перебувають у фокусі клініцистів [4,2].

Одним із маркерів ураження судин є молекула міжклітинної адгезії (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1). ICAM-1 експресується як лейкоцитами, так і ендотеліальними клітинами [5]. ICAM-1 забезпечує міграцію лейкоцитів через ендотелій та їх адгезію за рахунок зв'язування з лігандами на поверхні лейкоцитів – антигеном, асоційованим із функцією лейкоцитів-1 (LFA-1), антигеном макрофагів-1 (MAC-1) та CD43, а також стабілізує міжклітинні контакти [6,5,7]. Власне, під час запалення індукується підвищене утворення ICAM-1 [5,8,9].

Дослідження дорослої популяції демонструють, що рівень ICAM-1 достовірно підвищується при COVID-19 порівняно зі здоровими, неінфікованими особами [10,11]. Водночас тяжким формам захворювання притаманні значно вищі рівні ICAM-1: при тяжкому перебігу його концентрація перевищує показники середньої тяжкості приблизно на 16 % [12]. Проте дослідження свідчать про наявність парадоксальної динаміки рівня ICAM-1 при COVID-19. На ранніх етапах вірусного інфікування експресія молекул адгезії підвищується для рекрутування імунних клітин, однак після масивної інфільтрації поверхневої експресія ICAM-1 знижується. Таке зниження пов'язане з наростаючою ендотеліальною дисфункцією, інтенсивним протеолітичним відщепленням молекул адгезії матриксними металопротеїназами та інгібувальним впливом ендотеліальних мікрочастинок. У результаті рівень розчинного ICAM-1 у плазмі значно підвищується, тоді як мембранозв'язана форма на легеневому ендотелії зменшується,

що відображає глибоке ушкодження та виснаження ендотеліальних клітин при тяжкому перебігу COVID-19 [13,5].

Варто зазначити, що більшість цих патернів описані для дорослої популяції. У дітей COVID-19 має специфічні патофізіологічні особливості, тому вивчення цих механізмів та ідентифікація прогностичних маркерів дозволить сформулювати патогенетично обґрунтований підхід до менеджменту та спостереження дітей, інфікованих SARS-CoV-2. У зв'язку з цим метою нашого дослідження стало визначення особливостей рівня молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1) у дітей з коронавірусною хворобою та MIS-C, аналіз віково-статевих відмінностей і встановлення його діагностичного порогового значення.

Мета дослідження

Визначити особливості рівня ICAM-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C, проаналізувати віково-статеві відмінності і встановити діагностичне порогове значення.

Матеріали та методи

У дослідження включено 200 дітей із коронавірусною хворобою та 40 дітей із мультисистемним запальним синдромом (MIS-C) віком від 1 місяця до 17 років. Всі пацієнти з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 або встановленим діагнозом MIS-C проходили стаціонарне лікування. Збір крові проводили протягом перших 24 годин після госпіталізації пацієнта та до початку терапії.

Включення дитини у дослідження було можливе тільки після отримання письмової інформованої згоди від батьків або законних опікунів. Роботу проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації (редакція 2024 року) [14] та погоджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 року).

Ступінь тяжкості COVID-19 визначали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) [15]: легкий перебіг відзначено у 106 дітей, середньої тяжкості – у 72, а тяжкий перебіг – у 22. Діагноз мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C) встановлювали згідно з критеріями ВОЗ [16].

Рівень розчинного ICAM-1 визначали методом ELISA із застосуванням тест-системи

Elabscience® Human ICAM-1/CD54 (Catalog No: E-EL-H6114).

Для статистичної обробки даних та створення графіків використовували GraphPad Prism 8.4.3 та Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Порівняння кількісних показників проводили за допомогою критеріїв Манна-Уїтні та Краскела-Уолліса, оскільки дані не відповідали нормальному розподілу. Логістичний аналіз застосовували для виявлення прогностично значущих маркерів серед коваріант, а ROC-аналіз – для визначення порогових значень показників.

Рівень статистичної значущості приймали за $p < 0,05$.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

За результатами дослідження рівень ICAM-1 у дітей із MIS-C достовірно перевищував значення, отримані в групі дітей із легким перебігом коронавірусної хвороби ($p < 0,05$) (рис. 1).

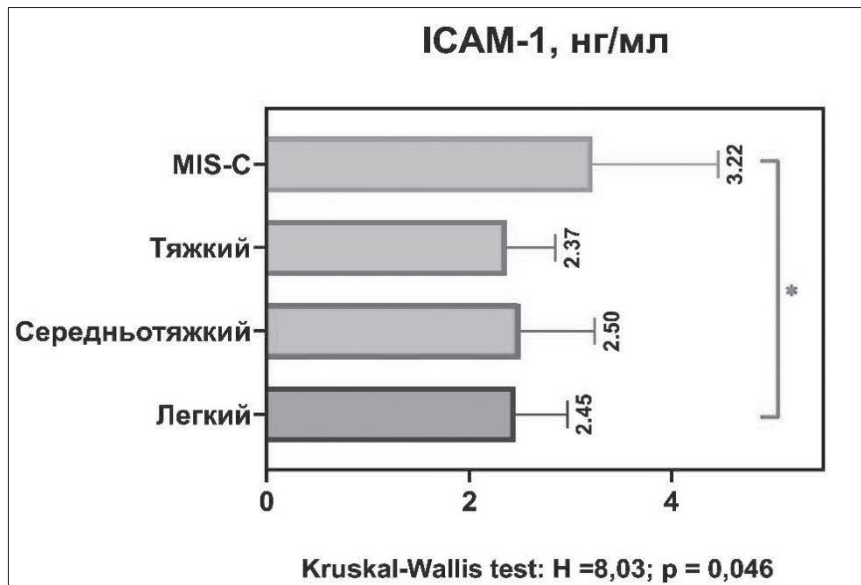


Рис. 1. Рівні ICAM-1 у дітей із коронавірусною хворобою та мультисистемним запальним синдромом.

Зважаючи на гетерогенність вибірки, проведено аналіз рівня ICAM-1 залежно від віково-статевого складу. Рівень ICAM-1 у хлопчиків достовірно не відрізнявся між групами COVID-19 та MIS-C, водночас у дівчат його значення були суттєво вищими у групі MIS-C щодо контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). Дані ж літературних джерел засвідчують достовірно вищі рівні ICAM-1 у хлопчиків порівняно з дівчатами, однак за умови відсутності вірусного інфікування [17,18]. Встановлені вищі рівні ICAM-1 у дівчаток із MIS-C можуть

бути обумовлені дією естрадіолу, особливо в умовах пубертату. Власне естрадіол сприяє збільшенню адгезії мононуклеарних клітин до ендотелію, особливо в умовах стимуляції фактором некрозу пухлин α , що має місце при MIS-C [19].

Вікових відмінностей у рівнях ICAM-1 у жодній із вивчених груп встановлено не було ($p > 0,05$) (табл. 1). Водночас дані літературних джерел із вивчення розчинного ICAM-1 засвідчують вікові патерни його рівня – зниження у віці 4–17 років у здорових дітей [17,18].

Таблиця 1

Віково-статеві особливості рівня ICAM-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C

Група		COVID-19	MIS-C
Стать			
	Хлопці	2,45 (2,04; 3,06)	2,63 (2,39; 4,21)
	Дівчата	2,47 (1,76; 2,88)	3,92 (3,41; 4,32)*
p		0,319	0,257



Продовження табл. 1

Вік			
	<1 року	2,71 (2,26; 3,06)	–
	1–2 роки	2,43 (2,04; 3,42)	3,92 (2,30; 4,21)
	3–5 років	2,71 (2,01; 3,25)	2,63 (2,39; 5,39)
	6–11 років	2,44 (1,90; 2,94)	4,33 (3,00; 4,86)
	12–17 років	2,03 (1,73; 2,70)	3,02 (2,57; 3,41)
Н, р		N=10,58; p=0,052	N=0,71; p=0,871

Примітка: 1) N, p – критерій Краскела-Уолліса та рівень його статистичної достовірності; 2) * – статистично значуща різниця між групами COVID-19 та MIS-C ($p < 0,05$).

Зважаючи на встановлені зміни рівня ICAM-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, проведено логістичний аналіз для визначення ключових детермінант тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C. Виявлено, що при оцінці таких коваріат, як вік, стать та рівень ICAM-1, провідне значення для розвитку тяжкого пе-

ребігу COVID-19 має саме вік пацієнта ($p < 0,05$) (табл. 2). Водночас для MIS-C домінуючу роль відігравав рівень ICAM-1: збільшення його рівня на 1 нг/мл асоціювалося майже з двократним підвищенням ймовірності розвитку MIS-C (ВШ=1,97) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати логістичного аналізу сумарного впливу віку, статі та рівня ICAM-1 на ризик тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C у дітей

Залежна змінна	Предиктор	Коефіцієнт	Стандартна помилка	t	p	ВШ (95% ДІ)
Тяжкий COVID-19 ($\chi^2=10,91$, $p=0,012^*$)	Константа	-7,36	2,59	-2,85	0,006*	0,001 (0,001–0,108)
	Вік	1,16	0,46	2,50	0,014*	3,18 (1,27–7,98)
	Стать	-0,32	0,72	-0,45	0,654	0,72 (0,17–3,02)
	ICAM-1	0,46	0,27	1,68	0,096	1,58 (0,92–2,70)
MIS-C ($\chi^2=7,85$, $p=0,049^*$)	Константа	-4,40	1,63	-2,69	0,009*	0,01 (0,001–0,320)
	Вік	0,25	0,16	0,94	0,350	1,28 (0,76–2,15)
	Стать	-0,10	0,64	-0,15	0,88	0,91 (0,25–3,24)
	ICAM-1	0,68	0,27	2,47	0,016*	1,97 (1,14–3,40)

Примітка: 1) $\chi^2, p - \chi^2$ та рівень його статичної достовірності p ; 2) * – статистично достовірні результати.

Зважаючи на прогностичне значення ICAM-1 для перебігу MIS-C, проведено визначення його порогового рівня з метою діагностики цього захворювання. Встановлено, що

рівень ICAM-1, що перевищує 2,99 нг/мл, є діагностично значущим для виявлення MIS-C (AUC=0,735, $p=0,006$) (табл. 3, рис. 2).

Таблиця 3

ROC-аналіз показників ICAM-1 для визначення ризику мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C)

Параметр	ICAM-1, нг/мл
Площа під кривою (AUC)	0,735
Стандартна помилка	0,066
95 % довірчий інтервал AUC	0,606–0,864
p	0,006*
Порогове значення	2,99
Чутливість (95% ДІ)	57,14 (32,59–78,62)
Специфічність (95% ДІ)	75,68 (64,79–84,02)
Відношення правдоподібності	2.35

Примітка: * – статистично достовірні результати.

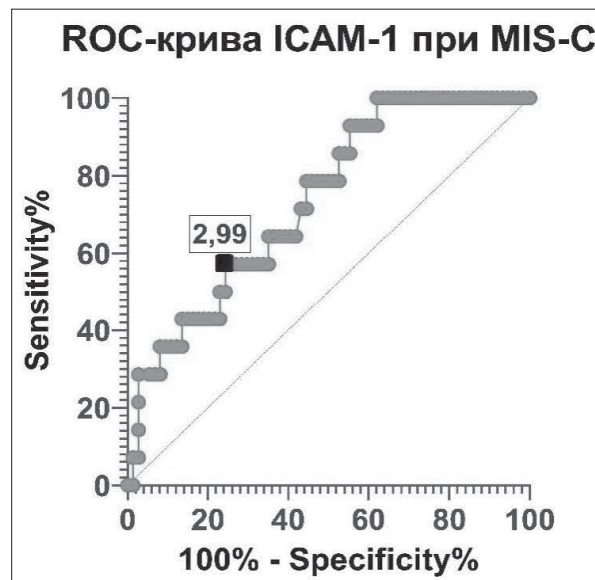


Рис. 2. ROC-крива для ICAM-1 при MIS-C.

Висновки

Дослідженням встановлено зростання рівня ICAM-1 у дітей із мультисистемним запальним синдромом, що відображає активацію ендотелію та інтенсивну запальну відповідь. Визначено діагностично значущі порогові значення ICAM-1, які можуть слугувати додатковим параклінічним маркером для діагностики MIS-C та бути використані як інструмент клінічної оцінки тяжкості стану пацієнта. Виявлені статеві відмінності – вищий рівень ICAM-1 у дівчат при MIS-C – підкреслюють різницю у профілях імунної відповіді між хлопцями та дівчатами.

Загалом отримані результати дозволяють глибше зрозуміти патофізіологічні механізми розвитку MIS-C, а також науково обґрунтовано сформувані стратегію менеджменту цієї когорти пацієнтів. Водночас слід зазначити необхідність подальших досліджень із більшою вибіркою, щоб детальніше вивчити роль ICAM-1 у патогенезі не лише MIS-C, але й тяжкого COVID-19, з урахуванням статевих відмінностей та впливу цитокінового профілю.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Shang Z, Huang L, Qin S. The underlying mechanism behind the different outcomes of COVID-19 in children and adults. *Front Immunol.* 2025;16.
2. Sun Y-K, Wang C, Lin P-Q, Hu L, Ye J, Gao Z-G, et al. Severe pediatric COVID-19: a review from the clinical and immunopathophysiological perspectives. *World J Pediatr.* 2024;20(4):307–24.



3. Delahoy MJ, Ujamaa D, Taylor CA, Cummings C, Anglin O, Holstein R, et al. Comparison of Influenza and Coronavirus Disease 2019–Associated Hospitalizations Among Children Younger Than 18 Years Old in the United States: FluSurv-NET (October–April 2017–2021) and COVID-NET (October 2020–September 2021). *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e450–9.
4. Pak AI, Shevchuk OO, Paliy SM, Sel's'kyy BP, Korda MM. Endotelial'na dysfunktsiya pry COVID-19 (ohlyad literatury). [Endothelial dysfunction in COVID-19 (literature review).] *Ukr Med J*. 2021;143. (Ukrainian)
5. Oley MH, Oley MC, Langi FLFG, Kepel BJ, Pajan J, Kepel REM, et al. Factors related to serum levels of intercellular adhesion molecule-1 in probable COVID-19 patients in surgical treatment: an observational study. *Pan Afr Med J*. 2023;46.
6. Singh V, Kaur R, Kumari P, Pasricha C, Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta*. 2023;548:117487.
7. Gaddi E, Laucella S, Balbaryski J, Cantisano C, Barboni G, Candi M, et al. Prognostic value of soluble intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) in HIV-infected children. *Scand J Immunol*. 2000;52(6):628–33.
8. Haydinger CD, Ashander LM, Tan ACR, Smith JR. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. *Biology (Basel)*. 2023;12(5):743.
9. Xue M, Lin Z, Wen Y, Fan S, Li Y, Qu H-Q, et al. VCL/ICAM-1 pathway is associated with lung inflammatory damage in SARS-CoV-2 Omicron infection. *Nat Commun*. 2025;16(1):3801.
10. Albarzanji ZNM, Wahid NM, Shaker NB, Al-Bayati ZM. Relation of ICAM-1 and VCAM-1 markers in COVID-19 patients in Kirkuk province. *Hum Antibodies*. 2024;32(4):213–20.
11. Abd M, Abd A, Ali HA. Plasma ICAM-1 level is highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Sapporo Med J*. 2022;56(08):1–21.
12. Fabiś M, Gorzelak-Pabiś P, Satała J, Pawłos A, Fabiś J, Broncel M. The relationship between COVID-19 severity, markers of endothelial impairment and Simple Covid Risk Index. *Polish Arch Intern Med*. 2022;132(10):16348.
13. Won T, Wood MK, Hughes DM, Talor M V, Ma Z, Schneider J, et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs. *eBioMedicine*. 2022;75:103812.
14. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 2024;1–7. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
15. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2023;186. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
16. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
17. Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L, Xatzipsalti M. Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis? *Hormones*. 2012;11(2):140–6.
18. Chen Y, Osika W, Dangardt F, Gan L, Strandvik B, Friberg P. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, insulin resistance and saturated fatty acids are associated with endothelial dysfunction in healthy adolescents. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):638–42.
19. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS, Hoffman GS. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. *J Clin Invest*. 1994;93(1):17–25.
20. Ponthieux A, Herbeth B, Droesch S, Haddy N, Lambert D, Visvikis S. Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. *Atherosclerosis*. 2004;172(2):299–308.

Отримано 21.10.2025 р.

UDC 616.32/.33:579.835.12]-053.2-07

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).39-46](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).39-46)

FACTORS AFFECTING THE HELICOBACTER PYLORI BACTERIAL LOAD IN CHILDREN WITH UPPER GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES

Savchenko D. S. (ORCID: 0009-0004-9933-1885),

Lezhenko H. O. (ORCID: 0000-0003-0851-4586)

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia

Abstract. Introduction. Despite geographical differences, the *Helicobacter pylori* (HP) infection occurrence remains high worldwide [1]. As highlighted in a review conducted using systematic methodology, the worldwide rate of HP in adults decreased to 43% by 2020, with no trend toward a decline in the incidence of this infection among children. Currently, the level of HP infection across the world in children is 32.3% [2]. Given the influence of HP on the course of gastroduodenal diseases and the high risk of their chronicity, the issue of diagnosis and treatment of this infection in children remains relevant [3,4].

Purpose: To study the factors affecting the extent of bacterial load of *Helicobacter pylori* (HP) in pediatric patients with gastroduodenal diseases.

Methods. The study included 158 patients aged 4 to 17 years. Subgroup 1 included 65 children with a bacterial load of “1,” while subgroup 2 included 73 children with a bacterial load of “2” or “3.” Endoscopic, laboratory, and histological examinations were performed for diagnosis.

Results. Children in subgroup 2 were found to have a higher frequency of complaints related to upper gastrointestinal motility disorders compared to those in subgroup 1. Complaints of weakness and fatigue were more common in children in subgroup 1. A moderate positive correlation was established between hemoglobin levels and bacterial load. A strong positive relationship was also found between serum iron and bacterial load. Patients in subgroup 2 were characterized by DGR, a more pronounced density of lymphoplasmacytic infiltrate against the background of similar inflammatory activity. Metaplasia and atrophy of the mucosal epithelium were predominant in patients in subgroup 1.

Conclusions. The study found a direct correlation between the frequency of complaints and the level of HP bacterial load. Factors influencing the bacterial load include iron and hemoglobin levels, gastric pH, the presence of DGR, chronic inflammation, metaplasia, and atrophy of the gastric mucosa. It was concluded that microenvironmental conditions play a primary role in the fact and intensity of HP colonization.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal region, children, adolescent, diagnostics, endoscopy, peptic ulcer.

Фактори, що впливають на бактеріальне навантаження *Helicobacter Pylori* у дітей із захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Савченко Д.С., Леженко Г.О.

Резюме. Вступ. Попри географічні відмінності, поширеність *H. pylori* (HP) у світі залишається високою [1]. Згідно з систематичними оглядами, до 2020 року рівень інфікування серед дорослих знизився до 43%, тоді як серед дітей він становить 32,3% і не має тенденції до зниження [2]. З огляду на роль HP у хронізації гастродуоденальних захворювань, удосконалення діагностики та лікування цієї інфекції в педіатрії залишається актуальним [3,4].

Мета дослідження. Дослідити фактори, що впливають на ступінь бактеріального навантаження *H. Pylori* у дітей із захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи. У дослідження включено 158 пацієнтів віком від 4 до 17 років. До підгрупи 1 увійшли 65 дітей із бактеріальним навантаженням «1», до підгрупи 2 увійшли 73 дитини – бактеріальне навантаження оцінено як «2», «3». Для діагностики було проведено ендоскопічне дослідження, лабораторне та гістологічне дослідження.

Результати досліджень. Встановлено, що у дітей 2 підгрупи була більша частота скарг, пов'язаних із порушенням моторики верхніх відділів ШКТ, відносно 1 підгрупи. Скарги на слабкість і швидку втомлюваність частіше турбували дітей 1 підгрупи. Встановлено помірну позитивну кореляцію між рівнем гемоглобіну та бактеріальним навантаженням. Визначено наявність сильного позитивного взаємозв'язку між сироватковим залізом та бактеріальним навантаженням. Пацієнтам 2 підгрупи були



притаманні ДГР, явища більш вираженої щільності лімфоплазмацитарного інфільтрату на тлі однакової активності запального процесу. Метаплазія та атрофія епітелію слизової оболонки домінували у пацієнтів 1 підгрупи.

Висновки. За результатами проведеного дослідження встановлено пряму залежність частоти скарг від рівня бактеріального навантаження *Helicobacter pylori* (HP). Факторами, що впливають на ступінь бактеріального навантаження, є рівень заліза та гемоглобіну, рН середовища шлунка, наявність ДГР, наявність хронічного запалення, метаплазії та атрофії слизової оболонки шлунка. Зроблено висновок про первинність умов мікросередовища у факті та інтенсивності колонізації HP.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, гастродуоденальна зона, діти, підлітки, діагностика, ендоскопія, пептична виразка.

Introduction

Despite geographical differences, the *Helicobacter pylori* (HP) infection occurrence remains high worldwide [1]. As highlighted in a review conducted using systematic methodology, the worldwide rate of HP in adults decreased to 43% by 2020, with no trend toward a decline in the incidence of this infection among children. Currently, the level of HP infection across the world in children is 32.3% [2]. Given the influence of HP on the course of gastroduodenal diseases and the high risk of their chronicity, the issue of diagnosis and treatment of this infection in children remains relevant [3,4].

Detecting HP using various diagnostic methods is not sufficient to analyze the bacteria's pathogenic effect on the host. Determining the bacterial load—the number of bacteria in each area of the mucosa—is also important [5], since it allows us to determine the links with clinical manifestations and morphological changes, as well as to investigate factors that potentially contribute to an increase in bacterial colonization with HP.

It is important to clarify the mechanisms that lead to an increase in the bacterial load of HP, since the intensity of HP colonies development is not random, but depends on the general condition of the human body and the stomach microenvironment, including the level of iron and hemoglobin, gastric pH, and impaired gastrointestinal motility [6,7,8].

Recently, studies have emerged that highlight the association of HP colonization intensity with the degree of morphological changes in the gastrointestinal mucosa, including chronic inflammation, activity, atrophy, and metaplasia [9]. At the same time, most authors limit themselves to a predominantly isolated study of laboratory, instrumental and histological parameters, ignoring clinical data and not conducting a systematic comparison of the results of the listed research methods.

Purpose

To study the factors affecting the extent of bacterial load of HP in pediatric patients with gastroduodenal diseases.

Study design and methods

We analyzed the outputs of examinations of 158 patients aged 4 to 17 years, 11 months, and 29 days (including 72 boys and 86 girls), with an average age of 14.6 ± 2.6 years. All children underwent a clinical examination, fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS), and histological examination of gastric and duodenal mucosal biopsies between 2019 and 2025.

Diagnostics and verification of the clinical diagnosis were carried out in accordance with the Standards of Medical Care “Peptic Ulcer of the Stomach and Duodenum in Adults and Children” (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1514 dated August 25, 2023) [10].

Fibroesophagogastroduodenoscopy was performed using an MTW-Endoskopie W.Haag KG endoscope, with biopsy material obtained along both the lesser and greater curvatures of the antrum, body, and angle of the stomach. Measurements of pH were performed using an AGM-03 stationary acidogastrometer. Based on these data, the state of gastric secretion was determined: pH 5.0-2.1 (hypoacidity), pH 1.2-2.0 (normoacidity), and pH <1.2 (hyperacidity).

Diagnosis of HP infection was carried out using a rapid urease test - a commercial kit *Ure Hp-test* (Erba Lachema, Czech Republic) [11] and histological examination carried out on prepared preparations with a PAS reaction, stained with hematoxylin and eosin, Romanowsky stain [12].

The bacterial load of *Helicobacter pylori* was determined using the histological research method according to *the Updated Sydney System*, 1994, taking into account the degree of colonization density. Histological assessment of the chronic inflammatory process in the gastric mucosa was carried out in accordance with *the Updated Syd-*



ney System, 1994, by semi-quantitative analysis of the density of lymphoplasmacytic infiltrate, activity, atrophy, metaplasia [13].

The main group included 138 children with upper gastrointestinal tract *HP*- associated diseases. Children did not receive eradication therapy, treatment for gastritis, or iron supplements for at least 4 weeks prior to the endoscopic examination. Based on the data obtained from assessing the level of *HP* bacterial burden, the children were divided into 2 subgroups: subgroup 1 included 65 children (mean age 14.6 ± 2.5 years) with a bacterial load of «1», subgroup 2 included 73 children (mean age 14.5 ± 2.5 years) with a bacterial load of «2» and «3». The control group included 20 conditionally healthy children, representative in age and gender, who, according to the results of histological examination, did not have any pathological changes. Statistical data processing was performed on a personal computer using licensed software, including Statistica for Windows 13.0, serial number JPZ8041382130ARCN10-J, with the arithmetic mean (M), standard deviation (σ), and standard errors (m) determined for parameters whose distribution met the criteria. The Pearson χ^2 test was used to determine the rela-

tionship between categorical variables. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

The survey protocol was obtained approval from the Bioethics Commission of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The protocol is based on the ethical principles outlined in the Belmont Report of April 18, 1979. The structure of the protocol meets the basic bioethical standards defined in the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), as well as the requirements of the World Health Organization, the International Council of Medical Scientific Societies, the International Code of Medical Ethics (1983) and the laws of Ukraine.

All procedures performed within the study complied with the ethical standards of the ethics committee and the provisions of the Declaration of Helsinki.

Results

During the first stage of the study, an analysis of complaints from patients in the main group was conducted. The data are presented in Table 1.

Table 1

Frequency of complaints in children with diseases of the upper gastrointestinal tract depending on the bacterial load of *Helicobacter pylori*

Complaints	Total n=138		Subgroup 1 n=65		Subgroup 2 n=73	
	n	%	n	%	n	%
Epigastric pain	86	62,3	38	58,5	48	65,8
Preprandial epigastric pain	10	7,2	5	7,7	5	6,8
Postprandial epigastric pain	47	34,1	26	40	21	28,8
Epigastric pain independent of meals	29	21	7	10,8	22	30,1*
Abdominal pain at night	19	13,8	7	10,8	12	16,4
Nausea	22	15,9	5	7,7	17	23,3*
Vomiting	14	10,1	1	1,5	13	17,8*
Bitter taste in the mouth	8	5,8	4	6,2	4	5,5
Heartburn	17	12,3	2	3,1	15	20,5*
A feeling of fullness in the stomach	12	8,7	3	4,6	9	12,3
Constipation	22	15,9	6	9,2	16	21,9*
Fatigue and weakness	25	18,1	17	26,2	8	11*
Dizziness	5	3,6	3	4,6	2	2,7

Note.

* – $p < 0,05$ – compared with the values of subgroup 1.



As shown in Table 1, children in subgroup 2 were 3 times more likely to complain of abdominal pain independent of meals, and nausea, and 7.5 times more likely to complain of heartburn. Constipation also significantly increased (2.6 times) and vomiting (10 times) in subgroup 2 ($p < 0.05$). However, weakness and fatigue were 2 times more common in children in subgroup 1 ($p < 0.05$).

It was found that the average duration of complaints in children of subgroup 1 was 378.8 ± 50.2 days versus 875.5 ± 80.7 days in children of subgroup 2, which exceeded the determinants of subgroup 1 by 2.3 times ($p < 0.05$). A weak positive correlation was determined between the total duration of the disease and the bacterial load of *HP* ($r = +0.2$, $p < 0.05$). The duration of the last exacerbation in children of subgroup 1 averaged 32.9 ± 5.1 days, while in children of subgroup 2 it was 26.9 ± 3.2 days, that is, no association was identified among the bacterial load and the duration of exacerbation ($r = +0.04$, $p > 0.05$). We did not observe significant gender differences between the two groups. Among the children in subgroup 1, there were 39 (60%) girls and 26 (40%) boys; in group 2, there were 37 (50.7%) girls and 36 (49.3%) boys. No differences in the level of *HP* bacterial load were noted in association with gender ($p > 0.05$).

We determined the average red blood cell count in both groups. According to the data obtained, the average red blood cell count in Group

1 was within the range $4,33 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/L$ and was statistically lower than in children in the reference group ($4,73 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/L$ ($p < 0,05$)). At that time, the studied indicator in children of the 2nd group was $4,5 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/L$ and did not differ in contrast to the reference group ($p > 0,05$). The average hemoglobin level was within the age-appropriate range; however, there were differences in this indicator between the subgroups. Among children in subgroup 1, anemia was diagnosed in 24 cases (36.9%), while in subgroup 2, anemia was detected in 17 cases (23.3%). No anemia was detected in the control group. We observed the lowest hemoglobin levels in children of subgroup 1, differing from control levels by 21% ($119,73 \pm 4,96$ g/L, $p < 0,05$), while in patients of subgroup 2 they were 12% lower ($130 \pm 3,7$ g/L, $p < 0,05$). A moderate positive association was found between hemoglobin levels and bacterial load ($r = +0,4$, $p < 0,05$). Against this background, the serum iron level in children of subgroup 2 and the control did not differ and amounted to $14,8 \pm 2,1$ $\mu\text{mol/l}$ and $18,1 \pm 1,2$, respectively, while in children of subgroup 1 it was 2.9 times lower compared to the control and was estimated to $6,3 \pm 1,3$ μmol ($p < 0,05$). A strong positive relationship was found between serum iron and bacterial load ($r = +0,7$, $p < 0,05$).

Subsequently we investigated the frequency of upper gastrointestinal motility disorders occur in children with established *HP* infection, taking into account the level of bacterial load (Table 2).

Table 2

Frequency of motility disorders in children with upper gastrointestinal tract diseases, taking into account the level of bacterial load

Upper gastrointestinal motility disorders	Study group n=138		Subgroup 1 n=65		Subgroup 2 n=73		Control group n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gastroesophageal reflux	36	26,1	15	23,1	21	28,8	4	20
Duodenogastric reflux	50	36,2	13	20,0	37	50,7*	6	30

Note.

* - $p < 0,05$ - compared with the values of subgroup 1.

As can be seen from the data presented in Table 2, duodenogastric reflux (*DGR*) was more common in patients of group 2, that is, in the group of children with a high level of bacterial load ($p < 0.05$). Among children in the control group, gastroesophageal reflux (*GER*) occurred in 4 patients (20%), *DGR* was established in 6 children (30%). The occurrence of motility disorders

in children in the control group is due to the existence of functional gastrointestinal disorders. In the main group, the presence of *DGR* showed a significant association with the level of bacterial load ($r = +0.4$, $p < 0.05$). We did not find a relationship between the incidence of epithelial barrier disorders (erosions and ulcers) and the level of *HP* bacterial load (Table 3).

Table 3

Frequency of mucosal defects in children with upper gastrointestinal tract diseases, depending on the bacterial load of *Helicobacter pylori*

Mucosal defects	Study group n=138		Subgroup 1 n=65		Subgroup 2 n=73	
	n	%	n	%	n	%
Gastric or duodenal ulcer	12	8,7	3	4,6	9	12,3
Gastric or duodenal erosion	34	24,6	15	23,1	19	26

Normoacidity was present in 70% of children, hypoacidity was present in 25%, and hyperacidity was diagnosed in only 5%. All cases of hypoacidity were detected only in children in subgroup 2. This finding was confirmed by comparing the bacterial load and gastric pH. ($r = -0,43$, $p < 0,05$).

The occurrence of inflammatory alterations of the gastric lining and duodenum and the association with *HP* was established using the histological diagnostic method in 138 children (62 boys and 76 girls), of which chronic mild gastritis occurred in 13 (9.4%) cases, chronic moderate gastritis in 71 (51.5%), severe chronic

gastritis in 54 (39.1%). Mild bacterial load of *HP* was determined in 65 (47.1%) patients, moderate in 61 (44.2%) and severe in 12 (8.7%) patients.

As can be seen from Table 4, in children of subgroup 2 we reliably more often observed phenomena of a more pronounced density of lymphoplasmacytic infiltrate, characterizing chronic inflammation ($p < 0,05$) against the background of the same activity of the inflammatory process.

A seemingly paradoxical observation was made: metaplasia and atrophy of the epithelium of the mucous membrane dominated in patients of group 1, and with low bacterial load ($p < 0,05$).

Table 4

Morphological changes in the mucosa of the upper gastrointestinal tract, considering the levels of *Helicobacter pylori* bacterial load ($M \pm m$)

Parameter (scores)	Subgroup 1 n=65	Subgroup 2 n=73
Density of lymphoplasmacytic infiltrate	3,09 ± 0,09	3,4 ± 0,08*
Activity of the inflammatory process	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,1
Epithelial metaplasia	1,8 ± 0,2	1,09 ± 0,05*
Epithelial atrophy	1,73 ± 0,1	1,23 ± 0,09*

Note.

* - $p < 0,05$ - compared with the values of subgroup 1.

Additionally, moderate inverse relationships were found between the level of *HP* bacterial load and the presence of intestinal metaplasia ($r = -0,42$, $p < 0,05$) and between the level of *HP* bacterial load and the level of atrophy ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

Discussion

The results of the comparisons indicated certain characteristics of the course of upper gastrointestinal diseases depending on the intensity of *HP* colonization. Bacterial load is a dynamic process, and the intensity of *HP* burden changes over time. This process is nonlinear, meaning that bacterial density does not always increase with the time span of the disease [14]. In some cases,

a decrease in the bacterial load may occur with increasing disease duration. The lack of any association with the duration of the last exacerbation, on the contrary, indicated that the level of *HP* load was not determined according to the length of the inflammatory process; the bacteria did not exhibit increased proliferation during the exacerbation phase and likely was not the key initiator of active inflammation.

There are indications in modern literature that the intensity of *HP* colonization may be associated with increased irritability of the gastric mucosa [7, 8, 9], which was confirmed in our work, primarily due to the increase in complaints of abdominal pain that was not dependent on food intake ($p < 0,05$).



To date, differences in gastric pH and changes in upper gastrointestinal motility when accompanied by *HP* have been described, which could also influence the presence and frequency of these complaints. Constipation could be a factor indirectly contributing to *HP* adherence and growth, especially when combined with other gastrointestinal motility disorders [9,15]. Chronic constipation was accompanied by a disruption in the movement of contents from the stomach to the intestine, which could lead to stagnation of gastric contents and local changes in pH and, therefore, act as a factor that promotes maintenance of bacteria.

The described complaints were possibly associated with emergence of gastroesophageal and duodenogastric reflux. Given the absence of notable variations in the frequency of motor disorders among the children in the study and control groups, *HP* can be considered not as a cause of motility disorders, but as a microorganism that colonizes the mucosa to a greater extent under conditions of hypoacidity and congestion. Further support for this opinion is the high incidence of *DGR* in children in subgroup 2, which may also indicate that the presence of *DGR* serves as a prerequisite for *HP* growth [8,16].

Additionally, a moderate inverse correlation was established between the bacterial load and the acidity of the gastric contents ($r=-0.43$, $p<0.05$), which is explained by the process of chronic inflammation, impaired regulation of hormones such as gastrin, somatostatin, and damage to parietal cells [16].

The increased frequency of complaints of weakness and fatigue in pediatric patients with gastrointestinal diseases can be explained, to some extent, by the onset of anemia due to chronic inflammation. According to literature, *HP* is linked to the appearance of anemia in children, and elevated iron levels in the stomach milieu create metabolically favorable conditions for its colonization and resistance to the host's immune response [17]. Iron is essential for the survival and growth of *HP* colonies, given that this pathogen is a microaerophilic gram-negative bacterium. We found a direct linear association in relation to hemoglobin levels and bacterial load ($r=+0.4$, $p<0.05$) and a positive correlation between serum iron and bacterial load ($r=+0.7$, $p<0.05$).

It was found that in pediatric patients with a higher bacterial load, chronic inflammation was, on average, more pronounced, which could reflect a dual effect: the involvement of *HP* in maintain-

ing chronic inflammation and its increased colonization in response to the extent of the chronic inflammatory process [14]. At the same time, inflammatory activity is characterized by a rise in the quantity of neutrophils capable of synthesizing and releasing antimicrobial peptides that act specifically against the infectious pathogen, which in turn reduces the load of *HP* [18], so we also noted a tendency to decrease the activity of the inflammatory process with greater colonization of the bacteria ($p>0,05$).

It was established that atrophy and metaplasia were accompanied by a lower colonization of *HP*. When determining the relationship between the bacterial load of *HP* and the occurrence of intestinal metaplasia, a moderate negative relationship was established ($r=-0.42$, $p<0.05$). As a result of metaplasia, gastric epithelium is replaced by intestinal epithelium, which is cut off behind the receptor apparatus, which in turn reduces the capability of *HP* to adhere [9]. Altered mucus secretion in areas of metaplasia affects the ability of bacteria to persist [14]. It is possible to assume that intestinal metaplasia is not simply a consequence of chronic inflammation, but also a barrier to *HP* settlement, which explains the decrease in bacterial load with an increase in the degree of metaplasia.

Assessing the level of atrophic changes in children, it was found that in patients of subgroup 2 the degree of its severity was significantly lower. There was a moderate inverse association among the extent of atrophy severity and the bacterial load of *HP* ($r=-0,33$ ($p<0,05$)), since mucosal atrophy is characterized by a decrease in the number or complete loss of glandular structures, a decrease in the amount of mucin, and the density of epithelial cells, i.e. factors that maintain chronic inflammation and create conditions for better colonization by *HP* [9].

The Maastricht VI/Florence Consensus Report (2022) stated that although *HP* infection is considered to be the initial factor in morphological changes and contributes to the development of mucosal atrophy leading to gastric cancer, the development of severe clinical manifestations is observed only in a small proportion of infected individuals. This implied the significant influence of individual host characteristics and environmental factors in determining the progression of the disease [20].

According to the findings of the comparisons, we observed a seemingly paradoxical observation: more pronounced deficiencies and lesions



of the stomach lining were accompanied by less intensive colonization of *HP*. Conversely, with an increase in microbial density, the indicators did not become worse, and therefore it is more likely that the degree of contamination depended on the same factors that contributed to the formation of pathological changes. The data obtained require further study and clarification.

Conclusion

1. The frequency of complaints associated with upper gastrointestinal motility disorders directly depends on the level of bacterial load. Fac-

tors that potentially affect the density of *HP* presence include iron and hemoglobin levels, gastric pH, the manifestation of duodenogastric reflux, chronic inflammation, metaplasia and atrophy of the gastric mucosa.

2. Based on the data obtained from the comparisons, it is possible to speak about the primacy of microenvironmental conditions in the intensity of *HP* colonization, where it is realized as an opportunistic colonizer, and not the main factor in the initiation of pathological changes.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest.

REFERENCES

1. Nguyen J, Kotilea K, Bontems P, Miendje Deyi VY. *Helicobacter pylori* Infections in Children. *Antibiotics* (Basel). 2023 Sep 12;12(9):1440. doi: 10.3390/antibiotics12091440. PMID: 37760736; PMCID: PMC10525885.
2. Yuan C, Adeloye D, Luk TT, Huang L, He Y, Xu Y, Ye X, Yi Q, Song P, Rudan I; Global Health Epidemiology Research Group. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Mar;6(3):185-194. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00400-4. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35085494.
3. Lupu A, Miron IC, Cernomaz AT, Gavrilovici C, Lupu VV, Starcea IM, Cianga AL, Stana B, Tarca E, Fotea S. Epidemiological Characteristics of *Helicobacter pylori* Infection in Children in Northeast Romania. *Diagnostics* 2023, 13, 408. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030408>
4. Ali A, AlHussaini KI. *Helicobacter pylori*: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. *Microorganisms* 2024, 12, 222. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010222>
5. Gastli N, Allain M, Lamarque D, Abitbol V, Billoët A, Collobert G, Coriat R, Terris B, Kalach N, Raymond J. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in a Routine Testing Workflow: Effect of Bacterial Load and Virulence Factors. *J Clin Med*. 2021 Jun 23;10(13):2755. doi: 10.3390/jcm10132755. PMID: 34201588; PMCID: PMC8268826.
6. Haile K, Timerga A. Evaluation of Hematological Parameters of *Helicobacter pylori*-Infected Adult Patients at Southern Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *J Blood Med*. 2021 Feb 22;12:77-84. doi: 10.2147/JBM.S294958. PMID: 33654446; PMCID: PMC7910148.
7. Peng J, Xie J, Liu D, Yang K, Wu S, Liu D, Huang D, Xie Y. Impact of *Helicobacter pylori* colonization density and depth on gastritis severity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2024 Jan 12;23(1):4. doi: 10.1186/s12941-024-00666-7. PMID: 38217000; PMCID: PMC10785438.
8. Houston KV, Patel A, Saadeh M, Vargas A, D'Souza SM, Yoo BS, et al. Gastroesophageal Reflux Disease: A Potentially Infectious Disease? *J Transl Gastroenterol*. 2023;1(1):30-39. doi: 10.14218/JTG.2023.00011.
9. Peng J, Xie J, Liu D *et al*. Impact of *Helicobacter pylori* colonization density and depth on gastritis severity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 23, 4 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12941-024-00666-7>
10. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta spetsializovanoi medychnoyi dopomohy Ukrainy «Peptychna vyrazka shlunka ta dvanadtsyatypaloyi kyshky u doroslykh i ditey» [Peptic ulcer of the stomach and duodenum in adults and children"], zatverdzhenny Nakazom MOZ vid 25 serpnia 2023 roku №1514. <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/2023/08> (Ukrainian)
11. Hibaoui L, Massik A, Lebbar Z, Yahyaoui G, Mahmoud M, Bounouch L, Hamass N, Chbani L, Bennani B, Berrahou MA, Idriss ML, Hida M. The high sensitivity and specificity of rapid urease test in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Moroccan children. *Iran J Microbiol*. 2022 Oct;14(5):669-676. doi: 10.18502/ijm.v14i5.10960. PMID: 36531822; PMCID: PMC9723439.
12. Yadav R, Sagar M. Comparison of Different Histological Staining Methods for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Biopsy. *Cureus*. 2022 Jul 26;14(7):e27316. doi: 10.7759/cureus.27316. PMID: 36043000; PMCID: PMC9411074.



13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161-81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001. PMID: 8827022.
14. Sun Q, Yuan C, Zhou S, Lu J, Zeng M, Cai X, Song H. *Helicobacter pylori* infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Oct 19;13:1257817. doi: 10.3389/fcimb.2023.1257817. PMID: 37928189; PMCID: PMC10621068.
15. Li Y, He C, Lu N. Impacts of *Helicobacter pylori* infection and eradication on gastrointestinal microbiota: An up-to-date critical review and future perspectives. *Chin Med J (Engl).* 2024 Dec 5;137(23):2833-2842. doi: 10.1097/CM9.0000000000003348. Epub 2024 Nov 6. PMID: 39501846; PMCID: PMC11649276.
16. Research Article | Volume 14 Issue 6 (Nov - Dec, 2024) | Pages 835 – 839 Study on the Association of *Helicobacter pylori* Infection with Gastric Acid Secretion and pH Levels in Dyspeptic Patients- Ketha. Venkateswarlu Srinivas. Karri Chithaloori Rajeshwari Bindu Madhavi K
17. Walle M, Tesfaye A, Agidew MM *et al.* The association of *Helicobacter pylori* infection with the risk of anemia in children: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 25, 23 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10427-8>
18. Johnstone KF, Herzberg MC. Antimicrobial peptides: Defending the mucosal epithelial barrier. *Front Oral Health.* 2022 Aug 1;3:958480. doi: 10.3389/froh.2022.958480. PMID: 35979535; PMCID: PMC9376388.
19. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.

Отримано 24.10.2025 р.

УДК 616.36-003.821:616.333-008.6:616-008.8:577.175.859]-08-035
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).47-53](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).47-53)

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ ІЗ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ

Сірчак Є. С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>),

Безушко Б. В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0953-8478A-E>)

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

Резюме. Вступ. Дослідження гормональних змін у пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЗХП), особливо при її поєднанні із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) може розкрити нові патогенетичні аспекти поєданого перебігу даних захворювань.

Мета дослідження. Дослідити особливості гормональних порушень у хворих із МАЗХП та ГЕРХ і їх динаміку на фоні комплексного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 62 хворих із МАЗХП та ГЕРХ. Пацієнтів розподілено на дві групи. Хворі 1 групи (n=30) отримували базисну терапію (БТ), 2 групи (n=32) додатково до БТ отримували препарат вітаміну В5 і вітаміну U. Хворим до та після лікування проведено визначення рівнів гормонів (соматомедіну-С (ІФР-1), тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові та мелатоніну і кортизолу у слині).

Результати досліджень. Встановлено зменшення рівня мелатоніну у слині, а також рівня ТТГ та ІФР-1 – у сироватці крові до лікування у обстежених пацієнтів. Рівень кортизолу у хворих до лікування перевищував такі показники у контрольній групі. Проведена БТ сприяла збільшенню рівня мелатоніну у слині, що супроводжувалось достовірним зменшенням показника кортизолу у слині. На фоні проведеного лікування також виявлено збільшення рівня ІФР-1 у сироватці крові та тенденцію до збільшення ТТГ в обох групах пацієнтів. Проте більш виражену позитивну динаміку в рівнях досліджуваних нами гормонів встановлено у 2 групі пацієнтів, які додатково отримували вітамін В5 та вітамін U.

Висновки. У хворих із МАЗХП і ГЕРХ встановлено зменшення рівня мелатоніну у слині, а також рівня ТТГ та ІФР-1 – у сироватці та тлі збільшення показника кортизолу у слині. Ефективним засобом для нормалізації гормонального стану, а також зменшення вираженості ендоскопічних ознак ГЕРХ є комплексна терапія, що включає мелатонін, вітамін В6, магнію бісгліцинат у поєднанні із вітаміном В5 та вітаміном U.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки/метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, інсулінорезистентність, гормони (тиреотропний гормон, соматомедін-С (IGF-1), кортизол, мелатонін), лікування (препарат мелатоніну, вітаміну В5 та В6, магнію бісгліцинат, вітаміну U).

Neurohormonal changes in patients with gastroesophageal reflux disease in metabolic-associated fatty liver disease, possibilities for correction

Sirchak Ye.S., Bezushko B.V.

Abstract. *Introduction.* The study of hormonal changes in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), especially when combined with gastroesophageal reflux disease (GERD), may reveal new pathogenetic aspects of the combined course of these diseases.

The aim of the study. To investigate the characteristics of hormonal disorders in patients with MAFLD and GERD and their dynamics against the background of complex treatment.

Materials and methods. Sixty-two patients with MAFLD and GERD were examined. The patients were divided into two groups: group 1 (n=30) received basic therapy (BT); group 2 (n=32) received vitamin B5 and vitamin U in addition to BT. Before and after treatment, the patients' hormone levels (somatomedin-C (IGF-1), thyroid-stimulating hormone (TSH) in blood serum, and melatonin and cortisol in saliva) were measured.

Results of the study. A decrease in melatonin levels in saliva, as well as TSH and IGF-1 levels in blood serum, was observed in the examined patients prior to treatment. Cortisol levels in patients prior to treatment exceeded those in the control group. The conducted BT contributed to an increase in melatonin levels in saliva, accompa-



nied by a significant decrease in cortisol levels in saliva. Against the background of the treatment, an increase in IGF-1 levels in blood serum and a tendency to increase TSH in both groups of patients were also found. However, a more pronounced positive trend in the levels of the hormones we studied was found in group 2 patients, who additionally received vitamin B5 and vitamin U.

Conclusions. Patients with MAFLD and GERD have been found to have decreased levels of melatonin in saliva, as well as decreased levels of TSH and IGF-1 in serum, accompanied by increased levels of cortisol in saliva. An effective means of normalizing hormonal status and reducing the severity of endoscopic signs of GERD is complex therapy, which includes melatonin, vitamin B6, magnesium bisglycinate in combination with vitamin B5 and vitamin U.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease/metabolic-associated fatty liver disease; gastroesophageal reflux disease; obesity; insulin resistance; hormones (thyroid-stimulating hormone, somatomedin-C (IGF-1), cortisol, melatonin); treatment (melatonin, vitamins B5 and B6, magnesium bisglycinate, vitamin U).

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є поширеним захворюванням у всьому світі, і його поширеність продовжує зростати, особливо в Америці та Азії, де частота захворювання становить близько 23% у Північній Америці та 11,7% в Азії [1]. ГЕРХ вважається однією з найпоширеніших хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на сьогоднішній день, що характеризується зворотним закидом кислоти в стравохід. Клінічно ГЕРХ може проявлятися печією і відрижкою і цим самим призводити до погіршення якості життя пацієнтів [2].

Багато когортних та обсерваційних досліджень показали, що люди, які страждають на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), мають вищу схильність до ГЕРХ, при цьому ризик рефлюксного езофагіту збільшується на 16% серед людей із НАЖХП порівняно з тими, хто не страждає на НАЖХП [3,4,5].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) / метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) – це стан, що характеризується накопиченням жиру в печінці, яке не пов'язане з надмірним вживанням алкоголю та будь-якими конкретними етіологічними захворюваннями печінки. МАЖХП – основна причина хронічних захворювань печінки, яка становить величезне навантаження на національну систему охорони здоров'я та економіку. НАЖХП / МАЖХП часто розглядається як попередник або, за даними деяких авторів, як компонент метаболічного синдрому. Найчастішими факторами ризику НАЖХП є ожиріння, гіпертонія, цукровий діабет 2 типу (ЦД2), харчові звички, знижена фізична активність та соціально-економічні фактори [6,7,8,9].

Печінка, динамічний ендокринний орган, взаємодіє з позапечінковими органами, щоб опосередковувати численні метаболічні, ендокринні та гормональні сигнальні шляхи. За оцінками, до 2030 року НАЖХП може вразити майже третину загальної популяції. Для пояснення патогенезу захворювання запропоновано теорію «багатофакторного впливу», засновану на синергічній ролі генетичних та епігенетичних факторів, включаючи інсулінорезистентність (ІР), запалення, окислювальний стрес та дисбіоз кишечника. Характеризуючи НАЖХП як «барометр метаболічного здоров'я», підкреслюється важливість метаболічних розладів та пов'язаної з ними ендокринної дисфункції під час прогресування захворювання. НАЖХП досліджувалася в різних ендокринних осях, і ендокринопатії є потужними факторами, що сприяють виникненню, прогресуванню та тяжкості НАЖХП. Останнім часом накопичені клінічні та експериментальні дослідження вказують на зв'язок НАЖХП із синдромом полікістозних яєчників, гіпопітуїтаризмом, дефіцитом гормону росту, гіпогонадізмом та іншими ендокринними розладами. Незважаючи на проведені широкі дослідження, точний взаємозв'язок між НАЖХП та цими станами до кінця не з'ясований [10,11,12,13].

Отже, дослідження гормональних змін у пацієнтів із НАЖХП/МАЖХП, особливо при її поєднанні із ГЕРХ, може розкрити нові патогенетичні аспекти поєданого перебігу даних захворювань.

Отже, дослідження гормональних змін у пацієнтів із НАЖХП/МАЖХП, особливо при її поєднанні із ГЕРХ, може розкрити нові патогенетичні аспекти поєданого перебігу даних захворювань.

Мета дослідження

Дослідити особливості гормональних порушень у хворих із МАЖХП і ГЕРХ та їх динаміку на фоні комплексного лікування.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх



терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

На клінічних базах кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» за період з 2019 р. по 2025 р. проведено комплексне обстеження 62 хворих із МАЖХП у поєднанні з ГЕРХ.

Усі діагностичні обстеження та терапевтичні маніпуляції здійснювалися на підставі добровільної письмової згоди хворих із забезпеченням необхідних заходів щодо збереження конфіденційності одержаної інформації. Методологічна основа проведених наукових розвідок цілком узгоджувалася з положеннями Гельсінської декларації щодо прав людини 1975 року та її оновленої редакції 1983 року, вимогами Конвенції Ради Європи стосовно прав людини та біомедицини, а також діючими положеннями законодавства України.

Критерії включення в наукове спостереження: діагноз ГЕРХ у пацієнтів із МАЖХП віком від 18 років.

Критерії виключення із наукового спостереження: ураження печінки вірусами гепатитів В, С, D; алкогольна хвороба печінки; аутоімунний гепатит; хвороба Вільсона-Коновалова; гемохроматоз; цироз печінки; гепатоцелюлярна карцинома; неерозивна форма ГЕРХ; функціональні або органічні захворювання стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки; стравохід Баррета; оперативні втручання на стравоході, шлунку, дванадцятипалій кишці протягом останніх 6-ти місяців; відкрита форма туберкульозу легень; психіатричні захворювання; вагітність і лактація; аутоімунні захворювання; ВІЛ; онкопатологія.

Серед обстежених переважали чоловіки – їх було 39 (62,9 %), середній вік становив $30,7 \pm 4,9$ року. Жінок було 23 (37,1 %), середній вік складав $28,9 \pm 5,6$ року. Контрольну групу склали 30 практично здорових добровільних осіб. Серед обстежених контрольної групи чоловіків було 19 (56,7 %), жінок – 11 (43,3 %). Середній вік обстежених чоловіків контрольної групи складав $43,1 \pm 4,4$ року, а середній вік обстежених жінок контрольної групи становив $35,5 \pm 4,7$ року.

При антропометричній оцінці визначали зріст, вагу тіла і, відповідно до рекомендацій ВООЗ, розраховували показник індексу маси тіла

(ІМТ): 16,0 і менше – виражений дефіцит маси тіла; 16,0–18,5 – недостатня маса тіла; 18,0–24,9 – нормальна маса тіла; 25,0–29,9 – надмірна маса тіла; 30,0–34,9 – ожиріння 1 ступеня; 35,0–39,9 – ожиріння 2 ступеня; 40,0 і більше – ожиріння 3 ступеня.

Для верифікації діагнозу НАЖХП/МАЖХП проводили всі необхідні методи дослідження відповідно до діючих критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 826 від 06.11.2014 р.) та клінічних настанов EASL–EASD–EASO з діагностики і терапії цієї категорії хворих. Ступінь ураження печінки визначали за допомогою онлайн-калькуляторів (фібротест, Fibrosis 4 calculator (FIB-4), NAFLD fibrosis score (NFS), FibroIndex та ліцензованого тесту FibroMax). Хворим проведено еластометрію та стеатометрію печінки.

ГЕРХ діагностували із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943). Водночас враховували скарги хворих і результати ендоскопічного дослідження.

Для оцінки ступеня ураження стравоходу при візуалізації під час ендоскопічного дослідження використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998 р.), при якому:

- ступінь А характеризувалася поодинокими ерозіями ≤ 5 мм;
- ступінь В – ≥ 1 ерозія довжиною > 5 мм, що не займають цілої відстані між 2 сусідніми складками стравоходу;
- ступінь С – ≥ 1 ерозія, що займає цілий простір між ≥ 2 складками стравоходу, займає $\leq 75\%$ периметру стравоходу;
- ступінь D – ерозії або виразки, що займають $\geq 75\%$ периметру стравоходу.

У обстежених хворих до та після лікування визначено рівень мелатоніну у слині за допомогою імуноферментного аналізу відповідно методики виробника тест-системи. Забір слини для проведення дослідження здійснювали між 5:00 та 20:59. При цьому референтні значення мелатоніну у слині становили від 0 до 8 пг/мл. Показник кортизолу в обстежуваних хворих також визначали у слині між 8:00 та 10:00 годинами доби. Референтне значення для цього періоду доби становило $< 6,65$ нг/мл.

Показник тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові до та після проведеного лікування оцінювали за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (тест-систем Cobas 6000/



Cobas 8000, Roche Diagnostics, Швейцарія). Рівень соматомеду-С (ІФР-1) оцінювали за допомогою імунохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією (CLIA) (тест-системи Immulite, Siemens AG, Німеччина).

Хворих розподілено на дві групи залежно від методу лікування: 1 група (n=30) – пацієнти з МАЖХП та ГЕРХ, які отримували лише базисну терапію (БТ), а саме – інгібітор протонної помпи рабепразол («Барол» фармакологічної фірми Інвентіа Хелскеа Лтд, Індія, заявник Лайфсайенсіз (Австралія) Пті Лтд, Мега) по 20 мг 2 рази на добу за 30–40 хвилин до прийому їжі у поєднанні з препаратом урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) (Урсолів, Лайфсайенсіз (Австралія) Пті Лтд, Мега) із розрахунку 15 мг/кг маси тіла хворого. Препарат УДХК пацієнтам призначено на ніч. Тривалість лікування складала 2 місяці. Також у складі БТ хворим 1 групи призначено препарат, до складу якого входить магній (у формі магнію бісгліцинату) 100 мг, вітамін В6 (у формі піридоксину гідрохлориду) 5,0 мг, мелатонін 3,0 мг («Магнікум адаптоген» фармакологічної фірми Київський ві-

тамінний завод, Україна) по 1 таблетці перед сном протягом 2 місяців.

2 група (n=32) пацієнтів із МАЖХП і ГЕРХ, окрім БТ, додатково отримувала комплексний засіб, до складу якого входять декспантенол (кофермент вітаміну В₅) 50 мг та метилметіонінсульфонію хлорид (вітамін U) 100 мг (Доктовіт», фармацевтичної компанії ОмніФарма, Україна) по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 2 місяців.

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.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

Після проведення антропометричних досліджень хворих із МАЖХП і ГЕРХ розподілено за показником ІМТ (рис. 1).



Рис. 1. Розподіл хворих із МАЖХП і ГЕРХ залежно від показника ІМТ.

Отримані дані вказують на переважання осіб зі збільшенням показника ІМТ серед хворих із МАЖХП і ГЕРХ. При цьому, частіше за все у даних пацієнтів визначено показник ІМТ, що відповідає ожирінню 1 ст. (у 37,1 % випадків), а також надмірній вазі тіла (у 25,8 %

пацієнтів). Нормальна вага тіла встановлена лише в 11,3 % хворих.

Оцінено зміну рівнів гормонів у сироватці крові та слині у хворих із МАЖХП і ГЕРХ до та після лікування (табл. 1).



Таблиця 1

Зміна показників обстежених гормонів у хворих із МАЖХП при GERX та їх динаміка на фоні лікування

Показник	Обстежені хворі			
	1 група (n=30)		2 група (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Дані контрольної групи (n=30)				
ІФР-1, нг/мл	107,16±0,56 *	144,13±0,41 +	103,16±0,35 *	159,07±0,25 ++^
163,15±0,89 нг/мл				
ТТГ, мк/мл	0,78±0,05 **	1,24±0,16 +	0,84±0,16 **	1,79±0,15 ++^
2,06±0,14 мк/мл				
Мелатонін,	0,56±0,09 ***	4,26±0,18 +++	0,72±0,11 ***	6,23±0,14 +++^^
7,81±0,26 нг/мл				
Кортизол, нг, мл	7,89±0,23 ***	5,45±0,28 ++	8,02±0,17 ***	4,55±0,48 ++^^
0,86±0,11 нг/мл				

Примітка: різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп до лікування та даними контрольної групи достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп до та після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; +++ – $p < 0,001$;

різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп після лікування достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

Отримані результати вказують на зменшення рівня мелатоніну у слині, а також рівня ТТГ та соматомедину-С у сироватці крові до лікування у обстежених пацієнтів. Проте рівень кортизолу у хворих до лікування перевищував такі показники у контрольної групи.

Проведена терапія із використанням лікарського засобу, до складу якого входить мелатонін, вітамін В6 та магнію бісгліцинату, сприяла збільшенню рівня мелатоніну у слині, що супроводжувалось достовірним змен-

шенням показника кортизолу у слині. На фоні проведеного лікування також виявлено збільшення рівня ІФР-1 у сироватці крові та тенденцію до збільшення ТТГ в обох групах пацієнтів. Проте більш виражена позитивна динаміка в рівнях досліджуваних нами гормонів встановлена у 2 групі пацієнтів, які додатково отримували вітамін В5 та вітамін U.

Проаналізовано вираженість ураження слизової оболонки стравоходу за даними ендоскопічного дослідження, а також їх динаміку на фоні проведеного лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Вираженість ендоскопічних змін в обстежених хворих та їх динаміка на фоні проведеного лікування

Ендоскопічні ознаки	Обстежені хворі, Абс. к-сть / %			
	1 група (n=30)		2 група (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ендоскопічні ознаки відсутні	-	4 / 13,3 %	-	7 / 21,9 %*
LA-A	6 / 20,0 %	16 / 55,4 %	5 / 15,6 %	20 / 62,5 %*
LA-B	13 / 43,3 %	6 / 20,0 %*	14 / 43,8 %	4 / 12,5 %
LA-C	9 / 30,0 %	4 / 13,3 %	10 / 31,3 %	1 / 3,1 %
LA-D	2 / 6,7 %	-	3 / 9,3 %	-

Примітка: різниця між показниками у хворих 1 та 2 груп до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$.



Проведена терапія, спрямована на кислотосупресію, а також відновлення функціонального стану печінки, сприяла зменшенню вираженості ендоскопічних ознак ГЕРХ у обстежених пацієнтів. Проте після 2-місячного курсу прийому комплексного лікування частіше відсутність ендоскопічних ознак ГЕРХ встановлено у пацієнтів 2 групи. Також у хворих 2-ї групи після лікування виявлено ГЕРХ, що відповідає ступеню А за LA (62,5 % хворих – $p < 0,05$).

Отримані результати дають змогу стверджувати про ефективність комплексного лікування у хворих із МАЖХП та ГЕРХ. Доцільно до базисних засобів терапії (інгібітори протонної помпи, препарат УДХК) включати засоби, до складу яких входить мелатонін, вітамін В6, магнію бісгліцинат у поєднанні із вітаміном В5 та вітаміном U. При цьому, окрім того, що дані лікарські засоби сприяють нормалізації досліджуваних нами гормонів, така комбінація позитивно сприяє і на вираженість ГЕРХ за даними контрольного ендоскопічного дослідження.

Декспантенол (кофермент вітаміну В5) забезпечує енергетичний обмін у клітинах, впливаючи на синтез молекул АТФ. З його допомогою здійснюється окислення та біосинтез жирних кислот, синтез кортикостероїдів, а та-

кож ацетилхоліну. Декспантенол стимулює репаративні процеси у слизовій оболонці гастродуоденальної зони. Недостатність вітаміну В5 призводить до формування надлишку соляної кислоти в шлунку. Додаткове призначення декспантенолу може нормалізувати секреторну функцію шлунка, усунувши такий надлишок. Вітамін U (метилметіонінсульфонію хлорид), що входить до препарату, що призначено обстеженим нами пацієнтам із МАЖХП та ГЕРХ, впливає на гістамін, перетворюючи його на неактивну форму, що сприяє зменшенню фізіологічної продукції соляної кислоти, тим самим прискорює загоєння виразкових і ерозивних уражень у ШКТ.

Висновки

1. У хворих із МАЖХП та ГЕРХ встановлено зменшення рівня мелатоніну у слині, а також рівня ТТГ та ІФР-1 – у сироватці та тлі збільшення показника кортизолу у слині.

2. Ефективним засобом для нормалізації гормонального стану, а також зменшення вираженості ендоскопічних ознак ГЕРХ є комплексна терапія, що включає мелатонін, вітамін В6, магнію бісгліцинат у поєднанні з вітаміном В5 та вітаміном U.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Leng X, Liao WZ, Zheng FP. Gastroesophageal reflux disease and non-alcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization combined with meta-analysis. *Sci Rep.* 2024; 14: 12633. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63646-z>
2. Azer SA, Goosenberg E. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) [Updated 2025 Jul 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554462/>
3. Mikolasevic I, Poropat G, Filipec Kanizaj T, et al. Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Elastographic Parameters of Liver Steatosis and Fibrosis: Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb 23; 2021: 6670065. doi: 10.1155/2021/6670065. PMID: 33688490; PMCID: PMC7925017.
4. Min YW, Kim Y, Gwak GY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the development of reflux esophagitis: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 May; 33 (5): 1053-1058. doi: 10.1111/jgh.14042. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29131401.
5. Catanzaro R, Calabrese F, Occhipinti S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci.* 2014 Aug; 59 (8): 1939-1945. doi: 10.1007/s10620-014-3113-7. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24718860.
6. Dutta P, Annoor A, Dey P, et al. The Link Between Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus.* 2024 Oct 8;16(10):e71095. doi: 10.7759/cureus.71095. PMID: 39512967; PMCID: PMC11542734.
7. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022 Mar 14; 22 (1): 63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1. PMID: 35287643; PMCID: PMC8919523.



8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan; 15 (1): 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930295.
9. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2020 Sep;50(9):1038-1047. doi: 10.1111/imj.14709. PMID: 31760676.
10. Arefhosseini S, EbrahimiMameghani M, Najafipour F and Tutunchi H. Non-alcoholic fatty liver disease across endocrinopathies: Interaction with sex hormones. *Front. Endocrinol*. 2022; 13: 1032361. doi: 10.3389/fendo.2022.1032361
11. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R et al. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: an overview. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (8): 1948. doi: 10.3390/ijms20081948
12. Tutunchi H, Saghafi-Asl M, Asghari-Jafarabadi M, Ostadrahimi A. The relationship between severity of liver steatosis and metabolic parameters in a sample of Iranian adults. *BMC Res Notes*. 2020; 13 (1): 218. doi: 10.1186/s13104-020-05059-5
13. Elsam AN, Ahmed MA, Ahmed A et al. The prevalence and phenotypic manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS) among infertile Sudanese women: a cross-sectional study. *BMC Women's Health*. 2022; 22 (1): 1-7. doi: 10.1186/s12905-022-01762-6

Отримано 27.10.2025 р.



УДК 616.36-003.821:616-008.8:577.175.859:616.53-002
DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).54-60](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).54-60)

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ХВОРИХ З ACNE VULGARIS ПРИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ

Сірчак Є. С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>),

Смоланка І. Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6063-2936>)

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

Резюме. Вступ. Акне вважається одним із найпоширеніших шкірних захворювань, яким страждає приблизно 9,4 % населення світу.

Мета дослідження. Оцінити особливості нейрогормональних змін та їх вплив на функцію органів травлення у хворих з Acne vulgaris (AV) при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки (МАЖХП).

Матеріали та методи. Обстежено 109 хворих з AV. Хворих розподілено на дві групи: 1 група (n=59) – пацієнти з легкою/помірною формою AV у поєднанні із МАЖХП; 2 група (n=50) пацієнти з легкою/помірною формою AV без МАЖХП. Хворим проведено визначення рівнів деяких гормонів (греліну, інсуліноподібного фактора росту-1/соматомедіну-С (IGF-1), інсуліну, греліну, тиреотропного гормону (ТТГ), лептину, резистину, серотоніну, мелатоніну) у сироватці крові.

Результати досліджень. Встановлено зменшення рівня серотоніну та мелатоніну у хворих з акне, що більш виражено у пацієнтів 1 групи (хворі з МАЖХП). Встановлено збільшення рівня греліну у хворих з AV 2 групи, тоді як в пацієнтів 1 групи, навпаки, діагностовано його достовірне зменшення ($p < 0,01$). Максимальні показники лептину та резистину зафіксовано у пацієнтів при МАЖХП. Така ж тенденція прослідковується і при аналізі рівня IGF-1 у сироватці крові в обстежених хворих (максимальні значення при AV та МАЖХП – збільшення до $208,23 \pm 4,55$ нг/мл при нормі $148,22 \pm 1,25$ нг/мл у контрольної групи – $p < 0,05$). Кореляційний аналіз вказує на залежність між гормонами-регуляторами апетиту та метаболічних процесів переважно в пацієнтів 1 групи із показниками функціонального стану печінки та показників ліпідного і вуглеводного обміну.

Висновки. У хворих з AV та МАЖХП виявлено порушення рівнів нейрогормонів серотоніну та мелатоніну, а також гормонів-регуляторів метаболічних процесів. У хворих з AV та МАЖХП активність ураження печінки за рівнем АЛТ прямо корелює із рівнем резистину, лептину та мелатоніну і негативно корелює із показником соматомедіну-С, греліну та ТТГ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки/метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, акне (acne vulgaris), ожиріння, інсулінорезистентність, ліпідний обмін, гормони (інсуліноподібний фактор росту-1/соматомедіну-С (IGF-1), інсулін, грелін, тиреотропний гормон, лептин, резистин), нейрогормони (мелатонін, серотонін).

Features of neurohormonal regulation of digestive organs in patients with acne vulgaris in metabolically associated fatty liver disease

Sirchak Ye.S., Smolanka I.Yu.

Abstract. Introduction. Acne is considered one of the most common skin diseases, affecting approximately 9.4% of the world's population.

The aim of the study. To evaluate the characteristics of neurohormonal changes and their effect on digestive organ function in patients with acne vulgaris (AV) and metabolically associated fatty liver disease (MAFLD).

Materials and methods. 109 patients with AV were examined. The patients were divided into two groups: group 1 (n=59) – patients with mild/moderate AV combined with MAFLD; group 2 (n=50) – patients with mild/moderate AV without MAFLD. The patients underwent determination of the levels of hormones (ghrelin, insulin-like growth factor-1/somatomedin-C (IGF-1), insulin, ghrelin, thyroid-stimulating hormone (TSH), leptin, resistin, serotonin, melatonin) in blood serum.



Results of the study. A decrease in serotonin and melatonin levels was found in patients with acne, which was more pronounced in patients in group 1 (patients with MAFLD). An increase in ghrelin levels was found in patients with AV in group 2, while in patients in group 1, on the contrary, a significant decrease was diagnosed ($p < 0.01$). The maximum levels of leptin and resistin were recorded in patients with MAFLD. The same trend was observed in the analysis of serum IGF-1 levels in the examined patients (maximum values in AV and MAFLD – an increase to 208.23 ± 4.55 ng/ml compared to the norm of 148.22 ± 1.25 ng/ml in the control group – $p < 0.05$). Correlation analysis indicates a relationship between appetite-regulating hormones and metabolic processes, mainly in patients in group 1 with indicators of liver function and lipid and carbohydrate metabolism.

Conclusions. Patients with AV and MAFLD have been found to have abnormal levels of the neurohormones serotonin and melatonin, as well as hormones that regulate metabolic processes. In patients with AV and MAZHP, the activity of liver damage according to ALT levels directly correlates with resistin, leptin and melatonin levels and negatively correlates with somatomedin-C, ghrelin and TSH levels.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease/metabolic-associated fatty liver disease; acne (acne vulgaris); obesity; insulin resistance; lipid metabolism; hormones (insulin-like growth factor-1/somatomedin-C (IGF-1), insulin, ghrelin, thyroid-stimulating hormone, leptin, resistin); neurohormones (melatonin, serotonin).

Вступ

Акне – поширене дерматологічне захворювання, яке вражає мільйони людей у всьому світі, особливо осіб молодого активного працездатного віку. Акне вважається одним із найпоширеніших шкірних захворювань, яким страждає приблизно 9,4 % населення світу [1,2]. Вугровий висип (акне) – це хронічне запальне захворювання шкіри сальних залоз, що характеризується появою папул, вузлових кістозних уражень і запаленням волосяних фолікулів [3].

Патогенез акне включає чотири основні механізми, а саме – колонізацію *Cutibacterium acnes* (раніше відома як *Propionibacterium acnes*), гіперкератинізація фолікулів, підвищене вироблення себуму та запалення [4,5]. Ці механізми сприяють розвитку захворювання, поряд із взаємодією таких чинників, як генетична схильність, вживання лікарських засобів, особливості харчування, професія, забруднення навколишнього середовища, клімат, спосіб життя, гормональний вплив та імунна система [6,7].

Дослідження останніх років вказують, що акне може бути викликане продуктами з високим глікемічним індексом, молочними продуктами, продуктами з високим вмістом жиру та шоколадом, тоді як споживання жирних кислот, фруктів та овочів може допомогти запобігти акне [8]. Патогенез акне тісно пов'язаний також з ендокринною системою. Підвищений рівень андрогенів, особливо тестостерону та дигідротестостерону, а також гіперінсулінемія, спричинена інсулінорезистентністю, індукують активацію себоцитів, що призводить до збільшення вироблення себуму. Накопичення себуму створює нове середовище, яке сприяє розмноженню мікроорганізмів, імовірно *Cutibacterium acnes*

(*C. acnes*). Імунна інфільтрація, інфікування *C. acnes* сприяє секреції запальних факторів, що призводять до виходу пілосебацеозних фолікулів із стану гомеостазу в запальний стан, що призводить до утворення мікрокомедонів. Ці мікрокомедони перетворюються на комедони, що сприяють розвитку акне [3].

Перепрограмування ліпідного обміну імунних клітин також має значення у розвитку акне. Метаболічне перепрограмування, вперше визнане століття тому, є підходом, за допомогою якого клітини забезпечують потреби росту та проліферації шляхом зміни метаболічних процесів, включаючи обмін глюкози, ліпідів, амінокислот тощо. Дисфункція ліпідного обміну вважається необхідною умовою розвитку акне. Ліпіди поверхні шкіри (себум) складаються з тригліцеридів, воску, сквалену, вільних жирних кислот і холестерину. Отримані сучасні дані, завдяки новітнім методам метаболічного аналізу, вказують на те, що в разі акне порівняно з нормальним станом значно підвищується рівень гліцерофосфоліпідів, жирних ацилів і стерольних ліпідів, а рівень пренольних ліпідів і сахароліпідів знижується, а середній рівень тригліцеридів, ненасичених вільних жирних кислот та холестерину мав тенденцію до зростання від легкої до помірної форми підліткового акне. Останні досягнення підкреслили перепрограмування ліпідного обміну в імунних клітинах, яке має вирішальне значення для імунної відповіді та ліпідного обміну [9,10,11].

Отже, дослідження особливостей порушення не лише себуму, а й ліпідного обміну, нейроендокринних порушень у хворих з акне при метаболічно-обумовлених станах, таких як ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)/метаболічно-асо-



ційована жирова хвороба печінки МАЖХП може розкрити нові патогенетичні аспекти щодо діагностики, профілактики та лікування даних пацієнтів.

Мета дослідження

Оцінити особливості нейрогормональних змін та їх вплив на функцію органів травлення у хворих з *Acne vulgaris* (AV) при МАЖХП.

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 кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» за період з 2019 р. по 2025 р. проведено комплексне обстеження 109 хворих *Acne vulgaris*.

Критерії включення: вік не менше 18 років; легка або помірна вугрова висипка (2–3 бали за шкалою Investigator's Global Assessment (IGA)) з наявністю симптомів протягом більше 6 місяців, діагноз МАЖХП у хворих з AV.

Критерії виключення із дослідження: алкогольна хвороба печінки; ураження печінки гепатотропними вірусами (віруси гепатитів B, C, D); аутоімунне ураження печінки; гемохроматоз; хвороба Вільсона-Коновалова; цироз печінки; запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт); целиакія; оперативні втручання (включно з апендектомією до 6 місяців); позитивний результат тесту на токсини A і B бактерій *Clostridium difficile* у калі; цукровий діабет 1 типу; цукровий діабет 2 типу (стадія декомпенсації); туберкульоз легень (активна форма); психічні захворювання; вагітність і лактація; системні аутоімунні захворювання; ВІЛ; онкопатологія.

Усі діагностичні дослідження та лікувальні процедури проводилися за добровільною письмовою згодою пацієнтів з дотриманням всіх потрібних заходів для забезпечення конфіденційності отриманих даних. Методологічний підхід здійснених наукових досліджень повністю відповідав принципам Гельсінської декларації про права людини 1975 року та її

переглянутого варіанту 1983 року, нормам Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також чинним нормативам українського законодавства.

Хворих розподілено на дві групи: 1 група (n=59) – пацієнти з легкою/помірною формою вугрової хвороби у поєднанні з МАЖХП; 2 група (n=50) пацієнти з легкою/помірною формою AV без МАЖХП.

Серед обстежених переважали жінки (їх було 75 (68,8 %), середній вік яких складав 29,9±6,7 року. Чоловіків було 34 (31,2 %), середній вік їх становив 30,8±6,5 року. У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових добровільних осіб. Серед обстежених контрольної групи чоловіків було 17 (56,7 %), жінок – 13 (43,3 %). Середній вік обстежених чоловіків контрольної групи складав 43,1±4,4 року, а середній вік обстежених жінок контрольної групи становив 42,7±5,3 року.

Усім учасникам дослідження були виконані такі обстеження: дерматологічний огляд з оцінкою тяжкості акне за шкалою IGA із стандартизованою фотофіксацією обличчя в трьох проекціях. Хворим також виконані стандартні лабораторні дослідження, спрямовані на оцінку функціонального стану печінки (оцінено активність аланінамінотрансамінази (АЛТ) та аспартатамінотрансамінази (АСТ), рівень лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), загального білірубину та його фракцій у сироватці крові), а також показників вуглеводного (визначено рівень цукру, інсуліну, С пептиду, глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові, а також розраховано індекс інсулінорезистентності НОМА) та ліпідного обмінів (досліджено рівні загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ) у сироватці крові). Всім обстеженим пацієнтам виконувалося ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

При антропометричному дослідженні проводили оцінку зросту, ваги тіла і відповідно до рекомендацій ВООЗ, розраховували показник індексу маси тіла (ІМТ), при якому ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня.



Діагноз НАЖХП/МАЖХП виставляли відповідно до чинних критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.) та клінічних настанов EASL–EASD–EASO з діагностики і терапії даних пацієнтів. Ступінь ураження печінки визначали за допомогою онлайн-калькуляторів, а саме – онлайн фібротесту, Fibrosis 4 calculator (FIB-4), NAFLD fibrosis score (NFS), FibroIndex, а також комерційного ліцензованого тесту FibroMax. Хворим 1 групи також проведено еластометрію та стеатометрію печінки.

У обстежених хворих оцінено рівень сироваткового греліну за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) (тест-системи RayBio® Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, відповідно методики виробника). Показник лептину (тест-системи Tecan Sunrise, LDN, Німеччина) та резистину (реактиви фірми Mediagnost, Німеччина) у сироватці крові досліджували за допомогою ІФА. Визначено показник мелатоніну у сироватці крові за допомогою радіоімунного аналізу і з використанням тест-систем (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH, Німеччина) та показник серотоніну у сироватці крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent 1100, вико-

ристовуючи тест системи Agilent Technologies (США). Рівень інсуліноподібного фактора-1 (соматомедину-С) визначали за допомогою імунохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією (CLIA) використовуючи тест-системи Immulite (Siemens AG, Німеччина). Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові визначали за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) за допомогою тест-систем Cobas 6000/ Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

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.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

Оцінка проведених досліджень вказує на зміни гормонального балансу в організмі у пацієнтів із вугровою хворобою. Зміни показників нейрогормонів наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники нейрогормонів в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=30)	Хворі з AV та МАЖХП	
		1 група (n=59)	2 група (n=50)
Серотонін, мкг/л	342,15±7,21	231,25±3,12 **	288,06±4,15 *,+
Мелатонін, пг/мл	33,07±0,43	17,22±0,38 **	26,12±0,24 *,+

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

Отримані дані свідчать про зменшення рівня серотоніну та мелатоніну у хворих з акне. При цьому, більш виражені зміни діагностовано у пацієнтів 1 групи (хворі з

МАЖХП у поєднанні з акне).

Проведено оцінку рівня гормонів-регуляторів метаболічних процесів в організмі (табл. 2).

Таблиця 2

Показники гормонів в обстежених

Показник	Обстежені		
	Контрольна група (n=30)	Хворі з AV та МАЖХП	
		1 група (n=59)	2 група (n=50)
Грелін, нг/мл	109,26±2,41	62,14±1,45*	155,13±0,78*++
Резистин, нг/мл	5,44±0,12	30,61±0,20***+	20,17±0,25**



Продовження табл. 2

Лептин, нг/мл	Ж	6,48±0,10	45,27±0,16***+	31,08±0,22***
	Ч	3,22±0,06	24,11±0,09***+	14,89±0,15**
IGF-1, нг/мл		148,22±1,25	108,23±4,55*	191,05±2,34*++
ТТГ, мк/мл		2,87±0,12	1,08±0,09**	1,46±0,23***+
Інсулін, Од/мл		7,59±0,21	39,23±0,45***+	26,09±0,33**

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між показниками у хворих 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Встановлено збільшення рівня греліну у хворих з AV 2 групи, тоді як у пацієнтів 1 групи, навпаки, діагностовано його достовірне зменшення ($p < 0,01$). Максимальні показники лептину та резистину зафіксовано у пацієнтів при МАЖХП (збільшення рівня резистину до $30,61 \pm 0,20$ нг/мл при нормі $5,44 \pm 0,12$ нг/мл у контрольної групи ($p < 0,001$). Така ж тенденція прослідковується і при аналізі рівня IGF-1 у сироватці крові в обстежених хворих (максимальні значення при AV та МАЖХП – збільшення до $208,23 \pm 4,55$ нг/мл при нормі $148,22 \pm 1,25$ нг/мл у контрольної групи – $p < 0,05$).

Проведені дослідження вказують на гіперінсулінемію в обох групах хворих із ву-

гровою хворобою, проте більш виражені достовірні зміни, що свідчать про інсулінорезистентність встановлено у хворих 1 групи (збільшення показника інсуліну у сироватці крові до $39,23 \pm 0,45$ Од/мл). Рівень ТТГ у сироватці крові у пацієнтів із ураженням шкіри не зменшився нижче показника контрольної групи, проте у хворих 1 групи показник ТТГ достовірно був нижче за такі дані у пацієнтів 2 групи ($p < 0,05$).

Оцінено зв'язок між показниками досліджуваних нами гормонів-регуляторів метаболічних процесів в організмі та показниками функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обмінів, а також зміною показника ІМТ (табл. 3, 4, 5).

Таблиця 3

Зіставлення антропометричних даних із рівнем IGF-1 у обстежених хворих

Показник ІМТ	Рівень IGF-1, нг/мл	
	Обстежені хворі	
	1 група (n=59)	2 група (n=50)
Нормальна вага тіла	$r = 0,64; p < 0,05$	$r = 0,52; p < 0,05$
Надмірна вага тіла	$r = -0,80; p < 0,01$	$r = -0,66; p < 0,05$
Ожиріння I ст.	$r = -0,76; p < 0,01$	-
Ожиріння II ст.	$r = -0,80; p < 0,01$	-

За даними статистичного аналізу, рівень соматомедуліну-С негативно корелює зі збільшенням показника ІМТ, що відповідає надмір-

ній вазі тіла та ожирінню I ст. та II ст. переважно у пацієнтів 1 групи.

Таблиця 4

Зіставлення рівня трансаміназ із рівнем гормонів у обстежених хворих 1 групи

Показник	Трансамінази сироватки крові	
	АЛТ	АСТ
Грелін, нг/мл	$r = -0,78; p < 0,01$	$r = -0,76; p < 0,01$
Резистин, нг/мл	$r = 0,78; p < 0,01$	-
Лептин, нг/мл	$r = 0,72; p < 0,05$	$r = 0,64; p < 0,05$
IGF-1, нг/мл	$r = -0,80; p < 0,01$	$r = 0,64; p < 0,05$

Продовження табл. 4

ТТГ, мкОмл	$r = -0,70; p < 0,05$	-
Серотонін, мкг/л	$r = 0,80; p < 0,01$	$r = 0,64; p < 0,05$
Мелатонін, пг/мл	$r = 0,76; p < 0,01$	-

Кореляційний аналіз між активністю трансаміназ у сироватці крові проведено лише у хворих 1 групи, у зв'язку із відсутністю змін у показниках функціонального стану печінки в обстежених 2 групи. При цьому, встановлено, що рівень нейрогормонів серотоніну та мелатоніну корелює із активністю запален-

ня у печінці. Збільшення рівня IGF-1, лептину та резистину також корелює із рівнем АЛТ у хворих 1 групи. При цьому, для хворих 1 групи кореляційний зв'язок між соматомедином-С та АЛТ – негативний. Зменшення рівня ТТГ та греліну також негативно впливає на функціональний стан печінки.

Таблиця 5

Зіставлення показників вуглеводного та ліпідного обміну із рівнем гормонів у обстежених хворих

Показник	Обстежені хворі			
	1 група (n=59)		2 група (n=50)	
	Показники вуглеводного та ліпідного обміну			
	ТГ	Інсулін	ТГ	Інсулін
Грелін, нг/мл	$r = -0,80; p < 0,01$	$r = -0,82; p < 0,01$	$r = 0,60; p < 0,05$	$r = 0,72; p < 0,05$
Резистин, нг/мл	$r = 0,80; p < 0,01$	$r = 0,76; p < 0,01$	-	-
Лептин, нг/мл	$r = 0,88; p < 0,01$	$r = 0,78; p < 0,01$	-	-
IGF-1, нг/мл	$r = 0,92; p < 0,01$	$r = 0,84; p < 0,05$	$r = 0,68; p < 0,05$	$r = 0,66; p < 0,05$
ТТГ, мкОмл	$r = 0,80; p < 0,01$	$r = 0,86; p < 0,01$	-	$r = 0,54; p < 0,05$
Серотонін, мкг/л	$r = -0,92; p < 0,01$	$r = -0,88; p < 0,01$	$r = -0,80; p < 0,01$	$r = -0,68; p < 0,05$
Мелатонін, пг/мл	$r = 0,70; p < 0,05$	$r = 0,80; p < 0,01$	$r = 0,66; p < 0,05$	$r = 0,70; p < 0,05$

Кореляційний аналіз вказує на залежність між гормонами-регуляторами апетиту та метаболічних процесів переважно в пацієнтів 1 групи із показниками функціонального стану печінки та показників ліпідного і вуглеводного обміну. Водночас між рівнем греліну та серотоніну встановлено негативна кореляція. Слід зазначити, що в пацієнтів 2 групи (хворі з акне, без ураження печінки) рівень інсуліну та тригліцеридів також залежить від гормональних змін.

Отже, як свідчать отримані результати, у хворих з *Acne vulgaris*, особливо при його поєднанні із МАЖХП визначається зміни у рівнях регуляторних гормонів. Гормони-регулятори метаболічних процесів впливають на

показники функціонального стану печінки, також на показники ліпідного обміну та вираженість інсулінорезистентності.

Висновки

1. У хворих з AV та МАЖХП виявлено порушення рівнів нейрогормонів серотоніну та мелатоніну, а також гормонів-регуляторів метаболічних процесів.

2. У хворих з AV та МАЖХП активність ураження печінки за рівнем АЛТ прямо корелює із рівнем резистину, лептину та мелатоніну і негативно корелює із показником соматомедиону-С, греліну та ТТГ.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Cheng T, Yu D, Liu B, et al. Oily fish reduces the risk of acne by lowering fasting insulin levels: A Mendelian randomization study. *Food Sci Nutr.* 2024 Mar 6; 12 (6):3964-3972. doi: 10.1002/fsn3.4054. PMID: 38873457; PMCID: PMC11167188.
2. Kucharik AH, Pourali SP, Rajkumar JR, Hekmatjahi J, Armstrong AW. Mental health outcomes and their association to race and ethnicity in acne patients: A population-based study. *J Am Acad*



- Dermatol. 2022 Jul; 87 (1): 140-142. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.866. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34216719.
3. Wu S, Zhang X, Wang Y, Zheng H, Zhu M. Lipid Metabolism Reprogramming of Immune Cells in Acne: An Update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Sep 1;16:2391-2398. doi: 10.2147/CCID.S424478. PMID: 37675181; PMCID: PMC10478778.
 4. Dekio I, McDowell A, Sakamoto M, Tomida S, Ohkuma M. Proposal of new combination, *Cutibacterium acnes* subsp. *elongatum* comb. nov., and emended descriptions of the genus *Cutibacterium*, *Cutibacterium acnes* subsp. *acnes* and *Cutibacterium acnes* subsp. *defendens*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019 Apr; 69 4): 1087-1092. doi: 10.1099/ijsem.0.003274. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30762517.
 5. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May; 32 (5): 812-819. doi: 10.1111/jdv.14820. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29377341; PMCID: PMC5947266.
 6. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019 Jul;311(5):337-349. doi: 10.1007/s00403-019-01908-x. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30859308.
 7. Kircik LH. What's new in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2019 Jul; 104 (1): 48-52. PMID: 31487336.
 8. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1129-35. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.018. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22386050.
 9. Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020 Apr 10; 368 (6487): eaaw5473. doi: 10.1126/science.aaw5473. PMID: 32273439; PMCID: PMC7227780.
 10. Zhou M, Gan Y, He C, Chen Z, Jia Y. Lipidomics reveals skin surface lipid abnormality in acne in young men. *Br J Dermatol*. 2018 Sep;179(3):732-740. doi: 10.1111/bjd.16655. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29624645.
 11. Zhou M, Yang M, Zheng Y, Dong K, Song L, He C, Liu W, Wang Y, Jia Y. Skin surface lipidomics revealed the correlation between lipidomic profile and grade in adolescent acne. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Dec;19(12):3349-3356. doi: 10.1111/jocd.13374. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32314516.

Отримано 28.10.2025 р.

УДК 6.60.616.47 : 616.44 : 616.3

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).61-66](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).61-66)

ВПЛИВ ГОРМОНІВ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ НА ДІЯЛЬНІСТЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Тімашев В. В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9432-3318>),

Дербак М. А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>)

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

Резюме. *Вступ.* У останнє десятиріччя постало актуальне питання взаємодії тиреоїдної та нетиреоїдної патології. Це обумовлено покращенням діагностики та зростанням числа хвороб як травної, так і щитоподібної залози. Окрім цього, останнім часом отримані нові дані про зміну тиреоїдного статусу при нетиреоїдних захворюваннях.

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел із питань вивчення патогенетичного впливу гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи на діяльність шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню взаємодії тиреоїдної та нетиреоїдної патології. Пошук інформації відбувався в таких базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Результати досліджень. У результаті проведеного аналізу отримано дані про те, що перебіг ендокринних захворювань часто супроводжується ураженням шлунково-кишкового тракту різноманітного характеру. Ряд науковців показали, що тиреоїдні гормони посилюють секреторну активність шлункових залоз через дисфункцію системи «гіпоталамус-гіпофіз-периферійні ендокринні залози», яка має регулюючий вплив на функціонування ендокринної та вегетативної нервової систем. Окремі автори вказують на те, що захворювання щитоподібної залози в низці випадків супроводжується рецидивами виразок шлунка та дванадцятипалої кишки. Дисфункція гіпоталамуса сприяє розвитку дисфункції вегетативної нервової системи і периферійних ендокринних залоз (насамперед наднирників, щитоподібної залози, статевих залоз). Деякі автори вказують на залежність цих функцій від тривалості тиреоїдної дисфункції. Інша група дослідників стверджує, що при надмірному рівні глюкокортикоїдів також підвищується кислото- і пепсиноутворююча функції шлунка, затримуються регенеративні процеси в гастродуоденальній зоні, що може призводити до утворення ерозій і виразок. Названі вище відомості дозволяють зробити висновок, що хворі, які мають гастродуоденальну патологію запального характеру на фоні гіпофункції щитоподібної залози, можуть мати специфічні особливості клініки, морфології та біохімії. Особливості клінічного прояву гіпотиреозу, що нашаровуються на класичну симптоматику хронічного гастриту та виразкової хвороби, також можуть становити складність при діагностиці захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки.

Висновки. Враховуючи суперечливий характер літературних даних про порушення функції травного тракту при тиреоїдній дисфункції та недостатнє їх патогенетичне обґрунтування, необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: гастродуоденальна патологія, виразкова хвороба, гастрин, пепсиноген, тиреоїдна дисфункція, гіпотиреоз, тиреотоксикоз.

Effects of the Pituitary–Thyroid Axis Hormones on Gastrointestinal Function (A Literature Review)

Timashev V.V., Derbak M.A.

Abstract. *Introduction.* Over the past decade, the interaction between thyroid and non-thyroid pathology has emerged as an important issue. This is largely due to advances in diagnostic methods and the increasing prevalence of both gastrointestinal and thyroid diseases. In addition, recent studies have provided new evidence regarding alterations in thyroid status in the context of non-thyroid disorders.

Aim of the study. To analyze the literature concerning the pathogenetic effects of pituitary–thyroid axis hormones on gastrointestinal function.

Materials and Methods. A literature analysis was conducted focusing on the interaction between thyroid and non-thyroid pathology. The information search was performed in English-language databases, including PubMed, JNM Journal, and Oxford Academic.



Results. The analysis revealed that the course of endocrine diseases is frequently accompanied by gastrointestinal involvement of varying nature. Several researchers have demonstrated that thyroid hormones enhance the secretory activity of the gastric glands through dysfunction of the “hypothalamus–pituitary–peripheral endocrine glands” system, which exerts a regulatory influence on both the endocrine and autonomic nervous systems. Some authors report that thyroid disorders may, in certain cases, be associated with recurrent gastric and duodenal ulcers. Some investigators emphasize that these functions are dependent on the duration of thyroid dysfunction. Another group of researchers suggests that excessive glucocorticoid levels also augment gastric acid and pepsin secretion, while impairing regenerative processes in the gastroduodenal zone, potentially leading to erosions and ulcer formation. Taken together, these findings suggest that patients with inflammatory gastroduodenal pathology in the setting of thyroid hypofunction may exhibit specific clinical, morphological, and biochemical features. The clinical manifestations of hypothyroidism, superimposed on the classic symptoms of chronic gastritis and peptic ulcer disease, may complicate the diagnosis of gastric and duodenal disorders.

Conclusion. Given the contradictory nature of the literature regarding gastrointestinal dysfunction in thyroid disorders and the insufficient pathogenetic substantiation of these findings, further research is warranted.

Key words: gastroduodenal region, peptic ulcer disease, gastrin, pepsinogen, thyroid dysfunction, hypothyroidism, thyrotoxicosis.

Вступ

Однією з актуальних проблем охорони здоров'я в Україні на сучасному етапі є зростання захворюваності органів травлення [1]. Як засвідчує аналіз окремих науковців, провідне місце серед захворювань травного тракту посідають гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), гастрити, дуоденіти та виразкова хвороба (ВХ) [2]. Найбільш поширеною причиною цих захворювань є гелікобактерна інфекція, яка може призводити до запалення та формування виразок [3]. Однак існує цілий ряд інших факторів, які сприяють виникненню гастроудоденальних захворювань. Серед них: спосіб життя, стрес, прийом медикаментів, спадкова схильність, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, захворювання печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та порушення роботи ендокринної системи [4].

Функціональний стан органів травної системи залежить від складних нейрогуморальних регуляторних механізмів. Одним із них є тісна взаємодія між гормонами ендокринних залоз та гастроінтестинальними гормонами, що продукуються ендокринними клітинами кишечника [5,6]. Дванадцятипала кишка є своєрідним «гіпофізом» шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а її гастроінтестинальні гормони беруть участь у регуляції секреції, моторики, трофіки кишечника, а також у роботі інших ендокринних залоз.

Не менш важливими на сьогодні залишаються захворювання щитоподібної залози, які вражають більше 10% дорослого населення загалом [7]. Зважаючи на здатність гормонів ЩЗ впливати на гастроінтестинальний гомеостаз, необхідно оцінювати функціональний стан залози та її роль у розвитку різних за-

хворювань ШКТ [8]. Патологія ЩЗ негативно впливає на стан слизової оболонки (СО) гастродуоденальної ділянки двома шляхами: безпосередньо, впливаючи на метаболізм та регенерацію епітелію, й опосередковано, взаємодіючи з гастроінтестинальними гормонами та змінюючи їх ефекти [9].

Особливо актуальним питання взаємодії тиреоїдної та нетиреоїдної патології постало в останнє десятиріччя. Це обумовлено покращенням діагностики хвороб щитоподібної залози (ЩЗ) та зростанням їх частоти. За даними різних авторів явний гіпертиреоз, який визначається як пригнічений тиреотропін (раніше тиреотропний гормон) та висока концентрація трийодтироніну (Т3) та/або вільного тироксину (ВТ4), вражає приблизно від 0,2% до 1,4% людей у всьому світі. Субклінічний гіпертиреоз, який визначається як низька концентрація тиреотропіну та нормальна концентрація Т3 та ВТ4, вражає приблизно від 0,7% до 1,4% людей у всьому світі [10]. Окрім цього, останнім часом отримані нові дані про зміну тиреоїдного статусу при нетиреоїдних захворюваннях (НТЗ) [11]. Незважаючи на це, непомітними залишаються захворювання ЩЗ, що протікають субклінічно, без ознак її збільшення. Як засвідчує ряд досліджень, субклінічна патологія ЩЗ відіграє важливу роль у виникненні та несприятливому перебігові низки розповсюджених і важких серцево-судинних захворювань, гастроентерологічних, нервово-психічних, хвороб репродуктивної системи, автоімунних та інших [12,13,14].

Зростання кількості випадків поєднаної тиреоїдної дисфункції з гастропатологією потребує поглибленого вивчення причин взаємозв'язку цих процесів, що дасть змогу знизити ризик розвитку органічних уражень



ШКТ та своєчасно застосувати комплекс необхідних лікувальних заходів.

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел з питань вивчення патогенетичного впливу гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи на діяльність шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню взаємодії тиреоїдної та нетиреоїдної патології. Пошук інформації відбувався в наступних базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Результати досліджень

У результаті проведеного аналізу підтверджено дані про те, що перебіг ендокринних захворювань часто супроводжується ураженням шлунково-кишкового тракту різноманітного характеру. Ряд науковців показали, що тиреоїдні гормони посилюють секреторну активність шлункових залоз через дисфункцію системи «гіпоталамус-гіпофіз-периферійні ендокринні залози», яка має регулюючий вплив на функціонування ендокринної та вегетативної нервової систем [15]. Окремі автори вказують на те, що захворювання щитоподібної залози в низці випадків супроводжується рецидивами виразок шлунка та дванадцятипалої кишки [16]. Симптоми, пов'язані з шлунково-кишковим трактом (ШКТ), іноді є основними скаргами у пацієнтів з ендокринними захворюваннями [17]. Виявлення патології травного тракту спостерігається при дисфункції щитоподібної залози, цукровому діабеті, але лікарі менш обізнані з гастроентерологічними проявами цих хвороб [18].

Ряд дослідників доводять високу частоту гіпертиреозу серед хворих на виразкову хворобу та пояснюють її виникнення тим, що дисфункція парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи при гіпертиреозі веде до посилення перистальтики і тонушу шлунка, поступлення в дванадцятипалу кишку кислого шлункового вмісту, підвищення секреції соляної кислоти обкладковими клітинами та пепсина головними клітинами шлункових залоз, зростання секреції гастрину [19,20].

Nogami M. та співавтори (2021) доводять, що при надмірному рівні тиреоїдних гормонів

підвищується кислото- і пепсиноутворююча функція шлунка, затримуються регенеративні процеси в гастродуоденальній зоні, що може призводити до утворення ерозій і виразок. Виділяють навіть шлунково-кишкову форму тиреотоксикозу. Нудота та блювання (за відсутності тиреотоксичного кризу) розглядаються, як ознаки тяжкої форми тиреотоксикозу [17]. Корейські вчені під керівництвом Shim S (2010) доводять, що будь-яке порушення з боку ШКТ (особливо діарея та блювання) є передвісником тиреотоксичного кризу, що починається [21]. Також існують дані, які вказують на можливий вплив рецидивів тиреотоксикозу на загострення виразкової хвороби гастродуоденальної ділянки.

Водночас існує й інша суперечлива думка, яка доводить пригнічувальний ефект тиреоїдних гормонів на шлункову секрецію при довготривалому перебігу захворювання. При незначній тривалості захворювання і легкому його перебігу (I та II ступені тиреотоксикозу) кислотність та ферментативна активність шлункового соку збільшуються, а через 3–5 років спостерігається виражена тенденція до згасання секреторної активності шлункових залоз, особливо при тяжкій формі тиреотоксикозу. У таких випадках секреторна недостатність шлунка виникає значно раніше і в подальшому призводить до ахілії [22].

Зниження кислотопродукувальної функції шлунка при тиреотоксикозі зазвичай пояснюють функціональними змінами секреторного апарату шлунка, пов'язаними з гіперреактивністю симпатичної нервової системи при даному захворюванні [23].

Проте переконливих доказів на користь цієї гіпотези достатньо мало. Більш переконливою є точка зору, згідно з якою зниження активності блукаючого нерва (парасимпатичної нервової системи) є ключовим фактором у пригніченні секреції шлункового соку, а не тільки прямий вплив симпатичної нервової системи [24].

За даними İlhan M. та співавт. гіпотиреоз може впливати на моторику стравоходу через скорочення тривалості розслаблення та зниження відсотка розслаблення навіть у пацієнтів без будь-яких шлунково-кишкових симптомів [25].

Заданими Yaylali O., Kirac S., Yilmaz M. (2010) у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки із первинним гіпотиреозом на тлі АІТ функціональний стан шлунка у 70,4%



випадків характеризується гіпогастринемією і зниженням концентрації пепсиногенів [26]. Гастроентерологічні прояви гіпотиреозу мають давню історію. Ще в 1930 році А. Brown описав анорексію, біль у верхній половині черева, диспептичні розлади, що супроводжують гіпотиреоз. Згодом G. Jerman та M. Means, а відтак М. Вебер, відзначали виникнення у більшості хворих ахлоргідрії [27]. Doteval G. та ін. у 1967 р. встановили чітку кореляцію між секрецією кислоти та станом слизової оболонки шлунка [28]. Витончення СОШ, зменшення маси та розмірів шлункових залоз виявили Basterve M. (1946) та Golding D. (1942). С. Вайнштейн (1974) відзначив динаміку гіпоплазії СОШ при гіпотиреозі та поряд з атрофією ентеролізацію та виражену лейкоцитарну інфільтрацію слизової оболонки шлунка [29].

Гіпотиреоз у стані компенсації викликає гіпотонію шлунка, атрофію його слизової оболонки, лімфоцитарну інфільтрацію, муцинарний набряк стінок кишківника. Інколи у хворих із гіпотиреозом спостерігаються тривалі важкі запори аж до клініки кишкової непрохідності. Особливо ці явища характерні для осіб похилого віку. Внаслідок атрофії СОШ та ахлоргідрії при гіпотиреозі простежується порушення метаболізму вітаміну В-12, що обумовлює розвиток перніціозної анемії (Dotevall, Walan, 1967, Bock, Witts 1963) [28].

На ранніх стадіях гіпотиреоїдного стану патологічні зміни виникають не лише у щитоподібній залозі, а й в інших функціональних системах. При виборі лікування пацієнтів із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки у поєднанні з порушенням функції щитоподібної залози необхідно враховувати протипоказання та можливі побічні ефекти препаратів для лікування порушеного гормонального статусу. Часто ви-

разкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є протипоказанням для застосування препаратів, що стимулюють або гальмують функцію щитоподібної залози (мерказоліл, калію перхлорат, калію йодид), ось чому лікар змушений проводити індивідуальний підбір медикаментозного лікування і часто застосовувати нетрадиційні засоби, які б сприяли нормалізації функції щитоподібної залози та не здійснювали б подразнюючого впливу на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки.

Названі вище відомості дозволяють зробити висновок, що хворі, які мають гастродуоденальну патологію на фоні тиреоїдної дисфункції можуть мати специфічні особливості клініки та лікування. Особливості клінічних проявів, що нашаровуються на класичну симптоматику хронічного гастриту та виразкової хвороби, також можуть становити складність при діагностиці захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки.

Висновки

Таким чином, щитоподібна залоза, шляхом гормональних змін впливає на діяльність травної системи, як в умовах недостатності, так і в умовах надлишку тиреоїдних гормонів, що потребує уточнення основних патогенетичних механізмів. Є підстави вважати, що суперечлива оцінка різними авторами впливу тиреостатичних гормонів на шлункову секрецію зумовлена різним контингентом досліджуваних хворих, різноманітністю лікувальних прийомів, а також великою кількістю методик дослідження шлункової секреції, що не дозволяє зробити остаточний висновок.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Orlova NM. Neinfektsiini zakhvoriuvannia yak zahroza hromadskomu zdoroviu: analiz tiaharia khvorob za pokaznykom DALY v Ukraini (1990–2021 rr.) *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2023;19(2): 45–56. DOI: <https://doi.org/10.33573/ujoh2023.02.045>.
2. Bai Z, Wang H, Shen C et al. The global, regional, and national patterns of change in the burden of nonmalignant upper gastrointestinal diseases from 1990 to 2019 and the forecast for the next decade. *Int J Surg*. 2025 Jan 1;111(1):80-92. doi: 10.1097/JS9.0000000000001902.
3. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E et al. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Apr 20;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8. 4.Yu Z., Chen X., Chen Y., Pan Y., Shao Y., Jin L., Wang X et al. Analysis between Helicobacter pylori infection and gallbladder cholesterol crystals and atherosclerosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2025. 15: 1477699. DOI:<https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1477699>



5. Giolito MV, Plateroti M. Thyroid hormone signaling in the intestinal stem cells and their niche. *Cell Mol Life Sci.* 2022 Aug 10;79(9):476. doi: 10.1007/s00018-022-04503-y.
6. Liu L, Zhang L, Li C et al. Effects of hormones on intestinal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 14, 2023;4:26. DOI <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03336-12023>.
7. Kargar S, Tabatabaei S, Okati-Aliabad H, Rad H. Prevalence of Thyroid Dysfunction Disorders among Adult Populations in the Middle-East: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Public Health*, 2024;17(1):e18749445317174. DOI <http://dx.doi.org/10.2174/0118749445317174240827052511>
8. Xu GM, Hu MX, Li SY et al. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association. *Front Physiol.* 2024 May 2;15:1389113. doi: 10.3389/fphys.2024.1389113.
9. Fenneman AC, Bruinstroop E, Nieuwdorp M et al. Comprehensive Review of Thyroid Hormone Metabolism in the Gut and Its Clinical Implications. *Thyroid.* 2023 Jan;33(1):32-44. doi: 10.1089/thy.2022.0491.
10. Kim YA, Park YJ. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014 Mar;29(1):20-9. doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.20.
11. Liu H, Si S, Zhang H, Zhan S. Dissecting the bidirectional associations between the progression of gastrointestinal and endocrine diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 May 6;16:1538603. doi: 10.3389/fendo.2025.1538603.
12. Garduno Garcia JJ, Chavez AO, Elías-López D, Pérez-Díaz I. Editorial: Subclinical thyroid disease: present knowledge and future direction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 21;13:980585. doi: 10.3389/fendo.2022.980585.
13. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin.* 2023 Mar;39(3):351-365. doi: 10.1080/03007995.2023.2165811.
14. Ettleson MD. Cardiovascular outcomes in subclinical thyroid disease: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023 Oct 1;30(5):218-224. doi: 10.1097/MED.0000000000000818.
15. Rafsanjani FN, Z Asl S, Naseri MK, Vahedian J. Effects of thyroid hormones on basal and stimulated gastric acid secretion due to histamine, carbachol and pentagastrin in rats. *Saudi Med J.* 2003 Apr;24(4):341-6. PMID: 12754530.
16. Park K, Jang JY, Lee S. The Occurrence of a Thyroid Storm in a Patient with Recurrent Refractory Peptic Ulcer: A Case Report. *J Acute Care Surg.* 2022;12(1):39-42. DOI: <https://doi.org/10.17479/jacs.2022.12.1.39>
17. Nogami M, Constantine S, Sai S. Neurological and gastrointestinal symptoms as an initial presentation of pediatric thyroid storm: report of three cases. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Jun 24;34(9):1197-1200. doi: 10.1515/jpem-2021-0219. PMID: 34162035.
18. Sorokman T, Khlunovska L, Shvigar L, Andriyчук D, & Marchuk Y (2021). Gastrointestinal diseases combined with thyroid pathology (literature review). *CHILD'S HEALTH*, 14, 2–9. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.0.2019.165512>
19. Zhu X, Li M, Gan H, Guo Y. Causal association between hyperthyroidism and risk of gastroesophageal reflux or esophageal cancer: a bidirectional Mendelian randomization investigation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Sep 17;15:1411629. doi: 10.3389/fendo.2024.1411629.
20. Oparin A, Oparin A, Balaklytska I et al. „MECHANISMS OF AUTONOMIC DYSFUNCTION REALIZATION DURING COMORBID GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND NEUROCIRCULATORY DYSTONIA WITH INSOMNIA AMONG YOUNG PEOPLE”. *Journal: EUREKA: Health Sciences.* 2020;4: 3–10. DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001349.
21. Shim S, Ryu HS, Oh HJ, Kim YS. Thyrotoxic vomiting: a case report and possible mechanisms. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010 Oct;16(4):428-32. doi: 10.5056/jnm.2010.16.4.428.
22. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2023 Feb 26;13(3):422. doi: 10.3390/jpm13030422. PMID: 36983604; PMCID: PMC10056161.
23. Khomenko L, Dvoiashkina Y. (2021). Vplyv hormoniv shchytovidnoi zalozy na motorno-sekretornu funktsiiu u khvorykh na HERKh iz suputnim hipotyreozyom. *Terapevtyka* 2021; 2(2), 56-60. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-2.56>
24. Ma L, Wang HB, Hashimoto K. The vagus nerve: An old but new player in brain-body communication. *Brain Behav Immun.* 2025 Feb;124:28-39. doi: 10.1016/j.bbi.2024.11.023.



25. Ihan M, Arabaci E, Turgut S et al. Esophagus motility in overt hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2014 Jul;37(7):639-44. doi: 10.1007/s40618-014-0085-6.
26. Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M, Akin F, Yuksel D, Demirkan N, Akdag B. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:529802. doi: 10.1155/2009/529802.
27. Weber FP. Gastric Achlorhydria in a Woman Who Was under Observation over 19 Years Ago for Grave Anæmia (Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1927; Vol. 21(1):111-113. DOI: 10.1177/003591572702100111.
28. Dotevall G, Walan A. Antacids in the treatment of peptic ulcer . *Acta Medica Scandinavica.* - 1967; Vol. 182(5):529–537. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1967.tb11882.x.
29. Weinstein WM. *Gastroenterology.* - 1974. - Vol. 67, No. 1. - P. 144–150. - DOI: 10.1016/S0016-5085(19)33269-X. — PMID: 4547369.

Отримано 03.11.2025 р.

УДК 616.9:578.834-036.22-07:618-055.2

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).67-75](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).67-75)

CLINICAL FEATURES OF LYME BORRELIOSIS AND COMPLEXITIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*Turianytsia S. R.¹, Korchynska O. O.² (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-4829>),
Turianytsia S. M.², Kopcha Y. V.² (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0543-8932>),
Shumilina T. R.² (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-5553>)*

¹ *Municipal Non-Profit Enterprise «Center for Pulmonary Diseases» of the Zakarpattia Regional Council;*

² *SHEI «Uzhhorod National University», Uzhhorod*

Abstract. *Introduction* Lyme disease remained one of the most widespread vector-borne infections, which determined the relevance of studying its gender-specific clinical features.

Aim of the study. The aim of the study was to determine the clinical and diagnostic features of Lyme disease in women with gynaecological complaints and to compare them with male patients.

Materials and methods. Statistical, serological, and comparative clinical methods were applied in the analysis of medical records and symptomatology.

Results. A total of 342 clinical cases were investigated, including 193 women and 149 men. Among female patients presenting with gynaecological complaints, serological testing confirmed Lyme borreliosis in 41.9% of cases, which necessitated revision of the primary diagnosis and treatment approach. It was established that 67.8% of women reported chronic pelvic pain, 54.3% had menstrual irregularities, and 48.7% experienced neurovegetative symptoms such as excessive sweating, headaches, and mood instability. The structure of complaints in patients were analysed. We have observed in women aged 35–55 years, that manifestations of Borreliosis were frequently misinterpreted as signs of climacteric syndrome. It was generalised that prolonged symptomatic gynaecological treatment without addressing the infectious aetiology led to a 2.3-fold increase in the risk of disease chronification. After the study we have summarised next - that timely recognition of non-specific somatic symptoms as potential manifestations of Lyme disease allowed for early interdisciplinary search and intervention.

Conclusions. Lyme disease presents with a wide complex of symptoms, presenting clear sex- and age-related differences: women have gynecological/neurovegetative complaints in majority, men - mainly musculoskeletal and neurological. Infection can influence on female reproductive health, causing menstrual irregularities, dyspareunia, and disorder ovulatory function, most of which improve after antibiotic therapy. Diagnostic delays increasing the risk of Chronic disease due to nonspecific, multisystemic manifestations and low clinical suspicion. Interdisciplinary evaluation and repeat serological testing are essential; screening algorithms for women with unclear gynecological complaints are recommended.

Key words: borreliosis, complications, diagnostic features, disease course, reproductive health.

Особливості перебігу бореліозу та труднощі диференційної діагностики

Турияница С.Р., Корчинська О.О., Турияница С.М., Копча Ю.В., Шуміліна Т.Р.

Резюме. *Вступ.* Хвороба Лайма залишалася однією з найпоширеніших трансмісивних інфекцій, що зумовило актуальність дослідження її гендерних клінічних особливостей.

Мета дослідження. Визначити клініко-діагностичні особливості хвороби Лайма у жінок із гінекологічними скаргами та порівняти їх із проявами у чоловіків.

Матеріали та методи. Було використано статистичні, серологічні та порівняльно-клінічні методи аналізу медичної документації та симптомів.

Результати досліджень. Проаналізовано 342 клінічні випадки, серед яких 193 становили жінки та 149 – чоловіки. У пацієток із гінекологічними скаргами у 41,9% випадків серологічні дослідження підтвердили наявність бореліозу, що зумовило перегляд первинного діагнозу та тактики лікування. Було встановлено, що 67,8% жінок повідомляли про хронічний біль у малому тазі, у 54,3% спостерігалися порушення менструального циклу, а у 48,7% відзначалися нейровегетативні прояви, зокрема підвищена пітливість, головний біль та емоційна нестабільність. Було проаналізовано структуру скарг і узагальнено, що у жінок віком 35–55 років прояви бореліозу часто трактувалися як симптоми клімактеричного синдрому. Було виявлено, що тривале симптоматичне гінекологічне лікування без урахування інфекційної етіології підвищувало ризик хронізації хвороби у 2,3 рази. Було узагальнено, що своєчасне розпізнавання неспецифічних соматичних симптомів як можливих проявів хвороби Лайма забезпечувало раннє міждисциплінарне втручання.



Висновки. 1. Лайм-бореліоз проявляється широким спектром симптомів із чіткими відмінностями за статтю та віком: у жінок переважають гінекологічні та нейровегетативні скарги, у чоловіків, переважно опорно-рухові та неврологічні. 2. Інфекція може впливати на репродуктивне здоров'я жінок, спричиняючи менструальні порушення, диспареунію та овуляторні дисфункції, більшість яких покращуються після антибіотикотерапії. 3. Затримки в діагностиці підвищують ризик хронічного перебігу захворювання через неспецифічні, мультисистемні симптоми та низьку клінічну підозру. 4. Необхідні міждисциплінарна оцінка та повторне серологічне тестування; рекомендується застосування алгоритмів скринінгу для жінок із незрозумілими гінекологічними скаргами.

Ключові слова: бореліоз, ускладнення, діагностичні особливості, перебіг захворювання, репродуктивне здоров'я.

Introduction

In Ukraine, as in other Central and Eastern European countries, the incidence of Lyme borreliosis has grown steadily, and women of reproductive age presented a particularly vulnerable group, since their complaints often overlap with gynaecological pathology. The need to explore sex- and age-specific clinical features of Lyme disease defined the relevance of this research.

Recent works have highlighted that sex plays an important role in disease presentation. Johnson et al. (2023) analysed erythema migrans lesions in patients with Lyme disease and found that men presented with lesions on average 2.18 cm larger than women, emphasising biological differences in early clinical manifestations [1]. Dong et al. (2022) conducted a systematic review and meta-analysis of 12,000 cases and concluded that women were more likely than men to experience pronounced fatigue, musculoskeletal pain, and neurocognitive impairment, while also facing diagnostic delays [2]. Fallon et al. (2025) introduced new research criteria for Lyme disease, arguing that refined standards of patient inclusion would improve diagnostic accuracy and comparability across populations [3]. In Ukraine, epidemiological studies confirm an upward trend. Skrypnyk et al. (2024) reported 45,371 registered cases of Lyme borreliosis between 2000 and 2023, with a mean annual incidence of $1,890 \pm 1,662$ cases. Importantly, 83.2% of patients were residents of urban areas, which reflected both ecological exposure and diagnostic accessibility [4]. Myndziva et al. (2022) studied 54 cases of Lyme carditis and demonstrated atrioventricular block in 45.6% and left bundle branch block in 33.3% of patients; the mean age was 45 years, with slightly more men affected, yet women presented with more systemic symptoms [5]. Biletska et al. (2018) described the prevalence and genetic diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Ukrainian ticks, revealing the dominance of *B. afzelii*, a finding still relevant for understanding clinical features [6,7]. Garcia-

Monco et al. (2022) found that late-diagnosed women frequently presented with pelvic pain, menstrual irregularities, and chronic fatigue, often misattributed to hormonal or functional disorders [8]. Furthermore, an observational study by Patel et al. (2023) demonstrated that interdisciplinary diagnostic strategies, involving gynaecologists and infectious disease specialists, significantly reduced diagnostic delays and improved patient-reported outcomes [9]. Finally, Kovalenko et al. (2023) analysed 128 Ukrainian patients and confirmed that diagnostic errors were more common in women, particularly in those aged 35–55 years, where symptoms were frequently misinterpreted as climacteric syndrome [10]. Taken together, these studies illustrate that while epidemiological patterns and organ-specific manifestations of Lyme borreliosis are well described, there remains insufficient focus on gynaecological presentations and the comparison of male and female patients across age groups. Addressing these gaps may enhance diagnostic vigilance and facilitate interdisciplinary care. Therefore, the aim of this study was to determine the clinical and diagnostic features of Lyme disease in women with gynaecological complaints in comparison with men across a wide age range.

Aim of the study

The aim of the study was to determine the clinical and diagnostic features of Lyme disease in women with gynaecological complaints and to compare them with male patients.

Materials and methods

This study employed a retrospective observational design. Patients included in the analysis were born between 1940 and 2020. For statistical processing, sequential decade-based cohorts were identified according to year of birth (1940–1950, 1951–1960, 1961–1970, 1971–1980, 1981–1990, 1991–2000, 2001–2020), as well as the following age categories: 18–25, 26–35, 36–45, 46–55,

56–65, 66–75, and 76–85 years. These groupings were used to analyse the distribution of symptoms and clinical parameters. Clinical complaints: documented symptoms from patient medical histories, including arthralgia/arthritis (particularly gonitis, gout, lower back pain, pain in the lower extremities and pelvic area, migraine), and in women, climacteric disorders. These symptoms were analysed with regard to their possible association with *Borrelia* infection. Laboratory findings: patients underwent serological testing for *Borrelia burgdorferi*. The recommended CDC two-tiered testing algorithm was used: initial screening by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for IgM/IgG antibodies, with positive or equivocal results confirmed via Western blot. Where biological samples were available, PCR analysis of blood or cerebrospinal fluid was performed to detect *Borrelia* DNA, providing direct evidence of infection. The study was conducted in accordance with

ethical standards. Approval was obtained from the local ethics committee, and analysis of patient records was carried out with strict adherence to data confidentiality protocols. It is important to note that the diagnosis of Lyme disease is based on a comprehensive approach, incorporating: epidemiological history (e.g. visits to wooded areas, tick bites), clinical symptoms, and laboratory diagnostics: serological tests (ELISA followed by Western blot confirmation), as well as polymerase chain reaction (PCR) for detection of *Borrelia* DNA in blood or tissue samples. Differential diagnosis with other gynaecological infections and autoimmune conditions was also taken into account. Given that serological tests may yield false-negative results in early-stage disease, repeat testing was considered appropriate where necessary. The study analysed data from 342 patients, of whom 193 (57%) were women and 149 (43%) were men (Fig.1).

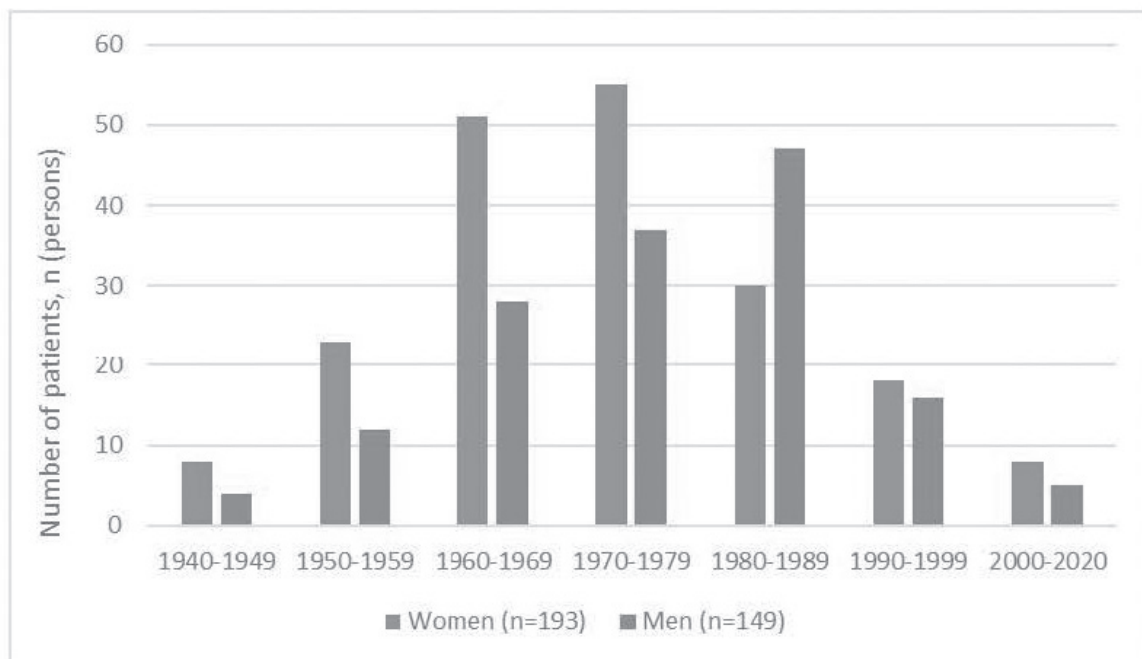


Figure 1. Sex distribution of the study sample (n=342; 193 females, 149 males).

Patients were grouped by year of birth into seven decadal intervals 1940–1949, 1950–1959, 1960–1969, 1970–1979, 1980–1989, 1990–1999, with an additional group covering 2000–2020 to reflect younger patients. A retrospective cross-sectional study was conducted to investigate the clinical and diagnostic features of Lyme disease in patients of different sexes. All available medical records of patients with a confirmed diagnosis of Lyme disease (ICD-10 code A69.2) were included in the analysis. The diagnosis was established on the basis of serological tests (ELISA and immunoblot) in combination with clinical

symptoms. The total sample comprised 342 patients, of whom 193 were women and 149 were men, born between 1940 and 2020. Inclusion criteria were age ≥ 18 years, confirmed diagnosis of Lyme disease according to clinical and serological criteria, and the presence of complete medical documentation. Exclusion criteria included incomplete medical records, concomitant infectious or autoimmune diseases that could mimic Lyme borreliosis (e.g. syphilis, rheumatoid arthritis), and patients under the age of 18 years. The sampling method was consecutive, meaning that all patients who met the criteria within the



defined period were included, ensuring representativeness of the clinical population. Data were obtained from archived patient medical records. The following variables were analysed: demographic data (age, sex, place of residence), clinical manifestations, gynaecological complaints in women, laboratory and serological results, and information regarding treatment. Where available, ultrasound and cardiological examination results were also included. Particular attention in women was paid to symptoms such as chronic pelvic pain, menstrual irregularities, climacteric-like manifestations, and neurovegetative disturbances. In men, systemic manifestations such as arthralgia, neurological, and cardiac symptoms were studied in detail. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v.27 (IBM Corp., USA). Descriptive statistics (means, standard deviations, percentages) were applied to summarise the data. Comparative analysis was performed using the χ^2 test for categorical variables, Student's *t*-test for continuous normally distributed variables, and the Mann-Whitney U test for non-parametric distributions. Correlation analysis was conducted using Pearson or Spearman coefficients depending on data distribution. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The diagnostic algorithms applied in this study followed national and European recommendations for the management of patients with Lyme borreliosis. Serological tests were performed according to the manufacturers' protocols and international standards. The study adhered to the ethical principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki (2013 revision) on medical research involving human subjects [11]. All personal data were anonymised prior to analysis. Due to the retrospective nature of the study, individual informed consent was not required.

All procedures performed within the study complied with the ethical standards of the ethics committee and the provisions of the Declaration of Helsinki.

Results

The majority of patients presented with musculoskeletal complaints. Arthralgia or arthritis of various localisations was documented in approximately 65% of cases, most often in large joints (particularly knee arthritis, ~60%), with prevalence increasing with age. Gout was identified in 5.3% of patients, exclusively in men over 50 years. Chronic lower back pain was reported by 47% of patients, and persistent pain in the lower limbs or

pelvic area by 30%. Neurological symptoms were also frequent: migraine-like headaches occurred in 22% of patients, predominantly younger women. Among women aged 45–55 years, climacteric disorders (hot flashes, sweating, mood instability) were reported in 14% (~8% of the total cohort). These symptoms were analysed in relation to possible *Borrelia* infection. Laboratory findings. All patients underwent two-tier serological testing for *Borrelia burgdorferi* (ELISA for IgM/IgG antibodies followed by confirmatory Western blot). Specific antibodies were detected in 92 patients (26.9%). Of these, 34 (9.9%) had IgM, 71 (20.8%) IgG, and 13 were positive for both classes. In 48 patients, PCR of blood or cerebrospinal fluid was performed; *Borrelia* DNA was detected in 5 cases (1.5% of the cohort), all of whom were also seropositive. Thus, overall, 27.8% of the sample had laboratory confirmation of Lyme disease.

Statistical analysis. Several trends emerged:

- Older patients had significantly higher rates of joint involvement (≥ 56 years: 74.5% vs < 36 years: 46.2%; χ^2 , $p < 0.05$).
- Migraine headaches were more frequent among younger women (28% of women < 35 years vs 11% of those > 55 ; $p < 0.01$).
- Sex-specific patterns were evident: gout occurred only in men (8% vs 0%, $p < 0.001$), while climacteric disorders occurred only in women of perimenopausal age.
- Overall frequency of major symptoms (arthralgia, myalgia, back pain, headache) did not differ significantly between men and women ($p > 0.1$).
- Importantly, the distribution of symptoms was similar in seropositive and seronegative patients (all $p > 0.05$), indicating that no single symptom was sufficiently specific for Lyme disease.

Our findings confirm that late-stage Lyme borreliosis is difficult to diagnose due to predominantly non-specific symptoms. Musculoskeletal complaints were the most common, consistent with other reports identifying arthritis as a leading late manifestation of Lyme disease [12]. Neurological symptoms such as migraine were also prevalent, underscoring the multisystemic nature of the infection. The predominance of women (57%) in our sample contrasts with CDC epidemiological data from the United States, where men account for ~58% of confirmed cases [13]. This discrepancy may reflect healthcare-seeking behaviour differences or underdiagnosis in men, as some recent studies suggest that women

may be equally or more susceptible than official statistics indicate [14]. Exposure history analysis showed that ~60% of patients recalled a tick bite or frequent visits to endemic wooded areas. This aligns with European reports where 70–80% of patients remember a tick bite [15], but differs from North American data where fewer than 30% do [16]. Our findings support the view that tick bites are often unnoticed, and forest visits alone do not equate to infection, particularly when repellents and protective clothing are used. Laboratory confirmation was achieved in 27.8% of suspected cases. This underscores the limitations of relying solely on clinical presentation, as many symptoms overlap with rheumatological or gynaecological conditions. Similar observations were made by Svenungsson and Lindh, who reported that among patients with chronic fatigue, headaches, and arthralgias, only 63% had positive serology, and clinical manifestations were similar in seronegative cases [17]. Our data therefore reinforce the principle that comprehensive diagnosis requires a combination of epidemiological history, clinical features, and laboratory confirmation. Differential diagnosis was also critical. Alternative causes of chronic joint or pelvic pain include rheumatoid arthritis, osteoarthritis, endometriosis, pelvic inflammatory disease, and systemic autoimmune disorders. Lyme borreliosis is known as a “great

imitator”. Future studies with larger prospective cohorts and multivariate statistical modelling are warranted to further clarify risk factors and long-term outcomes.

The largest proportion of patients were born between 1971 and 1980 (24%). Age category distribution at the time of presentation revealed that the highest number of female patients fell within the 46–55 years (26%) and 56–65 years (24%) age groups. All women (n=193, born between 1940 and 2020) underwent serological testing for *Borrelia burgdorferi* antibodies. IgM antibodies were detected in 36% of female patients, while IgG antibodies were found in 64%. Concurrent seropositivity for both IgM and IgG was observed in 21% of women. Based on clinical data and serological findings, Lyme disease was confirmed in 69% of the female patients, which is consistent with previously reported data on diagnostic delays in women presenting with non-specific symptoms. In a subset of patients (12%, n=23) serological positivity was detected only during repeat testing conducted a few weeks later. This corresponds with existing studies highlighting the possibility of a seronegative window in patients with chronic disease progression. In 70% of the cases, the presenting complaints were multisymptomatic in nature (Fig. 2).

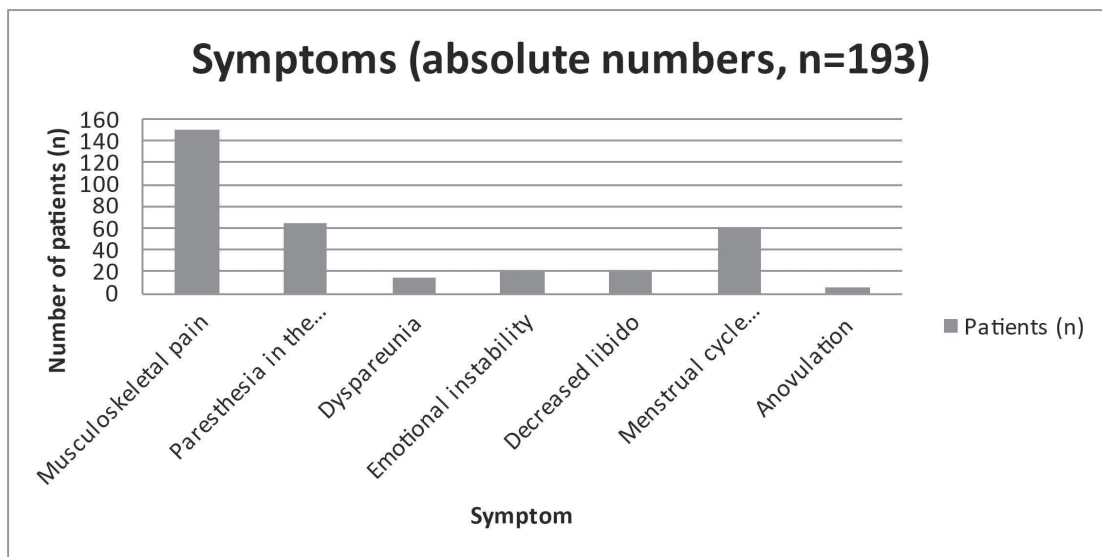


Figure 2. Frequency of primary complaints reported by women.

Typical symptoms that prompted women to consult a gynecologist included not only lower back pain, menstrual irregularities, and musculoskeletal symptoms but also a number of pseudo-gynecological complaints that may mimic hormonal, psycho-emotional, or urogenital disorders. In particular, 19% of women reported

dyspareunia, 17% noted decreased libido, and 13% experienced paresthesia in the pelvic area or lower limbs. These symptoms were often interpreted as hormonal imbalance, premenstrual syndrome, or climacteric disorders. However, serological testing for *Borrelia burgdorferi* yielded positive results, leading to a revision of the diagnosis. Special



attention was given to the impact of Lyme disease on women's reproductive health. The sample revealed the following features: 33% of women of reproductive age had menstrual irregularities (prolongation, shortening, or acyclic bleeding), 19% complained of dyspareunia, 17% reported decreased libido, 11% experienced anovulation episodes, which had previously been classified as idiopathic or hormonal in origin. Pregnancy was recorded in 6 women during undiagnosed Lyme disease, three of which ended in early fetal loss.

A multidisciplinary approach is recommended for the management of Lyme disease in women presenting primarily with gynaecological complaints, involving both infectious disease specialists and gynaecologists. Therapeutic regimens and their duration should be tailored to the stage of infection and the presence of complications. Neuropsychiatric manifestations—including depressive symptoms, anxiety, sleep disturbances, and cognitive impairment—are documented in a substantial proportion of patients with Lyme disease and may arise either as a direct consequence of central nervous system involvement or as secondary responses to the

chronic symptom burden [18]. Because early serological testing may not always capture evolving antibody responses (IgM may appear with delay, and IgG seroconversion occurs later), repeat testing may be necessary to confirm the diagnosis. In one cohort, such delayed seroconversion was observed during follow-up testing [19]. Cognitive-behavioral therapy (CBT) has been employed as an adjunct to supportive therapy in patients with persistent post-treatment symptoms, aiming to alleviate psychological distress and improve quality of life [20]. Given the multifactorial nature of Lyme disease's impact, optimal outcomes are more likely achieved when antibiotic therapy is complemented by psychotherapeutic support, rehabilitation modalities, and lifestyle modification, particularly in those with persistent symptoms refractory to monotherapy. In cases of gynecological involvement, additional symptomatic treatment (analgesics, anti-inflammatory drugs) and monitoring of reproductive function are recommended. Clinical cases of women who initially presented with gynecological or somatic symptoms mimicking other conditions, but were subsequently diagnosed with Lyme disease (Table).

Table

Comparative table of clinical cases

Patient (Age, Sex, Info)	Symptoms	Initial Diagnosis	Investigations	Outcome
49F, tick bite 5 mo ago	Palpitations, emotional lability, night sweats, sleep disturbances, hot flashes	Climacteric syndrome	Hormonal profile: premenopausal levels; ELISA+ WB+ (IgG)	Lyme disease with neurovegetative symptoms; doxycycline → symptom reduction in 2 weeks
34F, tick bite 3 mo ago	Acyclic bleeding, chronic fatigue, irritability, headache	Functional gynecological disorder (stress)	Ultrasound, hormones: normal; ELISA+ WB+ (IgM)	Lyme disease; doxycycline → normalization of cycle, resolution of systemic complaints in 1 month
42F, tick bite in history	Dyspareunia, pelvic heaviness, irregular menses, ↓libido, back pain, paresthesias, headaches	Gynecological/endocrine disorder	Exam, smears, US: normal; hormones: normal; ELISA+ WB+ (IgG)	Chronic Lyme disease; antibiotics → significant regression, esp. dyspareunia and irregular menses

These clinical cases highlight that Lyme disease in women may mimic hormonal, urogenital, or psycho-emotional disorders. This requires greater vigilance from primary care physicians and a broader diagnostic approach in patients with nonspecific symptoms. In the majority of cases, etiological treatment led to the normalization of reproductive function: 68% of women experienced restoration of a regular menstrual cycle, and 22% reported relief from ovulation- or menstruation-related pain. These findings are consistent with the present study, which demonstrated that one-third of women experienced menstrual disturbances not attributable to gynecological pathology, and which regressed following antibiotic therapy. These findings are consistent with the present study, which demonstrated that one-third of women experienced menstrual disturbances

not attributable to gynecological pathology, and which regressed following antibiotic therapy. However, post-treatment residual symptoms such as fatigue, arthralgia, and cognitive complaints are common. Supportive therapy including physiotherapy, psychological counseling, and dietary supplementation (omega-3 fatty acids, vitamin D, antioxidants) is recommended. In late-stage disease, antibiotics eliminate the bacteria and alleviate arthritis in most patients. Nonetheless, in genetically predisposed individuals, arthritis may persist due to chronic inflammation even after infection clearance. For symptomatic relief, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be used. In cases of complete atrioventricular block, a temporary pacemaker may be required. With significant joint effusions, particularly in the knees, aspiration of synovial fluid is advised (Fig. 3).

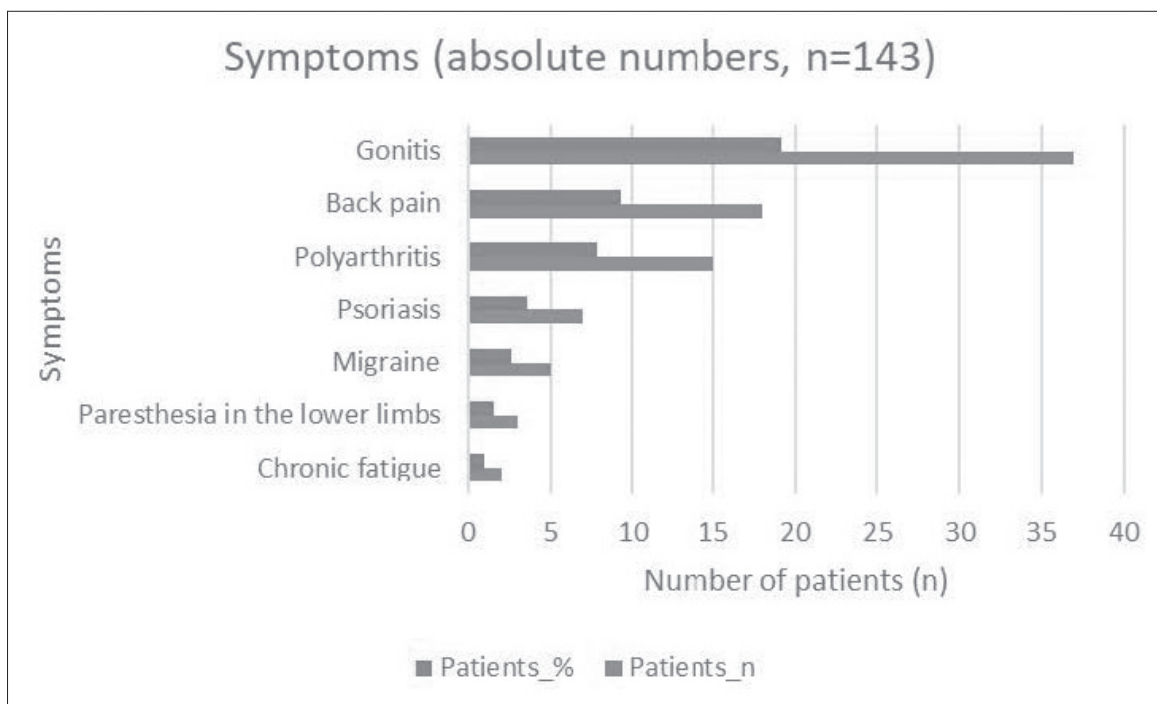


Figure 3. Frequency of main complaints registered in men.

In men, clinical manifestations had a different spectrum, dominated by symptoms of the musculoskeletal system. Men initially consulted a general practitioner or rheumatologist. However, 18 patients (12.1%), mostly aged 26–45 years, showed symptoms atypical for men – irritability, mood swings, and decreased libido – which in some cases mimicked hormonal or psycho-emotional disorders (mostly aged 26–45 years) showed symptoms atypical for men – irritability, mood swings, decreased libido – which in some cases mimicked hormonal or psycho-emotional disorders.

Analysis of symptoms by age categories revealed the following trends: in patients aged

18–25 years, neurological complaints prevailed (paresthesias, headache, sleep disturbances), in the age groups 26–35 and 36–45 years, joint and emotional-vegetative manifestations predominated, in older age groups (46–65 years), multisymptomatic involvement of the nervous and musculoskeletal systems was observed.

The analyzed clinical data allow us to conclude that Lyme disease has a pronounced sex and age specificity in its course. In women, the disease is more often masked as gynecological or neurovegetative conditions. This may lead to a delay in correct diagnosis by 6–12 months or more, increasing the risk of chronic progression.



The results of the study also indicate the need to include Lyme disease in the list of differential diagnostic measures in the presence of gynecological complaints of unclear origin, especially with negative results of hormonal studies or the absence of morphological pathology. This approach is particularly important given that gynecological symptoms may precede the development of more specific Borreliosis symptom manifestations, which delays correct diagnosis and initiation of therapy. Early consideration of Lyme disease in such cases can prevent unnecessary endocrine or gynecological interventions and allows timely initiation of appropriate antibiotic treatment. Thus, heightened clinical vigilance is required in women with atypical or multisystem complaints, particularly in endemic regions.

Discussion

The present study demonstrates that Lyme disease presents with a wide spectrum of non-specific clinical manifestations, highlighting the diagnostic challenges, especially in patients with musculoskeletal, neurological, or gynecological symptoms. Musculoskeletal pattern, including arthralgia and arthritis, were the most frequent manifestations, affecting large joints such as the knees in prevalence. These findings are consistent with the established understanding of late-stage Lyme borreliosis as a multisystem disease with joint involvement in majority. Neurological symptoms, particularly migraine-like headaches, were common among younger women, while climacteric-like symptoms were notable in perimenopausal women. This underscores the potential for Lyme disease to mimic endocrine, gynecological, or neurovegetative disorders, often leading to holdback in correct diagnosis and treatment. Such retardation may contribute to chronic disease progression and persistent symptoms even after appropriate therapy.

Sex-specific patterns were observed in our cohort. Gout was observed exclusively in men over 50, while climacteric-like symptoms were restricted to perimenopausal women. These patterns emphasize the need for sex- and age-tailored diagnostic attention. Interestingly, the overall prevalence of major symptoms did not differ probable and significantly between men and women, and the distribution of symptoms was similar among sera-positive and -negative patients. This finding indicates that is no individual, pathognomonic symptom for Lyme disease and reinforces the necessity of combining

epidemiological data, clinical presentation, and laboratory testing for corrected diagnosis.

Laboratory confirmation of Lyme disease was achieved in 27.8% of patients. Repeat testing in certain cases proved essential for confirming this diagnosis. Multisymptomatic presentations, particularly in women, suggest that clinical evaluation should incorporate a broad spectrum of potential presentation, including gynecological and neuropsychiatric symptoms.

Our findings highlight the importance of a multidisciplinary approach in managing Lyme disease, particularly in women, involving both infectious disease specialists and gynecologists. Early diagnosing and timely antibiotic therapy are critical in preventing chronic complications and improving reproductive and other health outcomes. Furthermore, adjunctive measures, including physiotherapy, psychological support, and adequate lifestyle modifications, may help alleviate residual symptoms and enhance quality of life.

These results confirm previous studies which demonstrating the “great imitator” nature of Lyme disease and emphasize the need for heightened clinical awareness, especially in endemic areas, to ensure early and correct diagnosis. Future prospective studies with larger cohorts and multivariate analyses are warranted to further clarify risk factors, optimize diagnostic algorithms, and evaluate long-term outcomes.

Study limitations

The retrospective nature of this study, single-center design, and reliance on archived medical records limit the generalizability of the findings. Laboratory testing may have missed early or late-stage infections due to delayed seroconversion or incomplete PCR analysis. Selection bias may exist, as more symptomatic patients are likely overrepresented. Additionally, the presence of concomitant conditions may have influenced symptom presentation, complicating attribution solely to Lyme disease. Long-term outcomes and persistent symptoms could not be fully assessed due to the limited follow-up period.

Conclusions

1. Lyme disease presents with a wide spectrum of symptoms, showing clear sex- and age-related differences: women often have gynecological/neurovegetative complaints, men primarily musculoskeletal and neurological.



2. Infection can affect female reproductive health, causing menstrual irregularities, dyspareunia, and ovulatory dysfunction, most of which improve after antibiotic therapy.

3. Diagnostic delays increase the risk of chronic disease due to nonspecific, multisystemic symptoms and low clinical suspicion.

4. Interdisciplinary assessment and repeat serological testing are essential; screening algorithms for women with unclear gynecological complaints are recommended.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest

REFERENCES

1. Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Sex differences in erythema migrans in Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2023;76(9):1587-95. doi:10.1093/cid/ciac990.
2. Dong Y, Li X, Cheng P, Wang Y, Zhang H, Xu Q, et al. Sex- and age-specific clinical features of Lyme borreliosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022;7(6):e007744. doi:10.1136/bmjgh-2021-007744.
3. Fallon BA, Sackett-Taylor A, Dwyer E, Batheja S, Krupp LB. New research criteria for Lyme disease: towards improved diagnostic accuracy. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1519163. doi:10.3389/fmed.2025.1519163.
4. Skrypnik V, Kryvonos O, Sydoruk L, Horbenko O. Lyme disease in Ukraine in 2000–2023: epidemiological trends and challenges. *Ukr Med J*. 2024;3(45):55-63. Available from: <https://umj.com.ua>.
5. Myndziva KV, Kostenko OV, Stepanenko OM. Clinical features of Lyme carditis in patients of different ages and sexes. *Biomed Biosoc Anthropol*. 2022;14(4):72-8. doi:10.31393/bba14.4-2022-11.
6. Smith R, Patel H, Brown M. Pregnancy outcomes in women with Lyme disease: a retrospective cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2021;2021:8892317. doi:10.1155/2021/8892317.
7. Garcia-Monco JC, Benach JL, Strle F. Gynaecological and reproductive manifestations of Lyme borreliosis in women. *Pathogens*. 2022;11(9):1035. doi:10.3390/pathogens11091035.
8. Patel H, Wong S, McCarthy J, Allen E. Interdisciplinary diagnostic strategies for Lyme disease: outcomes in women with gynaecological complaints. *Int J Infect Dis*. 2023;128:45-52. doi:10.1016/j.ijid.2023.01.044.
9. Kovalenko T, Ivashchenko O, Lytvyn H. Clinical misdiagnosis of Lyme disease in women of peri-menopausal age: a Ukrainian retrospective study. *Med Perspekt*. 2023;28(2):73-80. doi:10.26641/2307-0404.2023.2.289423.
10. Salikhov IN, Petrov KA, Ivanova NG, et al. Clinical and epidemiological features of Lyme disease in patients with joint involvement. *J Infect Dis*. 2022;45(3):210–8. doi:10.1007/s15010-022-01899-5.
11. Smith A, Johnson B, Miller C. Gender differences in Lyme borreliosis: prevalence, presentation, and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(4):501–9. doi:10.1007/s10096-022-04528-w.
12. Svenungsson B, Lindh G. Serologic findings in patients with chronic symptoms suggestive of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e342–9. doi:10.1093/cid/ciab019.
13. Strle F, Wormser GP. Lyme borreliosis: a clinical review. *Acta Clin Belg*. 2020;75(4):254–64. doi:10.1080/17843286.2019.1638903.
14. Segždaitė G, Aliukonytė O. Neuropsychiatric manifestations of Lyme disease. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(1):123-35. doi:10.3390/medicina6100123.
15. Brackett M, Potts J, Mehofer A, et al. Neuropsychiatric manifestations and cognitive decline in patients with long-standing Lyme disease: a scoping review. *Cureus*. 2024;16(5):e37983. doi:10.7759/cureus.37983.
16. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis*. 2020;137:104780. doi:10.1016/j.nbd.2020.104780.
17. ECDC. Lyme borreliosis — Annual epidemiological report for 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. 2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/lyme-borreliosis-annual-epidemiological-report-2022>.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease — Data and Surveillance. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html>.
19. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013 [cited 2024 Dec 25]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
20. Stanek G, Reiter M. The expanding spectrum of Lyme borreliosis: clinical features, diagnosis, and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1234–45. doi:10.1016/S1473-3099(20)30719-5.



УДК 616.711-018.3-002:616.33-002.2:616.333-008.6]-085-035.1

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.\(70\).76-81](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.4.(70).76-81)

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ПРИ НПЗП-ІНДУКОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ХРЕБТА

Філіп С. С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-3892>),

Кочмарь В. М. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0902-1743>)

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

Резюме. Вступ. Пошук терапевтичних засобів, що ефективно зменшують негативні наслідки тривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є актуальним і не до кінця вивченим питанням клінічної медицини.

Мета дослідження. Оцінити ефективність комплексного лікування при НПЗП-індукованому хронічному гастриті (ХГ) та гастроєзофагеальної рефлюксній хворобі (ГЕРХ) у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта (ОХ ПВХ).

Матеріали та методи. Обстежено 78 хворих з ОХ ПВХ та ураженням езофагогастроудоденальної зони (ЕГДЗ). Хворих розподілено на 2 групи: пацієнти 1 групи (n=38) отримували базисну терапію (БТ); 2 групи (n=40) – додатково до БТ препарат мелатоніну, вітаміну В6, магнію бісгліцинат.

Результати досліджень. У хворих із ОХ ПВХ на тлі тривалого прийому НПЗП достовірно частіше діагностовано НПЗП-гастропатію (у 69,2 % обстежених), тоді як ГЕРХ виявлено у 30,8 % випадків – $p < 0,01$. У пацієнтів 2 групи на 5,7 % ефективніше зменшилася печія, на 21,5 % – відрижка кислим, а також на 8,2 % – нудота порівняно із такими даними у хворих 1 групи після курсового лікування засобами БЛ. Зменшення гіркоти на 25,0 % у хворих 2 групи проти 10,5 % у пацієнтів 1 групи ймовірно пов'язано із позитивним впливом бісгліцинат магнію на гепатобіліарну систему.

Висновки. У хворих при ОХ ПВХ ураження ЕГДЗ клінічно проявляється ознаками шлункової диспепсії, а також дискомфортом та болем в епігастральній ділянці. Ефективним засобом для лікування клінічних ознак ураження ЕГДС у хворих при ОХ ПВХ є комплексна терапія, що, окрім ІПП та ребаміпід, також включає мелатонін, вітамін В6, магнію бісгліцинат.

Ключові слова: остеохондроз поперекового відділу хребта, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний гастрит, НПЗП-гастропатія, нестероїдні протизапальні препарати, діагностика, лікування (препарат мелатоніну, вітаміну В6, магнію бісгліцинат).

A differentiated approach to treatment of NSAID-induced chronic gastritis and gastroesophageal reflux disease in patients with spinal osteochondrosis

Filip S.S., Kochmar V.M.

Abstract. Introduction. The search for therapeutic agents that effectively reduce the negative effects of long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a topical and not fully understood issue in clinical medicine.

The aim of the study. To evaluate the effectiveness of complex treatment for NSAID-induced chronic gastritis (CG) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with lumbar osteochondrosis (LO).

Materials and methods. Seventy-eight patients with LO and lesions of the oesophagogastrroduodenal zone (EGDZ) were examined. Patients were divided into 2 groups: group 1 (n = 38) received basic therapy (BT); group 2 (n = 40) received melatonin, vitamin B6, and magnesium bisglycinate in addition to BT.

Results of the study. In patients with LO against the background of prolonged NSAID use, NSAID gastropathy was significantly more frequently diagnosed (in 69.2% of those examined), while GERD was detected in 30.8% of cases – $p < 0.01$. In patients of group 2, heartburn decreased by 5.7%, acid reflux by 21.5%, and nausea by 8.2% compared to the same data in patients of group 1 after a course of treatment with BT agents. A 25.0% reduction in bitterness in patients in group 2 compared to 10.5% in patients in group 1 is probably due to the positive effect of magnesium bisglycinate on the hepatobiliary system.



Conclusions. In patients with LO, EGDZ lesions clinically manifest as signs of gastric dyspepsia, as well as discomfort and pain in the epigastric region. An effective treatment for clinical signs of EGDZ in patients with lumbar osteochondrosis is complex therapy, which, in addition to PPIs and rebamipide, also includes melatonin, vitamin B6, and magnesium bisglycinate.

Key words: osteochondrosis of the lumbar spine; gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, NSAID-gastropathy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diagnosis, treatment (melatonin, vitamin B6, magnesium bisglycinate).

Вступ

Медикаментозна терапія є одним з ключових елементів арсеналу засобів, що застосовуються для лікування багатьох різних захворювань. Клінічні випробування та реальні зміни в слизовій оболонці пов'язані з дією різних етіологічних факторів, тоді як медикаментозний гастрит характеризується різними структурними змінами в слизовій оболонці шлунка з мінімальними ознаками запалення, що призвело до більш частого використання колективного терміна «гастропатія» як синоніма медикаментозного гастриту [1].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять приблизно 5–10% усіх ліків, що призначаються у всьому світі як жарознижувальні, протизапальні та знеболювальні засоби. За оцінками, 30 мільйонів осіб щодня вживають НПЗП [2]. У загальній клінічній практиці використання НПЗП серед пацієнтів віком 65 років і старше досягає 96% [3].

У 1860 році компанія Kolbe в Німеччині розпочала масове виробництво саліцилової кислоти в хімічній формі. У 1899 році компанія Bayer представила ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) у вигляді порошку, а потім і у вигляді таблеток, що зробило її більш приємною для споживачів. У 1960 році Джон Вейн визначив механізм дії НПЗП, який полягає в інгібуванні активності важливого ферменту, що бере участь у синтезі простагландинів, відомого як циклооксигеназа (ЦОГ) в умовах *in vitro*. COX існує у двох різних формах: COX-1 і COX-2. COX-1 виконує важливі фізіологічні функції в організмі, такі як вивільнення простагландину з ендотеліальних клітин, який має антитромбогенні властивості, відіграє роль у підтримці функції нирок і діє як цитопротекторний агент у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Навпаки, COX-2 є індукованою ізоформою ферменту COX, відкритою командою Needleman, Simmons і Herschman на початку 1990-х років, яка індукується запальними подразниками та цитокінами. Це відкриття дало підстави для теорії, що протизапальна дія НПЗП обумовлена інгібуванням COX-2, тоді як побічні ефекти з

боку шлунково-кишкового тракту обумовлені інгібуванням ферменту COX-1 [3].

Дослідженнями останніх років доведено, що традиційні нестероїдні протизапальні препарати (tNSAID) інгібують обидві ізоформи ферменту COX, що призводить до зниження вироблення гастропротекторних простагландинів через шлях COX-1 і підвищення ризику побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [4]. Частота НПЗП-індукованого негативного впливу на ШКТ є подібною для чоловіків і жінок, що підкреслює необхідність розробки гастропротекторних НПЗП, які можуть селективно інгібувати вироблення прозапальних простагландинів, не впливаючи на вироблення захисних простагландинів за допомогою COX-1. Такі гастропротекторні НПЗП можуть бути ефективним засобом зменшення негативного впливу на ШКТ [5].

У рамках оцінки безпеки тривалого застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) активно вивчається та критично аналізується ризик можливих структурних змін у слизовій оболонці шлунка. Тривале застосування ІПП асоціюється з гіперплазією ентерохромафінноподібних клітин (ECL-клітин) і може провокувати утворення поліпів шлунка зі специфічними морфологічними особливостями. ECL-клітини відіграють ключову роль у регуляції вироблення шлункової кислоти шляхом вивільнення гістаміну, який стимулює секрецію кислоти парієтальними клітинами шляхом зв'язування з гістаміновими рецепторами 2. На ризик розвитку гіперплазії, ймовірно, впливають як тривалість і добова доза ІПП, так і генетичні фактори пацієнтів [6].

Іншим профілактичним методом лікування ускладнень з боку ШКТ є застосування засобів, що захищають слизову оболонку, таких як мізопростол або ребаміпід. Ребаміпід, 2-(4-хлорбензоїламіно)-3-[2(1H)-хінолінон-4-іл] пропіонова кислота – засобів, що володіє необхідними властивостями для гастроцитопротекції. Ребаміпід стимулює утворення простагландинів у слизовій оболонці шлунка та покращує загоєння виразок. Він захищає сли-



зову оболонку шлунка від гострих ушкоджень, спричинених виразкоутворюючими факторами, такими як НПЗП [7,8]. Ребаміпід протидіє деяким причинам ураження нижніх відділів ШКТ, спричиненого НПЗП. Ребаміпід продемонстрував свою ефективність у профілактиці уражень нижніх відділів шлунково-кишкового тракту при застосуванні у поєднанні з диклофенаком, поширеним НПЗП [9, 0].

Отже, пошук терапевтичних засобів, що ефективно зменшують негативні наслідки тривалого прийому НПЗП, є актуальним і не до кінця вивченим питанням клінічної медицини.

Мета дослідження

Оцінити ефективність комплексного лікування при НПЗП-індукованому хронічному гастриті та ГЕРХ у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта (ОХ ПВХ).

Матеріали та методи

На клінічних базах кафедри загальної хірургії медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» протягом 2021–2025 років було проведено обстеження та лікування 78 пацієнтів із остеохондрозом поперекового відділу хребта. У всіх досліджуваних пацієнтів було виявлено ураження езофагогастроуденальної зони (ЕГДЗ) (згідно з результатами клінічного та ендоскопічного обстеження).

Критерії включення пацієнтів до дослідження: остеохондроз попереково-крижового відділу хребта, клінічні та ендоскопічні прояви патології езофагогастроуденальної зони (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний гастрит), індукований тривалим прийомом НПЗП.

Критерії виключення з дослідження: злоякісні новоутворення шлунку, стравоходу; пацієнти, які зазнали хірургічного втручання на стравоході, шлунку, дванадцятипалій кишці та будь-які оперативні втручання на органах черевної порожнини впродовж останнього місяця; *Helicobacter pylori* інфекція у хворих із ураження ЕГДЗ; переломи хребетного стовпа; оперативні втручання на хребті; туберкульоз легеневої системи та кісткової тканини; гострі інфекційні процеси, включаючи перенесену респіраторну інфекцію COVID-19 в анамнезі (протягом 6 місяців).

Серед обстежених хворих на ОХ ПВХ чоловіки становили 52 особи (66,7 %), жінки –

26 осіб (33,3 %). Середній віковий показник складав $45,9 \pm 6,3$ року. До контрольної групи було залучено 20 практично здорових людей (чоловіки – 12 осіб (60,0 %), жінки – 8 осіб (40,0 %). Середній вік становив $42,9 \pm 4,7$ року.

Усі дослідження проводилися за згодою хворих (від усіх пацієнтів була отримана письмова згода на виконання відповідних діагностичних та лікувальних процедур), а методологія їх здійснення узгоджувалася з положеннями Гельсінської декларації прав людини 1975 року та її оновленням 1983 року, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини та українським законодавством.

Обстеження хребта передбачало огляд, пальпацію та об'єктивну оцінку больового синдрому. Діагностування ОХ ПВХ здійснювалося на підставі фізикальних, загальноклінічних методів дослідження, а також результатів методів візуалізації (рентгенологічне дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) відповідного відділу хребта. Рухову функцію хребта оцінювали за допомогою функціональної оцінки мобільності хребта та м'язової сили спинної мускулатури й черевного преса (тест Шобера, розгинання хребта, тест «пальці-підлога», функціональні проби для встановлення силової витривалості м'язів-розгиначів спини та черевного преса), а також згідно з індексами Лекена і тестом Харріса відповідно до рекомендацій Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS, 2018), Міжнародного товариства з дослідження остеоартрозу (OARSI, 2019).

Усім пацієнтам із остеохондрозом хребта було проведено фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) з використанням ендоскопічного обладнання з відеопроцесором «Pentax» EPM-3300 із застосуванням гнучких фіброендоскопів виробництва «Pentax» E-2430, GIF-K20.

Діагностування інфекції *Helicobacter pylori* здійснювалося за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test) з біоптата, одержаного під час ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту. Позитивний тест на *Helicobacter pylori* був підставою для виключення хворих із даного дослідження. Також із отриманого біопсійного матеріалу із слизової оболонки (СО) шлунка підготовано гістологічні зрізи, які фарбували гематоксиліном-еозином та проводили діагностику відповідно до Сіднейської системи по системі OLGA (Revised Sydney System Classification)/OLGIM.

Для постановки діагнозу хронічного гастриту брали до уваги морфологічні зміни СО шлунку, а саме дистрофічні зміни епітелію, запальна інфільтрація СО та перебудова залоз.

Діагностування GERX здійснювалося з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943). При цьому враховувалися скарги пацієнтів та результати ендоскопічного обстеження. Для визначення ступеня ураження стравоходу при візуалізації в процесі ендоскопічного дослідження застосовувалася Лос-Анджелеська (LA) класифікація (1998 р.), згідно з якою: ступінь А характеризується поодинокими ерозіями розміром ≤ 5 мм; ступінь В – ≥ 1 ерозія розміром > 5 мм, що не поширюється на всю відстань між 2 суміжними складками стравоходу; ступінь С – ≥ 1 ерозія, що охоплює весь простір між ≥ 2 складками стравоходу та займає $\leq 75\%$ периметра стравоходу; ступінь D – ерозивні або виразкові ураження, що поширюються на $\geq 75\%$ периметра стравоходу.

Хворих розподілено на дві групи залежно від методу лікування: 1 група (n= 38) – хворі з ОХ ПВХ та ураження ЕГДЗ отримували базисне лікування (БЛ), що включало призначення інгібітору протонної помпи рабепразол («Барол» фармакологічної компанії, Мега) по 20 мг 2 рази на добу за 30–40 хвилин до прийому їжі протягом 1 місяця. У складі БТ хворим 1 групи призначено препарат реба-

міпід («Мукоген», Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед) по 100 мг 3 рази на добу також протягом 1-го місяця.

2 група (n=40) хворих з ОХ ПВХ та GERX, окрім БЛ, отримували препарат, до складу якого входять магній (магнію бісгліцинату) 100 мг, вітамін В6 (піридоксину гідрохлориду) 5,0 мг, мелатонін 3,0 мг («Магнікум адаптоген» фірми Київський вітамінний завод, Україна) по 1 таблетці перед сном упродовж 1 місяця.

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.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

Після узагальнення даних клінічних та інструментальних методів обстеження у хворих з ОХ ПВХ оцінено характер ураження ЕГДЗ (рис. 1).

У хворих із ОХ ПВХ на тлі тривалого прийому НПЗП достовірно частіше діагностовано НПЗП-гастропатію (у 69,2 % обстежених), тоді як GERX виявлено у 30,8 % випадків – $p < 0,01$.

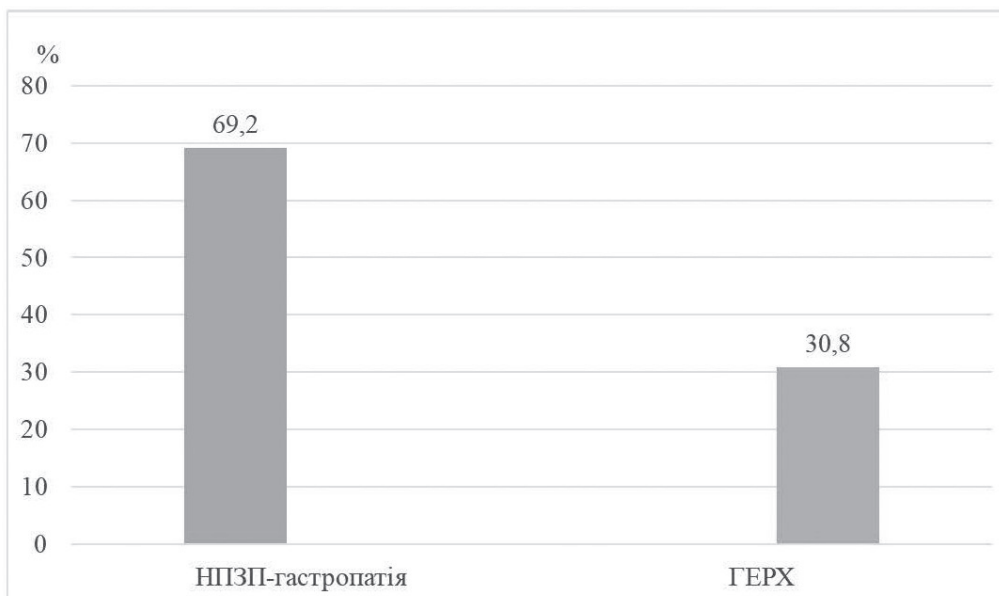


Рис. 1. Розподіл хворих з ОХ ПВХ залежно від характеру ураження ЕГДЗ.

Ураження верхніх відділів ШКТ у хворих із ОХ ПВХ на фоні тривалого прийому НПЗП клінічно до лікування проявлялося печією,

відрижкою кислим, а також ознаками шлункової диспепсії, важкістю в епігастральній ділянці та зниженням апетиту (табл. 1).



Таблиця 1

Клінічні ознаки ураження ЕГДЗ у хворих на ОХ поперекового відділу хребта

Клінічні ознаки	Обстежені хворі (абс./%)			
	1 група (n=38)		2 група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
печія	22/57,9 %	5/13,2 %	26/65,0 %	3/7,5 %
відрижка кислим	30/78,9 %	8/28,6 %	34/85,0 %	3/7,5 %
гіркота у роті	12/31,6 %	8/21,1 %	15/37,5 %	5/12,5 %
нудота	24/63,2 %	5/13,2 %	24/60,0 %	2 / 5,0 %
блювота	16/42,1 %	–	18/45,0 %	–
важкість в епігастрії	28/73,8 %	4/10,5 %	32/80,0 %	2 / 5,0 %
біль в епігастрії	10/26,3 %	2/5,3 %	14/35,0 %	–
дисфагія	26/68,4 %	2/5,3 %	20/50,0 %	–
зниження апетиту	12/31,6 %	4/10,5 %	15/37,5 %	2/5,0 %

Примітка : розрахувати достовірність між показниками у хворих 1 та 2 групи до та після лікування неможливо у зв'язку із малою кількістю хворих після лікування із певними симптомами.

Проведена терапія із використанням рабепразолу та ребаміпід є ефективним методом для зменшення клінічних ознак ураження ЕГДЗ у хворих з ОХ ПВХ. Проте слід зазначити більшу клінічну ефективність лікування, що крім ІПП і ребаміпід включало також засіб, що містить бісгліцинат магнію, мелатонін і вітамін В6. У пацієнтів 2 групи на 5,7 % ефективніше зменшилась печія, на 21,5 % – відрижка кислим, а також на 8,2 % – нудота порівняно із такими даними у хворих 1 групи після курсового лікування засобами БЛ. Зменшення гіркоти на 25,0 % у хворих 2 групи проти 10,5 % у пацієнтів 1 групи, ймовірно пов'язано із позитивним впливом бісгліцинат магнію на гепатобіліарну систему. Дисфагія та біль в епігастральній ділянці після проведеного лікування були відсутні у хворих 2 групи.

Отже, результати проведених нами досліджень вказують на більш виражений позитивний ефект на динаміку клінічних ознак ураження ЕГДЗ при ОХ ПВХ від комплексного лікування, що крім ІПП і ребаміпід включало також бісгліцинат магнію, мелатонін і вітамін В6.

Відомо, що магній відіграє важливу роль у зниженні втоми та стресу, підтримці нервової рівноваги, виробництва енергії та нормальної психологічної функції. Він також сприяє електролітному балансу, нормальному синтезу білка, процесу поділу клітин і підтримці нормального стану кісток і зубів. Бісгліцинат магнію – це хелатна форма магнію, зв'язаного з 2 молекулами амінокислоти гліцину. Гліцин є нейротрансмітером, який сприяє розслабленню та зниженню стресу.

Вітамін В6 виконує широкий спектр фізіологічних функцій в організмі, бере участь у понад 100 ферментних реакціях, пов'язаних здебільшого з білковим обміном. Вітамін В6 сприяє нормальній роботі нервової системи, зниженню втоми і стомлюваності.

Мелатонін – нейропептид, що виробляє мозок у відповідь на темряву. Фізіологічна дія мелатоніну визначається здатністю регулювати добові ритми – біологічну зміну циклу сон-неспанья. Окрім того вивчається вплив мелатоніну на стан слизової оболонки ШКТ. Мелатонін використовується в багатьох країнах для поліпшення порушень сну. Мелатонін – це гормон, що виробляється шишкоподібною залозою та ентерохромафінними клітинами, які контролюють сон і моторику шлунково-кишкового тракту. Низький рівень мелатоніну призводить до ГЕРХ. Більшість пацієнтів з ГЕРХ мають порушення сну. Він має інгібуючу дію на секрецію шлункової кислоти і, здається, контролює нижній стравохідний сфінктер [11].

Висновки

1. У хворих при ОХ ПВХ ураження ЕГДЗ клінічно проявляється ознаками шлункової диспепсії, а також дискомфортом і болем в епігастральній ділянці.

2. Ефективним засобом для лікування клінічних ознак ураження ЕГДЗ у хворих при ОХ ПВХ є комплексна терапія, що окрім ІПП та ребаміпід, також включає мелатонін, вітамін В6, магній бісгліцинат.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.



REFERENCES

1. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382 (9894): 769-779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30. PMID: 23726390; PMCID: PMC3778977.
2. Sohail R, Mathew M, Patel KK, et al. Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Apr 3; 15(4):e37080. doi: 10.7759/cureus.37080. PMID: 37153279; PMCID: PMC10156439.
3. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31613522.
4. Chi TY, Zhu HM, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(18):e0665. doi: 10.1097/MD.00000000000010665. PMID: 29718891; PMCID: PMC6392961.
5. Bordin DS, Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI, Lanás A. Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria. *Diagnostics*. 2023; 13 (13): 2220. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132220>
6. Tran-Duy An, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; Volume 14, Issue 12: 1706 - 1719.e5
7. Oh DJ, Yoon H, Kim HS, et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022 Nov;37(6):1153-1166. doi: 10.3904/kjim.2021.216. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36375487; PMCID: PMC9666262.
8. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3802-3809. doi: 10.3748/wjg.v17.i33.3802
9. Toru I, Katsuyuki H, Yasuhiro K, Shinichiro S, Susumu O. Preventive effect of rebamipide on NSAID-induced lower gastrointestinal tract injury using FAERS and JADER. *Scientific Reports*. 2022; 12: 2631. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06611-y>
10. Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, et al. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Apr; 107 (4): 843-852. doi: 10.1002/cpt.1658. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31562770; PMCID: PMC7093234.
11. de Oliveira Torres JD, de Souza Pereira R. Which is the best choice for gastroesophageal disorders: Melatonin or proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010 Oct 6;1(5):102-6. doi: 10.4292/wjgpt.v1.i5.102. PMID: 21577303; PMCID: PMC3091156.

Отримано 07.11.2025 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 організовуються в порядку згадування в тексті. Це означає, що перше джерело, яке згадується в тексті, отримує номер [1], друге джерело - [2] і так далі.

3. В списку цитованих джерел використовуються квадратні дужки для позначення номерів джерел. Наприклад, [1] чи [2-4] для позначення одного джерела або діапазону джерел.

4. Розділ REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами).

5. У REFERENCES потрібно дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

6. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами) із зазначенням мови оригіналу, наприклад: [in Ukrainian].

6. Джерела журналів, монографій, книг латиницею НЕ ПОТРІБНО транслітерувати.

Книги

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

Електронні ресурси

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko SM., Stupina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations.2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided.

If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing -

1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file.

The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. **Tables** must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), **pictures** - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to pictures (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes).

All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, pictures and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini reviews- 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages).

A separate file is required to provide information about the authors in two languages (Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail.

The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript.

After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board.

If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version!

After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail.

The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

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.