

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

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

№ 3 (57) 2022

Ужгород – 2022

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

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Білоусова О.Ю. (Харків), Болджар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 25.10.2022 р. протокол № 9.

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 11.11.2022 р.
Зам. № 4667. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

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

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

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

*Scientific and practical journal for pediatricians and
general practitioners - family medicine*

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.
Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.
Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod),
Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmariski Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659IP dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 25.10.2022 p., № 9.

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 11.11.2022.
Order №4667. Conditional Printing Sheets 300. 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

Оптимізація методик дистанційного навчання студентів в умовах пандемії COVID-19 та військового стану

Беш Л.В., Мацюра О.І., Борисюк О.П., Дедишин Л.П. 6

Фактори розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на хронічний гепатит С

Дербак М.А., Воробець В.В., Болдіжар О.О., Грига В.І. 11

Ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія в променевої діагностиці скронево-нижньощелепного суглоба (огляд літератури)

Локота Ю.Є., Кухарчук Л.В., Локота Є.Ю. 19

Корекція цитокінового дисбалансу та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ

Лях О.І., Туряниця Д.В. 25

Динаміка показників ниркової гемодинаміки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ураження нирок, інфікованих COVID-19, на фоні комплексної терапії із використанням окреотид

Сабовчик К.В., Сірчак Є.С. 31

Цинк як предиктор ступеня фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С

Сіткар А. Д., Дербак М. А. 38

Цитоархітектоніка дифузної лімфоїдної тканини та лімфоїдних передвузликів власної пластинки слизової оболонки шлунка дітей періоду другого дитинства

Головацький А.С., Кочмарь М.Ю., Палапа В.Й., Гецько О.І. 50

Добовий рН-моніторинг стравоходу у пацієнтів із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та спондилоартритом хребта

Цьока С.А., Сірчак Є.С. 56

Особливості мікрофлори харкотиння і окремих показників системного запалення у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень

Ростока-Резнікова М.В., Жованик Н.В., Товт-Коршинська М.І. 62

Вторинний ацетонемічний синдром та ефективність медикаментозного лікування

Машіка В.Ю., Курах Д.Й., Білак В.М., Ілько А.В. 70



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Optimization of distance education methods for students in the conditions of the COVID-19 pandemic and war state

Besh L.V., Matsyura O.I., Borysiuk O.P., Dedyshyn L.P. 6

Factors of the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C

Derbak M.A., Vorobets V.V., Boldizhar O.O., Hryha V.I. 11

Ultrasound imaging and magnetic resonance imaging in radiation diagnosis of the temporomandibular joint (literature review)

Lokota Yu.Ye., Kukharchuk L.V., Lokota Ye.Yu. 19

The correction of cytokine imbalance and endothelial dysfunction in patients with COPD with combined GERD

Liakh Olesia Ivanivna, Turanica Diana Volodymirivna 25

Dynamics of renal hemodynamic indicators in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease and kidney damage on complex okreotide therapy

Sabovchik K.V., Sirchak Ye.S. 31

Zinc as a predictor of the liver fibrosis degree in patients with chronic hepatitis C

Sitkar A.D., Derbak M.A. 38

The citoarchitectura difusion of limphoid tissue in the lamina propria of the mucoid membrana in the stomach of the people of the second period of children's age

Holovatskyi A.S., Palapa V.Y., Kochmar M.Y., Hetsko O.I. 50

Daily pH monitoring of the esophagus in patients with gastro-esophageal reflux disease and spondyloarthritis of the spine

Tsoka S.A., Sirchak Ye.S. 56

Features of the sputum microflora and selected systemic inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease patients with post-tuberculous lung changes

Rostoka-Reznikova M.V., Zhovanyk N.V., Tovt-Korshynska M.I. 62

Secondary acetonemic syndrome in children and the effectiveness of drug treatment

Mashika V.Yu., Kurakh D.J., Bilak V.M., Ilko A. V. 70



УДК 378+37.04+614.2

DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.6-10

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИК ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ

Беш Л. В., Мацюра О. І., Борисюк О. П., Дедишин Л. П.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

***Навчання без роздумів – шкідливе, роздуми без навчання – небезпечні.
Конфуцій***

Резюме. *Вступ.* Труднощі пов'язані з дистанційним навчанням студентів в умовах пандемії COVID-19 із набуттям нового практичного досвіду вдалось успішно подолати, проте з початком військового вторгнення РФ з'явилась низка проблем, які диктували потребу швидкої адаптації до нових викликів.

Мета дослідження. Розробити та оптимізувати методики дистанційного навчання для студентів в умовах пандемії Covid-19 та військового стану.

Матеріали та методи. Психологічний стан здобувачів освіти (постійне відчуття тривоги і небезпеки), потреба покинути домівку і адаптуватись на новому місці, зміна пріоритетів (збереження життя, внесок в перемогу), брак часу через додаткове навантаження в нових умовах, невпевненість у майбутньому є факторами, які, безумовно, вплинули на мотивацію студентів до навчання та його ефективність. Із заняттями, чутливими до часу та синхронним навчанням за допомогою відеоконференцій, буває непросто ефективно управляти часом, не завжди вдається ефективно розмежувати освітні, професійні та особисті аспекти життя, доводиться розставляти пріоритети. Відповідні для навчання місця – аудиторії університету змінилися на приватні помешкання. Відволікаючі фактори, які мають місце за межами аудиторії досить часто заважають зосередитись. Ця початкова дезорієнтація в навчальному середовищі безумовно впливає на мислення здобувачів освіти.

Результати досліджень. Різні стилі навчання (аудіальне, візуальне, вербальне, соціальне навчання тощо) краще реалізуються коли студенти перебувають в аудиторії. Так, деякі студенти, перебуваючи в соціальному середовищі або виконуючи більш практичні завдання, можуть мати труднощі з дистанційним навчанням. У вирішенні вище згаданих проблем важлива роль відводиться викладачу-фасилітатору, його здатності створити позитивну для навчання психологічну атмосферу з дотриманням вимог освітнього процесу та відповідним контролем прогресу студентів в режимі реального часу.

Висновки. В непростих умовах сьогодення впровадження уніфікованих підходів до дистанційного навчання студентів-медиків для врегулювання взаємин між усіма суб'єктами дистанційного навчання та координації його теоретичного, методологічного й організаційного забезпечення є критично важливим. У статті обговорено проблемні моменти підготовки студентів-медиків в умовах епідеміологічного стану щодо Covid-19 та впровадження воєнного стану в країні. Обґрунтовано доцільність використання інформаційно-комунікаційних технологій у навчальному процесі на клінічних кафедрах із врахуванням всіх складних обставин сучасності.

Ключові слова: медична освіта, карантин, воєнний стан, дистанційне навчання.

Optimization of distance education methods for students in the conditions of the COVID-19 pandemic and war state

Besh L.V., Matsyura O.I., Borysiuk O.P., Dedyshyn L.P.

Abstract. *Introduction.* The difficulties associated with distance learning of students in the context of the COVID-19 pandemic were successfully overcome over time with the acquisition of new practical experience, but with the beginning of the Russian military invasion, a number of problems arose that dictated the need for rapid adaptation to new challenges.

Aim. Develop and optimize of distance learning methods for students in the Covid-19 and war state.

Material and methods. The psychological state of students (constant feeling of anxiety and danger), the need to leave home and adapt in a new place, changing priorities (saving lives, contributing to the victory), lack of time due to the additional workload in new conditions, uncertainty about the future are factors that definitely



affected the motivation of students to study and its effectiveness. With time-sensitive classes and synchronous learning via videoconferencing, it can be difficult to effectively manage time, it is not always possible to effectively distinguish between educational, professional and personal aspects of life, you have to set priorities. Suitable places for studying, e.g. university classrooms, have been replaced by private apartments. Distractions that take place outside the classroom often interfere with concentration. This initial disorientation in the learning environment definitely affects the mindset of students.

Results. Different learning styles (auditory, visual, verbal, social learning, etc.) are better actualized when students are in the classroom. Thus, some students, being in a social environment or performing more practical tasks, may have difficulties with distance learning. In solving the above mentioned problems, an important role is assigned to the teacher-facilitator, his ability to create a positive psychological atmosphere for learning in compliance with the requirements of the educational process and appropriate monitoring of students' progress in real time.

Conclusion. In today's difficult conditions, the introduction of unified approaches to distance learning for medical students to regulate the relationship between all subjects of distance learning and coordination of its theoretical, methodological and organizational support is critical. The article discusses the problematic issues of training medical students in the context of the epidemiological situation regarding Covid-19 and the introduction of martial law in the country. The expediency of using information and communication technologies in the educational process at clinical departments is substantiated, taking into account all the difficult circumstances nowadays.

Key words: medical education, quarantine, martial law, distance learning.

Вступ

Пандемія COVID-19 докорінно змінила та внесла корективи у навчальний процес зі стрімким поширенням використання новітніх інформаційних технологій. У цьому контексті не можна не відзначити її вплив на медичну освіту [1, 2]. Актуальною стала проблема модернізації методик викладання медицини студентам з урахуванням їх потреб в умовах пандемії [2, 3]. Ситуація суттєво ускладнилась впровадженням Верховною Радою України воєнного стану з 24.02.2022 року. Воєнні дії на території України внесли свої корективи в усі сфери життєдіяльності країни, у тому числі й в освітній процес.

Мета дослідження

Розробити та оптимізувати методики дистанційного навчання для студентів в умовах пандемії Covid-19 та воєнного стану.

Матеріали та методи

З 24 березня в Львівському національному медичному університеті освітній процес було переведено повністю на дистанційний формат.

12 березня 2022 року Спілка ректорів України прийняла важливі рішення щодо ситуації у вищій школі та участі її представників у обороні держави під час воєнного стану. Психологічний стан здобувачів освіти (постійне відчуття тривоги і небезпеки), потреба покинути домівку і адаптуватись на новому місці, зміна пріоритетів (збереження життя, внесок в перемогу), брак часу через додаткове

навантаження в нових умовах, невпевненість у майбутньому є факторами, які, безумовно, вплинули на мотивацію студентів до навчання та його ефективність. Із заняттями, чутливими до часу та синхронним навчанням за допомогою відеоконференцій, буває непросто ефективно управляти часом, не завжди вдається ефективно розмежувати освітні, професійні та особисті аспекти життя, доводиться розставляти пріоритети. Відповідні для навчання місця - аудиторії університету змінилися на приватні помешкання. Відволікаючі фактори, які мають місце за межами аудиторії досить часто заважають зосередитись. Ця початкова дезорієнтація в навчальному середовищі безумовно впливає на мислення здобувачів освіти. Відповідно до затвердженого рішення, важливими для наших майбутніх студентів та випускників було:

- підтримка ініціативи МОН щодо відміни ДПА, ЗНО в середній школі;
- спрощення вступу до магістратури у 2022 році;
- відміна випуску в медичних університетах за системою «Крок».

Результати досліджень

На етапі впровадження дистанційне навчання або онлайн-навчання стало викликом як для студентів, так і для викладачів. Виникла гостра необхідність освоєння та використання електронних технологій і засобів масової інформації для забезпечення, підтримки та вдосконалення процесів навчання та викладання. У процесі викладання у зв'язку із



тривалістю пандемії та впровадженням воєнного стану доводилося вдосконалювати та видозмінювати методики викладання, щоб забезпечити відповідний рівень знань та мотивацію студентів до навчання.

Онлайн-навчання передбачає спілкування студентів із викладачем за допомогою онлайн-контенту та надає студентам простий та ефективний доступ до різноманітної, якісної інформації, а викладачу – можливість вести діалог з аудиторією, презентувати графічний матеріал, який краще сприймається і запам'ятовується.

На кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького використовуються стандарти та апробовуються різні сучасні методики викладання із аналізом їх ефективності.

Професорсько-доцентським складом кафедри було створено відео-лекції, запис яких розміщено на університетській платформі MISA. Це, в свою чергу, дозволяє студентам переглядати відео необмежену кількість разів, використовуючи сучасний лекційний матеріал для підготовки до практичних занять.

Стандартно кожне онлайн-заняття на кафедрі розпочинається із оцінки вихідного рівня знань студентів шляхом тестового контролю на загально-університетській платформі «MISA». Час проходження тестового контролю обмежується 10 хвилинами, за які студенту потрібно дати відповіді на 10 тестових завдань I рівня.

Після тестування студенти мають змогу самостійно ознайомитись з комплексним клінічним випадком, які презентує викладач в Google клас і під час обговорення випадків в zoom-конференції зробити висновки щодо клінічного діагнозу, визначити з якими захворюваннями потрібно проводити диференціальний діагноз, запропонувати відповідні методи об'єктивного обстеження, обрати потрібні клініко-лабораторні обстеження. В ході бесіди викладач демонструє результати обстежень, які зазвичай взяті з історії хвороби стаціонарного хворого (або змодельовані відповідно до клінічної ситуації і теми), обговорює їх з групою. Надалі студенти визначають план лікування, пояснюючи свій вибір, демонструють свої знання щодо фармакодинаміки та фармакокінетики медичних препаратів. Це дозволяє обговорити ключові моменти теми у творчій і цікавий спосіб. На спільне обговорення також виносяться

тестові завдання II рівня. Під час обговорення викладач демонструє на екрані питання, а студенти беруть активну участь у виборі правильних відповідей, обґрунтовуючи їх. Після обговорення студенти повертаються до самостійної роботи в Google клас і виконують індивідуальні ситуаційні задачі, на які виділяється 20–30 хв. Після завершення індивідуальної роботи в zoom-конференції обговорюються з викладачем питання, які виникали при вирішенні задач. Викладач розбирає можливі помилки при формулюванні клінічного діагнозу, акцентує увагу на важливих питаннях діагностики та лікування, залучаючи до обговорення якнайбільше студентів.

Під час проведення zoom-конференції як на практичному занятті, так і під час лекції хороший ефект демонструє використання навчальних онлайн-ігор, однією із яких є «Kahoot!» (студенти одночасно відповідають на запитання викладача із своїх електронних пристроїв, після чого проводиться підрахунок балів і визначення переможців). Використання елементів ігрової практики (гейміфікації) у навчальному процесі дозволяє поживити інтерес до дисципліни, втримувати увагу студентів протягом практичного заняття чи лекції, а також оцінити кінцевий рівень їх знань. Слід зазначити зручність і простоту роботи з даною програмою, можливість додавати в запитання зображення чи відео, обмежувати час виконання, оцінювати правильність і швидкість отриманих відповідей, виокремлювати і заохочувати переможців. Для найбільш активних студентів актуальними також залишається підготовка коротких тематичних повідомлень у вигляді міні-презентацій (3–5 слайдів).

В умовах дистанційного навчання студентам важливо залишатись у контакті з викладачем. Окрім Google-класу, zoom-конференції на кафедрі використовуються існуючі додатки для спілкування – месенджери (створюються групи у Viber або Telegram), що дозволяє студентам задавати питання, коли вони працюють самостійно, отримувати практичні поради і рекомендації.

Особливо успішною виявилася «фасилітація» – інноваційна модель педагогічної практики, запроваджена американським психотерапевтом і педагогом К. Роджерсом, яка передбачає спілкування спрямоване на полегшення та стимулювання процесу навчання в атмосфері педагогічної і психологічної



підтримки. У сьогоденному дистанційному онлайн-навчанні на відміну від «класичного дистанційного навчання» викладачу власне відведено роль фасилітатора та координатора.

Важливе значення має самостійна робота студента, ефективність якої напряму залежить як від мотивації студентів, так і від умов її організації навчальним закладом. Мотивація зазвичай ґрунтується на усвідомленні здобувачем освіти своєї ролі в процесі навчання, можливості впливати та формувати освітній простір та освітню траєкторію відповідно до своїх потреб, відчутті власної цінності та цінності свого внеску. І на цьому етапі важливо досягнути балансу між викликами, з якими доводиться стикатися студенту та його здібностями. На думку американського соціального психолога та автора книги «Експериментальне навчання. Експеримент як ресурс навчання для вдосконалення» Девіда Колба досвід та чотири «магічні» стилі навчання допомагають мозку людини будувати міцні нейронні зв'язки. Навчання дорослої людини за так званою «моделлю Колба» передбачає чотири обов'язкових етапи: отримання конкретного досвіду, аналіз даного досвіду, теоретичне обґрунтування отриманих знань, апробація на практиці нових концепцій. Індивідуальні стилі навчання, які відповідають кожному із 4 етапів виокремлюють активістів, мислителів, теоретиків та практиків, що слід брати до уваги при плануванні прове-

дення практичних занять, включаючи відповідні види діяльності.

Клаус Фопель у монографії «Психологічні принципи навчання дорослих» [4] відзначив, що ефективність технічних прийомів значною мірою залежить від інтуїтивного відчуття викладача, яке дозволяє пристосуватись до кожної окремої групи з її завданнями та учасниками. І хоч завдання вже визначені навчальною програмою та є спільними для усіх студентів, усвідомлення стилю навчання або їх поєднання дозволяє організувати та оптимізувати навчальну діяльність [5].

Висновки

З розвитком комп'ютерних технологій і соціальних медіа, незважаючи на певні труднощі, дистанційне онлайн-навчання студентів-медиків сьогодні демонструє хоч і вимушену, проте досить хорошу альтернативу традиційному аудиторному навчанню, яка може використовуватись у навчальному процесі у виняткових та надзвичайних ситуаціях, таких як, приміром, пандемія COVID-19 чи війсьничий стан.

Застосування стандартних, відпрацьованих методик та впровадження сучасних методів викладання дозволяє навчати студентів з дотриманням вимог вищої школи, забезпечити відповідний рівень знань та зберегти мотивацію до навчання при дистанційній формі викладання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арустамова НА, Блінова ОМ, Соболев СМ. Дистанційне навчання: сутність, особливості та технології. Херсонський держ. ун-т. Херсон : ХДУ.2020:47 с.
2. Гончарова НГ, Кірсанова ОВ, Светлицький АО. Реалізація моделей дистанційного навчання у вищих медичних навчальних закладах. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.2014;1(14):93–96.
3. Huzar LV. Efficiency of Students' Independent Work: The Problem and Ways to Improve. Scientific Bulletin of Mukachevo State University Series "Pedagogy and Psychology". 2021;7(4):20-29.
4. Brammer S, Clark T. COVID-19 and Management Education: Reflections on Challenges, Opportunities, and Potential Futures. British Journal of Management.2020;31:453-456.
5. Кухаренко ВМ, Бондаренко ВВ. Екстрене дистанційне навчання в Україні. Монографія. Харків: Вид-во КП «Міська друкарня».2020:409 с.

REFERENCES

1. Arustamova NA, Blinova OM, Sobol SM. Dystantsiine navchannia: sutnist, osoblyvosti ta tekhnolohii. Distance learning: essence, features and technologies. [Distance learning: essence, features and technologies]. Khersonskiy derzh. un-t. Kherson : KhDU.2020:47 s.[In Ukrainian]
2. Honcharova NH, Kirsanova OV, Svetlytskyi AO. Realizatsiia modelei dystantsiinoho navchannia u vyshchikh medychnykh navchalnykh zakladakh. Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky. [Implementation of distance learning models in higher medical educational



- institutions. Current issues of pharmaceutical and medical science and practice].2014;1(14):93–96. [In Ukrainian]
3. Huzar LV. Efficiency of Students Independent Work: The Problem and Ways to Improve. Scientific Bulletin of Mukachevo State University Series “Pedagogy and Psychology”. 2021;7(4):20-29.
 4. Brammer S, Clark T. COVID-19 and Management Education: Reflections on Challenges, Opportunities, and Potential Futures. British Journal of Management.2020;31:453-456.
 5. Kukhareno VM, Bondarenko VV. Ekstrene dystantsiine navchannia v Ukraini.[Emergency distance learning in Ukraine] Monohrafiia. Kharkiv: Vyd-vo KP «Miska drukarnia».2020:409 s. [In Ukrainian]

Отримано 05.10.2022 р.



УДК 616.36-003.826:616.36-002.2:616.34-008.87:616-008.8:612.397/.398-]-036
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.11-18

ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Дербак М. А., Воробець В. В., Болдіжар О. О., Грига В. І.

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

Резюме. *Вступ.* На сьогодні є переконливі дані про безпосередню участь резидентної кишкової мікрофлори в регуляції холестерину. При тривалому перебігові дисбіозу кишечника (ДБ) збільшується ризик розвитку метаболічних захворювань печінки, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), холестаза, печінково-клітинна дисфункція та дискінетичні порушення біліарного тракту.

Мета дослідження. Вивчити роль дисбіозу кишківника як фактора розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ХГС.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 142 хворих на ХГС. Хворим проводили визначення біохімічних показників, показників ліпідного обміну, цитокинової ланки імунної системи та стан мікробіоцинозу кишки, який визначали шляхом мікробіологічного дослідження випорожнень. Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використали неінвазивний метод діагностики – Фібро-Макс. Хворі були розподілені на дві групи: А група – n=84 хворих на ХГС із ДБ і В група, n=58 хворих на ХГС без ДБ. Групи були репрезентативні за віком та статтю. У подальшому всі хворі на ХГС із ДБ кишківника були розділені на групи залежно від ступеня ДБ: 1 гр. ДБ I-го ступеня – 15 хворих, 2 гр. ДБ II-го ступеня – 36, 3 гр. ДБ III-го – 33 хворих.

Результати досліджень. У хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника у 3,5 разу частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) порівняно з пацієнтами без ДБ та у 3,2 разу ЗХ та ЛПНЩ, що підтверджує негативний вплив ДБ кишківника на ліпідний обмін.

Характерною особливістю ліпідного спектра крові у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника є високий рівень ЗХ, ХС ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ. Параметри ліпідного спектра крові змінювалися в міру прогресування порушень кишкового мікробіоцинозу. Також хворі на ХГС за умов ДБ частіше мали вищий ступінь стеатозу печінки, ніж хворі без ДБ. Так, у хворих на ХГС із ДБ кишківника у 1,6 разу частіше зареєстровано стеатоз S₁₋₂ ступеня та у 2,4 разу частіше S₂₋₃, ніж у хворих без ДБ.

Виявлений дисбаланс цитокинів полягав у гіперпродукції прозапальної та депресії протизапальної ланки у хворих на ХГС, залежно від ступеня виразності порушень мікробіологічної картини ДБ. На тлі дисбіотичних зрушень кишечника у сироватці крові зареєстровано підвищений рівень головного прозапального цитокину – неоптерину, що ще раз підтверджує активацію імунної системи у хворих на ХГС поєднаний із ДБ.

Встановлено високу чутливість ІЛ-6, оскільки цей показник навіть у хворих на ХГС, що мали лише I ступінь ДБ, був вищим на 73,1%, ніж у групі контролю, а у хворих із ДБ II і III ступенів вище на 98,5% і 108% відповідно, що дозволяє припустити його залежність від ступеня бактеріальної агресії.

Висновки. У хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника у 3,2 разу частіше реєструються порушення ліпідного обміну, ніж у хворих на ХГС без ДБ, що сприяє формуванню та прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки. Виявлений цитокиновий дисбаланс у хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника залежить від ступеня бактеріальної агресії та підтверджує наявність запалення у цих хворих. Встановлено, що дисбіоз кишківника, у хворих на ХГС, є фактором формування та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, оскільки у 2,4 разу збільшує частоту глибоких стадій (S 2-3) стеатозу печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, дисбіоз кишківника, ліпідний обмін, цитокини, стеатоз печінки.

Factors of the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C

Derbak M.A., Vorobets V.V., Boldizhar O.O., Hryha V.I.

Abstract. *Introduction.* Today, there is convincing data of the direct involvement of resident intestinal microflora in cholesterol regulation. With prolonged intestinal dysbiosis (DB), the risk of developing metabolic



liver diseases, such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholestasis, hepatocellular dysfunction and dyskinetic disorders of the biliary tract, increases.

The purpose of the research. To study the role of intestinal dysbiosis as a factor in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with CHC.

Object and methods of research. There were 142 patients with CHC under observation. The patients underwent determination of biochemical indicators, lipid metabolism indicators, cytokine link of the immune system and the state of intestinal microbiocenosis, which was determined by microbiological examination of stool. To determine the degree of steatosis and fibrosis of the liver, a non-invasive diagnostic method – FibroMax was used. Patients were divided into two groups: A group - n = 84 patients with CHC with DB and B group, n = 58 patients with CHC without DB. The groups were representative by age and sex. Subsequently, all patients with CHC with the intestinal DB were divided into groups depending on the degree of DB: 1 group-DB of the 1st degree - 15 patients, 2 group-DB of the 2nd degree - 36, 3 group-DB of the 3rd - 33 patients.

Research results. Patients with CHC with intestinal DB in 3.5 times were more often detected increased levels of liver enzyme activity (ALT, AST, GGTP), compared to patients without DB and in 3.2 times total cholesterol and LDL, which confirms the negative effect of intestinal DB on lipid metabolism.

A characteristic feature of the lipid spectrum of blood in patients with CHC in the conditions of intestinal DB is a high level of total cholesterol, LDL-C and a decrease in HDL-C. Blood lipid spectrum parameters changed as intestinal microbiocenosis disorders progressed. Also, patients with CHC in the conditions of DB were more likely to have the highest degree of hepatic steatosis than patients without DB. Thus, in patients with chronic HCV with intestinal DB, in 1.6 times more often than in patients without DB, steatosis of the S1-2 degree was registered, and in 2.4 times more often S2-3.

The revealed cytokine imbalance was in hyperproduction of pro-inflammatory and anti-inflammatory depression in patients with CHC, depending on the severity of violations in the microbiological pattern of DB. Against the background of dysbiotic changes of the intestines in the blood serum, an increased level of the main pro-inflammatory cytokine - neopterin was recorded, which once again confirms the activation of the immune system in patients with CHC in combination with DB.

The high sensitivity of the IL-6 was established, as this indicator even in patients with CHC who had only I degree of DB was higher by 73.1% than in the control group, and in patients with II and III degree of DB higher by 98.5% and 108%, respectively, which suggests its dependence on the degree of bacterial aggression.

Conclusion. In patients with CHC in the conditions of intestinal DB, lipid metabolism disorders are registered in 3.2 times more often than in patients with CHC without DB, which contributes to the formation and progression of non-alcoholic fatty liver disease. The revealed cytokine imbalance in patients with CHC in the conditions of intestinal DB depends on the degree of bacterial aggression and confirms the presence of inflammation in these patients. It was found that intestinal dysbiosis in CHC patients is a factor in the formation and progression of non-alcoholic fatty liver disease, as it increases the frequency of deep stages (S 2-3) of liver steatosis in 2.4 times.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, intestinal dysbiosis, lipid metabolism, cytokines, hepatic steatosis.

Вступ

У патогенезі НАЖХП значну роль відводять порушенням функціонального стану товстої кишки, і як наслідок – накопиченням продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, ендотоксинам (ЕТ) [1]. Зниження детоксикаційної функції мікрофлори при дисбіозі збільшує навантаження на ферментативні системи печінки та сприяє розвитку неалкогольного стеатозу, стеатогепатиту, внутрішньопечінкового холестазу [2]. Крім того, дисбіотичні порушення в кишечнику супроводжуються активною декон'югацією жовчних кислот, відбувається надлишкове утворення їх токсичних солей та підвищення реабсорбції в просвіті товстої кишки [3,4]. У результаті синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину (ХС), що призводить до розвитку дисліппротеїдемії [5, 6].

На сьогодні є переконливі дані про безпосередню участь резидентної кишкової мікрофлори в регуляції холестерину. З 1935 року існує гіпотеза про те, що кишкова мікрофлора бере участь у холестеринному обміні. Кишкова мікрофлора перешкоджає абсорбції ХС із травного тракту. Наявність у фекаліях копростанолу розглядається як мікроб-асоційована характеристика. Так, біфідобактерії у присутності солей жовчних кислот секретують деконьюгази, які перетворюють таурин- і гліцинівмісні аміді жовчних кислот у важкорозчинні осаді, що зв'язують холестерол товстої кишки, та які забезпечують екскрецію його з каловими масами, зменшують вихід ХС із гепатоцитів, впливають на кількість рецепторів для ХС ЛПНЩ [7, 8]. Аналогічні властивості відзначаються у лактобацил і деяких інших кишкових мікроорганізмів. Дисбіоз (ДБ) із порушенням системи «сахаролітичні анаероби – аеро-



би» веде до підвищення синтезу та зміни метаболізму ХС і тригліцеридів у печінці, що потенціює порушення ліпідного обміну системного характеру [9]. Варто ще раз підкреслити, що трансформація ХС в екскретуючі форми відбувається за наявності жовчних кислот, вихід яких може зменшуватися при паренхіматозних захворюваннях печінки [10].

При тривалому перебігу ДБ кишечника збільшується ризик розвитку метаболічних захворювань печінки, таких як НАЖХП, холестази і дискінетичні порушення біліарного тракту через запальні та імунні реакції як на локальному, так і на системному рівнях [11, 12]. Деякими дослідниками була запропонована гіпотеза виникнення запальних змін у гепатобіліарній зоні, зокрема НАЖХП, шляхом «багатопаралельного потрапляння» [13]. Згідно з цією гіпотезою, медіатори запалення, отримані експериментально із різних тканин, включаючи жирову тканину і кишечник, відіграють центральну роль у запальному каскаді в цих органах [14]. Основою розвитку імунологічних реакцій є порушення цитокінового статусу, оскільки саме цитокіни безпосередньо беруть участь у розвитку запалення, імунної відповіді та регенерації печінки [11, 12, 15, 16]. Синтез цитокінів – медіаторів запалення, досить короткостроковий процес. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного значення визначення співвідношення концентрацій цитокінів – цитокінового профілю [13, 14]. Саме розбалансованість цитокінової регуляції та порушення рівноваги альтернативних по біологічній активності пулів молекул сприяє розвитку патології [143]. Цитокіни беруть участь у регуляції розвитку запальної реакції печінкової тканини, апоптозу і некрозу клітин печінки, розвитку холестаза та фіброзу, але, як це не парадоксально, дані цитокіни одночасно є медіаторами регенерації пошкодженої тканини [4]. Фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) відіграє ключову роль у розвитку хвороб печінки. Активация ФНП- α та його рецепторів викликає їх агрегацію, що веде до утворення різних адапторних білків, які активують малоактивні кінази, протеази та каспази [17].

Мета дослідження

Вивчити роль дисбіозу кишківника як фактора розвитку та прогресування неалко-

гольної жирової хвороби печінки у хворих на ХГС.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 142 хворих на ХГС. Чоловіків було 47,8% (65), жінок 54,2 % (77). Дослідження проводились за інформованою згодою пацієнтів, а їх методологія відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року та затверджено локальною комісією УжНУ з біоетики (Протокол № 6/3 від 07.09.2021).

Діагноз ХГС був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням сумарних антитіл класу IgG до HCV методом ELISA, а також виявленням у крові RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЗОКЛ імені Андрія Новака, ОКІЛ м. Ужгорода та комерційних лабораторіях («Діла» та «Сінево»). Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), кон'югованого білірубину, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП). Визначали ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ). У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-1 β та неоптерину в сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі «STATFAX» згідно з інструкціями, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використали неінвазивний метод діагностики – ФіброМакс, який включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест. Хворим проведено оцінку трофологічного статусу за загальноприйнятими антропометричними показниками. Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетле, або індекс маси тіла (ІМТ). Підвищену масу тіла (ПМТ) мали 89 хворих на ХГС і нормальну масу тіла (НМТ) – 53 особи.

Стан мікробіоцинозу кишки визначали шляхом мікробіологічного дослідження випорожнень. Для виявлення дисбіозу при бактеріологічному обстеженні проводили кіль-



кісний облік мікроорганізмів, які вирости на поживному середовищі агару, Сабуро, Ендо та 5% кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи при цьому дозу засіяного матеріалу та ступінь його розведення. Ідентифікація культур проводилась на основі біохімічних тестів і системи «Ентеротест». Під час забору матеріалу всі хворі не мали гострих інфекційних захворювань, не отримували антибактеріальну, пре- або пробіотичну терапію. Відповідно до уніфікованої робочої класифікації дисбактеріозів (І.Б. Куваєва, К.С. Ладодо, 1991) виділяли 4 ступені дисбіотичних розладів кишки. Усім хворим проводились УЗО органів черевної порожнини та оцінка трофологічного статусу.

Хворі були розподілені на дві групи: А група – n=84 хворих на ХГС з ДБ і В група, n=58 хворих на ХГС без ДБ. Групи були репрезентативні за віком та статтю. У подальшому всі хворі на ХГС із ДБ кишківника були розділені на групи залежно від ступеня ДБ: 1 гр. ДБ I-го ступеня – 15 хворих, 2 гр. ДБ II-го ступеня – 36, 3 гр. ДБ III-го – 33 хворих.

Аналіз і обробка результатів здійснювалася із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Windows 10 та STATISTICA.

Результати досліджень

Вивчення клінічних проявів у хворих на ХГС виявило їхній зв'язок із ступенем ДБ. Нами встановлено, що ДБ I-го ступеня мали 33 хворих, ДБ II-го ступеня – 36, ДБ III-го – 15 хворих і ДБ IV-го ст. не виявлено в жодного пацієнта. У хворих на ХГС з ДБ III-го ст. достовірно частіше реєстрували періодичний дискомфорт з локалізацією внизу живота (30,3%), порівняно з пацієнтами з I-им та II-им ступенем ДБ (13,3% і 22,2%) відповідно. Наявність даної локалізації дискомфорту у хворих на ХГС, очевидно, пояснюється по-

силенням дисбіотичних процесів і порушенням функції кишківника. Підтвердженням цього стала наявність достовірного зв'язку відчуття дискомфорту внизу живота з диспептичними проявами, такими як: нудота ($p=0,007$), метеоризм ($p=0,02$), зниження апетиту ($p=0,003$).

Наступною за частотою скаргою був метеоризм, який спостерігався у 32 (38,1%) хворих з ДБ. Частота метеоризму зростала на тлі прогресування ДБ та була однією зі стійких диспептичних скарг, що важко піддаються медикаментозній корекції у хворих на ХГС. Постійно метеоризм був присутній у 100% хворих із III-ім ступенем ДБ, в осіб з II-им ступенем ДБ турбував значно рідше (69,4%), і зовсім не реєструвався при I-ому ступені ДБ.

Аналізуючи стан пацієнтів, необхідно відзначити, що 85,9% (122 із 142) хворих мали інші скарги (гепатобіліарні): біль, важкість у правому підребер'ї, метеоризм, слабкість та швидку втому, частота яких переважала у осіб із ХГС+ПМТ. У хворих на ХГС поєднаний з ДБ спостерігається збільшення частоти диспептичного синдрому в 2,8 разу ($p<0,05$), болю у правому підребер'ї у 2,3 разу ($p<0,05$) та періодичного свербежу шкіри в 3,6 разу ($p<0,05$), порівняно з хворими на ХГС без ДБ. Велика кількість хворих, а саме 25 (29,8%), крім закрепів, скарг не пред'являла, що залишає поза увагою практикуючого лікаря можливість діагностики ранніх стадій ДБ.

Аналіз біохімічних показників продемонстрував, що у пацієнтів з ХГС за умови ДБ кишківника переважає синдром холестазу, що доводять достовірно вищі рівні загального білірубину, ЛФ і ГГТП, порівняно з пацієнтами без ДБ ($p<0,05$). Слід зауважити, що в групі пацієнтів із ХГС без ДБ ці показники були достовірно вищими ($p<0,05$), ніж показники контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники у обстежених хворих на ХГС

Показник	Група		
	А (n=84) ХГС+дисбіоз	В (n=58) ХГС	Контрольна (n=20) здорові особи
Білірубін, мкмоль/л	37,8±3,4**	26,2±2,7**	14,8±1,2
АлАТ, мОд /л	118,4±10,5***	85,2±23,4**	20,3±2,4
АсАТ, мОд /л	75,3±6,2**	54,5±7,1**	15,3±1,7



Продовження табл. 1

ЛФ, Од /л	126,5±18,4**	84,6±9,5**	50,4±4,2
ГГТП, Од /л	77,6±8,4**	52,0±8,2**	22,3±2,8

Примітка: достовірність різниці: *порівняно із показником 2 групи; **порівняно з показником групи контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Також у хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника у 3,5 разу ($p < 0,001$) частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) порівняно, з пацієнтами без ДБ, що характеризує синдром цітолізу та у 3,2 разу ЗХ та ЛПНЩ ($p < 0,05$), що підтверджує негативний вплив ДБ кишківника на ліпідний обмін.

Характерною особливістю ліпідного спектра крові у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника є високий рівень ЗХ, ХС ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ. Параметри ліпідного спектра крові змінювалися в міру прогресування порушень кишкового мікробіоценозу. Показники ЗХ у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника підвищувались прямо пропорційно із зростанням ступеня ДБ кишечника і найвищими були у хворих 3 групи.

Всмоктування холестерину із травного тракту, зменшують достатня кількість біфідо- і лактобактерій, переводячи його в нерозчинний копростанол. Підвищення рівня ЗХ у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника, імовірно, зумовлене низькою кількістю біфідо- та лактобактерій.

Рівень ХС ЛПНЩ був достовірно вищим у хворих на ХГС поєднаний із II та III ступенем ДБ кишки – $3,75 \pm 0,08$ ммоль/л та $3,48 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно, що підтверджує негативний вплив ДБ кишки на ліпідний обмін. При проведенні аналізу показників ліпідного спектра крові у хворих на ХГС в умо-

вах ДБ кишківника, нами виявлено підвищення концентрації головного компоненту білка ХС ЛПНЩ та хіломікронів - АпоВ у всіх групах хворих, із максимальним його наростанням у хворих із III ступенем ДБ. Поряд із високим рівнем ХС ЛПНЩ та АпоВ виявлено достовірно знижений рівень ХС ЛПВЩ у хворих із III ступенем ДБ, аніж у пацієнтів із II та I ступенями ДБ і в групі контролю ($p < 0,05$).

На нашу думку, знижений рівень ХС ЛПВЩ у хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника пояснюється тим, що порушення кількісного і видового складу мікрофлори, що домінує у товстій кишці при ДБ, супроводжується зміною облігатної мікрофлори та високим рівнем ендотоксинемії. Для зв'язування підвищеної кількості ендотоксину грамнегативної мікрофлори використовуються антиатерогенні ЛПВЩ, що і призводить до зниження циркуляції їх у крові та прогресуванню порушень ліпідного обміну.

Разом із зниженим показником ХС ЛПВЩ нами відмічено прямо пропорційне зниження Апо-В у всіх групах хворих, із найменшим значенням цього показника у хворих 3 групи. У результаті проведених досліджень нами зареєстровано стабільно підвищений рівень ТГ у всіх групах хворих, залежно від підвищення його рівня ступеня ДБ нами не виявлено. Встановлено, що у 35 (41,7%) осіб за показниками ліпідного спектра крові визначалася дисліпідемія (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у хворих на ХГС

Показники	Групи			
	А			В
	1 ХГС+ДБ I ст. (n=33)	2 ХГС+ ДБ II ст. (n=36)	3 ХГС+ ДБ III ст. (n=15)	ХГС без ДБ (n=58)
ЗХ (норма <5 ммоль/л)	5,4±0,05	5,73±0,06*	6,25±0,07*	4,94±0,06
ХС ЛПВЩ (норма >1,0 ммоль/л)	1,14±0,05	1,08±0,03	0,91±0,03*	1,14±0,05
ХС ЛПНЩ (норма <2,5 ммоль/л)	2,99±0,06*	3,75±0,08*	3,48±0,05*	2,4±0,06*



Продовження табл. 2

ТГ (норма <1,7 ммоль/л)	2,28±0,05	2,56±0,06	2,91±0,25	1,78±0,05
АпоА1 (норма 0,79–1,69 г/л)	0,85±0,01	0,81±0,004	0,74±0,01	0,86±0,03
АпоВ (норма 0,46–1,74 г/л)	1,89±0,1	1,97±0,01	2,18±0,01*	1,87±0,2

Примітка: * відмінність показників, порівняно з хворими на ХГС без ДБ, статистично значима ($p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ХГС, поєднаний із ДБ кишківника, у 3,6 разу частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3 та F3-4) порівняно з хворими без ДБ (53,6 % проти 24,1% та 11,9% проти 3,4% $p < 0,05$). Також хворі на ХГС за умов ДБ кишківника частіше мали вищий ступінь стеатозу печінки, аніж хворі без ДБ кишківника. Так, у хворих із ДБ кишківника у 1,6 разу час-

тіше зареєстровано стеатоз S1-2 ступеня та у 2,4 разу частіше S2-3, аніж у хворих без ДБ. За результатами Фібромаксу Nash Test показав, що запалення при різних ступенях стеатозу печінки частіше виявлено у хворих із ДБ. Так, запалення 2 стадії (N2) у хворих на ХГС поєднаний із ДБ кишківника виявлено частіше у 2,03 разу, ніж у хворих без ДБ (табл. 3).

Таблиця 3

Результати Фібромаксу в обстежених хворих

Показник		Групи хворих	
		А гр (n=84)	В (n=58)
Ступені фіброзу Fibro Test	F ₀₋₁	8/9,5	22/37,9
	F ₁₋₂	21/25,0	20/34,5
	F ₂₋₃	45/53,6*	14/24,1
	F ₃₋₄	10/11,9*	2/3,4
Ступені стеатозу Steato Test	S ₀₋₁	20/23,8	34/58,6
	S ₁₋₂	40/47,6	17/29,3
	S ₂₋₃	24/28,6	7/12,1
Запалення при метаболічних порушеннях Nash Test	N ₀₋₁	34/40,5	41/70,7
	N ₂	50/59,5	17/29,3

Примітка: * відмінність показників, порівняно з хворими на ХГС без ДБ, статистично значима ($p < 0,05$).

Водночас виявлені запальні зміни печінки супроводжувалися дисфункцією цитокинової ланки імунної системи. Дисбаланс цитокинів у хворих на ХГС полягав у гіперпродукції прозапальної та депресії протизапальної ланки залежно від ступеня виразності порушень мікробіологічної картини. На тлі дисбіотичних зрушень кишечника у сироватці крові зареєстровано у 4 рази підвищений рівень головного прозапального цитокину – неоптерину ($281,45 \pm 3,41$ нмоль/л проти $69,76 \pm 0,88$ нмоль/л у групі контролю ($p < 0,01$)), що під-

тверджує активацію імунної системи у хворих на ХГС поєднаний із ДБ.

Підвищення неоптерину супроводжувалося прямо пропорційним зростанням рівня ФНП- α , який зареєстровано у всіх хворих. Однак найбільш значними зсуви виявилися у хворих 2 і 3 груп, де концентрація ФНП- α зростала на 50,5% ($p < 0,05$) і на 78,5% ($p < 0,05$) відповідно порівняно з групою контролю. Причому концентрація ФНП- α підвищувалася відповідно до зростання ступеня важкості ДБ від $172,51 \pm 2,12$ пг/мл до $270,69 \pm 4,37$ пг/мл



при показнику $151,81 \pm 1,0$ пг/мл у хворих групи порівняння. Наявність високої активності рівня неоптерину та ФНП- α у хворих на ХГС + ДБ веде до активації системної запальної відповіді, яка є ключовим моментом у патогенезі фіброгенезу ХГС [17].

У всіх групах хворих на ХГС (як із ДБ, так і без нього) зареєстровано істотно підвищений рівень ІЛ-1 β , порівняно зі здоро-

вими особами. Але виразнішими порушення були у хворих на ХГС із ДБ. Так, у хворих, що мали ХГС і ДБ II ст. рівень ІЛ-1 β був у 2,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих, що мали ДБ III ст. – у 4,04 разу ($p < 0,05$) вищим, ніж у групі порівняння, що ще раз підтверджує активацію системного запалення у хворих даної категорії (табл. 4).

Таблиця 4

Активність сироваткових цитокінів, неоптерину та ФНП- α

Показники цитокінів	ХГС без дисбіозу (n=58)	ХГС+дисбіоз I ст. (n=15)	ХГС+дисбіоз II ст. (n=36)	ХГС+дисбіоз III ст. (n=33)
ІЛ-1 β (норма: 0-11 пг/мл)	$61,22 \pm 0,88$	$155,29 \pm 1,60^*$	$176,03 \pm 0,42^*$	$247,78 \pm 0,92^*$
ІЛ-6 (норма: 0-10 пг/мл)	$131,13 \pm 0,94$	$226,43 \pm 0,76$	$259,96 \pm 0,72^*$	$293,05 \pm 0,76^*$
ІЛ-10 (норма: 0-20 пг/мл)	$5,88 \pm 0,76$	$1,59 \pm 0,06^*$	$0,90 \pm 0,02^*$	$0,32 \pm 0,06^*$
ІЛ-4 (норма: 0-4 пг/мл)	$0,80 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,22 \pm 0,02^*$	$0,10 \pm 0,02^*$
ФНП- α (норма: 0-6 пг/мл)	$151,81 \pm 1,0$	$172,51 \pm 2,12$	$227,72 \pm 1,84^*$	$270,69 \pm 4,37^*$
Неоптерин (норма: до 10 нмоль/л)	$69,76 \pm 0,88$	$188,07 \pm 1,38^*$	$219,77 \pm 1,04^*$	$281,45 \pm 3,41^*$

Примітка: * відмінність показників, порівняно з хворими на ХГС без ДБ, статистично значима ($p < 0,05$).

У рамках проведеного дослідження встановлено високу чутливість ІЛ-6, оскільки цей показник у хворих на ХГС, що мали лише I ступінь ДБ, був вищим на 73,1% ($p < 0,05$), ніж у групі контролю ($p < 0,05$), а у хворих з ДБ II і III ступеня вище на 98,5% і 99,2% відповідно ($p < 0,05$), що дозволяє припустити його залежність від ступеня бактеріальної агресії.

У результаті проведених досліджень показано зворотно-прямо пропорційну залежність між ІЛ-6 та ФНП- α . Такий вплив цих інтерлейкінів на взаємний синтез можна пояснити особливостями прозапального ефекту ІЛ-6, що є одним із основних прозапальних цитокінів, головним індуктором кінцевого етапу диференціації В-клітин і макрофагів, сильним стимулятором продукції білків гострої фази клітинами печінки. Ця особливість ІЛ-6 визначає його подвійну роль у розвитку запалення: водночас із прозапальними властивостями, він здійснює також протизапальну дію, стимулюючи при цьому вироблення інших прозапальних цитокінів [16, 17]. Біологічна сутність цього явища, що здається

парадоксальною, зводиться до того, що ІЛ-6 ніби завершує формування запального процесу, виявляє значно більш високу активність у процесах активації термінальної фази диференціювання В-клітин [11, 12, 15].

Рівень протизапального або регулюючого цитокіну ІЛ-4 був зміненим у всіх у хворих на ХС. Відзначається зворотна залежність: досить високі показники ІЛ-4 у здорових осіб та вірогідне зниження у хворих із порушенням мікробного пейзажу кишки I-II ст., що свідчить про низьку продукцію В-лімфоцитів та збільшення цитотоксичної активності Тлімфоцитів, макрофагів. При зростанні ступеня бактеріальної агресії (кишковий дисбіоз II ст.) встановлено вірогідне зниження концентрації ІЛ-4 щодо групи порівняння. Так, при дисбіозі I-го ст. цей показник був нижчим на 37,19% ($p < 0,05$), а при дисбіозі II-го ст. на 50,7% ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння.

Таким чином у хворих на ХГС з ДБ спостерігається активація імунної системи, що провокує посилене вироблення прозапаль-



них цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1 [7, 15]. Це може підсилюватися бактеріальним ендотоксином кишкового походження. Через регіонарні лімфатичні вузли активовані макрофаги, фрагменти ДНК бактерій проникають у кровотік, стимулюючи масове вироблення прозапальних цитокінів і, отже, системну цитокінемію, системне запалення [12, 15]. Сукупність дисрегуляторних змін у цитокіновій ланці імунної системи зумовлює прогресування ХГС, і в поєднанні із порушеннями мікробіоцинозу кишківника сприяють розвитку та прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на ХГС.

Висновки

1. У хворих на ХГС в умовах ДБ кишківника в 3,2 разу частіше реєструються порушення ліпідного обміну, ніж у хворих на ХГС без ДБ, що сприяє формуванню та прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки.

2. Виявлений цитокіновий дисбаланс у хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника залежить від ступеня бактеріальної агресії та підтверджує наявність запалення у цих хворих.

3. Встановлено, що дисбіоз кишківника у хворих на ХГС у 2,4 разу збільшує частоту глибоких стадій стеатозу печінки (S 2-3), що характеризує метаболічні порушення.

ЛІТЕРАТУРА

- Hernández-Ceballos W, Cordova-Gallardo J, Mendez-Sanchez N. Gut Microbiota in Metabolic-associated Fatty Liver Disease and in Other Chronic Metabolic Diseases. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:227-38
- Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:279-97
- Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020;72:558-77.
- Rattan P, Minacapelli CD, Rustgi V. The Microbiome and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2020;26:1316-27.
- Albhaisi SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020;318:G84-98.
- Ohtani N, Kawada N. Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship. *Hepatol Commun* 2019;3:456-70
- Gérard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:29
- Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog* 2021;13:50.
- Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020;69:1218-28.
- Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, et al. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7618.
- Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology* 2019;70:1690-703
- Chen Z, Ruan J, Li D, et al. The Role of Intestinal Bacteria and Gut-Brain Axis in Hepatic Encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;10:595759.
- Lapidot Y, Amir A, Nosenko R, et al. Alterations in the Gut Microbiome in the Progression of Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma. *mSystems* 2020;5:00153-20
- Trebicka J, Bork P, Krag A, et al. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:167-80.
- Simon TG, Chan AT, Huttenhower C. Microbiome Biomarkers: One Step Closer in NAFLD Cirrhosis. *Hepatology* 2021;73:2063-6
- Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* 2018;67:1716-25.
- Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:849-63.

Отримано 06.10.2022 р.

УДК 616.314-76-053.2

DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.19-24

УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФІЯ В ПРОМЕНЕВІЙ ДІАГНОСТИЦІ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА (огляд літератури)

Локота Ю. Є., Кухарчук Л. В.¹, Локота Є. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет, кафедра ортопедичної стоматології та фундаментальних медичних дисциплін; ¹кафедра терапевтичної стоматології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Відомо, що від 40 до 60% населення мають різні захворювання скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС). На частку внутрішніх порушень припадає від 70 до 82% від усіх захворювань СНЩС, під цим терміном маються на увазі зміни, що розвиваються в скронево-нижньощелепному суглобі, що включають зсув, дефекти, деформації суглобового диска, розриви суглобових зв'язок і діагностуються за допомогою сучасних променеви методів.

Мета дослідження. Провести аналіз літературних даних щодо методів візуалізації СНЩС, оцінити ефективність ультразвукового дослідження високої роздільної здатності для діагностики положення диска СНЩС та випоту порівняно з МРТ у пацієнтів зі скаргами на розлади СНЩС, визначити переваги та недоліки кожного з методів візуалізації СНЩС.

Матеріали та методи. У представленому науковому огляді наведені результати обробки та аналізу 13 публікацій із даної тематики (Pub Med, Google Scholar та ін.) і висвітлено переваги та недоліки методів УЗД і МРТ діагностики скронево-нижньощелепного суглоба.

Результати досліджень. Перевагами ультразвукової діагностики є: дослідження функції СНЩС у режимі реального часу, неінвазивність і безпечність дослідження, можливість застосування в умовах амбулаторного прийому, порівняно невелика кількість часу, необхідного для дослідження, невисока вартість. Одним із недоліків методу при використанні його для візуалізації СНЩС є блокування високочастотної хвилі кістковими утвореннями (скроневої кісткою, суглобовою головкою нижньої щелепи, виличною дугою), і візуалізація елементів СНЩС при проведенні ультрасонографії обмежена зовнішньою третиною суглоба.

Висновки. Відповідно до наведених у статті даних, УЗД можна вважати альтернативою МРТ у діагностиці СНЩС. МРТ, маючи низку переваг, має також і низку недоліків. Тому характерні для запальних захворювань зміни внутрішньосуглобових та навколосуглобових м'яких тканин можуть бути виявлені за допомогою УЗД значно раніше, ніж за допомогою інших методів візуалізації.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, СНЩС, візуалізація, магнітно-резонансна томографія, МРТ, ультразвукова діагностика, УЗД.

Ultrasound imaging and magnetic resonance imaging in radiation diagnosis of the temporomandibular joint (literature review)

Lokota Yu.Ye., Kukharchuk L.V., Lokota Ye.Yu.

Abstract. *Introduction.* It is known that from 40 to 60% of the population have various diseases of the temporomandibular joint (TMJ). Internal disorders account for 70 to 82% of all diseases of the TMJ, this term refers to changes that develop in the temporomandibular joint, including displacement, defects, deformities of the articular disc, ruptures of the articular ligaments and diagnosed by modern radiological methods.

The aim. Analyze literature on TMJ imaging methods, evaluate the effectiveness of high-resolution ultrasound to diagnose TMJ disc position and effusion compared to MRI in patients with complaints of TMJ disorders, identify the advantages and disadvantages of each of the TMJ imaging methods.

Materials and methods. The presented scientific review presents the results of processing and analysis of 13 publications on this topic (Pub Med, Google Scholar, etc.) and identifies the advantages and disadvantages of ultrasound and MRI for the diagnosis of temporomandibular joint.



Research results. The advantages of ultrasound are: real-time study of TMJ function, non-invasive and safe study, the possibility of use in an outpatient setting, a relatively small amount of time required for the study, low cost. One of the disadvantages of this method when using it to visualize TMJ is the blocking of high-frequency waves by bone formations (temporal bone, articular head of the mandible, chin arch), and visualization of TMJ elements by ultrasonography is limited to the outer third of the joint.

Conclusions. Given the data presented in the article, ultrasound can be considered an alternative to MRI in the diagnosis of TMJ. MRI, having a number of advantages, also has a number of disadvantages. Therefore, changes in intra-articular and periarticular soft tissues characteristic of inflammatory diseases can be detected by ultrasound much earlier than by other imaging techniques.

Key words: temporomandibular joint, TMJ, imaging, magnetic resonance imaging, MRI, ultrasound.

Вступ

Однією з найбільш частих причин звернення пацієнтів до стоматолога є порушення рухів нижньої щелепи, що зазвичай проявляється болем, шумовими явищами (кляцанням, тріском або скрипом), утрудненням при відкушуванні їжі, зсувами нижньої щелепи при русі нею.

Відомо, що від 40 до 60% населення мають різні захворювання скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС). На частку внутрішніх порушень припадає від 70 до 82% від усіх захворювань СНЩС, під цим терміном маються на увазі зміни, що розвиваються в скронево-нижньощелепному суглобі, що включають зсув, дефекти, деформації суглобового диска, розриви суглобових зв'язок і діагностуються за допомогою сучасних променевих методів [1].

Збільшення кількості пацієнтів із патологією СНЩС можна було б пояснити поліпшенням діагностики і підвищенням технічних можливостей медичних досліджень, але не можна не враховувати факт збільшення функціональних порушень внаслідок зростання психологічних, навіть стресових навантажень на організм людини, що пов'язано з великим потоком інформації, урбанізації та соціальних потрясінь. Крім того, можливо, підвищилися звернення по медичну допомогу завдяки більшій інформованості в останні роки населення про симптоми і можливі наслідки патологічного процесу в СНЩС. На сьогодні більшість потенційних пацієнтів не підозрюють наявності патології СНЩС. Тому правильне положення диска скронево-нижньощелепного суглоба і збереження його морфології дуже важливо для профілактики надмірного ремоделювання і дегенеративних змін всередині суглоба [2].

Мета дослідження

Провести аналіз літературних даних щодо методів візуалізації СНЩС, оцінити ефектив-

ність ультразвукового дослідження високої роздільної здатності для діагностики положення диска СНЩС та випоту порівняно з МРТ у пацієнтів зі скаргами на розлади СНЩС, визначити переваги та недоліки кожного з методів візуалізації СНЩС.

Матеріали та методи

У представленому науковому огляді наведені результати обробки та аналізу 13 публікацій з даної тематики (Pub Med, Google Scholar та ін.) і висвітлено переваги та недоліки методів УЗД і МРТ діагностики скронево-нижньощелепного суглоба.

Результати досліджень

Захворювання СНЩС трапляються, за даними різних авторів, у 25–65% населення, причому в підлітковій і юнацькій групах цей показник коливається в межах 16–30% (ювенільний ідіопатичний артрит) [3].

Захворювання скронево-нижньощелепного суглоба характеризуються широким розповсюдженням і труднощами діагностики. Це пов'язано з тим, що порушення в суглобі в багатьох випадках починаються з розриву або розтягнення внутрішньосуглобових зв'язок, що веде, зі свого боку, до зміни положення внутрішньосуглобового диска, візуалізація якого є складним завданням променевої діагностики.

Техніки візуалізації СНЩС

Для візуалізації СНЩС можна використовувати різноманітні методи. До них відносяться неінвазивні методи візуалізації, такі як звичайні рентгенограми, ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), до більш інвазивних методів візуалізації – артрографія. Кожен спосіб візуалізації має своє застосування.

Звичайні рентгенограми мають обмежену роль в оцінці СНЩС. Їх можна використовувати для оцінки лише кісткових елементів



СНЩС. Вони не дають корисної інформації, коли мова йде про некісткові елементи, такі як хрящі або прилеглі м'які тканини. Вони також не дають корисної інформації щодо суглобових випотів, які зазвичай асоціюються з болем і зміщенням диска. Ще одним недоліком звичайних рентгенограм є проблема накладання сусідніх структур [4].

Ультразвукове дослідження (УЗД) є менш дорогим і легким у виконанні методом візуалізації, який можна використовувати для оцінки СНЩС. Це простий спосіб визначити наявність суглобового випоту. Ультразвукове дослідження також використовується для оцінки хрящової тканини, а також оцінки зміщення диска за допомогою зображення як при відкритому, так і закритому роті. Він використовується для проведення ін'єкцій під контролем візуалізації як для діагностичних, так і для терапевтичних цілей. Як правило, ідеальним є лінійний перетворювач 8 МГц або вище. Пацієнт повинен лежати на спині з датчиком, розміщеним паралельно лінії, що проходить від козелка вуха до бічної поверхні носа над СНЩС [5].

КТ корисна для оцінки кісткових елементів СНЩС, а також прилеглих м'яких тканин. КТ ідеально підходить для оцінки переломів, дегенеративних змін, інфекцій, інвазії пухлинами, а також вроджених аномалій. Типовий протокол візуалізації: 120 кВ, 100 мА, колімація 1 мм, 1 мм/обертання (крок), зображення з закритим ротом. КТ також дозволяє проводити 3D-реконструкції, які можна використовувати для оцінки вроджених аномалій і переломів [6, 7]. КТ переважно роблять, коли є підозра на ураження кісток на МРТ і якщо клінічно підозрюється первинна кісткова патологія. Відносні переваги КТ перед МРТ включають деталі кісткових структур і тривимірну оцінку вроджених, травматичних і післяхірургічних станів [4].

Клінічна оцінка СНЩС може бути неспецифічною через перекриття симптомів між внутрішнім розладом і міофасціальною больовою дисфункцією. МРТ має бути частиною стандартної оцінки при підозрі на внутрішню структурну аномалію суглоба, оскільки МРТ забезпечує високу роздільну здатність і великий контраст тканин. Це дозволяє детально оцінити анатомію та біомеханіку суглоба [8].

Для оптимального зображення СНЩС використовуються невеликі двосторонні поверхневі котушки з малим полем зору для до-

сягнення більш високого співвідношення сигнал/шум і одночасного двостороннього отримання даних. Корональна та осьова T1 послідовності з закритим ротом необхідні для оцінки загальної анатомії та кісткового мозку, а також прилеглих м'яких тканин, щоб виключити інші суміжні патології [9].

Ювенільний ідіопатичний артрит

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є найпоширенішим ревматичним захворюванням у дитячому віці, яке вражає дівчаток частіше, ніж хлопчиків. Захворювання вражає переважно синовіальні суглоби. Існує два піки початку захворювання, перший – у віці від 1 до 3 років, а другий – у віці від 8 до 12 років. СНЩС уражається у 17–87% пацієнтів із ЮІА [10].

Типова картина ураження СНЩС включає біль, крепітацію, скутість і зменшення обсягу рухів щелепи. Кістковий анкілоз може розвинути у деяких пацієнтів як пізній прояв захворювання.

Ортопантомограма, КТ, МРТ та ультразвукове дослідження використовувалися для оцінки ЮІА СНЩС. Ортопантомограма та КТ переважно ідентифікують кісткові ураження СНЩС. Обидва ці методи передбачають опромінення молодих пацієнтів. МРТ та ультразвукове дослідження набули популярності при оцінці СНЩС у пацієнтів з ЮІА, оскільки ці методи мають кращу роздільну здатність м'яких тканин, що дозволяє діагностувати ураження СНЩС на ранній стадії без будь-якого іонізуючого випромінювання. Гострий артрит СНЩС, як правило, демонструє суглобовий випіт і потовщення синовіальної оболонки на T2-зваженому зображенні без будь-яких кісткових змін [11].

Саме тому поширеним є спосіб магнітно-резонансної візуалізації скронево-нижньощелепного суглоба [11]. Спосіб заснований на послідовному виконанні серії сканів, що проходять через щілину скронево-нижньощелепного суглоба в горизонтальній і фронтальній площинах із використанням магнітно-резонансного томографа. При цьому дослідженні видно диск, інші елементи суглоба, а також їх взаємовідносини, відсутність проникнення частин обладнання через природні зовнішні бар'єри організму, наприклад шкіру або слизові оболонки, можливість оцінки м'яких тканин і, поверхнево, кісткових структур, тривимірний характер отримання зображення [8].



Недоліки даного методу дослідження:

1. Висока вартість обладнання та його експлуатації.

2. Неможливість надійного виявлення кальцифікатів, патології кісткової тканини, оцінки її структури.

3. При проведенні МРТ на зображенні можлива поява артефактів, які виникають від руху пацієнта (дихання, серцебиття, мимовільних рухів), металевих об'єктів (фіксованих всередині тіла або в предметах одягу), пульсації судин, неправильної настройки томографа.

4. Потрібно додаткове обладнання для синхронізації томографії з електрокардіографією, диханням, периферичних пульсом.

5. У приміщенні, де знаходиться магнітно-резонансний томограф, не повинні вноситися ніякі металеві об'єкти, оскільки вони можуть бути притягнуті магнітним полем з великою швидкістю, нанести травму пацієнту або медичному персоналу і надовго вивести з ладу томограф.

6. Тривалий час отримання зображень. Дана проблема ускладнюється необхідністю перебування пацієнта в незручному положенні, що вимагає додаткової фіксації, при деяких спеціальних укладаннях, наприклад, проведення дослідження СНЩС з відкритим ротом, оскільки в результаті втоми пацієнт почне здійснювати мимовільні рухи, що призведе до артефактів руху.

7. Обмеження при обстеженні важких хворих і дітей. У дітей молодшого шкільного віку може знадобитися присутність під час дослідження одного з батьків. У віці від періоду новонародженості до 5–6 років, а також у неспокійних пацієнтів, обстеження зазвичай може бути проведено лише на тлі седації під контролем анестезіолога. У пацієнтів із вираженим больовим синдромом потрібне застосування знеболюючих засобів.

8. Дослідження проходить у замкнутому просторі, створюючи психологічний дискомфорт, тому клаустрофобія (страх замкнутого простору) є протипоказанням для обстеження методом МРТ, що вимагає застосування седації або знаходження поруч родичів пацієнта.

У свою чергу, ультрасонографія СНЩС була докладно описана в 1991 в 1992 роках [11, 5]. На підставі цих робіт було запропоновано застосовувати УЗД як альтернативний метод для виявлення захворювань СНЩС. Був розроблений стандартний протокол соногра-

фічного дослідження СНЩС із використанням 12-МГц датчика, та описані параметри суглобового диска СНЩС при ультрасонографії в нормі.

Надалі, в більш пізніх публікаціях [12], також визначено, що датчик потрібно встановлювати перпендикулярно до виличної дуги і паралельно гілки нижньої щелепи, при відкриванні рота необхідно постійно регулювати положення датчика для кращої видимості диска. Є дані про те, що застосування більш високої частоти ультразвукового датчика (18 МГц) покращує якість зображення. Крім того, діагностичну достовірність ультразвуку підвищує застосування тривимірних ультразвукових досліджень.

Є думка, що УЗД є надійним діагностичним інструментом у діагностиці нормального положення диска при різних положеннях відкривання рота. З'явилися повідомлення про те, що УЗД виявилось швидким і надійним методом оцінки діапазону руху СНЩС, однак одним із головних недоліків УЗД є труднощі виявлення бічного зсуву суглобового диска [4].

Перевагами сонографії (УЗД) є:

1. Дослідження функції СНЩС у режимі реального часу.

2. Неінвазивність та безпечність дослідження.

3. Можливість застосування в умовах амбулаторного прийому.

4. Порівняно невелика кількість часу, необхідного для дослідження.

5. Невисока вартість.

Одним із недоліків методу при використанні його для візуалізації СНЩС є блокування високочастотної хвилі кістковими утвореннями (скроневої кісткою, суглобовою головою нижньої щелепи, виличною дугою), і візуалізація елементів СНЩС при проведенні ультрасонографії обмежена зовнішньою третиною суглоба.

Для візуалізації суглобового диска здійснюється ультразвукове сканування області суглоба лінійним електронним датчиком з частотою 7,5–12,0 МГц послідовно в горизонтальній площині з нахилом 45° донизу і в двох фронтальних площинах спереду від головки суглоба з нахилом 45° наперед і ззаду від головки суглоба з нахилом 45° до заду в положеннях із закритим, відкритим і повністю відкритим ротом. Спосіб дозволяє здійснювати візуалізацію диска в стані спокою і при різних положеннях нижньої щелепи, оцінювати по-



рушення розташування диска в суглобі і зміни його структури. Спосіб є легковідтворюючим, неінвазивним, не несе променевого навантаження, що допускає можливість багаторазового використання [13].

Ультразвуковий метод дозволяє візуалізувати латеральні фрагменти всіх анатомічних структур СНЩС при статиці і при функції суглоба за допомогою фронтальних і горизонтальних зрізів. Поєднання ультразвукової візуалізації і аускультативної суглоба дозволяє отримувати більш повну інформацію про стан анатомічних структур суглоба під час його функції [11].

У ході УЗД з обох сторін визначаються контури голівки нижньої щелепи, нерівність, ділянки підвищеної і зниженої ехогенності. Після чого ставлять остаточний діагноз і оцінюють морфофункціональний стан СНЩС.

УЗД має високі показники діагностичної цінності в оцінці різних варіантів переднього зміщення диска (чутливість 88,5%, специфіч-

ність 96,6%), вивиху СНЩС (чутливість 100%, специфічність 98,8%), дегенеративних змін суглобового диска (чутливість 94,4%, специфічність 97,4%), суглобового випоту (чутливість 95,2%, специфічність 98,6%), гемартроза (чутливість 100%, специфічність 100%), що дозволяє використовувати його як ефективний метод первинної діагностики патологічних станів дегенеративного, запального, травматичного генезу і деяких дисфункціональних станів [5].

Висновки

Відповідно до вищеперерахованих даних, УЗД можна вважати альтернативою МРТ у діагностиці СНЩС. МРТ, маючи низку переваг, має також і низку недоліків. Тому характерні для запальних захворювань зміни внутрішньосуглобових і навколосуглобових м'яких тканин можуть бути виявлені за допомогою УЗД значно раніше, ніж за допомогою інших методів візуалізації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваль ГЮ. Променева діагностика: [В 4 т.]. Київ: Медицина України; 2018. 768с.
2. Семкин ВА. Патология височно-нижнечелюстных суставов. Москва: Практическая Медицина; 2011. 168с.
3. Cannizzaro E, Schroeder S, Müller LM, Kellenberger CJ, Saurenmann RK. Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011 Mar;38(3):510-5.
4. Vilanova JC, Barceló J, Puig J, Remollo S, Nicolau C, Bru C. Diagnostic imaging: magnetic resonance imaging, computed tomography, and ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007 Jun;28(3):184-91.
5. Stefanoff V, Hausamen JE, van den Berghe P. Ultrasound imaging of the TMJ disc in asymptomatic volunteers. Preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg.* 1992 Dec;20(8):337-40.
6. Рабухина НА. Спиральная компьютерная томография при заболеваниях челюстно-лицевой области. М.: Медипресс-информ, 2006. 128с.
7. Рогацкин ДВ. Конусно-лучевая компьютерная томография. Основы визуализации. Галдент; 2010. 235с.
8. Aiken A, Bouloux G, Hudgins P. MR imaging of the temporomandibular joint. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2012 Aug;20(3):397-412.
9. Дергільов АП. Оптимізація діагностики внутрішніх порушень скронево-нижньощелепного суглоба за допомогою магнітно-резонансної томографії. Автореф. Дис. Канд. Мед. Наук; 1997. 22с.
10. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, Feudtner C, Cron RQ. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):1189-96.
11. Nabeih YB, Speculand B. Ultrasonography as a diagnostic aid in temporomandibular joint dysfunction. A preliminary investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991 Jun;20(3):182-6.
12. Pihut M, Gala A, Obuchowicz R, Chmura K. Influence of Ultrasound Examination on Diagnosis and Treatment of Temporomandibular Disorders. *J Clin Med.* 2022 Feb 23;11(5):1202.
13. Лебеденко ІЮ, Вороб'єв ЮІ, Морозова ТВ, Баданин ВВ, Синюкова ГЛ, Шолохов ВН. Перспективи ультразвукової діагностики функціональних порушень височно-нижнечелюстного сустава. Актуальные проблемы стоматологии. 2002: С. 114 – 116.



REFERENCES

1. Koval HYu. (2018) Promeneva diahnostryka [Radiation diagnostics] *Medycyna Ukrainy*. 768. [in Ukrainian]
2. Siomkin VA, Rabukhin NA, Volkov SI. (2011) Patolohiia skronevo-nyzhnoshchelepnykh suhlobiv [Pathology of the temporomandibular joints] *Praktychna medytsyna - Practical medicin*.168. [in Ukrainian]
3. Cannizzaro E, Schroeder S, Müller LM, Kellenberger CJ, Saurenmann RK. (2011) Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis // *J Rheumatol*. P.510–515.
4. Vilanova JC, Barceló J, Puig J, Remollo S, Nicolau C, Bru C. (2007) Diagnostic imaging: magnetic resonance imaging, computed tomography, and ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR*. P.184–191.
5. Stefanoff V, Hausamen JE, Berghe P. (1992) Ultraund imaging of the TMJ disc in asymptomatic volunteers: Preliminary report // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. T. 20. P. 337–340.
6. Rabukhina NA, Holubeva HY, Perfylev SA. (2006) Spyralnaia kompiuternaia tomohrafiya pry zabol-evanyiakh cheliustno-lytsevoi oblasti [Spiral computed tomography in diseases of the maxillofacial region] *MEDpress-inform*. 128. [in Russian]
7. Rohatskyn DV. (2010) Konusno-luchevaia kompiuternaia tomohrafiya [Cone beam computed tomography] *Osnovy vyzualyzatsyy - Fundamentals of visualization*. 235. [in Russian]
8. Aiken A, Bouloux G, Hudgins P. (2012) MR imaging of the temporomandibular joint. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. P.397–412.
9. Derhilov AP. (1997) Optyimizatsiia diahnostryky vnutrishnikh porushen skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba za dopomohoiu mahnitno-rezonansnoi tomohrafii [Optimization of diagnostics of internal disorders of the temporomandibular joint using magnetic resonance imaging] *Avtoref. Dys. Kand. Med. Nauk. - Abstract. Dis. Cand. Medical. Science*. 22. [in Ukrainian]
10. Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, Feudtner C, Cron RQ. (2008) Arthritis Rheum High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. P.1189–1196.
11. Nabeih Y, Speculand B. (1991) Ultrasonography as a diagnostic aid in temporomandibular joint dysfunction: a preliminary investigation / Y // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – P. 182-186.
12. Razek AA, Mahdy FAI, Belasy AI, Ahmed WM, Haggag MA. (2015) Assessment of articular disc displacement of temporomandibular joint with ultrasound. *J Ultrasound*. P.159–163.
13. Lebedenko IYu, Vorobiev YuY, Morozova TV, Badanyn VV, Syniukova HL, Sholokhov VN. (2002) Perspektyvy ultrazvukovoi dyahnostryky funktsyonalnykh narushenyi vysochno-nyzhnecheliustnoho sustava [Prospects for ultrasound diagnosis of functional disorders of the temporomandibular joint] *Aktualnye problemy stomatolohyy - Actual problems of dentistry*. 114–116. [in Russian]

Отримано 07.10.2022 р.



УДК 616.24-002.2:612.017:616.33-008.6
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.25-30

THE CORRECTION OF CYTOKINE IMBALANCE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH COPD WITH COMBINED GERD

Liakh O. I.¹, Turanica D. V.²

¹Uzhhorod National University, ²Uzhhorod city hospital, Uzhhorod

Abstract. *Introduction.* Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a frequent concomitant pathology of COPD in which cytokine imbalance and endothelial dysfunction are observed.

The aim of the study. To study the effect of complex therapy including rebamipide on cytokine imbalance and endothelial dysfunction in patients with COPD with combined GERD.

Materials and methods. 60 patients treated in the pulmonology department of the Andrii Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital (TRCH) with a diagnosis of COPD II grade B in combination with GERD were under observation.

Results and their discussion. After the treatment, patients have a clinically significant decrease in systemic inflammation indicators, which is better seen in the group with the use of rebamipide.

Conclusions. The use of the drug rebamipide in the complex treatment of patients with COPD with combined GERD has a positive effect on the imbalance of cytokines and eliminates the dysfunction of the endothelium by the content of ET-1.

Key words: endothelium, prostaglandin E2, chronic obstructive pulmonary disease, rebamipide.

Корекція цитокинового дисбалансу та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ

Лях О.І., Туряниця Д.В.

Резюме. *Вступ.* Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є частою супутньою патологією ХОЗЛ, при якій спостерігається дисбаланс цитокинів і ендотеліальна дисфункція.

Мета дослідження. Вивчити вплив комплексної терапії, що включає ребаміпід, на цитокиновий дисбаланс та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 60 хворих, які перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні (ЗОКЛ) імені Андрія Новака з діагнозом ХОЗЛ II ступеня В у поєднанні з ГЕРХ.

Результати досліджень. Після проведеного лікування у пацієнтів спостерігається клінічно значуще зниження показників системного запалення, що краще виявляється в групі застосування ребаміпиду.

Висновки. Застосування препарату ребаміпід у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ позитивно впливає на дисбаланс цитокинів та усуває дисфункцію ендотелію за вмістом ET-1.

Ключові слова: ендотелій, простагландин E2, хронічне обструктивне захворювання легень, ребаміпід.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease, manifested mainly by the following pulmonary syndromes: mucociliary insufficiency, bronchial obstruction, pulmonary emphysema, and general intoxication syndrome [14]. Patients with COPD, in addition to pulmonary manifestations, also have extra-pulmonary manifestations, the pathogenesis of which involves immunological inflammation, which leads to chronic hypoxia of tissues and leads to dysfunction of all organs and systems [9]. In the

edition of the Global Initiative for the Diagnosis and Treatment of COPD (GOLD, 2011), in its very definition, it is emphasized that comorbid conditions affect the overall severity of the disease [1].

The implementation of most links of the pathogenesis of various diseases is caused by a violation of the function of the endothelium [10]. The endothelium plays a key role in the stimulation of vascular tone, produces vasoactive substances and participates in the processes of homeostasis, hemostasis and inflammation. Endothelial



dysfunction (ED) is a violation of the regulation of vascular tone due to changes in the synthesis of biologically active substances, in particular, vasodilators (nitric oxide, NO) and vasoconstrictors (endothelin-1, ET-1). ET-1 is a biologically active peptide of a wide spectrum of action, which is one of the most important regulators of the functional state of the endothelium [13].

Risk factors for endothelium damage include inflammation with increased levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-8). Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a frequent concomitant pathology of COPD [8] in which cytokine imbalance and endothelial dysfunction are observed [2, 5].

There is a large number of "trigger mechanisms" that cause immunological reactions that involve different types of blood cells and biologically active factors, so it can be assumed that in patients with COPD in combination with GERD, these mechanisms are also impaired, which determines the progression of this combined disease in terms of pathogenesis pathology [4]. Both in COPD and in concomitant gastropathies, the level of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β and IL-8 and interferon- γ increases by 15-20 times. In regenerative and restorative processes, there is an increased production of IL-4, prostaglandin F2 α [12]. Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by a significant increase in the number of macrophages, neutrophils, CD8 + T-lymphocytes in the systemic bloodstream and in the area of inflammation, where leukotriene B4, IL-8, and TNF- α are the main mediators of the inflammatory process [4,11].

The given data show that the combined pathology of the alimentary canal and the broncho-pulmonary apparatus is a complex pathological process. It requires a deeper study of the search for new alternative methods of treatment, since data on a successful combination of drugs that would simultaneously affect all links of the pathogenesis of COPD and GERD have not yet been found.

The aim of the study

To study the effect of complex therapy including rebamipide on cytokine imbalance and endothelial dysfunction in patients with COPD with combined GERD.

Materials and methods

60 patients treated in the pulmonology department of the Andrii Novak Transcarpathian

Regional Clinical Hospital (TRCH) with a diagnosis of COPD II grade B in combination with GERD were under observation. The average age of the subjects was 55 \pm 1.64 years. Among the examined patients, men predominated by gender - 70.0% (42 out of 60). All subjects signed an informed consent, the methodology of which was in line with the Helsinki Declaration of 1975 and its revision in 1983 and was approved by Uzhhorod National University's Commission on Bioethics (Protocol №1 of 10.01.2020). The criteria for inclusion in the study were a confirmed diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD II) and/or GERD and age over 40 and under 70 years.

Exclusion criteria: age younger than 18 and older than 70 years, taking corticosteroids per os, presence of concomitant diseases of the respiratory, digestive, cardiovascular system, malignant neoplasms, refusal of the patient from the study.

The diagnosis of COPD was confirmed in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 dated 27.06.2013 "On the approval of clinical protocols for the provision of medical care in the specialty "Pulmonology" and the provisions formulated in the GOLD document [2011] [6]. The diagnosis of GERD was made in the presence of relevant complaints and the results of instrumental studies - a positive test with rabeprazole, fibrogastroduodenoscopy (FGDS) and intragastric pH-metry taking into account the Montreal Consensus (2006), the Gstadt guidelines on the strategy of treatment of GERD, as well as in accordance with domestic protocols for the provision of medical care (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 943 dated 31.10.2013) [7].

General clinical, biochemical and serological tests were carried out in certified laboratories and commercial laboratories ("Dila" and "Sinevo"). FGDS was performed using endoscopy equipment with a video processor "Pentax" EPM-3300, during which any pathological changes in the esophagus and/or stomach and the degree of varicose veins of the esophagus were detected. The content of IL-4, IL-6, IFN γ , IFN γ / IL-4, TNF- α , endothelin-1, and prostaglandin E2 in blood serum was studied in all patients with COPD+GERD and in 30 healthy individuals of the control group by ELISA method - sets for quantitative measurement according to the methods proposed by the manufacturers: BIOSOURCE (USA) and DRG (Germany). The results were calculated using the Stat Fax device (USA). The results were calculated using the Stat Fax device (USA).



Within the framework of the conducted study, the effectiveness of complex therapy of patients with COPD in combination with GERD was evaluated. All patients received basic COPD treatment in accordance with existing domestic and international recommendations, which included long-acting beta-2 agonists, long-acting anticholinergics, as well as short-acting beta 2-agonists depending on the need.

Depending on the tasks and options for pharmacotherapy, patients are divided into two groups. The groups were representative in terms of age and sex. Group 1a (n=34) received complex therapy, which consisted of basic COPD therapy in combination with antireflux with the use of rebapimid, and group 1b (n=26) received basic COPD therapy in combination with antireflux without the use of rebapimide.

Antireflux therapy included: the appointment of a proton pump inhibitor (PPI) - rabeprazole in a dose of 20 mg in the morning, 30 minutes before meals, for 8 weeks with the transition to

on-demand therapy and itopride hydrochloride 50 mg 3 times a day for 1 month. Rebamipid was prescribed 100 mg 3 times a day for 1 month.

The effectiveness of the therapy was evaluated based on the dynamics of the clinical course of the disease and indicators of cytokines and endothelial dysfunction: IL-4, IL-6, IFN γ , IFN γ /IL-4, TNF- α , endothelin-1, prostaglandin E2.

The analysis and processing of the results of the examination of patients was carried out using the Statistics for Windows v.7.0 computer program (StatSoft Inc, USA) using parametric and non-parametric methods of evaluating the obtained results.

Results and their discussion

When studying the obtained laboratory data, it was established that in patients of groups 1a and 1b, before treatment, there was an increase in all acute-phase and pro-inflammatory indicators in comparison with the control group, where all these indicators were within the normal range at $p < 0.05$.

Table 1

Dynamics of cytokine indicators as a result of the treatment

Indication	To/After (1/2)	Group 1a (n=34)	Group 1b (n=26)	Control group (n=30)
Leukocytes $10^*12/l$	1	12,1 \pm 0,6	13,2 \pm 1,1	6,5 \pm 1,3
	2	7,3 \pm 0,7	9,2 \pm 0,8	6,3 \pm 1,2
Neutrophils %	1	73,2 \pm 2,4	74,1 \pm 2,6	67,2 \pm 3,1
	2	67,2 \pm 1,7	68,1 \pm 1,6	69,1 \pm 2,8
ESR mm/year	1	16 \pm 3,2	15 \pm 3,7	6 \pm 4,1
	2	11 \pm 1,2	10 \pm 2,5	5 \pm 3,5
CRP mg/l	1	14,3 \pm 2,8	16,2 \pm 2,5	3,3 \pm 1,5
	2	3,3 \pm 0,6	3,4 \pm 0,8	2,1 \pm 1,9
IL-4, pg/ml	1	10,4 \pm 2,1	13,5 \pm 0,5	4,1 \pm 0,6
	2	7,4 \pm 1,1	8,5 \pm 0,7	3,2 \pm 0,4
Interferon gamma (IFN γ) pg/ml	1	118,2 \pm 11,8*	120,1 \pm 11,9*	12,1 \pm 1,1
	2	21,1 \pm 3,8	24,2 \pm 5,5	13,2 \pm 2,3
IFN γ / IL-4	1	23,7 \pm 11,2*	29,3 \pm 9,2*	7,1 \pm 1,4
	2	6,6 \pm 3,2	9,2 \pm 2,2	6,7 \pm 1,3
IL-6, pg/ml	1	17,4 \pm 1,3*	18,5 \pm 0,8*	6,8 \pm 1,7
	2	7,1 \pm 0,9	8,2 \pm 1,3	5,3 \pm 1,4

Notes: * - the difference is significant ($p < 0.05$); a - before treatment; b - after treatment.



Also, in the patients of the above-mentioned groups, an almost 10-fold increase in the level of IFN γ was noted in comparison with the control group, which suggests the activation of the cellular link of immunity in the case of eating pathology. An almost 3-fold increase in the ratio between IFN γ /IL-4 indicates the presence of an

imbalance in the immune system in patients with concomitant GERD. In groups 1a and 1b, a 2-fold increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 was found compared to the control group, which provokes an excessive and unregulated immune response, which in turn supports chronic inflammation even in the period of remission.

Table 2

Indicators of endothelium and prostaglandin E2 level before and after treatment

Indication	To/After (1/2)	Group 1a (n=34)	Group 1b (n=26)	Control group (n=30)
Endothelium -1 (ET-1), pg/ml	1	15,2 \pm 1,1*	16,3 \pm 0,3*	3,9 \pm 0,2
	2	4,9 \pm 0,3	5,5 \pm 0,4	3,7 \pm 0,4
Prostaglandin E2, pg/ml	1	490,4 \pm 101,1*	510,5 \pm 183,5*	1470,1 \pm 102,4
	2	1300,3 \pm 193,2	1188,1 \pm 164,1	1500,3 \pm 104,1

Notes: * the difference is significant ($p < 0.05$); a – before treatment; b – after treatment.

Regarding the levels of endothelin-1 in the serum of patients, its increase by 4 times was found in groups with comorbid GERD, in comparison with the comparison group, which is an indicator of endothelial dysfunction in patients with COPD combined with GERD, respectively at $p < 0.05$.

The content of prostaglandin E2 in the blood serum of patients in groups 1a and 1b was 3 times lower than in patients in group 2, which indicates a decrease in the protective properties of the mucous membrane of the gastrointestinal tract, respectively at $p < 0.05$.

After the treatment, patients have a clinically significant decrease in systemic inflammation indicators, which is better seen in the group with the use of rebamipide.

Thus, antireflux therapy in patients with COPD in combination with GERD eliminates the

main pathogenetic factor (acid reflux), which is an activator of the inflammatory process in the esophagus and respiratory tract.

Conclusions

1. The use of the drug rebamipide in the complex treatment of patients with COPD with combined GERD has a positive effect on the imbalance of cytokines and eliminates the dysfunction of the endothelium by the content of ET-1.

2. Complex antireflux therapy with the inclusion of the drug rebamipide contributes not only to the reduction of GERD symptoms, but also shows a tendency to normalize indicators of the function of external breathing, thereby improving the course of COPD.

LITERATURE

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічне обструктивне захворювання легень. Київ.-2020. http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf
2. Бобик ЛР, Левинська НІ, Піддубна АА, Вівсьяник ВВ, & Сажин НІ (2018). Метаболічні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Young*, 63(11).
3. Горшкова АА (2020). Helicobacter pylori-асоційований гастрит у дітей. *Forcipe*, 3(S), 643-644
4. Єрмоленко ОВ (2014). Динаміка клінічних проявів та показників стану енергетичного метаболізму у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*, (1), 106-119.
5. Лемко ОІ, Вантюх НВ (2017). Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень Частина II. № 2. С. 91-97. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2017_2_17.
6. Наказ МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструк-



- тивному захворюванні легень»: [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc166218.html>.
7. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131031_0943.html
 8. Островський ММ, Корж НВ (2019). Маркери системного запалення та надмірна маса тіла у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із III ступенем бронхообструкції. *Астма и Аллергия*, (2), 10-16.
 9. Тодоріко ЛД. (2019). Формування системних проявів та визначення предикторів прогресування при хронічному обструктивному захворюванні легень за результатами факторного аналізу. *Український пульмонологічний журнал*, (1), 49-54.
 10. Фадєєнко ГД, Гальчінська ВЮ, Чернова ВМ, Кушнір ІЕ & Соломенцева ТА (2016). Роль дисфункції ендотелію в розвитку та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Сучасна гастроентерологія*, (6), 12-17.
 11. Хренов АА, Федосеева ВМ & Шинкаревский ПВ (2017). Влияние хронической бронхообструктивной патологии и длительного стажа табакокурения на эндотелиальную дисфункцию у больных с h. pylori-негативными эрозиями желудка. *Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки*, (1), 101-104.
 13. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS ... & Maguire JJ (2016). Endothelin. *Pharmacological reviews*, 68(2), 357-418.
 14. Jones PW, Adamek L, Nadeau G & Banik N. (2013). Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *European Respiratory Journal*, 42(3), 647-654.
 15. Khan HN, Suleman A, Ullah R, Abdullah A & Naz S (2018). Gastro Oesophageal Reflux Diseases In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 30(1), 64-66.

REFERENCES

1. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen. Kyiv.-2020. http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf [in Ukrainian]
2. Bobyk LR, Levynska NI, Piddubna AA, Vivsiannyk VV & Sazhyn NI (2018). Metabolichni osoblyvosti erozyvno-vyrazkovykh urazhen shlunka ta dvanadtsiatypaloi kyshky u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen. *Young*, 63(11). [in Ukrainian]
3. Horshkova AA (2020). Helicobacter pylori-assotsyurovannyyi hastryt u detei. *Forcipe*, 3(S), 643-644 [in Ukrainian]
4. Yermolenko OV (2014). Dynamika klinichnykh proiaviv ta pokaznykiv stanu enerhetychnoho metabolizmu u khvorykh na hastroezofahealnu refliuksnu khvorobu na tli khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii*, (1), 106-119. [in Ukrainian]
5. Lemko OI, Vantiukh NV (2017). Endotelialna dysfunksiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen *Chastyna II. № 2. S. 91-97. Rezhym dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2017_2_17.* [in Ukrainian]
6. Nakaz MOZ Ukrainy № 555 vid 27 chervnia 2013 r. «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen»: [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc166218.html>. [in Ukrainian]
7. Nakaz MOZ Ukrainy № 943 vid 31.10.2013 roku «Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy hastroezofahealno refliuksno khvoroba». [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131031_0943.html [in Ukrainian]
8. Ostrovskiy MM, Korzh NV (2019). Markery systemnoho zapalennia ta nadmirna masa tila u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen iz iii stupenem bronkhoobstruktssii. *Astma y Allerhyia*, (2), 10-16. [in Ukrainian]



9. Todoriko LD (2019). Formuvannia systemnykh proiaviv ta vyznachennia predyktoriv prohresuvannia pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen za rezultatamy faktornoho analizu. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (1), 49-54. [in Ukrainian]
10. Fadieienko HD, Halchinska VYu, Chernova VM, Kushnir IE & Solomentseva TA (2016). Rol dysfunktsii endoteliiu v rozvytku ta prohresuvanni hastroezofahealnoi refliuksnoi khvoroby v poiednanni z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia. *Suchasna hastroenterolohiia*, (6), 12-17. [in Ukrainian]
11. Khrenov AA, Fedoseeva VM & Shynkarevskyi PV (2017). Vlyanye khronycheskoi bronkhoobstruktyvnoi patolohyy y dlytelnoho stazha tabakokurenyia na endotelyalnuiu dysfunktsiyu u bolnykh s h. pylori-nehatyvnymy eroziyamy zheludka. *Uchene zapysky Krymskoho ynzhenerno-pedahohycheskoho unyversyteta. Seryia: Byolohycheskye nauky*, (1), 101-104. [in Ukrainian]
13. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS ... & Maguire JJ (2016). Endothelin. *Pharmacological reviews*, 68(2), 357-418.
14. Jones PW, Adamek L, Nadeau G & Banik N (2013). Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *European Respiratory Journal*, 42(3), 647-654.
15. Khan HN, Suleman A, Ullah R, Abdullah A & Naz S (2018). Gastro Oesophageal Reflux Diseases In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 30(1), 64-66.

Отримано 10.10.2022 р.



УДК 616.36-003.826+616.61-002+616.98:578.834.11]-07-085
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.31-37

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ НИРКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА УРАЖЕННЯ НИРОК, ІНФІКОВАНИХ COVID-19, НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ОКРЕОТИД

Сабовчик К. В., Сірчак Є. С.

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

Резюме. Вступ. Особливої актуальності набуває дослідження можливих механізмів прогресування ураження печінки, а також формування ускладнень з боку різних органів і систем у період пандемії COVID-19 та пошук ефективних методів їх корекції.

Мета дослідження: дослідити динаміку показників ниркової гемодинаміки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та ожиріння і ураження нирок, інфікованих COVID-19, на фоні комплексної терапії із використанням окреотид.

Матеріали та методи. Обстежено 84 хворих на НАЖХП, ожиріння та ураження нирок на фоні інфікування COVID-19. Хворих поділено на дві групи залежно від методу лікування: в 1 групу увійшло 40 хворих на НАЖХП ожиріння та ураження нирок на фоні інфікування COVID-19, які отримували лікування відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим, що інфіковані COVID-19; 2 групу склали 44 хворих, яким додатково призначено окреотид. Усім хворим до та після лікування проведено ультразвукове дослідження судин нирок.

Результати досліджень. Гостра респіраторна інфекція COVID-19 у хворих на НАЖХП та ожиріння і порушення вуглеводного обміну сприяє формуванню ураження нирок, що переважно припадає на 7-10 дні стаціонарного лікування. Оцінка показників ниркової гемодинаміки у обстежуваних нами пацієнтів вказує на порушення швидкісних показників на рівні ниркової, сегментних, міжчасткових та дугових артерій, а саме – збільшення пікової систолічної (ПСШ) та зниження кінцеводіастолічної швидкостей (КДШ) кровоплину, що супроводжувалось збільшенням індексу резистентності (ІР) на кожному рівні. На рівні дугових артерій встановлено його підвищення ІР до $0,82 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) у хворих 2-ї та до $0,70 \pm 0,04$ у пацієнтів 1-ї групи (при нормі $0,65 \pm 0,02$). Комплексна терапія із використанням окреотид у обстежених хворих є ефективним засобом для покращення показників ниркової гемодинаміки у даних пацієнтів.

Висновки. Інфекція COVID-19 у хворих на НАЖХП та порушення ІМТ призводить до формування уражень нирок. У хворих на НАЖХП та ожиріння при ураженні нирок на фоні інфікування COVID-19 встановлено збільшення опору по судинах нирок за результатами УЗД, а саме – збільшення ІР та ПСШ по досліджуваних артеріях. Призначення окреотид у складі комплексного лікування у хворих на НАЖХП, ожиріння та ураження нирок при інфікуванні COVID-19 є ефективним методом для покращення кровообігу по судинах нирок за результатами доплерографічного дослідження.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ураження нирок, COVID-19, ниркова гемодинаміка, лікування.

Dynamics of renal hemodynamic indicators in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease and kidney damage on complex okreotide therapy

Sabovchik K.V., Sirchak Ye.S.

Abstract. *Introduction.* The study of possible mechanisms of liver damage progression, as well as the formation of complications on the part of various organs and systems during the COVID-19 pandemic and the search for effective methods of their correction, is of particular topicality nowadays.

The study aims at investigating the dynamics of renal hemodynamics in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), obesity, and kidney damage using okreotide complex therapy.



Materials and methods. 84 COVID-19 infected patients with NAFLD, obesity and kidney damage were examined. Patients were divided into two groups depending on the method of treatment: group 1 included 40 COVID-19 patients with NAFLD, obesity and kidney damage, who received treatment in accordance with the protocol for providing medical care to patients infected with COVID-19; Group 2 consisted of 44 patients with additionally prescribed ocreotide. All patients underwent ultrasound examination of kidney vessels before and after being treated.

Results and their discussion. COVID-19 acute respiratory infection in patients with NAFLD, obesity and impaired carbohydrate metabolism contributes to the formation of kidney damage, which mainly occurs on days 7-10 of inpatient treatment. The evaluation of renal hemodynamic parameters in the patients being examined indicates a violation of the velocity indicators at the level of the renal, segmental, interlobular and arcuate arteries, namely, an increase in the peak systolic (PSS) and a decrease in the end-diastolic velocities (END-diastolic) of the blood flow, which was accompanied by an increase in the resistance index (IR) at every level. At the level of the arcuate arteries, its increase in IR was established to 0.82 ± 0.05 ($p < 0.05$) in patients of the 2nd and to 0.70 ± 0.04 in patients of the 1st group (with a norm of 0.65 ± 0.02). Complex therapy with the use of okreotide is an effective means for improving renal hemodynamics in these patients.

Conclusions. COVID-19 infection in patients with NAFLD and impaired BMI leads to the formation of kidney lesions. In COVID-19 patients with NAFLD, obesity with kidney lesions, an increase in kidneys vessels resistance was observed according to the results of the ultrasound study, and namely, an increase in IR and PSS in the arteries under study. According to the results of a dopplerographic study, the appointment of okreotide as part of complex treatment in COVID-19 patients with NAFLD, obesity and kidney damage is an effective method for improving blood circulation in the vessels of the kidneys.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, kidney damage, COVID-19, renal hemodynamics, treatment.

Вступ

Всесвітня пандемія COVID-19, яка триває вже більше двох років, зумовила значний прогрес у методах діагностики, профілактики та лікування інфікованих хворих, що сприяло зростанню показника виживання та зменшення інвалідизуючих ускладнень. Водночас у пацієнтів, що перенесли коронавірусну інфекцію, лікарі-практики стикаються із загостренням та прогресуючим перебігом хронічних захворювань, виникненням нових випадків серцево-судинної (ССП) та метаболічної патології [1, 2].

Особливої актуальності набуває дослідження можливих механізмів прогресування ураження печінки, а також формування ускладнень з боку різних органів і систем у період пандемії COVID-19. На даний час відомо, що найбільш значущими модифікованими факторами ризику для поганого прогнозу від інфікування COVID-19 є ожиріння та метаболічні захворювання, в тому числі і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), оскільки при них відбувається активація запальних шляхів ураження всіх органів і систем. Це припускає, що НАЖХП може відігравати ключову роль як фактор ризику у тяжкості та прогнозі коронавірусної хвороби у пацієнтів із коморбідним фоном [3].

Отже, пошук ефективних методів діагностики уражень різних органів і систем у хворих із коморбідною патологією (НАЖХП, ожиріння, порушення вуглеводного обміну, СПП

тощо), а також розробка ефективних методів їх корекції є надзвичайно актуальним завданням сучасної медичної спільноти.

Мета дослідження

Дослідити динаміку показників ниркової гемодинаміки у хворих на НАЖХП та ожиріння і ураження нирок, інфікованих COVID-19, на фоні комплексної терапії із використанням окреотид.

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) та «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

Комплексне обстеження хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ». В наукове дослідження включено 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (стеатогепатит) у поєднанні зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) (надмірна вага чи ожиріння різної ступені вираженості), що проходили лікуван-



ня у КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД за жовтень 2020 р. по серпень 2022 рр. і мали підтверджений діагноз COVID-19 пневмонії (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2), а також ураження легень у вигляді «матового скла» на комп'ютерній томограмі з максимальним відсотком ураження легеневої тканини до 65,0 %) і не вимагали підключення хворих до апарату штучної вентиляції легень. Прийнято рішення щодо стаціонарного лікування даних пацієнтів у зв'язку із високим ризиком можливих ускладнень та більш важкого перебігу вірусної інфекції на фоні коморбідної патології. Хворим проведено діагностику (визначення рівня прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну, феритину, D-димеру у крові) та лікування згідно стандартів надання медичної допомоги хворим на COVID-19 інфекцію. Слід зазначити, що у обстежених пацієнтів на НАЖХП до поступлення в стаціонар з приводу інфікування COVID-19 не діагностовано ураження нирок.

Критерієм виключення із дослідження було край важкий стан пацієнтів, інфікованих COVID-19, наявність вроджених вад сечовидільної системи, гострий та хронічний гломеруло- й пієлонефрит, цукровий діабет 1 типу, наявність алкогольного, аутоімунного, вірусного (віруси гепатитів В, С, D) уражень печінки.

У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав $49,6 \pm 7,1$ року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ) [4].

У сироватці крові на початку стаціонарного етапу лікування проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, нирок, показників ліпідного та вуглеводного обміну. Також обстеженим хворим проведено визначення рівня цистатину С (Цис С) за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест системи фірми «BioVendor» (Чеська Республіка).

Діагноз НАЖХП виставлено згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [5]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту, а також результатів еластометрії печінки.

Для дослідження функціонального стану нирок у обстежених пацієнтів розраховано швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) із використанням показника креатиніну за допомогою формули MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) та формули Cockcroft–Gault (CG) [6], а також формули, в якій застосовували рівень цистатину С (ШКФ_{ЦисС} = $94,652 \times \text{Цис С}^{-1,2478}$) [7].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), під час якого визначали розміри печінки, селезінки та нирок, а також оцінювали стан ниркової паренхіми за загальноприйнятою методикою. Ультразвукове дослідження проводили натщесерце за допомогою апарату Philips HDI – 1500. Для отримання більш оптимального зображення ОЧП сканування виконували в трьох площинах зі сторони епігастрію та правого підребер'я – косого, поздовжнього та поперечного. Використовували конвексний та/або секторний датчик з частотою генерування ультразвуку 3,5 – 3,75 МГц. Дослідження проводили в положенні пацієнта на спині та лівому боці як у поздовжній, так і поперечній площині.

Обстежуваних хворих на НАЖХП, порушення ІМТ, вуглеводного обміну та ураження нирок на фоні інфікування COVID-19 поділено на дві клінічні групи, залежно від призначеного лікування:

- 1 групу склали 40 хворих, які отримали лікування відповідно стандартів надання ме-



дичної допомоги хворим на COVID-19 інфекцію, а саме – призначення протівірусної терапії, глюкокортикоїдів, антикоагулянтів, вітаміну D3, препарату цинку, а також антибіотикотерапії (за необхідності). Серед них чоловіків було 23 (57,5 %), жінок 17 (42,5 %); середній вік становив $51,8 \pm 6,6$ року;

- у 2 групу увійшло 44 хворих, які окрім вищеперерахованого лікування додатково отримували окреотид (Октра, фармакологічної компанії Фармак, Україна) по 100 мг підшкірно три рази на добу. Окреотид обстеженим хворим призначали після діагностування ураження нирок, що в середньому припадало на 10-14 дні стаціонарного лікування (СЛ). Окреотид призначення від 4 до 14 днів, під контролею показника ШКФ. Серед пацієнтів 2 групи чоловіків було 24 (54,5 %), жінок 20 (45,5 %); середній вік становив $50,9 \pm 5,1$ року.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою ком-

п'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

На момент поступлення в стаціонарне відділення у жодного обстежуваного нами хворих з НАЖХП та порушення ІМТ, інфікованих COVID-19, не встановлено порушення функціонального стану нирок. Наприкінці 1-го тижня СЛ у обстежуваних нами хворих встановлено збільшення рівня креатиніну, сечовини у сироватці крові, а також протеїнурія, зниження ШКФ, на фоні інфекції COVID-19. Також у обстежених хворих діагностовано еритроцитурію та лейкоцитурію, що прогресивно збільшувалось до 2-го тижня СЛ і вказувало на ураження функціонального стану сечовидільної системи.

Таблиця 1

Показники ШКФ в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		1 група (n=40)		2 група (n=44)	
		7-й день СЛ	14-й день СЛ	7-й день СЛ	14-й день СЛ
ШКФ MDRD, мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла	$105,1 \pm 2,8$	$87,1 \pm 2,8$ *	$70,8 \pm 1,6$ **,+	$85,8 \pm 1,4$ *	$60,3 \pm 2,2$ **,^
ШКФ CG, мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла	$110,1 \pm 3,2$	$96,3 \pm 2,0$	$85,3 \pm 1,8$ *	$96,1 \pm 2,0$	$80,9 \pm 1,9$ **,^
ШКФ Цис С, мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ поверхні тіла	$106,7 \pm 2,2$	$95,0 \pm 1,9$	$54,9 \pm 2,0$ **,++	$91,3 \pm 2,1$ *	$45,9 \pm 1,1$ **^^

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; між показниками у хворих 1 групи на 1-й та 14-й дні СЛ різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; між показниками у хворих 2 групи на 1-й та 14-й дні СЛ різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

На 2-й тиждень СЛ при визначенні ШКФ виявлено зниження фільтраційної здатності нирок у хворих обох груп незалежно від методу її розрахунку. Більш виражене порушення функціонального стану нирок встановлено у пацієнтів 2-ї групи (табл. 1). Отже, гостра респіраторна інфекція COVID-19 у хворих на НАЖХП та ожиріння і порушення вуг-

ледного обміну сприяє формуванню ураження нирок.

Усім обстеженим хворим проводили визначення рівня натрію у сечі. Встановлено достовірне прогресивне зменшення рівня натрію у добовій сечі з максимальним відхилення від норми на 2-й тиждень СЛ у пацієнтів 2- групи.



Таблиця 2

Дослідження сечі у обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		1 група (n=40)		2 група (n=44)	
		7-й день СЛ	14-й день СЛ	7-й день СЛ	14-й день СЛ
Натрій сечі, ммоль/л	178,2±2,3	153,2±4,1 *	111,5±2,8 **,+	101,0±3,6 **	88,2±1,7 **
Білок у сечі, мг/добу	87,8±2,2	167,8±2,6 **	188,9±3,5 **,+	236,9±4,4 **	386,0±3,2 **,^^
Альбумін у сечі, мг/добу	18,1±0,7	28,7±1,0 *	38,4±0,9 **	42,7±1,2 **	66,9±1,4 **,^
Креатинін у сечі, ммоль/добу	11,7±0,9	9,3±0,7	8,2±0,4 *,+	7,1±0,5 *	3,5±0,9 *,^^

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; між показниками у хворих 1 групи на 1-й та 14-й дні СЛ різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; між показниками у хворих 2 групи на 1-й та 14-й дні СЛ різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

У пацієнтів обох досліджуваних груп встановлено протеїнурію при дослідженні сечі із максимальними змінами у пацієнтів 2-ї групи наприкінці 2-го тижня СЛ. Проте його рівень у обстежених хворих не перевищував межу у 500 мг/добу. Рівень креатиніну у добовій сечі у пацієнтів 1-ї групи знаходився в межах референтних значень на початкових етапах СЛ, а також на 2-му тижні перебування в лікарні,

тоді як у хворих 2-ї групи діагностовано достовірне зменшення рівня креатиніну у добовій сечі (табл. 2).

Проведено оцінка ниркової гемодинаміки у обстежуваних нами пацієнтів, що вказує на порушення швидкісних показників та індексів резистентності на рівні ниркової, сегментних, міжчасткових і дугових артерій (табл. 3).

Таблиця 3

Дослідження сечі у обстежених

Артерія	Показник	Обстежені				
		Контрольна група (n=20)	1 група (n=40)		2 група (n=44)	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ниркова	ПСШ, см/с	72,1±1,4	85,1±1,3 *	83,3±0,7	114,7±1,1 **	82,7±0,8 ++
	КДШ, см/с	36,6±0,9	28,9±0,7 *	30,9±0,6	14,9±0,7 **	27,2±0,5 ++
	IP	0,48±0,02	0,66±0,05*	0,63±0,04	0,88±0,04**	0,54±0,06+
Сегментні	ПСШ, см/с	46,3±0,4	56,2±0,3 *	53,8±0,4	74,3±0,9 **	54,4±0,8+
	КДШ, см/с	19,7±0,6	16,7±0,5 *	16,8±0,7	14,5±0,7 *	17,2±0,3+
	IP	0,51±0,04	0,67±0,05*	0,64±0,04	0,82±0,03**	0,64±0,06+



Продовження табл. 3

Міжчасткові	ПСШ, см/с	35,4±0,8	41,4±0,6 *	40,8±0,5	48,9±0,8 *	39,7±0,4 +
	КДШ, см/с	13,9±0,6	11,8±0,9	11,7±0,5	8,3±0,2 *	12,1±0,5 +
	IP	0,65±0,03	0,72±0,01*	0,69±0,02	0,85±0,04**	0,69±0,8+
Дугові	ПСШ, см/с	24,3±0,6	26,1 ±0,7	25,7 ±0,4	31,3±0,4*	27,4±0,2
	КДШ, см/с	9,6±0,6	7,9±0,5	8,3±0,3	6,2±0,8 *	8,8±0,6 +
	IP	0,65±0,02	0,70±0,04	0,69±0,05	0,82±0,05*	0,70±0,08+

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

Середнє значення пікової систолічної (ПСШ) та кінцеводіастолічної швидкостей (КДШ) кровоплину у пацієнтів обох груп на момент дослідження (2-й тиждень СЛ – до призначення диференційованого лікування із використанням окреотид) відрізнялись за такий показник у контрольної групи на всіх рівнях досліджуваних судин. Згідно з отриманими даними, також розраховано індекс резистентності (IP) на кожному рівні. На рівні дугових артерій встановлено його підвищення до $0,82 \pm 0,05$ у хворих 2-ї та до $0,70 \pm 0,04$ у пацієнтів 1-ї групи. У обстежуваних пацієнтів встановлено збільшення IP також на рівні міжчасткових і сегментних артерій. На збільшення опору у ниркових судинах до диференційованого лікування вказує збільшення IP з максимальним показником у пацієнтів 2-ї групи ($0,88 \pm 0,04$) при нормі $0,48 \pm 0,02$ у контрольної групи.

Встановлено достовірне зменшення показників ПСШ та збільшення КДШ по всіх досліджуваних судинах у хворих 2-ї групи на фоні комплексного лікування із використанням окреотид. Ці зміни в артеріях нирок у обстежуваних хворих супроводжувались достовірним зменшенням IP у пацієнтів на фоні призначення окреотид, що вказує на зменшення опору в судинах нирок.

Отже, результати проведених досліджень вказують на порушення функції ни-

рок у хворих на НАЖХП у поєднанні з порушенням ІМТ та вуглеводного обміну на тлі інфікування COVID-19. Ультразвукове дослідження судин дає змогу встановити ступінь та вираженість порушень кровоплину по нирках. Призначення синтетичного октапептиду окреотид, що є похідним природного гормону соматостатину і має подібні фармакологічні ефекти, але значно більшу тривалість дії є патогенетично обґрунтованим у складі комплексної терапії у хворих з метаболічно асоційованими захворюваннями на фоні інфікування COVID-19 для лікування та профілактики прогресування ураження нирок у даних пацієнтів.

Висновки

1. Інфекція COVID-19 у хворих на НАЖХП і порушення ІМТ призводить до формування уражень нирок.

2. У хворих на НАЖХП та ожиріння при ураженні нирок на фоні інфікування COVID-19 встановлено збільшення опору по судинах нирок за результатами УЗД, а саме – збільшення IP та ПСШ по досліджуваних артеріях.

3. Призначення окреотид у складі комплексного лікування у хворих на НАЖХП, ожиріння та ураження нирок при інфікуванні COVID-19 є ефективним методом для покращення кровообігу по судинах нирок за результатами доплерографічного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Naicker S, Yang Ch-W, Hwang S-J, Liu B-Ch, Chen J-H, Jha V The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*.2020; 97: 824–828.
2. Міщенко ЛА, Соколова ЛК. Кардіометаболічний пацієнт у період пандемії COVID-19 Здоров'я України. 2021; 1:25.



- Ziaee A., Azarkar M., Ziaee AG. Role of fatty liver in coronavirus disease 2019 patients' disease severity and hospitalization length: a case-control study. *J Med Res.* 2021; 26: 115.
- WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) . *Journal of Hepatology.* 2016;V. 64: 1388–1402.
- Колесник М., Дудар І., Степанова Н., Фоміна С., Величко М., Шіфріс І., Лобода О., Законь К., Лебідь Л., Гончар Ю. Класифікація хвороб сечової системи. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2018; 1 (57):3-23.
- Karstila K., Harmoinen A P., Lehtimäki T J., Korpela M M., Mustonen JT, Saha H H. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearancem. *Nephron. Clinical Practice.* 2008; 108 (4):284-290

REFERENCES

- Naicker S, Yang Ch-W, Hwang S-J, Liu B-Ch, Chen J-H, Jha V The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys *Kidney International.* 2020; 97: 824–828.
- Mischenko LA, Sokolova LK Cardiometabolic patient during the COVID-19 pandemic *Medicine of Ukraine.* 2021; 1: 25. (in Ukrainian)
- Ziaee A, Azarkar G, Ziaee M Role of fatty liver in coronavirus disease 2019 patients' disease severity and hospitalization length: a case-control study. *Eur J Med Res.* 2021: 26; 115
- WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology,* 2016;64:1388–1402.
- Kolesnik M., Dudar I., Stepanova, N., Fomina S., Velychko M., Shifris I., Loboda O., Zakony K., Lebidy L., Honchar Yu. Kalsyphikacija chvorob sechovoji systemi. [Classification of diseades of the urinary system]. *Ukrajinskij zhurnal nephrologiji ta dyalyzu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2018;1(57): 3-23. [in Ukrainian].
- Karstila K., Harmoinen A P., Lehtimäki T J., Korpela M M., Mustonen JT, Saha H H. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearancem. *Nephron. Clinical Practice.* 2008; 108 (4):284-290

Отримано 11.10.2022 р.



УДК 616.36-002.2:577.118
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.38-49

ЦИНК ЯК ПРЕДИКТОР СТУПЕНЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Сіткар А. Д.¹, Дербак М. А.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра біохімії та фармакології, ²кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Близько 1% населення світу інфіковані вірусом гепатиту С. Основною клінічною формою даної інфекції є хронічний гепатит С (ХГС), який формується в середньому у 70% хворих. Порухення обміну речовин, зумовлене хронічним перебігом HCV-інфекції, включає і зміни в метаболізмі мікроелементів, зокрема цинку (Zn). Порухення гомеостазу Zn при ХГС, що пов'язане із окислювальним стресом та запаленням, може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність противірусної терапії. Тому питання асоціації вмісту Zn у крові з перебігом ХГС залишається актуальним.

Мета дослідження. Оцінити зв'язок між рівнем Zn сироватки крові та виразністю ураження печінки у хворих на ХГС.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 148 амбулаторних пацієнтів із верифікованим діагнозом ХГС. Визначали рівень Zn у сироватці крові. Також аналізували такі біохімічні показники крові, як загальний білірубін, загальний білок, альбумін, активність аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази та γ -глутамілтранспептидази. Ступінь фіброзу печінки визначали за даними неінвазивних методів діагностики: у 55,4% (82/148) пацієнтів за даними методу діагностики Fibro/ActiTest, а у 44,6% (66/148) пацієнтів – за результатами методу непрямой фіброеластометрії печінки. Фіброз печінки оцінювали по шкалі METAVIR. Ступінь активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення АлАТ за міжнародною класифікацією захворювань печінки. Вікову категоризацію пацієнтів проводили згідно з критеріями ВООЗ. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5.

Результати досліджень. Встановлено, що середній рівень Zn сироватки крові у обстежених хворих складав 0,643 (0,549; 0,802) мг/л, а частка хворих на ХГС, у яких рівень Zn був нижче норми, становила 28,4% (42/148) із найнижчим показником 0,370 мг/л, при середньому контролі 0,720 (0,645; 0,835) мг/л. Рівень Zn не залежав від статі та віку ($p > 0,05$). Знайдено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ($\rho = -0,365$, $p < 0,001$), слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ($\rho = -0,207$, $p = 0,012$), АсАТ ($\rho = -0,229$, $p = 0,005$) і γ -ГТП ($\rho = -0,188$, $p = 0,022$), та слабкий ступінь позитивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ($\rho = -0,262$, $p = 0,001$). Розподіл хворих залежно від ступеню фіброзу печінки був таким: ступінь F0 (відсутність фіброзу) мали 20,9% (31/148) хворих, ступінь F1 – 18,2% (27/148) хворих, ступінь F2 – 21,6% (32/148), ступінь F3 – 14,2% (21/148), ступінь F4 – 25,0% (37/148). У 35,8% (53/148) хворих активність запального процесу була відсутня, у 50,7% (75/148) хворих спостерігали мінімальну активність, а у 13,5% (20/148) – помірну. Середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим ($p < 0,05$) у пацієнтів із вищим ступенем фіброзу та активністю запального процесу. Результати регресійного аналізу вказали на вплив рівнів Zn сироватки на ступінь фіброзу печінки: при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий.

Висновки. Існує зв'язок між рівнем Zn сироватки крові та виразністю ураження печінки, а саме – ступенем фіброзу і активністю запалення. Рівень Zn сироватки є незалежним предиктором фіброзу печінки. Це може бути використано для визначення ступеня фіброзу в асоціації з іншими показниками, що створює передумови для подальших досліджень.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цинк, ураження печінки.

Zinc as a predictor of the liver fibrosis degree in patients with chronic hepatitis C

Sitkar A.D., Derbak M.A.

Abstract. Introduction. About 1% of the world's population is infected with the hepatitis C virus. The main clinical form of this infection is chronic hepatitis C (CHC), which develops in an average of 70% of pa-



tients. Metabolic disorders caused by the chronic course of HCV infection include changes in the metabolism of trace elements, particularly zinc (Zn). Disruption of Zn homeostasis in HCV associated with oxidative stress and inflammation may enhance HCV replication and liver fibrosis and reduce the efficacy of antiviral therapy. Therefore, the problem of the association of Zn content in the blood with the course of CHC remains relevant.

Aim of study. To assess the relationship between serum Zn level and severity of liver damage in patients with CHC.

Materials and methods. 148 outpatients with a verified diagnosis of CHC were under observation. The level of Zn in blood serum was determined. Blood biochemical parameters such as total bilirubin, total protein, albumin, activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and γ -glutamyl transferase were also analyzed. The degree of liver fibrosis was determined according to the data of non-invasive diagnostic methods: in 55.4% (82/148) of patients according to the Fibro/ActiTest diagnostic method, and in 44.6% (66/148) of patients according to the results of the method of indirect fibroelastometry of the liver. Liver fibrosis was assessed using the METAVIR scale. The degree of activity of the pathological process was determined by the level of ALT increase according to the international classification of liver diseases. Age categorization of patients was carried out according to WHO criteria. The control group consisted of 30 healthy people. Statistical analysis was performed in the jamovi 2.2.5.

Results. It was established that the average level of Zn in the blood serum of the examined patients was 0,643 (0,549; 0,802) mg/l, and the proportion of patients with CHC in whom the level of Zn was below the normal level was 28,4% (42/148) with the lowest indicator of 0,370 mg/l, with an average control of 0,720 (0,645; 0,835) mg/l. The level of Zn did not depend on sex and age ($p > 0,05$). A moderate degree of negative correlation was found between the level of Zn in the serum and the degree of liver fibrosis ($\rho = -0,365$, $p < 0,001$), weak degrees of negative correlation between the level of Zn and the activity of ALT ($\rho = -0,207$, $p = 0,012$), AST ($\rho = -0,229$, $p = 0,005$) and GGT ($\rho = -0,188$, $p = 0,022$), and a weak degree of positive correlation between Zn level and albumin level ($\rho = -0,262$, $p = 0,001$). The distribution of patients depending on the degree of liver fibrosis was as follows: 20,9% (31/148) of patients had F0 degree (absence of fibrosis), F1 degree – 18,2% (27/148) of patients, F2 degree – 21,6% (32/148), grade F3 – 14,2% (21/148), grade F4 – 25,0% (37/148). 35,8% (53/148) of patients had no activity of the inflammatory process, 50,7% (75/148) had minimal activity, and 13,5% (20/148) had moderate activity. The mean serum Zn level was statistically significantly lower ($p < 0,05$) in patients with a higher degree of fibrosis and the activity of the inflammatory process. The results of the regression analysis indicated the influence of serum Zn levels on the degree of liver fibrosis: with lower Zn levels, the degree of fibrosis is higher.

Conclusions. There is a relationship between the level of Zn in blood serum and the severity of liver damage, namely the degree of fibrosis and the activity of inflammation. Serum Zn level is an independent predictor of liver fibrosis. This can be used to determine the degree of fibrosis in association with other indicators, which creates prerequisites for further research.

Key words: chronic hepatitis C, zinc, liver damage.

Вступ

За останніми глобальними оцінками, опублікованими у Global Hepatitis Report (2017), у 2015 році понад 71 млн людей мали хронічну HCV-інфекцію, що можна екстраполювати як 1% населення. Основною клінічною формою HCV-інфекції є хронічний гепатит С (ХГС), котрий формується в середньому в 70% інфікованих осіб, для 15-30% з яких впродовж 20 років існує ризик розвитку цирозу печінки [1, 2]. Хронічний перебіг захворювання безумовно призводить до змін у всьому метаболізмі, у тому числі у обміні мікроелементів, зокрема цинку (Zn), який є незамінним для нормальної роботи всього організму. Zn є кофактором понад 300 ферментів, бере участь у імунних процесах та антиоксидантному захисті, а його основний метаболізм відбувається в печінці [3]. Загалом дослідження показують, що при ХГС,

внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу порушує гомеостаз Zn, знижуючи його рівень, оскільки він є сигнальною молекулою та вторинним месенджером у окисно-відновних реакціях [4]. Зниження рівня Zn може бути і наслідком фіброзу печінки, який включає різні механізми. Порушення гомеостазу Zn, що пов'язане із запаленням, може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність противірусної терапії [5]. Тому питання асоціації вмісту Zn у крові з перебігом ХГС залишається актуальним.

Мета дослідження

Оцінити зв'язок між рівнем Zn сироватки крові та виразністю ураження печінки у хворих на ХГС.



Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 148 амбулаторних пацієнтів із діагнозом ХГС. Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС, що погодилися на спостереження. Критеріями виключення були: алкогольні, аутоімунні й токсичні ураження печінки, цироз печінки, перенесений інфаркт міокарда в перші 6 місяців, захворювання органів дихання і шлунково-кишкового тракту в фазі загострення, декомпенсовані захворювання, захворювання нервової системи, психоемоційної сфери й ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження та рішення хворого припинити свою участь у дослідженні. У досліджуваних хворих були відсутні маркери інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, D, G, ТТ), високоспецифічні маркери аутоімунного гепатиту/перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції. Усі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Усім пацієнтам були проведені клініко-лабораторні обстеження згідно зі стандартом медичної допомоги при гепатиті С у дорослих [6]. ХГС був виставлений за МКХ 10-го перегляду [7] та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG +) серологічним методом ІФА, а також індикацією у крові досліджуваних РНК HCV + методом ПЛР з вірусним навантаженням та генотипуванням. Тестування проводилися на термоциклері з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», Bio-Rad, США.

Загальні клінічні, біохімічні, серологічні та молекулярно-генетичні дослідження виконувалися у акредитованих лабораторіях: клініко-діагностичних лабораторіях обласної клінічної інфекційної лікарні (КНП «ОКІЛ» ЗОР) м. Ужгород та приватних лабораторіях «Діла» та «Астра-Діа». Визначали рівень Zp у сироватці крові пацієнтів. Також аналізували такі біохімічні показники крові: загальний білірубін (Заг. білірубін), загальний білок (Заг. білок), альбумін (Альб), активність аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП).

Ступінь фіброзу печінки визначали за даними неінвазивних методів діагностики: у 55,4% (82/148) пацієнтів за даними методу діагностики Fibro/ActiTest (проводився в акредитованій лабораторії «Діла» згідно з критеріями, запропонованими розробниками методу), а у 44,6% (66/148) пацієнтів за результатами методу непрямой фіброеластометрії печінки (діагностичний апарат «FibroScan» 502 F01261 з датчиком M 7 70129, (Echosens, Франція), що проводився на базі КНП «Обласної клінічної інфекційної лікарні» ЗОР м. Ужгород). Фіброз печінки оцінювали за шкалою METAVIR, де ступінь F0 відповідає відсутності фіброзу, ступінь F1 – портальний фіброз без утворення септ, F2 – портальний фіброз із поодинокими септами, F3 – множинні порто-центральні септи без ознак цирозу, F4 – цироз печінки.

Ступінь активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення АЛАТ за міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994 р.).

Вікову категоризацію пацієнтів проводили згідно з критеріями ВООЗ. До групи пацієнтів молодого віку ввійшли особи від 18 до 44 років, середнього віку – від 45 до 59 років, похилого віку – від 60 до 74 років [8].

Для визначення тривалості ХГС проведено ретельний збір та аналіз епідеміологічного анамнезу з урахуванням шляхів і чинників, що сприяють інфікуванню. Найчастішими шляхами інфікування були хірургічні втручання і стоматологічні маніпуляції (21,6% і 28,8% відповідно), на проведення парентеральних маніпуляцій і гемотрансфузій у анамнезі вказували 16,3% і 14,9% пацієнтів відповідно. Кількість осіб, які вказували на інфікування під час виконання своїх професійних обов'язків становила 3,8%, а 4,2% пацієнтів вважала, що була інфікована під час незахищених статевих актів. У 10,4% пацієнтів шляхи інфікування встановити не вдалося. Тривалість ХГС у 76,4% хворих складала в середньому $9,8 \pm 0,3$ року, а у 23,6% хворих – виявлений вперше. У всіх пацієнтів було виявлено HCV 1b генотипу.

Дослідження виконувалися за особистою підписаною згодою хворих та згідно з методичними рекомендаціями Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.), законам України, відповідним положенням ВООЗ і



схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/4 від 07.09.2021 р.), а всі хто приймав участь були ознайомленими і, як наслідок, дали згоду в погоджувальному листі, структура якого відповідала офіційно узгодженій.

Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5 із використанням U-критерію Манна-Уїтні, χ^2 -критерію Пірсона з поправкою Йейтса, критерію Краскела-Уолліса, коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для побудови прогностичної моделі використовували ординальну логістичну регресію. Нормальність розподілу інтервальних змінних оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Оцінку сили зв'язку між змінними проводили за шкалою Чеддока. Середні значення зображали у вигляді $M \pm SD$ та Me (Q1; Q3) залежно від розподілу даних. За критичний рівень вірогідності вважали $\alpha=0,05$ [9].

Результати досліджень

Серед хворих на ХГС частка чоловіків становила 49,3% (73/148), жінок – 50,7% (75/148), середній вік – $47,0 \pm 11,7$ року. Віко-

вий розподіл був таким: частка хворих молодого віку становила 42,6% (63/148), середнього віку – 43,9% (65/148), похилого віку – 13,5% (20/148). Серед здорових осіб частка чоловіків становила 60,0% (18/30), жінок – 40,0% (12/30), середній вік – $38,4 \pm 9,68$ року. У обстежених хворих мав місце латентний перебіг ХГС із наступними клінічними синдромами та симптомами: астеновегетативний, диспептичний, артралгії, загальна слабкість, зниження працездатності, періодично важкість у правому підребер'ї, свербіж шкіри, здуття живота, а у частки хворих – дерматологічні симптоми (випадіння волосся, ламкість нігтів, сухість та лущення шкіри), та з різним ступенем активності печінкових ферментів.

Середній рівень Zn сироватки у обстежених хворих складав 0,643 (0,549; 0,802) мг/л. Частка хворих на ХГС, у яких рівень Zn був нижче норми, становила 28,4% (42/148) із найнижчим показником 0,370 мг/л, при середньому контролі 0,720 (0,645; 0,835) мг/л. Дані лабораторних досліджень наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Середні значення досліджуваних лабораторних показників

Показник	Хворі на ХГС (n=148)	Здорові (n=30)	Норма
Zn	0,643 (0,549; 0,802)	0,720 (0,645; 0,835)	0,553-1,046 мг/л
Загальний білірубін	13,5 (10,1; 18,6)	14,0 (9,4; 17,7)	5-21 мкмоль/л
γ -глутамілтранспептидаза	34,7 (22,8; 70,3)	34,0 (24,1; 41,1)	8-61 Од/л
Аланінамінотрансфераза	63,0 (41,7; 115,0)	25,4 (11,9; 32,2)	4-41 Од/л
Аспартатамінотрансфераза	52,5 (37,4; 89,5)	22,7 (14,8; 25,9)	4-31 Од/л
Загальний білок	70,5 (66,6; 75,5)	69,2 (64,1; 76,0)	57-82 г/л
Альбумін	40,1 (35,2; 44,5)	40,7 (36,9; 43,4)	35-50 г/л

Встановлено, що рівень Zn сироватки крові в обстежених пацієнтів не залежить від статі ($U=2485$, $p=0,333$) та віку ($\chi^2=2,02$, $df=2$,

$p=0,364$), середні значення якого зображені на рисунках 1 і 2 відповідно.

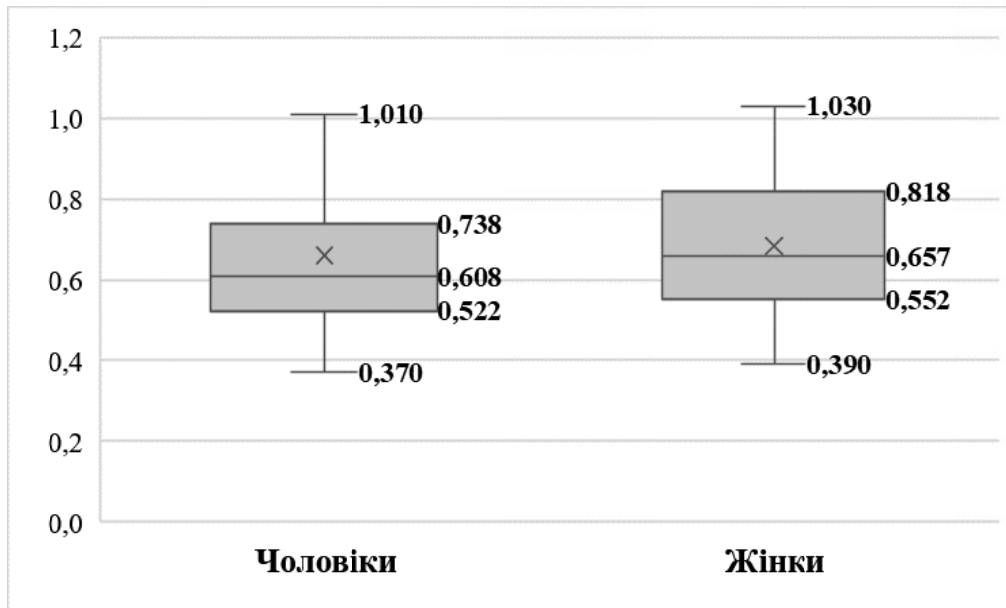


Рис. 1. Середні рівні Zn сироватки залежно від статі.

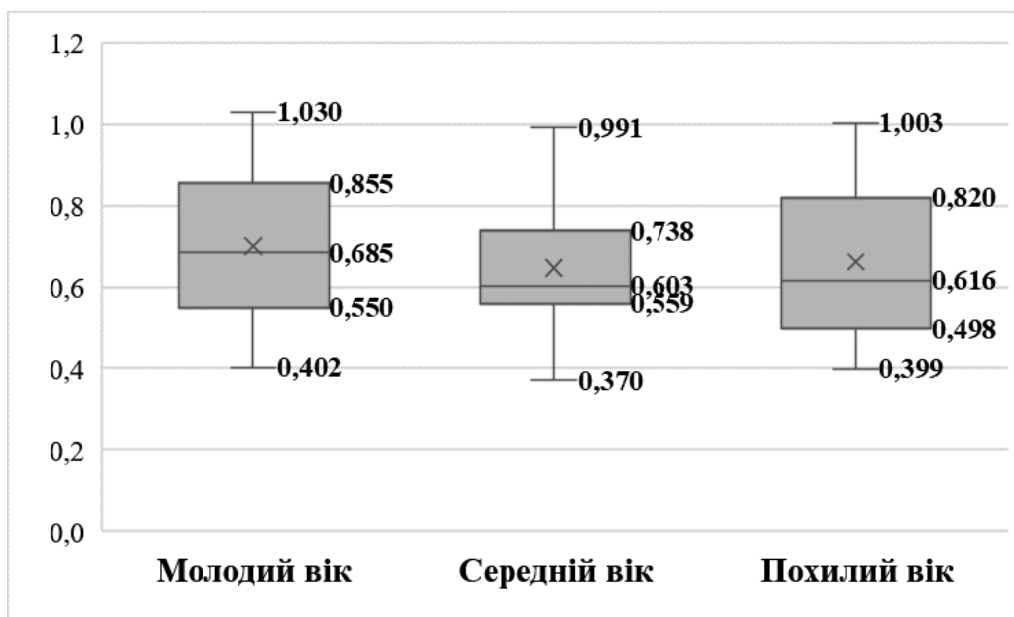


Рис. 2. Середні рівні Zn сироватки залежно від віку.

Під час проведеного аналізу взаємозв'язків між рівнем Zn сироватки, ступенем фіброзу та іншими лабораторними показниками знайдено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ($\rho = -0,365$, $p < 0,001$), слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ($\rho = -0,207$, $p = 0,012$), АсАТ ($\rho = -0,229$, $p = 0,005$) і γ -ГТП ($\rho = -0,188$, $p = 0,022$), та слабкий ступінь пози-

тивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ($\rho = -0,262$, $p = 0,001$). Також ступінь фіброзу в обстежених хворих позитивно корелював з активністю АлАТ та АсАТ ($\rho = 0,258$, $p = 0,002$ та $\rho = 0,490$, $p < 0,001$), активністю γ -ГТП ($\rho = 0,399$, $p < 0,001$) і рівнем білірубину ($\rho = 0,437$, $p < 0,001$). Напроти, між ступенем фіброзу та рівнем альбуміну встановлено негативний зв'язок помірної сили ($\rho = -0,404$, $p < 0,001$) (табл. 2).



Таблиця 2

Кореляції між ступенем фіброзу печінки та лабораторними показниками

		Zn	Ступінь фіброзу	АлАТ	АсАТ	γ-ГТП	Заг. білірубін	Заг. білок	Альб
Zn	ρ	—							
	p	—							
Ступінь фіброзу	ρ	-0,365	—						
	p	<0,001	—						
АлАТ	ρ	-0,207	0,258	—					
	p	0,012	0,002	—					
АсАТ	ρ	-0,229	0,490	0,826	—				
	p	0,005	<0,001	<0,001	—				
γ-ГТП	ρ	-0,188	0,399	0,615	0,610	—			
	p	0,022	<0,001	<0,001	<0,001	—			
Заг. білірубін	ρ	-0,048	0,437	0,215	0,374	0,246	—		
	p	0,558	<0,001	0,009	<0,001	0,003	—		
Заг. білок	ρ	0,158	-0,160	0,053	-0,125	-0,068	-0,026	—	
	p	0,055	0,052	0,526	0,131	0,413	0,758	—	
Альб	ρ	0,262	-0,404	-0,100	-0,299	-0,136	-0,203	0,434	—
	p	0,001	<0,001	0,226	<0,001	0,099	0,013	<0,001	—

Розподіл хворих залежно від ступеня фіброзу печінки був таким: ступінь F0 (відсутність фіброзу) мали 20,9% (31/148) хворих, ступінь F1 – 18,2% (27/148) хворих, ступінь F2 – 21,6% (32/148), ступінь F3 – 14,2% (21/148), ступінь F4 – 25,0% (37/148). Для подальшого аналізу даних хворих було об'єд-

нано в наступні групи: F0 – 20,9% (31/148) хворих, F1-2 – 39,9% (59/148), F3-4 – 39,2% (58/148). У 35,8% (53/148) хворих активність запального процесу була відсутня, у 50,7% (75/148) хворих спостерігали мінімальну активність, а у 13,5% (20/148) – помірну (рис. 3).

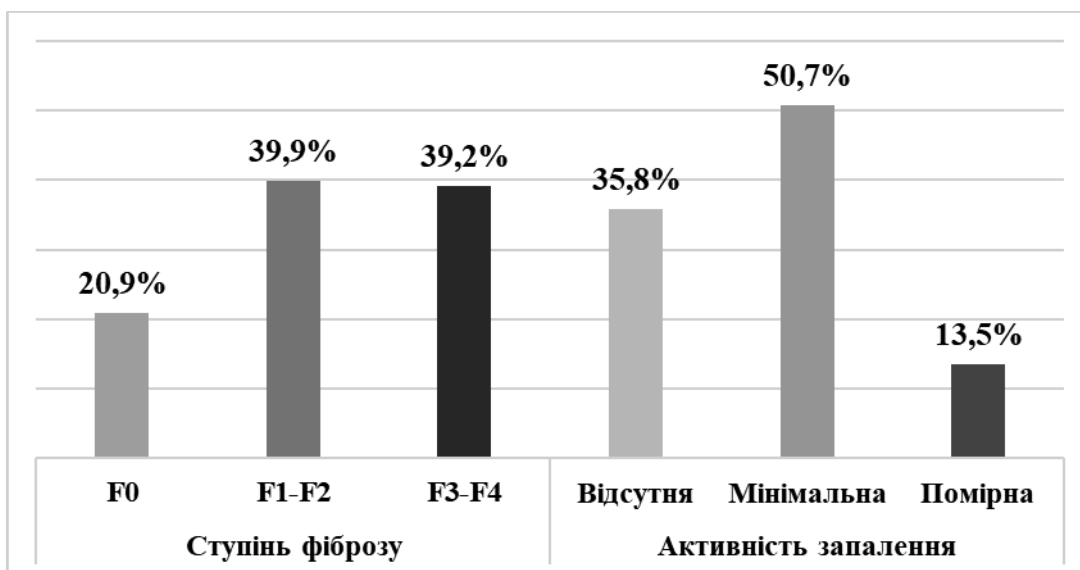


Рис. 3. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня фіброзу печінки та активності запалення.



Знайдено статистично вірогідну різницю між досліджуваними групами у рівнях Zn сироватки залежно від ступеня фіброзу ($\chi^2=17,1$, $df=2$, $p<0,001$) та ступеня ак-

тивності запального процесу ($\chi^2=7,74$, $df=2$, $p=0,021$). Результати апостеріорного аналізу наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Результати попарного порівняння рівня Zn сироватки у досліджуваних групах

	Порівнювані групи		W	р-значення
	F0	F1-F2		
Ступінь фіброзу	F0	F1-F2	-3,18	0,063
	F0	F3-F4	-5,26	<0,001
	F1-F2	F3-F4	-3,83	0,019
Ступінь активності	Відсутня	Мінімальна	-1,09	0,722
	Відсутня	Помірна	-4,57	0,004
	Мінімальна	Помірна	-4,14	0,010

Середні рівні Zn порівнюваних груп залежно від ступеня фіброзу та активності запалення зображені на рисунках 4 і 5 відповідно. Встановлено, що середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим ($p<0,05$) у групах пацієнтів із вищим ступенем фіброзу та активністю запального процесу. Так, середній рівень Zn у пацієнтів із ступенем фіброзу F3-F4 був статистично вірогідно нижчим, порівняно із пацієнта-

ми із ступенем фіброзу F0 ($p<0,001$) та F1-2 ($p=0,019$). Також пацієнти з помірним ступенем запалення мали вірогідно нижчі рівні Zn сироватки, порівняно з пацієнтами з мінімальним запаленням ($p=0,01$) або його відсутністю ($p=0,004$). Різниця у середніх рівнях Zn між групами пацієнтів із ступенем фіброзу F0 і F1-2 та відсутнім і мінімальним запаленням встановлено не було.

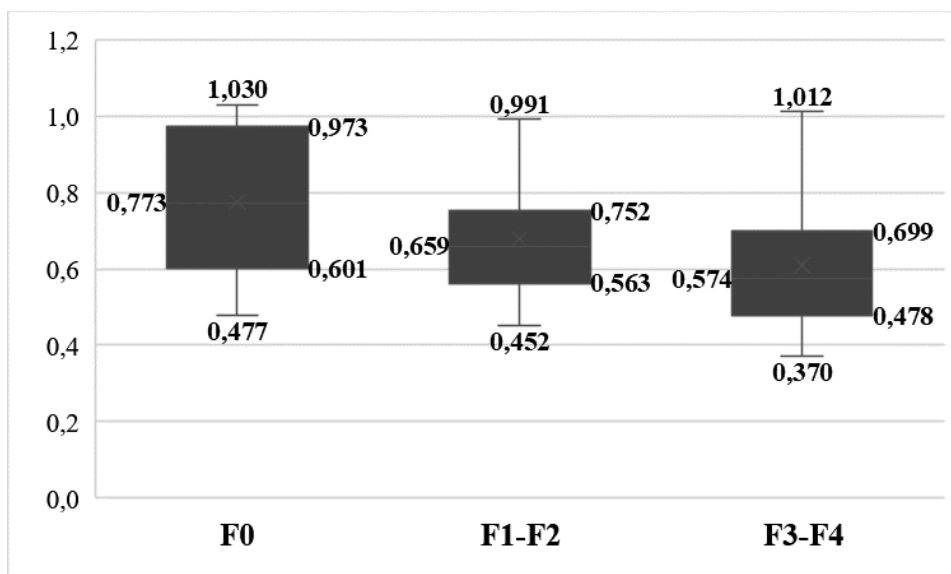


Рис. 4. Середні рівні Zn сироватки залежно від ступеня фіброзу.

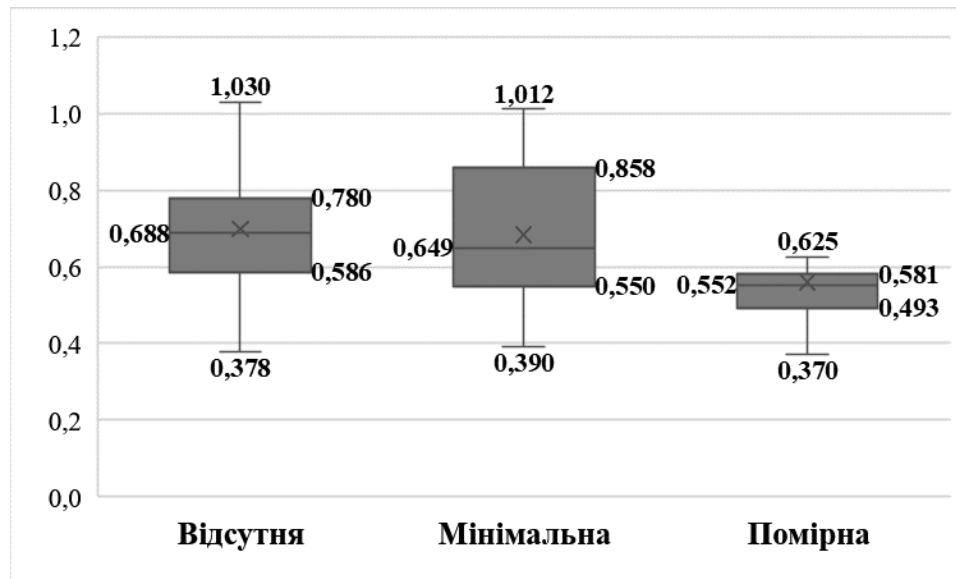


Рис. 5. Середні рівні Zn сироватки залежно від активності запалення.

Одно- та багатовимірний аналіз проведений із використанням ординальної логістичної регресії. Як залежну змінну взято ступінь фіброзу печінки у такій градації: F0, F1-F2 і F3-F4. Як незалежні змінні (предиктори) у прогностичну модель було включено такі показники: стать, вік, Zn сироватки, загальний білірубін, загальний білок, альбумін, активність АЛАТ, АсАТ та γ -ГТП.

За результатами одновимірного аналізу встановлено, що пацієнти старшо-

го віку мають статистично вірогідно більший ризик вищого ступеня фіброзу печінки. Це саме стосується показників АЛАТ, АсАТ, γ -ГТП та білірубину. При збільшених їх рівнів шанс виявити вищий ступінь фіброзу більший. Протилежна ситуація з рівнем альбуміну, при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий. Стать і рівень загального білку статистично вірогідного впливу не мали (табл. 4).

Таблиця 4

Показники відношення шансів для асоціації між ступенем фіброзу печінки та статтю, віком і лабораторними показниками

Предиктор	Одновимірний аналіз				Багатовимірний аналіз			
	Нескорегований показник ВШ	95% ДІ		p	Скорегований показник ВШ	95% ДІ		p
		Нижній	Верхній			Нижній	Верхній	
Стать (чол-жін)	1,11	0,608	2,02	0,738	1,446	0,679	3,122	0,342
Вік (роки)	1,09	1,06	1,12	<0,001	1,100	1,061	1,145	<0,001
АЛАТ	1,01	1,00	1,01	0,010	1,009	0,997	1,021	0,126
АсАТ	1,01	1,01	1,02	<0,001	0,990	0,966	1,005	0,187
γ -ГТП	1,01	1,01	1,02	<0,001	1,010	1,001	1,023	0,055
Заг. білірубін	1,08	1,04	1,13	<0,001	1,077	1,021	1,140	0,008
Заг. білок	0,974	0,932	1,02	0,227	1,043	0,986	1,106	0,147
Альбумін	0,869	0,820	0,918	<0,001	0,868	0,803	0,934	<0,001
Zn	0,013	0,002	0,087	<0,001	0,022	0,002	0,210	0,001

Примітка: ВШ – відношення шансів, 95% ДІ – 95% довірчий інтервал, p – рівень вірогідності.



Результати багатовимірного аналізу показали, що вік і показники загального білірубіну й альбуміну зберігають статистично вірогідний зв'язок із ступенем фіброзу печінки в асоціації з іншими досліджуваними предикторами.

Щодо рівня Zn сироватки, то як при одновимірному, так і при багатовимірному аналізі він зберіг статистично вірогідний, хоча і незначний, вплив на ступінь фіброзу печінки: при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий.

Захворювання печінки впливають на травлення, засвоєння, депонування та метаболізм поживних речовин, що може призвести до дефіциту вітамінів і мікроелементів та білково-енергетичної недостатності. Не існує золотого стандарту діагностики харчового дефіциту у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, у тому числі нема достатньо досліджень харчового статусу пацієнтів з HCV без цирозу [10, 11]. У дослідженні Gottschall et al. 2015 [10] недостатнє споживання Zn та інших поживних речовин (Ca, Na, K, вітамін C) було виявлено у більш ніж половини пацієнтів з ХГС (але не цирозом). За результатами дослідження Pourhassan et al. 2015 [12], рівні сироваткового Zn були значно нижчими у пацієнтів із ХГС (але не цирозом) у порівнянні з контрольною групою. За результатами інших досліджень, середній рівень Zn знижується із прогресуванням фіброзу, цирозу та був асоційований із наявністю варикозно розширених вен стравоходу [13]. У дослідженні Suda et al. 2019 [14] дефіцит Zn спостерігався у 27 (87,1%) пацієнтів із ХГС, незважаючи на хороший функціональний стан печінки. У нашому дослідженні зниження рівня Zn спостерігали у 28,4% (42/148) пацієнтів.

У крові приблизно дві третини (60%) циркулюючого Zn зв'язується з альбуміном. При гіпоальбумінемії виникає зниження загальної концентрації Zn в сироватці крові [4, 15]. За даними нашого дослідження встановлено слабкий ступінь позитивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ($\rho = -0,262$, $p = 0,001$).

Постійна реплікація HCV призводить до сильної запальної відповіді, що характеризується великою кількістю активованих імунних клітин у печінці, а також підвищеними рівнями сироваткових амінотрансфераз і прозапальних цитокінів, таких як IL-6 і TNF- α . Як наслідок, хронічне пошкодження гепатоцитів,

опосередковане неефективною вродженою та адаптивною імунною відповіддю, сприяє розвитку фіброзу печінки, що зрештою призводить до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [16]. За даними дослідження Read et al. 2018 [17], пацієнти з ХГС мають низький рівень Zn в сироватці крові та низьку експресію металотіонеїну у печінці. Низька експресія металотіонеїну пов'язана з підвищеним фіброзом печінки, посиленням запального процесу та індексом гістологічної активності (NAI), що свідчить про захисну роль металотіонеїнів при хронічному запаленні [18]. У нашому дослідженні знайдено слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ($\rho = -0,207$, $p = 0,012$), АсАТ ($\rho = -0,229$, $p = 0,005$) і γ -ГТП ($\rho = -0,188$, $p = 0,022$). Також встановлено, що середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим у пацієнтів із вищою активністю запального процесу ($p = 0,021$).

Концентрація Zn у сироватці та гепатоцитах знижується у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, а виснаження запасів Zn, як припускають, прискорює процеси фіброгенезу [19]. Дефіцит Zn може сприяти активації зірчастих клітин печінки та виробленню колагену, посилюючи фіброз [20]. Zn пригнічує проліферацію та синтез колагену IV типу в зірчастих клітинах печінки шляхом збільшення експресії матриксної металопротеїнази 13 [21]. Zn також сприяє апоптозу зірчастих клітин печінки [22]. Крім того, Zn може пригнічувати фіброз печінки шляхом зниження активності лізілоксидази [20]. За результатами нашого дослідження встановлено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ($\rho = -0,365$, $p < 0,001$), а середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим у пацієнтів із вищим ступенем фіброзу ($p < 0,001$). Такі дані узгоджуються з результатами досліджень Omran et al. 2017 [19], де рівень Zn сироватки крові у хворих на ХГС негативно корелював зі ступенем фіброзу печінки і був значно нижчим в міру прогресування фіброзу. Це вказує на зв'язок дефіциту Zn із виразністю ураження печінки.

У дослідженні Imai et al. 2014 [23] було показано, що рівень Zn сироватки є незалежним прогностичним фактором загальної виживаності пацієнтів з ХГС, а також показником функціонального стану печінки і ступеня фіброзу. Дані регресійного аналізу у нашому дослідженні вказують на вплив Zn сироват-



ки на ступінь фіброзу печінки: при нижчих його рівнях ступінь фіброзу вищий. Це вказує на те, що рівень Zn сироватки є незалежним предиктором фіброзу печінки, що може бути використано для визначення ступеня фіброзу в асоціації з іншими показниками.

Висновки

Знайдено помірний ступінь негативної кореляції між рівнем Zn сироватки та ступенем фіброзу печінки ($\rho = -0,365$, $p < 0,001$), слабкі ступені негативної кореляції між рівнем Zn та активністю АлАТ ($\rho = -0,207$, $p = 0,012$), АсАТ ($\rho = -0,229$, $p = 0,005$) і γ -ГТП ($\rho = -0,188$,

$p = 0,022$), та слабкий ступінь позитивної кореляції між рівнем Zn та рівнем альбуміну ($\rho = -0,262$, $p = 0,001$). Середній рівень Zn сироватки був статистично вірогідно нижчим ($p < 0,05$) у пацієнтів із вищим ступенем фіброзу та активністю запального процесу, що вказує на зв'язок дефіциту Zn з виразністю ураження печінки. Отримані дані вказують на те, що рівень Zn сироватки є незалежним предиктором фіброзу печінки та може бути використаний для визначення ступеня фіброзу в асоціації з іншими показниками, що створює передумови для подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сергеева ТА. Гепатит С в Україні: захворюваність, поширеність, серопревалентність, серомоніторинг. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;5(126):5-16. <https://kiai.com.ua/ua/archive/2020/5%28126%29/pages-5-16/gepatit-s-v-ukrayini-zahvoryuvanist-poshirenist-seroprevalentnist-seromonitoring>
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017 Mar 1;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
3. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
4. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
5. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104. Print 2013
6. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 51 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>
7. International Classification of Diseases 10th Revision (англ.). World Health Organization. 2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
8. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017 Apr 1;4(6). doi: 10.14738/assrj.46.2924
9. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. John Wiley & Sons; 2019 Jul 23.
10. Gottschall CB, Pereira TG, Rabito EI, Álvares-Da-Silva MR. Nutritional status and dietary intake in non-cirrhotic adult chronic hepatitis C patients. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;52(3):204-9. doi: 10.1590/S0004-28032015000300010
11. Ismail FW, Khan RA, Kamani L, Wadalawala AA, Shah HA, Hamid S, Jafri W. Nutritional status in patients with hepatitis C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22(3):139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414351/>
12. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
13. Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, Imanishi H. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2014;14-33. doi: 10.3164/jcbn.14-33



14. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatology Research*. 2019 Nov;49(11):1353-6. doi: 10.1111/hepr.13409
15. Mohommad M, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):8-20. doi: 10.1177/0884533611433534
16. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
17. Read SA, O'Connor KS, Suppiah V, Ahlenstiel CL, Obeid S, Cook KM, Cunningham A, Douglas MW, Hogg PJ, Booth D, George J. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- λ 3 signalling. *Nature communications*. 2017 May 17;8(1):1-5. doi: 10.1038/ncomms15245
18. Carrera G, Paternain JL, Carrere N, Folch J, Courtade-Saïdi M, Orfila C, Vinel JP, Alric L, Pipy B. Hepatic metallothionein in patients with chronic hepatitis C: relationship with severity of liver disease and response to treatment. *The American journal of gastroenterology*. 2003 May 1;98(5):1142-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07403.x
19. Omran DA, Darweesh SK, Fouad H, Mahmoud M, Saif S, Fared A, Hassany M, Mobarak L, El-Tahawy MA, Yosry A. Serum zinc deficiency and its relation to liver fibrosis in chronic HCV: a real-life Egyptian study. *Biological Trace Element Research*. 2017 Sep;179(1):1-7. doi: 10.1007/s12011-017-0938-x
20. Attallah AM, Omran D, Abdelrazek MA, Hassany M, Saif S, Farid A, El Essawey R, Ghaffar MA, Aabdelghany M, Yosry A. IL28B rs12979860 polymorphism and zinc supplementation affect treatment outcome and liver fibrosis after direct-acting antiviral hepatitis C therapy. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2021 Dec;19(1):1-0. doi: 10.1186/s43141-021-00250-y
21. Kang M, Zhao L, Ren M, Deng M, Li C. Zinc mediated hepatic stellate cell collagen synthesis reduction through TGF- β signaling pathway inhibition. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):20463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884962/>
22. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Hibi T. Possible inhibitory effect of oral zinc supplementation on hepatic fibrosis through downregulation of TIMP-1: a pilot study. *Hepatology Research*. 2007 Jun;37(6):405-9. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00065.x
23. Imai K, Beppu T, Yamao T, Okabe H, Hayashi H, Nitta H, Hashimoto D, Mima K, Nakagawa S, Sakamoto K, Chikamoto A. Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy. *Annals of surgical oncology*. 2014 Nov;21(12):3817-26. doi: 10.1245/s10434-014-3786-3

REFERENCES

1. Sierhieieva TA. Hepatyt C v Ukraini: zakhvoriuvanist, poshyrenist, seroprevalentnist, seromonitorynh [Hepatitis C in Ukraine: morbidity, prevalence, seroprevalence, seromonitoring]. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2020;5(126):5-16. [in Ukrainian] <https://kiai.com.ua/ua/archive/2020/5%28126%29/pages-5-16/gepatit-s-v-ukrayini-zahvoryuvanist-poshyrenist-seroprevalentnist-seromonitoring>
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017 Mar 1;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
3. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
4. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
5. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104. Print 2013
6. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2021 № 51 «Pro zatverdzhennia standartiv medychnoi dopomohy pry virusnomu hepatyti C u doroslykh» [On the approval of health care standards for viral hepatitis C in adults] [in Ukrainian] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>



7. International Classification of Diseases 10th Revision. World Health Organization. 2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
8. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017 Apr 1;4(6). doi: 10.14738/assrj.46.2924
9. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. John Wiley & Sons; 2019 Jul 23.
10. Gottschall CB, Pereira TG, Rabito EI, Álvares-Da-Silva MR. Nutritional status and dietary intake in non-cirrhotic adult chronic hepatitis C patients. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;52(3):204-9. doi: 10.1590/S0004-28032015000300010
11. Ismail FW, Khan RA, Kamani L, Wadalawala AA, Shah HA, Hamid S, Jafri W. Nutritional status in patients with hepatitis C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22(3):139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414351/>
12. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
13. Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, Imanishi H. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2014;14-33. doi: 10.3164/jcbn.14-33
14. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatology Research*. 2019 Nov;49(11):1353-6. doi: 10.1111/hepr.13409
15. Mohommad M, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):8-20. doi: 10.1177/0884533611433534
16. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
17. Read SA, O'Connor KS, Suppiah V, Ahlenstiel CL, Obeid S, Cook KM, Cunningham A, Douglas MW, Hogg PJ, Booth D, George J. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- λ 3 signalling. *Nature communications*. 2017 May 17;8(1):1-5. doi: 10.1038/ncomms15245
18. Carrera G, Paternain JL, Carrere N, Folch J, Courtade-Saïdi M, Orfila C, Vinel JP, Alric L, Pipy B. Hepatic metallothionein in patients with chronic hepatitis C: relationship with severity of liver disease and response to treatment. *The American journal of gastroenterology*. 2003 May 1;98(5):1142-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07403.x
19. Omran DA, Darweesh SK, Fouad H, Mahmoud M, Saif S, Fared A, Hassany M, Mobarak L, El-Tahawy MA, Yosry A. Serum zinc deficiency and its relation to liver fibrosis in chronic HCV: a real-life Egyptian study. *Biological Trace Element Research*. 2017 Sep;179(1):1-7. doi: 10.1007/s12011-017-0938-x
20. Attallah AM, Omran D, Abdelrazek MA, Hassany M, Saif S, Farid A, El Essawey R, Ghaffar MA, Aabdelghany M, Yosry A. IL28B rs12979860 polymorphism and zinc supplementation affect treatment outcome and liver fibrosis after direct-acting antiviral hepatitis C therapy. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2021 Dec;19(1):1-0. doi: 10.1186/s43141-021-00250-y
21. Kang M, Zhao L, Ren M, Deng M, Li C. Zinc mediated hepatic stellate cell collagen synthesis reduction through TGF- β signaling pathway inhibition. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):20463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884962/>
22. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Hibi T. Possible inhibitory effect of oral zinc supplementation on hepatic fibrosis through downregulation of TIMP-1: a pilot study. *Hepatology Research*. 2007 Jun;37(6):405-9. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00065.x
23. Imai K, Beppu T, Yamao T, Okabe H, Hayashi H, Nitta H, Hashimoto D, Mima K, Nakagawa S, Sakamoto K, Chikamoto A. Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy. *Annals of surgical oncology*. 2014 Nov;21(12):3817-26. doi: 10.1245/s10434-014-3786-3

Отримано 12.10.2022 р.



УДК 6.12.017.1:576.31:611.42
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.50-55

ЦИТОАРХІТЕКТОНІКА ДИФУЗНОЇ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ ТА ЛІМФОЇДНИХ ПЕРЕДВУЗЛИКІВ ВЛАСНОЇ ПЛАСТИНКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ДІТЕЙ ПЕРІОДУ ДРУГОГО ДИТИНСТВА

Головацький А. С., Кочмарь М. Ю., Палапа В. Й., Гецько О. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра анатомії людини та гістології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Слизова оболонка стінки шлунка бере активну участь у підтриманні імунного гомеостазу організму завдяки присутності у складі її власної пластинки імунних структур – дифузної лімфоїдної тканини, лімфоїдних передвузликів та лімфоїдних вузликів, які реагують на антигени, що проникають із його порожнини, і запускають відповідний механізм імунної відповіді.

Мета дослідження. Вивчити щільність і функціональну активність імунних клітин у дифузній лімфоїдній тканині та лімфоїдних передвузліках власної пластинки слизової оболонки різних частин шлунка дітей періоду другого дитинства.

Матеріали та методи. Для дослідження взято 10 шлунків трупів дітей періоду другого дитинства (8–12 років), котрі загинули від випадкових причин. Матеріал забирали із різних частин шлунка. Гістологічні зрізи забарвлювали азуром II і еозином і вивчали під світловим мікроскопом МБІ–3 при збільшенні $\times 1350$. Проводили статистичну обробку результатів дослідження.

Результати досліджень. Досліджено щільність і встановлено закономірності розподілу клітин лімфоїдного ряду – лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів у дифузній лімфоїдній тканині та лімфоїдних передвузліках власної пластинки слизової оболонки різних частин шлунка дітей періоду другого дитинства, а також функціональну активність малих і середніх лімфоцитів.

Висновки. У складі дифузної лімфоїдної тканини усіх ділянок шлунка значно переважають малі лімфоцити, їх «темні» форми над «світлими». Функціонально активних «світлих» форм середніх лімфоцитів більше, ніж «темних» неактивних, у 1,4–3,4 разу. Щільність великих лімфоцитів, плазматичних клітин і макрофагоцитів дуже низька й коливається в межах від $0,11 \pm 0,11$ до $0,24 \pm 0,19$.

Ключові слова: шлунок, слизова оболонка, власна пластинка, дифузна лімфоїдна тканина, лімфоїдні передвузлики, клітини лімфоїдного ряду, щільність, активність.

The citoarchitettura difusion of limphoid tissue in the lamina propria of the mucoïd membrana in the stomach of the people of the second period of children's age

Holovatskyi A.S., Palapa V.Y., Kochmar M.Y., Hetsko O.I.

Abstract. *Introduction.* The mucous membrane of the gastric wall is actively involved in maintaining of the body's immune homeostasis due to the presence in its own plate of immune structures – diffuse lymphoid tissue, lymphoid prenodes and lymphoid nodules that respond to antigens penetrating from the cavity and its cavity.

The aim of the study. To study the density and functional activity of lymphoid cells in the lymphoid structures of the own plate of the mucous membrane of different parts of the stomach of children of the first period of childhood.

Materials and methods. The study included 10 stomachs of corpses of children from the period of second childhood (8 - 12 years), who died of accidental causes. The material was taken from different parts of the stomach. Histological sections were stained with azure II and eosin and studied under a light microscope МБІ - 3 at a magnification of $\times 1350$. Conducted statistical processing of the results of the study.

Research results. The density and regularities of the distribution of lymphoid cells - lymphocytes, plasma cells and macrophages - diffuse lymphoid tissue of the lamina propria of various parts of the stomach of children of the second period of childhood, as well as the functional activity of small and medium lymphocytes.

Conclusions. The composition of diffuse lymphoid tissue in all parts of the stomach is significantly dominated by small lymphocytes, their «dark» forms over «light». «Light» forms of medium lymphocytes are 1.4-3.4 times

more than «dark». The density of large lymphocytes, plasma cells and macrophages is very low and ranges from 0.11 ± 0.11 to 0.24 ± 0.19 .

Key words: stomach, mucous membrane, own plate, diffuse lymphoid tissue, lymphoid prenodes, lymphoid cells, density, activity.

Вступ

Антигенна стимуляція організму, у тому числі й із боку шлунково-кишкового тракту, постійно зростає [1]. Оскільки слизова оболонка, як структурний компонент стінки шлунка, лежить на межі внутрішнього середовища організму й довкілля, однією із важливих її функцій є бар'єрна, зокрема імунна: вона бере активну участь у підтриманні імунного гомеостазу організму завдяки присутності у складі її власної пластинки імунних структур – дифузної лімфоїдної тканини, лімфоїдних передвузликів (рис. 1) та лімфоїдних вузликів. Лімфоїдні структури реагують на антигени, що проникають із порожнини шлунка, і запускають відповідний механізм імунної відповіді [1, 2, 3]. Найбільше їх міститься у власній пластинці воротарної частини шлунка, особливо у її глибоких ділянках. Усі вищеназвані структури є скупченням клітин лімфоїдного ряду [4, 5, 6, 7], які розміщені дифузно або у вигляді лімфоїдних передвузликів та вузликів [4, 5, 6].

Мета дослідження

Вивчити щільність і функціональну активність імунних клітин у дифузній лімфо-

їдній тканині та лімфоїдних передвузликах власної пластинки слизової оболонки різних частин шлунка дітей періоду другого дитинства.

Матеріали та методи

Для дослідження взято 10 шлунків у трупів 8–12-річних хлопчиків і дівчаток (діти періоду другого дитинства), котрі загинули від випадкових причин. Матеріал забирали із кардіальної й воротарної частин, дна та тіла шлунка з дотриманням норм біоетики. На гістологічних зрізах, забарвлених азуром II і еозином, вивчали під світловим мікроскопом МБИ-3 (об. х 90, ок. х 10, біокулярна насадка х 1,5) щільність лімфоцитів, плазматичних клітин і макрофагоцитів на площі 289 мкм^2 за допомогою морфометричної сітки № 3/16 Стефанова С.; визначали коефіцієнти відношення «світлих» форм (функціонально активні клітини) до «темних» (функціонально неактивні клітини) малих і середніх лімфоцитів – $K_{\text{мл}}$ і $K_{\text{сл}}$, який є показником активності лімфоцитів. Цифрові величини експериментальних даних представлені вибірковими середніми (M) з довірчим інтервалом ($\pm L$) для рівня достовірності $p=95\%$ за Стьюдентом.

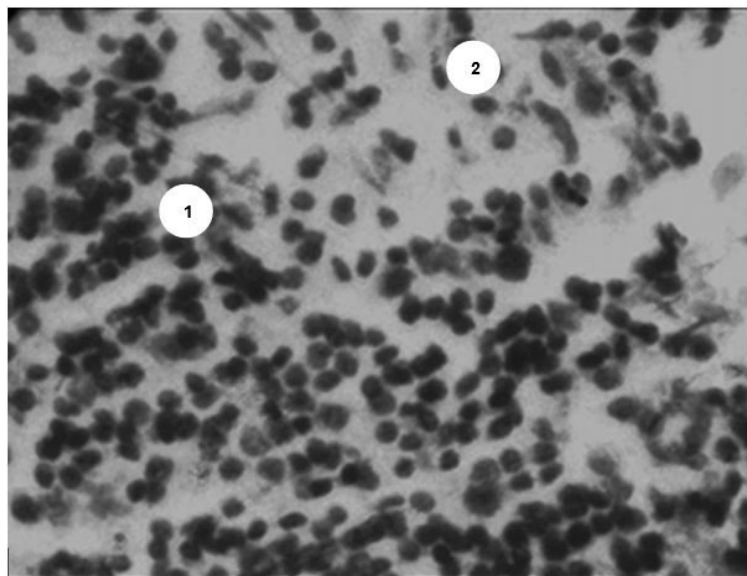


Рис. 1. Лімфоїдний передвузлик (1) і дифузно розміщені клітини лімфоїдного ряду (2) у власній пластинці слизової оболонки шлунка дітей періоду другого дитинства. Забарвлення азур II і еозином. Зб.: об. х 40, ок. х 10.



Результати досліджень
Нами встановлено, що у складі дифузної лімфоїдної тканини слизової оболонки шлунка

ка дітей періоду другого дитинства щільність малих лімфоцитів найбільша (табл. 1).

Таблиця 1

Щільність лімфоїдних клітин і коефіцієнт відношення «світлих» форм малих і середніх лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{мл}$ і $K_{сл}$) дифузної лімфоїдної тканини власної пластинки слизової оболонки шлунка дітей періоду другого дитинства

Типи клітин	Частина шлунка, кількість клітин на площі 289 мкм ² , M±L			
	Дно	Кардіальна частина	Тіло	Воротарна частина
Малі «темні» лімфоцити	1,81±0,15	1,61±0,11	1,63±0,19	1,80±0,15
Малі «світлі» лімфоцити	0,20±0,14	0,12±0,11	0,09±0,07	0,12±0,03
$K_{мл}$	0,11	0,07	0,05	0,07
Середні «темні» лімфоцити	0,05±0,11	0,05±0,07	0,04±0,04	0,05±0,07
Середні «світлі» лімфоцити	0,019±0,08	0,08±0,07	0,33±0,07	0,01±0,04
$K_{сл}$	3,80	1,60	8,25	0,20
Великі лімфоцити	0,04±0,07	0,03±0,04	0,05±0,07	0,06±0,04
Плазматичні клітини	0,16±0,04	0,16±0,04	0,17±0,04	0,13±0,07
Макрофагоцити	0,27±0,11	0,11±0,11	0,16±0,04	0,16±0,04

Щільність «темних» форм малих лімфоцитів у різних частинах шлунка на площі 289 мкм² коливається в межах від 1,61±0,11 (кардіальна частина) до 1,81±0,11 (дно шлунка). У дні й воротарній частині шлунка щільність цих клітин майже однакова – відповідно 1,81±0,15 і 1,80±0,15.

Щільність «світлих» малих лімфоцитів найбільша у дні шлунка, де вона становить 0,20±0,14, а в інших його частинах коливається в незначних межах – від 0,09±0,07 (тіло) до 0,12±0,03 (воротарна частина). Коефіцієнт відношення «світлих» форм малих лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{мл}$) найбільший у дні шлунка – 0,11, а в кардіальній і воротарній частинах шлунка однаковий – 0,07; в тілі шлунка він становить 0,05. Отже, у тілі шлунка $K_{мл}$ у два рази менший, ніж у дні шлунка.

Середніх лімфоцитів у дифузній лімфоїдній тканині значно менше. Показники щільності їх «темних» форм у дітей періоду другого дитинства в усіх частинах шлунка низь-

кі й коливаються в межах від 0,05±0,11 (дно шлунка) до 0,04±0,04 (тіло шлунка). «Світлих» форм середніх лімфоцитів значно більше, ніж «темних», особливо у тілі шлунка – 0,33±0,07; у дні шлунка їхня щільність менша у 1,7 разу, у кардіальній частині – у 4,1 разу, а у воротарній частині – у 33 рази. Коефіцієнт відношення «світлих» форм середніх лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{сл}$) найбільший у тілі шлунка – 8,25; у дні та кардіальній частині він поступово зменшується відповідно у 2,2 і 5,1 разу, а в пілоричній частині дуже низький – всього 0,20.

Аналізуючи величини показників коефіцієнта відношення «світлих» форм малих лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{мл}$) і «світлих» форм середніх лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{сл}$) у дифузній лімфоїдній тканині слизової оболонки шлунка (табл. 2), встановлено, що малі лімфоцити функціонально найактивніші у дні шлунка, а середні лімфоцити – у тілі.

Таблиця 2

Коефіцієнт відношення «світлих» форм малих і середніх лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{мл}$ і $K_{сл}$) у дифузній лімфоїдній тканині і лімфоїдних передвузликів слизової оболонки шлунка дітей періоду другого дитинства

Частина шлунка	Дифузна лімфоїдна тканина		Лімфоїдні передвузлики	
	$K_{мл}$	$K_{сл}$	$K_{мл}$	$K_{сл}$
Дно	0,11	3,80	0,02	1,85
Кардіальна частина	0,07	1,60	0,04	1,65
Тіло	0,05	8,25	0,05	2,45
Воротарна частина	0,07	0,20	0,07	2,15

Як видно з таблиці 1, щільність великих лімфоцитів у всіх частинах шлунка дуже низька. У пілоричній частині вона найбільша і становить $0,06 \pm 0,04$; у тілі дні і кардіальній частині їхня щільність поступово зменшується, і у кардіальній частині складає всього $0,03 \pm 0,04$.

У всіх частинах шлунка плазматичних клітин дещо більше, ніж великих лімфоцитів, їхня щільність коливається в незначних межах – від $0,17 \pm 0,04$ (у тілі шлунка) до $0,13 \pm 0,07$ (у воротарній частині шлунка).

Макрофагоцитів значно більше у дні шлунка – $0,27 \pm 0,11$; у тілі та пілоричній частині їхня щільність однакова – $0,16 \pm 0,04$, а в кардіальній частині щільність цих клітин найменша й складає $0,11 \pm 0,11$.

У дітей періоду другого дитинства у лімфоїдних передвузліках слизової оболонки шлунка щільність клітин лімфоїдного ряду (табл. 3) значно більша, ніж у дифузній лімфоїдній тканині, що зумовлено значним збільшенням кількості малих «темних» лімфоцитів в усіх частинах шлунка. Найщільніше вони розміщені у дні й кардіальній частині – відповідно $7,61 \pm 1,90$ і $6,81 \pm 1,43$; у тілі та пілоричній частині показники дещо нижчі й майже однакові – відповідно $5,68 \pm 1,25$ і $5,83 \pm 2,02$ (табл. 3). Щільність малих «світлих» лімфоцитів найбільша у пілоричній частині шлунка – $0,39 \pm 0,11$, а найменша – у дні шлунка – $0,15 \pm 0,07$. У тілі та кардіальній частині вона відповідно дорівнює $0,27 \pm 0,11$ і $0,25 \pm 0,07$.

Таблиця 3

Щільність лімфоїдних клітин і коефіцієнт відношення «світлих» форм малих і середніх лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{мл}$ і $K_{сл}$) лімфоїдних передвузликів власної пластинки слизової оболонки шлунка дітей періоду другого дитинства

Типи клітин	Частина шлунка, кількість клітин на площі 289 мкм ² , $M \pm L$			
	Дно	Кардіальна частина	Тіло	Воротарна частина
Малі «темні» лімфоцити	$7,61 \pm 1,90$	$6,81 \pm 1,43$	$5,68 \pm 1,25$	$5,83 \pm 2,02$
Малі «світлі» лімфоцити	$0,15 \pm 0,07$	$0,25 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,11$	$0,39 \pm 0,11$
$K_{мл}$	0,02	0,04	0,05	0,07
Середні «темні» лімфоцити	$0,13 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,07$	$0,13 \pm 0,11$
Середні «світлі» лімфоцити	$0,24 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,07$	$0,28 \pm 0,07$
$K_{сл}$	1,85	1,65	2,45	2,15
Великі лімфоцити	$0,17 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,11$	$0,24 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,07$
Плазматичні клітини	$0,57 \pm 0,18$	$0,41 \pm 0,14$	$0,45 \pm 0,07$	$0,45 \pm 0,07$
Макрофагоцити	$0,68 \pm 0,22$	$0,61 \pm 0,11$	$0,77 \pm 0,18$	$0,61 \pm 0,08$



Величина коефіцієнта відношення «світлих» форм малих лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{мл}$) відповідає закономірності зміни щільності «світлих» форм малих лімфоцитів (табл. 2): у воротарній частині він найвищий – 0,07; у тілі та кардіальній частині він становить відповідно 0,05 і 0,04, а в дні – усього 0,02.

Показник щільності «темних» форм середніх лімфоцитів найвищий у тілі шлунка, де його величина становить $0,17 \pm 0,04$; у дні, пілоричній частині та тілі він майже однаковий – відповідно $0,13 \pm 0,07$, $0,13 \pm 0,11$ і $0,11 \pm 0,07$.

Щільність середніх «світлих» лімфоцитів у воротарній і кардіальній частинах шлунка та тілі майже однакова й становить відповідно $0,28 \pm 0,07$, $0,28 \pm 0,03$ і $0,27 \pm 0,07$; у дні шлунка вона становить $0,24 \pm 0,04$.

Коефіцієнт $K_{мл}$ найбільший у тілі та воротарній частині шлунка – відповідно 2,45 і 2,15; у дні й кардіальній частині шлунка зменшується відповідно до 1,85 і 1,65, тобто порівняно з воротарною частиною цей показник менший відповідно у 1,3 і 1,5 рази.

Аналізуючи величини показників коефіцієнта відношення «світлих» форм середніх лімфоцитів до їх «темних» форм ($K_{сл}$) у лімфоїдних передвузліках різних ділянок слизової оболонки шлунка виявлено, що середні лімфоцити функціонально найактивніші у тілі та пілоричній частині шлунка (табл. 2).

При порівнянні показників рівня активності малих і середніх лімфоцитів у дифузній лімфоїдній тканині і лімфоїдних передвузліках слизової оболонки шлунка встановлені (табл. 3) певні закономірності зміни їх активності.

Закономірності зміни активності малих лімфоцитів у цих двох структурах протилежні: у дифузній лімфоїдній тканині у напрямку від дна через кардіальну частину до тіла шлунка активність малих лімфоцитів поступово зменшується, і тільки у воротарній частині вона дещо зростає. У лімфоїдних передвузліках показники активності малих лімфоцитів у напрямку від дна до воротарної частини поступово зростають.

Щодо середніх лімфоцитів, то і в складі дифузної лімфоїдної тканини, і в складі лімфоїдних передвузліків активність цих клі-

тин найвища у тілі шлунка. У інших частинах шлунка закономірність зміни активності протилежні: у дифузній лімфоїдній тканині активність від дна через кардіальну частину до пілоричної частини поступово зменшується; у лімфоїдних передвузліках у цьому напрямку, навпаки, показники поступово зростають.

Щільність великих лімфоцитів у лімфоїдних передвузліках є найбільшою у тілі й воротарній частині шлунка – $0,24 \pm 0,04$, $0,24 \pm 0,07$; у дні вона менша у 1,4 рази, а в кардіальній частині – у 1,2 рази. Щільність плазматичних клітин найбільша у дні шлунка – $0,57 \pm 0,18$; у тілі та воротарній частині вона зменшується відповідно до $0,45 \pm 0,07$ і $0,45 \pm 0,07$, а у кардіальній частині плазматичних клітин найменше – $0,41 \pm 0,14$. Кількість макрофагоцитів у тілі шлунка найбільша – $0,77 \pm 0,18$; у дні зменшується до $0,68 \pm 0,22$, а найменше цих клітин у кардіальній і воротарній частинах – усього $0,61 \pm 0,11$ і $0,61 \pm 0,08$.

Висновки

1. Щільність «темних» форм малих лімфоцитів у лімфоїдних передвузліках власної пластинки слизової оболонки шлунка 3,5–4 рази більша, ніж у дифузній лімфоїдній тканині; «світлих» форм – менша в 1,2–1,6 рази. $K_{мл}$ найбільший у кардіальній частині – 0,17, а в дні шлунка менший у 1,5 рази. «Світлих» форм середніх лімфоцитів більше, ніж «темних», у 1,4–3,4 рази. $K_{сл}$ найбільший у воротарній частині шлунка – 3,88; у ділянці тіла, кардіальної частини й дна він зменшується відповідно у 1,4, 3,9 і 5 разів. У дифузній лімфоїдній тканині показники активності середніх лімфоцитів від дна до кардіальної частини шлунка зростають, а потім від тіла до воротарної частини шлунка поступово зменшуються. У лімфоїдних передвузліках характерна протилежна закономірність.

2. У дифузній лімфоїдній тканині шлунка активність середніх лімфоцитів зростає від дна до воротарної частини, а в лімфоїдних передвузліках зменшується.

3. Щільність великих лімфоцитів, плазматичних клітин і макрофагоцитів дуже низька й коливається в межах від $0,11 \pm 0,11$ до $0,24 \pm 0,19$.



ЛІТЕРАТУРА

1. Сапин МР. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах / МР Сапин / Морфология. 2007. Т. 131, Вып. 1. С. 18–22.
2. Moore AJ, Sarmiento M, Mohtashami J [et al.] Transcriptional priming of intrathymic precursors for dendritic cell development / A. J. Moore, / Development. 2012. Vol. 139. P. 373–384. С.35–42.
3. Park BS, Lee SH. Endoscopic features aiding the diagnosis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Yeungnam Univ J Med.* (2019) 36:85–91. doi: 10.12701/yujm.2019.00136.
4. Головацький АС, Палапа ВЙ, Кочмарь МЮ, Гербут АО, Гецько ОІ, Добрянська ЕС Цитоархітектоніка дифузної лімфоїдної тканини та лімфоїдних передвузликів слизової оболонки шлунка у дітей грудного віку /Головацький АС/ Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2016. Вип. 1 (53). С. 11–5.
5. Головацький АС, Палапа ВЙ, Кочмарь МЮ, Гербут АО та ін. Закономірності зміни щільності і активності малих та середніх лімфоцитів у дифузній лімфоїдній тканині та лімфоїдних предвузликів власної пластинки слизової оболонки різних частин шлунка немовлят та дітей грудного віку. / Головацький АС / Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2017. Вип. 1 (55). С. 22–8.
6. Хамидулин БС, Мауль ЯЯ, Аубакиров АБ. Лимфоидная ткань в слизистой оболочке прямой кишки плода человека. / Хамидулин БС, /Астана медициналық журналы. 2009. № 3 (55). С. 95–197.
7. Головацький АС, Валько ОО, Волков КС, Крамар СБ Субмікроскопічні зміни лімфоїдних вузликів клубових лімфатичних вузлів у динаміці хронічного опіоїдного впливу / АС Головацький / Клінічна анатомія та оперативна хірургія Т. 17, № 1. Чернівці, 2018. С.35–42.

REFERENCES

1. Sapin MR. Lymphaticheskaja sistema i jiji rolj v imunnych processach [Sapin MR Lymphatic system and its role in immune processes] / Morphologiya [Morphology]. 2007. Vol. 131, Issue. 1. P. 18–22.
2. Moore A J Transcriptional priming of intrathymic precursors for dendritic cell development / A J Moore, J Sarmiento, M Mohtashami [et al.] // Development. 2012. Vol. 139. P. 373–384.
3. Park BS, Lee SH. Endoscopic features aiding the diagnosis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Yeungnam Univ J Med.* (2019) 36:85–91. doi: 10.12701/yujm.2019.00136.
4. Holovatskyj AS, Palapa VY, Kochmar MYu, Herbut AO, Hecko OI, Dobryanska ES Cytoarchitektonika difuznoji limfoidnoji tkanini i limfoidnich peredvuslikiv slizovoji obolonki u ditej hrudnoho viku [Cytoarchitectonics of diffuse lymphoid tissue and lymphoid prenodes of the gastric mucosa in infants] / Holovatskyj AS, Palapa VY, Kochmar M.Yu., Herbut AO, Hecko OI, Dobryanska ES // Naukovij vicnik Uzhhorodskoho universitetu [Scientific Bulletin of Uzhgorod University, series «Medicine»] 2016. Issue. 1 (53). P. 11–5.
5. Holovatskyj AS, Palapa VY, Kochmar MYu, Herbut AO ta in. Zakonomirnosti zmini schilynosti i aktivnosti malich ta serednich limfocitiv u difuznij limfoidnij tkanini ta limfoidnich peredvuslikach vlasnoji plastinki slizovoyi obolonki riznich chastin shlunku nemovljat ta ditej hrudnoho viku [Golovatsky AS, Palapa VY, Kochmar MYu, Gerbut AO etc. [Regularities of changes in the density and activity of small and medium lymphocytes in diffuse lymphoid tissue and lymphoid prenodes of the own plate of the mucous membrane of different parts of the stomach of infants and infants]. Holovatsky AS, Palapa VY, Kochmar MYu, Herbut AO [Scientific Bulletin of Uzhgorod University], series "Medicine". 2017. Vip. 1 (55). P. 22 - 8.
6. Khamidulin BS, Maulj JaJa, Aubakirov AB. Limfoidnaja tkanj v slisistoj obolochke prjamoj kishki ploda cheloveka [Lymphoid tissue in the mucous membrane of the rectum of the human fetus] / Khamidulin BS, Maul Ya Ya, Aubakirov AB // Astana medicinalik zhurnali [Astana Medical Journal.] 2009. № 3 (55). P. 95–197.
7. Holovatskyi AS, Valjko OO, Volkov KS, Kramar SB Submikroskopichni zmini limfojidnich vuzlikiv klubovih limfatichnych vuzliv u dinamici chronichnoho opojidnoho vplivu [Submicroscopic changes of lymphoid nodules of iliac lymph nodes in the dynamics of chronic opioid influence] /AS Holovatsky/ Klinichna an atomija ta operativna chirurhija [Clinical anatomy and operative surgery] Vol. 17, No. 1 Chernivtsi, 2018. P.35-42.1.

Отримано 13.10.2022 р.



УДК 616.33-008.6+616.711.7/8-002-007.2:616.329-008.821.1:579.835.12]-07
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.56-61

ДОБОВИЙ рН-МОНІТОРИНГ СТРАВОХОДУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА СПОНДИЛОАРТРИТОМ ХРЕБТА

Цьока С. А., Сірчак Є. С.

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

Резюме. *Вступ.* Проведення досліджень, спрямованих на вивчення особливостей клінічного перебігу та діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих на спондилоартрит (СА) шийного чи грудного відділів хребта, є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета дослідження. Дослідити особливості добового рН-моніторингу стравоходу у хворих на ГЕРХ та СА хребта.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 52 хворих на ГЕРХ і СА шийного чи грудного відділів хребта. Хворих поділено на дві групи залежно від наявності чи відсутності *Helicobacter pylori* (HP) інфекції, а саме: I групу склали 30 осіб із HP-інфікованих хворих; у II групу увійшло 22 HP-негативних хворих на ГЕРХ і СА хребта.

Результати досліджень. У хворих із ГЕРХ у поєднанні з СА хребта при персистуванні HP-інфекції під час ендоскопічного дослідження частіше виявлено рефлюкс езофагіт, що відповідає ступеню LA-C (у 43,3 % обстежених – $p < 0,05$), тоді як у хворих II групи частіше встановлено ступінь ураження стравоходу, що відповідає LA-B (у 45,5 % хворих відповідно – $p < 0,05$). У HP-інфікованих хворих на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта кількість гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) з $pH < 4$ достовірно частіше діагностовано, ніж у хворих II групи (HP-негативних пацієнтів) – $p < 0,05$. Гастроєзофагеальний рефлюкс, що тривав більше 5 хв також частіше встановлено у обстежених I групи.

Висновки. У хворих 57,7 % пацієнтів на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта діагностовано HP-інфекцію. У HP-інфікованих хворих на ГЕРХ та СА хребта частіше встановлено виражені зміни слизової оболонки стравоходу, що відповідає LA-C (43,3 %), а також ознаки кандидозного езофагіту та дуоденогастрального рефлюксу. Кількістю ГЕР більше 5 хв та найбільш тривалий ГЕР за даними добового рН-моніторингу стравохідного у хворих на ГЕРХ і СА асоціюється з персистуванням HP-інфекції ($r=0,80$; $p < 0,01$; $r=0,84$; $p < 0,01$ відповідно).

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, спондилоартрит, добовий рН-моніторинг стравоходу, *Helicobacter pylori*.

Daily pH monitoring of the esophagus in patients with gastro-esophageal reflux disease and spondyloarthritis of the spine

Tsoka S.A., Sirchak Ye.S.

Abstract. *Introduction.* Conducting research aimed at studying the features of the clinical course and diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with spondyloarthritis (SA) of the cervical or thoracic spine is an urgent task of modern medicine.

The aim of the study. To study the features of daily pH monitoring of the esophagus in patients with GERD and SA of the spine.

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, 52 patients with GERD and SA of the cervical or thoracic spine were examined. Patients were divided into two subgroups depending on the presence or absence of *Helicobacter pylori* (HP) infection, namely: group I consisted of 30 patients infected HP; the II group included 22 HP-negative patients with GERD and SA of the spine.

Results of the study. In patients with GERD in combination with SA of the spine infected HP during endoscopic examination more often reflux esophagitis corresponding to the LA-C degree was detected (in 43.3% of the examined – $p < 0.05$), while in patients of the II group more often, the degree of damage to the esophagus corresponding to LA-B was established (in 45.5% of patients, respectively – $p < 0.05$). In HP-infected patients with GERD in combination with SA of the spine the number of gastroesophageal reflux (GER) with $pH < 4$ was significantly more often diagnosed than in patients of the II group (HP-negative patients) – $p < 0.05$.



Gastroesophageal reflux, which lasted more than 5 minutes, was also more often found in the examined subjects of the group I.

Conclusions. 57.7% of patients with GERD in combination with SA of the spine were diagnosed a HP infection. Pronounced changes in the mucous membrane of the esophagus corresponding to LA-C (43.3%), as well as signs of candidal esophagitis and duodenogastric reflux were more often found in HP-infected patients with GERD and SA of the spine. The amount of GER longer than 5 minutes and the longest GER according to daily pH-monitoring of the esophagus in patients with GERD and SA is associated with the persistence of HP infection ($r=0.80$; $p<0.01$; $r=0.84$; $p<0.01$ respectively).

Key words: gastroesophageal reflux disease, spondyloarthritis, daily esophageal pH monitoring, Helicobacter pylori.

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології, що обумовлено її високою поширеністю, наявністю як типових, так і атипичних (бронхолегеневих, кардіологічних, стоматологічних, отоларингологічних) клінічних проявів, які ускладнюють діагностику ГЕРХ [1]. Різноманіття симптомів і синдромів призводить у практиці до багаточисельних діагностичних помилок, коли ГЕРХ приймають за стенокардію, пневмонію, анемію тощо. Клінічна картина цього хронічного захворювання поліморфна, з безліччю «масок» інших захворювань [2]. При цьому, питання про поєднання і взаємний вплив ГЕРХ і багатьох хронічних захворювань внутрішньої медицини недостатньо вивчені. Особливо актуальним є вивчення особливостей ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в осіб, що тривалий час приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Серонегативні спондилоартропатії складають групу взаємопов'язаних хронічних запальних ревматичних захворювань, які клінічно перехрещуються, що включає ідіопатичний анкілозивний спондилоартрит (найбільш типова форма), реактивний артрит, псоріатичний артрит і ентеропатичні артрити, пов'язані із запальними захворюваннями кишечника. Найбільш характерна клінічна особливість серонегативних спондилоартропатії – біль у спині, що має запальний характер [3].

Відповідно до сучасних рекомендацій, пацієнтам для зменшення больового синдрому та покращення якості життя при ураженні кістково-м'язового апарату призначають НПЗП. Під час лікування цією групою препаратів дуже часто спостерігається виникнення побічних дій НПЗП. Основною негативною властивістю всіх НПЗП є високий ризик розвитку побічних реакцій з боку травного трак-

ту [4]. Отже, проведення досліджень, спрямованих на вивчення особливостей клінічного перебігу та діагностики ГЕРХ у хворих на спондилоартрит (СА) шийного чи грудного відділів хребта є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета дослідження

Дослідити особливості добового рН-моніторингу стравоходу у хворих на ГЕРХ і СА хребта.

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) та «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

Під нашим спостереженням знаходилося 52 хворих з ураженням хребта запального генезу в поєднанні з ГЕРХ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному, неврологічному, травматологічному, гастроентерологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД та хворі, які знаходилися на амбулаторно-диспансерному спостереженні у лікаря загальної практики за місцем проживання, а також проходили лікування у лікаря-стоматолога (клініка «Дентал Плюс») за 2019–2022 рр. Серед обстежених хворих на ГЕРХ та СА шийного чи грудного відділів хребта чоловіків було 23 (44,2 %), жінок – 29 (55,8 %); середній вік становив $47,8\pm 5,3$ року. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0 %), жінок – 9 (45,0 %) без проявів ураження опорно-рухового апарату та верхніх



відділів шлунково-кишкового тракту. Середній вік складав 43,2±4,6 року.

Усі дослідження виконувалися за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Діагноз ГЕРХ встановлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943) із урахуванням скарг, даних ендоскопічного дослідження тощо. Для підтвердження діагнозу обстеженим хворим виконано фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором «Pentax» ЕРМ-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми «Pentax» Е-2430, GIF-K20, а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою проф. В.Н. Чернобрового). Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998 р.): ступінь А – поодинокі ерозії ≤5 мм; ступінь В – ≥1 ерозія довжиною >5 мм, не займають цілої відстані між 2 сусідніми складками стравоходу; ступінь С – ≥1 ерозія, що займає цілий простір між ≥2 складками стравоходу, займає ≤75% периметру стравоходу; ступінь D – ерозії або виразки, що займають ≥75% периметру стравоходу [5]. *Helicobacter pylori* (HP)-інфекцію діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), а також C¹³ – уреазного дихального тесту (C¹³-УДТ) (IZINTA, Угорщина). Обстеженим пацієнтам виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (апарат HDI-1500, США), електрокардіографічне обстеження. При аналізі рН-грам у стравоході враховували наступні показники (T.R. DeMeester et al, 1980): 1) відсоток часу, протягом якого рН<4; 2) відсоток часу, протягом якого рН<4 при вертикальному положенні тіла пацієнта; 3) відсоток часу, протягом якого рН<4 при горизонтальному положенні тіла пацієнта; 4) загальна кількість рефлюксів з рН<4 за добу; 5) кількість рефлюксів з рН<4 тривалістю більше 5 хвилин за добу; 6) час найбільш тривалого рефлюксу з рН<4.

Діагноз спондилоартриту (СА) встановлювали на основі діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology, ACR, 2018) Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism, EULAR, 2018). Ураження шийного та грудного відділів хребта діагностували на основі фізикальних, загальноклінічних методів обстеження, а також результатів комп'ютерної томографії вищевказаних відділів хребта. Для дослідження рухової здатності хребта проводили функціональну оцінку рухливості хребта й м'язової сили спини та черевного преса (тест Шобера, розгинання хребта, тест «пальці-підлога», функціональні проби для визначення силової витривалості м'язів-розгиначів спини та черевного преса) відповідно рекомендацій Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS, 2018) [6].

Хворих розділено на дві групи: у I групу ввійшло 30 хворих на ГЕРХ, інфікованих НР-інфекцією, а II групу склали 22 хворих на ГЕРХ та СА хребта, у яких НР-інфекція була відсутня.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність клінічних симптомів (типових та атипових) ГЕРХ, виявлення при ФЕГДС змін слизової оболонки стравоходу, характерних для ГЕРХ, спондилоартрит шийного та грудного відділів хребта.

Критерії виключення з дослідження: функціональні або органічні захворювання стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки, неерозивна форма ГЕРХ, стравохід Баррета, хворі з психіатричними та онкологічними захворюваннями.

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

Результати досліджень

Проведені обстеження вказують, що близько половини обстежених хворих на ГЕРХ та СА хребта інфіковані *H. pylori* (рис. 1).

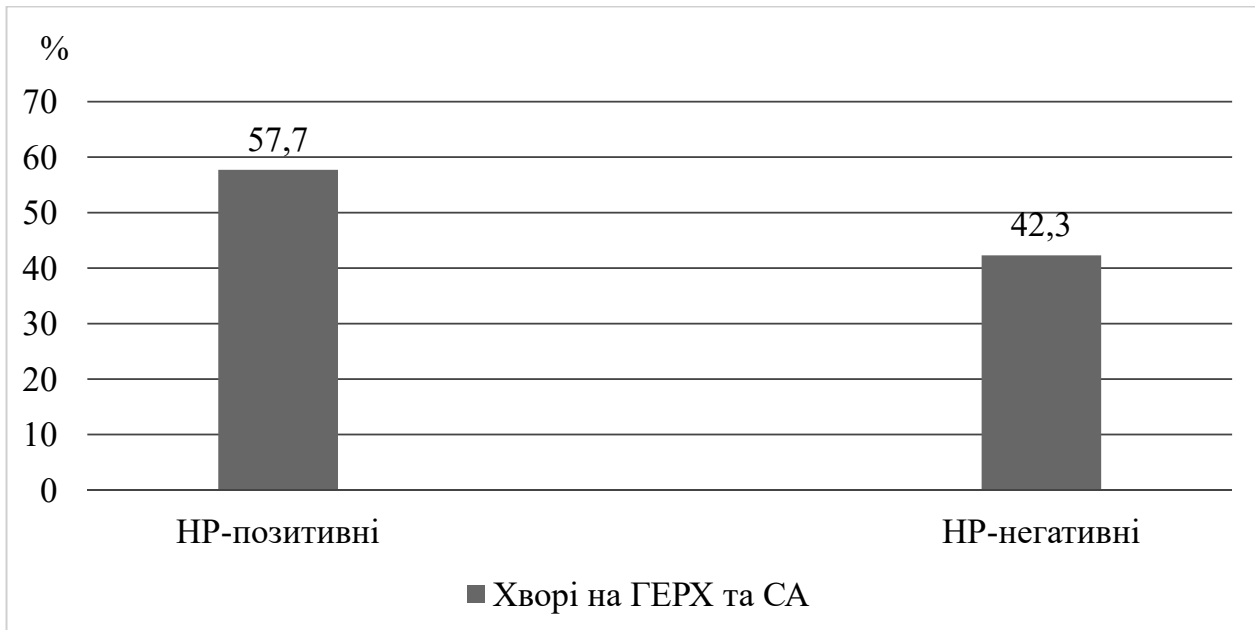


Рис. 1. Частота інфікування НР-інфекцією пацієнтів на GERX і СА.

Клінічно GERX у обстежених хворих на СА хребта проявлявся типовими стравохідними прояви (відрижка кислим, печія, а також дисфагія), а також позастравохідною симптоматикою (охриплість голосу, сухий кашель, ком у горлі, перебої у роботі серця, загрудинні болі по ходу стравоходу тощо).

Проведення ФЕГДС у всіх обстежених хворих на СА хребта підтвердив діаг-

ноз GERX. При ендоскопічному обстеженні у всіх хворих як I групи (Нр-позитивні пацієнти з GERX та СА хребта), так і II групи (Нр-негативні хворі з GERX та СА хребта) спостерігали гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) та рефлюкс-езофагіт (РЕ) різного ступеня вираженості (табл. 1).

Таблиця 1

Характер ендоскопічних змін в обстежених хворих на GERX та СА хребта

Ендоскопічні прояви GERX	Обстежені пацієнти	
	I група (n=30)	II група (n=22)
Рефлюкс-езофагіт (ступінь важкості відповідно до LA класифікації):		
LA-A	16,7 %	22,7 %*
LA-B	33,3 %	45,5 %*
LA-C	43,3 %*	31,8 %
LA-D	6,7 %*	-
Кандидозний езофагіт	23,3 %	18,2 %
ДГР	13,3 %	9,1 %

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

У хворих з GERX у поєднанні з СА хребта при персистуванні НР-інфекції під час ендоскопічного дослідження частіше виявлено РЕ, що відповідає ступеню LA-C (у 43,3 % обстежених – $p < 0,05$), тоді як у хворих II групи частіше встановлено ступінь ураження стравоходу, що відповідає LA-B (у 45,5 % хво-

рих відповідно – $p < 0,05$). Слід зазначити, що у жодного пацієнта II групи не виявлено LA-D, що мало місце у 6,7 % обстежених I групи ($p < 0,05$). При ендоскопічному обстеженні майже з однаковою частотою встановлено кандидозний езофагіт і дуоденогастральний рефлюкс (ДГР).



У обстежених хворих на ГЕРХ у поєднанні СА хребта встановлено достовірне підвищення всіх показників добового рН-моніторингу

стравоходу порівняно із показниками контрольної групи (фактично здорові особи) – таблиця 2.

Таблиця 2

Показники добового рН-моніторингу стравоходу у хворих на ГЕРХ та СА хребта

Показник	Контрольна група	Обстежені хворі	
		I група (n=30)	II група (n=32)
Час із рН<4, загальний %	4,4 ± 0,2	31,9 ± 0,8*	30,3 ± 1,1*
Час із рН<4, стоячи %	8,9 ± 0,7	38,9 ± 1,7*	32,5 ± 0,8*
Часі з рН<4, лежачи %	3,6 ± 0,5	26,8 ± 0,6*	27,0 ± 1,1*
Кількість ГЕР з рН<4	48,9 ± 2,4	132,0 ± 2,0*,+	109,0 ± 2,1*
Кількість ГЕР більше 5 хв.	3,9 ± 0,7	13,7 ± 0,8*,+	9,2 ± 0,5**
Найбільш тривалий ГЕР, хв.	22,3 ± 1,1	96,3 ± 5,4*,+	78,9 ± 2,2*
Показник DeMeester	15,2 ± 0,8	82,4 ± 3,0*	80,7 ± 2,9*

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

У хворих на ГЕРХ та СА хребта загальний відсоток часу, протягом якого рН у стравоході становив <4, майже в однаковому ступені вираженості перевищував такий показник у контрольної групи (31,9±0,8 % у хворих I та 30,3±1,1% у хворих II групи, проти 4,4±0,2 % у контрольної групи, $p < 0,01$). При цьому, у НР-інфікованих хворих на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта кількість ГЕР з рН<4 достовірно частіше діагностовано, ніж у хворих II групи (НР-негативних пацієнтів) – $p < 0,05$. Гастроезофагеальний рефлюкс, що тривав більше 5 хв також частіше встановлено у обстежених I групи (13,7±0,8 у хворих I групи проти 9,2±0,5 у пацієнтів II групи – $p < 0,05$).

Збільшення числа рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин і збільшення часу найбільш тривалого рефлюксу характеризують здатність стравоходу до самоочищення і свідчать про тяжкість порушень в обстежених хворих. Отримані дані дозволяють припустити наявність гіпомоторної дискінезії стравоходу в обстежених пацієнтів на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта.

Проведення кореляційного аналізу встановив сильну залежність між кількістю ГЕР більше 5 хв та найбільш тривалим ГЕР переважно у хворих I групи ($r=0,80$; $p < 0,01$ та $r=0,84$; $p < 0,01$ відповідно). Отже, персистенція НР-інфекції у хворих на СА хребта сприяє більш вираженим змінам при добово-

му рН-моніторингу стравоходу у пацієнтів на ГЕРХ.

Отже, у хворих на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта НР-інфекція призводить до більш виражених змін слизової оболонки стравоходу при ФЕГДС. Результати добового рН-моніторингу стравоходу дали змогу встановити особливості перебігу ГЕРХ залежно від наявності чи відсутності гелікобактерної інфекції. Звертає увагу висока частота кандидозного езофагіту, а також ДГР в обох групах обстежуваних пацієнтів. Припускається, що тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів, а також закидування жовчного рефлюктанту у стравохід у поєднанні з інфікуванням *N. pylori* може бути причиною більш виражених та ендоскопічних проявів ГЕРХ у пацієнтів на СА шийного чи грудного відділів хребта.

Отже, добовий рН-моніторинг стравоходу при СА хребта у хворих з клінічними проявами ураження верхніх відділів органів травлення є необхідним елементом алгоритму дослідження даних хворих для вибору оптимальних методів їх профілактики й корекції.

Висновки

1. У хворих 57,7 % пацієнтів на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта діагностовано НР-інфекцію.
2. У НР-інфікованих хворих на ГЕРХ та СА хребта частіше встановлено виражені зміни слизової оболонки стравоходу, що відповідає



LA-C (43,3 %), а також ознаки кандидозного езофагіту та ДГР.

3. Кількістю ГЕР більше 5 хв та найбільш тривалий ГЕР за даними добового рН-мо-

ніторингу стравохідного у хворих на ГЕРХ та САХ асоціюється з персистуванням НР-інфекції ($r=0,80$; $p<0,01$; $r=0,84$; $p<0,01$ відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF // Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J. 2013;108: 308-328.
2. Чернобровий ВМ, Мелашенко СГ, Ксенчин ОО. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії. Сучасна гастроентерологія. 2015; 3 (83): 50–58.
3. Рекалов ДГ, Данюк ІО. Клінічний випадок ураження аортального клапана у пацієнтки з периферичною формою анкілозивного споділоартриту. Український ревматологічний журнал. 2018; 3 (73): 54-58.
4. Бабінець ЛС. Оцінювання панкреатотропної і суглобової ефективності внутрішньоклітинного системного ензиму при остеоартрозі. Сімейна медицина. 2020; 5-6 (91-92):66-69.
5. Lundella LR, Dent J, Bennet JR, Blum AL, Armstronge D, Galmiche JP, Johnson F, Hongoh M, Richter JE, Spechler J, Tytgat G N J, Wallin L Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *BMG, Gut.* 1999; 45 (2):172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
6. WHO (2011). World Health Organization, Global Recommendations on Physical Activity for Health. Retrieved from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf.

REFERENCES

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 308-328. doi: 10.1038/ajg.2012.444
2. Chernobroviy VM. Hastroezofoaheal'na refluksna khvoroba: funktsional'na diahnostryka, vybir inhibitoriv protonnoyi pompy ta otsinka efektyvnosti yikh kyslotosupresyvnoyi diyi. [Gastroesophageal reflux disease: functional diagnosis, selection of proton pump inhibitors, and assessment of the effectiveness of their acid-suppressive action]. Modern gastroenterology. 2015; 3 (83): 50–58. (in Ukrainian)
3. Rekalov DG, Danyuk IO. Klinichnyy vypadok urazhennya aortal'noho klapana u patsiyentky z peryferychnoyu formoyu ankilozyvnoho spodiloartrytu. [Clinical case of aortic valve insufficiency in a patient with peripheral ankylosing spondylitis]. Ukrainian J Rheumatol. 2018; 3 (73): 54-58. (in Ukrainian)
4. Babinets LS, Halabitska IM Evaluation of pancreatotropic and joint efficiency of intracellular systemic enzyme in osteoarthritis. Family medicine. 2020; 5-6 (91-92): 66-69. (in Ukrainian).
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999; 45(2): 172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
6. WHO (2011). World Health Organization, Global Recommendations on Physical Activity for Health. Retrieved from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf.

Отримано 13.10.2022 р.



УДК 616.24-002.2-008.8

DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.62-69

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОФЛОРИ ХАРКОТИННЯ І ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ І ЗАЛИШКОВИМИ ЗМІНАМИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Ростока-Резнікова М. В.¹, Жованик Н. В.², Товт-Коршинська М. І.¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; ²Комунальне некомерційне підприємство «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень після перенесеного туберкульозу легень характеризуються важчим перебігом, але результати вивчення показників системного запалення у таких пацієнтів у віддаленому періоді після вилікуваного туберкульозу є суперечливими, тим більше у поєднанні з даними мікрофлори харкотиння, що практично не вивчалось.

Мета дослідження. Вивчити особливості мікрофлори харкотиння і окремих показників системного запалення у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і пост-туберкульозними змінами у віддаленому періоді після перенесеного туберкульозу легень.

Матеріали та методи. Обстежено 428 пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, у тому числі 207 – із туберкульозом легень у анамнезі (понад 3 роки тому), яким проведено загальноприйняте обстеження згідно з діючими протоколами із визначенням окремих показників системного запалення і мікробіологічним дослідженням харкотиння.

Результати досліджень. Виявлено достовірно вищу частоту загострень, госпіталізацій, вищу інтенсивність задишки та основних симптомів хронічного обструктивного захворювання легень і більше виражену бронхообструкцію в пацієнтів із наявними залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень порівняно з групою без туберкульозу легень, особливо у чоловіків. Наявність залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень порівняно з їх відсутністю асоціювалася із достовірним підвищенням рівня досліджуваних показників системного запалення, а також висіванням патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у 80% пацієнтів, у тому числі поєднання декількох збудників, у той час як у за відсутності туберкульозу легень у анамнезі серед 45% росту патогенної та умовно-патогенної мікрофлори не виявлено, поєднання декількох збудників практично не траплялося.

Висновки. 1. Виявлено достовірне погіршення перебігу, функції зовнішнього дихання і підвищення частоти легеневої гіпертензії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень у пацієнтів із залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень порівняно з групою без туберкульозу легень у анамнезі.

2. Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень і залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень характеризувалися вдвічі вищою частотою висівання умовно-патогенних і патогенних збудників у харкотинні, у тому числі поєднанням декількох збудників, та вірогідно вищими рівнями показників системного запалення порівняно з пацієнтами без туберкульозу легень у анамнезі.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень, системне запалення, мікрофлора харкотиння.

Features of the sputum microflora and selected systemic inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease patients with post-tuberculous lung changes

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

Abstract. *Introduction.* Patients with chronic obstructive pulmonary disease and post-tuberculous changes are characterized by a more severe course, but data regarding systemic inflammation in such patients in the remote period after tuberculosis are controversial especially in connection with sputum microflora results, which has been poorly investigated.



Objective. To investigate the sputum microflora and selected systemic inflammation markers features in patients with chronic obstructive pulmonary disease and post-tuberculous changes in the remote period after pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. 428 patients with chronic obstructive pulmonary disease were examined, including 207 patients with a history of pulmonary tuberculosis (more than 3 years ago), who underwent a standard examination according to the current protocols with microbiological sputum examination and selected systemic inflammation markers determination.

Results. A significantly higher rate of exacerbations, hospitalizations as well as higher dyspnea and main symptoms of chronic obstructive pulmonary disease intensity with more severe bronchial obstruction were revealed in chronic obstructive pulmonary disease with post-tuberculous changes patients versus chronic obstructive pulmonary disease without tuberculosis history group, especially in men. The presence of post-tuberculous changes was associated with a significant increase of the investigated systemic inflammation markers, as well as the presence of pathogenic and opportunistic microorganisms in 80% of patients, including a combination of several pathogens, while in the absence of tuberculosis history in 45% of chronic obstructive pulmonary disease patients growth of pathogenic and opportunistic microflora wasn't detected, the combination of several pathogens was found in a very few cases.

Conclusions. 1. A significant worsening of the course, pulmonary function, and an increase in pulmonary hypertension frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and post-tuberculous changes versus chronic obstructive pulmonary disease without a history of pulmonary tuberculosis had been revealed.

2. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and post-tuberculous changes were characterized by almost two-fold higher frequency of opportunistic and pathogenic pathogens in sputum, including a combination of several pathogens, and significantly higher levels of the investigated systemic inflammation markers compared to patients without a history of pulmonary tuberculosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, residual changes after pulmonary tuberculosis, systemic inflammation, sputum microflora.

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і туберкульоз легень (ТБЛ) характеризуються зростаючою частотою та високим відсотком інвалідизації працездатного населення навіть за своєчасного лікування згідно з сучасними протоколами [4, 7].

Відомо, що після перенесеного ТБЛ залишаються стійкі позитивні зміни легень у вигляді фіброзу (залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень – ЗЗТБ), які призводять до порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом. Якщо ТБЛ розвивається у пацієнтів із ХОЗЛ, то навіть після вилікування спостерігається зростання частоти загострень і госпіталізацій ХОЗЛ, а також нестійка ремісія і погіршення клінічного перебігу та функції зовнішнього дихання в цілому, що вимагає оптимізації діагностично-лікувальних підходів [1, 2].

Спільними патогенетичними ланками ХОЗЛ і ТБЛ є системне запалення і хронічна гіпоксія, що сприяють розвитку легеневої гіпертензії та інших ускладнень [3]. Згідно з даними літератури, за поєднання ХОЗЛ і ТБЛ спостерігається інтенсифікація системного запалення та зниження місцевого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів, що в свою чергу може сприяти розмноженню патогенних збудників після завершення анти-

бактеріальної терапії [5, 6, 8, 9]. Разом з тим, показники мікрофлори харкотиння і системного запалення у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ у віддаленому періоді після перенесеного ТБЛ практично не досліджувалися.

Мета дослідження

Вивчити особливості мікрофлори харкотиння і окремих показників системного запалення у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і пост-туберкульозними змінами у віддаленому періоді після перенесеного туберкульозу легень.

Матеріали та методи

Обстежено 428 пацієнтів (246 чоловіків, 182 жінок, середній вік яких склав $56,5 \pm 1,67$ року), госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ В, С та D клінічних груп та GOLD 1-3 ступеня тяжкості обмеження бронхіальної прохідності. З них у 207 осіб було виявлено ЗЗТБ. На момент включення до дослідження минуло $3,84 \pm 1,12$ року після завершення лікування ТБЛ. Для виконання мети дослідження були сформовані дві групи пацієнтів: ХОЗЛ і ЗЗТБ ($n=207$) та ХОЗЛ ($n=221$), співставні за віком і статтю. Контрольну групу склали 30 умовно здорових осіб, що достовірно не відрізнялися за віком і статтю від обстежених пацієнтів із ХОЗЛ (16 чоловіків, середній



вік $53,69 \pm 7,25$ року і 14 жінок, середній вік $54,72 \pm 6,86$ року).

Дослідження проводилося на базі пульмонологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР. Для оцінки клінічного перебігу ХОЗЛ та інтенсивності основних симптомів (кашель, наявність мокротиння, відчуття стиснення в грудях тощо), згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічного обструктивного захворювання легень» і міжнародних рекомендацій GOLD [7], використані модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради (МДР) і тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ). Під час оцінки даних тестів показник 2 та більше за шкалою МДР про виражену задишку, а загальний рахунок ТОХ 10 і більше балів – про значну інтенсивність симптомів ХОЗЛ.

Проведено вивчення показників функції зовнішнього дихання із визначенням форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) і їх співвідношення. Оцінка даних показників проводилася у відсотках щодо належних величин.

Усім пацієнтам проведено стандартні лабораторні та інструментальні дослідження:

загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, рівень глюкози крові натще, аналіз калу на яйця гельмінтів і на приховану кров, електрокардіограма, ехокардіоскопія, рентгенографія органів грудної клітки, а також комплекс дослідження харкотиння для виявлення мікобактерій туберкульозу. Лабораторні дослідження проводилися на базі КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР і ПП «Астра Діа». Все використане обладнання перебувало під метрологічним контролем.

Проводилося визначення таких показників системного запалення: СРП (норма – 0 – 5 мг/л), С₃ (норма – 0,9 – 1,8 г/л), прокальцитоніну (норма – менше 0,1 нг/мл) і мікробіологічне дослідження харкотиння (посів із застосуванням кров'яного агару, жовтково-сольового агару з манітом, ендо- і сабуроагару в якості поживних середовищ для виявлення патологічної мікрофлори).

Результати досліджень

Частота загострень ХОЗЛ і госпіталізацій впродовж попереднього року була достовірно вищою в групі ХОЗЛ і ЗЗТБ порівняно з групою ХОЗЛ (табл. 1).

Таблиця 1

Частота загострень хронічного обструктивного захворювання легень і госпіталізацій серед обстежених хворих

Показник	ХОЗЛ	ХОЗЛ і ЗЗТБ
Кількість загострень ХОЗЛ /рік	$2,1 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,3^*$
Кількість госпіталізацій/рік	$1,01 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,2^*$

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ.

Під час аналізу показників клінічних тестів (МДР, ТОХ) виявлено наступне (табл. 2). У групі ХОЗЛ і ЗЗТБ порівняно з групами ХОЗЛ та ХОЗЛ із ТБЛ, виявлено достовірно більш виражену задишку та інтенсивність основних симптомів ХОЗЛ як серед чоловіків, так і жінок. При цьому серед чоловіків порівняно з жінками показники тестів МДР

і ТОХ були достовірно вищими в усіх клінічних групах, що свідчило про важчий перебіг у чоловіків. Звертає на себе увагу нижча частота загострень і госпіталізацій, а також менш виражені задишка та клінічна симптоматика у групі ХОЗЛ із ТБЛ порівняно з ХОЗЛ і ЗЗТБ, очевидно пов'язані з молодшим віком і меншою тривалістю ХОЗЛ.



Таблиця 2

Показники клінічних тестів у порівнюваних групах, (M±m)

Показники	Обстежені пацієнти	ХОЗЛ	ХОЗЛ і ЗЗТБ
МДР, бали	в цілому по групі	1,31±0,1 ⁺⁺	1,73±0,6 ^{**+}
	чоловіки	1,68±0,2 ^{+#}	1,98±0,4 ^{*+#}
	жінки	1,13±0,5 ⁺	1,62±0,2 ⁺
ТОХ, бали	в цілому по групі	13,37±0,2 ⁺	16,95±0,6 ^{*++}
	чоловіки	14,02±1,1 [#]	18,13±1,5 ^{*+#}
	жінки	12,68±1,2 ⁺	16,22±1,3

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ; 2. ** – $p < 0,01$ порівняно з групою ХОЗЛ; 3. + – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ; 4. ++ – $p < 0,01$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ; 5. # – $p < 0,05$ порівняно з жінками відповідної групи.

Під час оцінки показників ФЗД виявлено достовірно нижчі показники ФЖЄЛ, ОФВ₁ і відношення ОФВ₁/ФЖЄЛ у пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ і ТБЛ порівняно з ХОЗЛ (табл. 3).

Звертає на себе увагу, що найнижчі показники спостерігалися у групі пацієнтів із ХОЗЛ і ТБЛ, незважаючи на молодший вік і менше виражений фактор куріння тютюну.

Таблиця 3

Характеристика окремих показників функції зовнішнього дихання у порівнюваних групах серед чоловіків та жінок (M±m)

Показники	Стать	ХОЗЛ	ХОЗЛ і ЗЗТБ
1	2	3	4
ФЖЄЛ, %	чоловіки	55,12±1,3 [*]	48,2±1,3 [#]
	жінки	54,85±1,1	45,02±1,2 [*]
	у цілому по групі	55,55±1,4	47,03±1,02 [*]
ОФВ ₁ , %	чоловіки	51,15±2,2 ^{*#}	47,35±2,8 [#]
	жінки	60,7±2,3	49,02±3,3 [*]
	у цілому по групі	55,09±1,7	47,96±2,2 [*]
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	чоловіки	62,81±0,9 ^{*#}	61,97±0,7 ^{*#}
	жінки	60,67±0,3	64,79±0,9 [*]
	у цілому по групі	62,02±0,4	63,13±0,6 [*]

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ; 2. # – $p < 0,05$ порівняно з жінками відповідної групи.

Показники ШОЕ, лейкоцитів і тромбоцитів представлені в таблиці 4. Виявлено достовірно вищий рівень ШОЕ і лейкоцитів, а також відношення нейтрофілів до лімфоцитів

(Н/Л) у групі ХОЗЛ і ЗЗТБ порівняно з ХОЗЛ, що вказувало на вищу інтенсивність запального процесу, за умови ЗЗТБ.



Таблиця 4

Характеристика окремих показників загального аналізу крові у обстежених чоловіків і жінок у порівнюваних групах (M±m)

Показники	Обстежені пацієнти	ХОЗЛ і ЗЗТБ	ХОЗЛ
ШОЕ, мм/год	чоловіки	14,7±0,8*	12,2±0,9#
	жінки	15,9±0,9*	14,4±0,2
	у цілому по групі	15,3±0,8*	14,3±0,4
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	чоловіки	8,7±0,7*	10,01±0,7#
	жінки	8,8±0,6*+	7,2±0,6
	у цілому по групі	9,7±0,5	8,7±0,5*
Нейтрофіли, x10 ⁹ /л	чоловіки	4,21±0,3	4,35±0,9#
	жінки	3,25±0,2	5,65±0,31
	у цілому по групі	4,37±0,3	4,17±0,93
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	чоловіки	2,3±0,1	2,2±0,50
	жінки	3,6±0,9	3,5±0,3
	у цілому по групі	2,7±0,3	2,6±0,50
Тромбоцити, x10 ⁹ /л	чоловіки	338,5±5,1*#	324,2±6,3#
	жінки	282,3±6,1	273,8±5,4
	у цілому по групі	305,8±13,7	292,4±11,3
H /Л	чоловіки	2,4±0,2	2,1±0,3
	жінки	2,7±0,4	2,01±0,2+
	у цілому по групі	2,6±0,7	2,2±0,2
Т /Л	чоловіки	142,36±3,7*#	95,26±5,8#
	жінки	125,14±4,1*	106,25±2,1
	у цілому по групі	141,39±7,4*	93,46±5,3

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ; # – $p < 0,05$ порівняно з жінками відповідної групи.

Суттєвих статевих відмінностей щодо більшості показників загального аналізу крові, що вказували на інтенсивність запалення (ШОЕ, лейкоцити, нейтрофіли, H/Л), нами не виявлено.

Тромбоцитоз виявлено відповідно у групах ХОЗЛ, ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ і ТБЛ серед 32,5%; 50,0% і 47,9% пацієнтів, тромбоцитопенію – в 8,3%; 12,4% і 14,6% відповідно. Тобто у пацієнтів із ХОЗЛ спостерігалася тенденція до частішого тромбоцитозу, більше виражена за умов ЗЗТБ. Виявлено достовірно вищий показник відношення тромбоцитів до лімфоцитів серед чоловіків порівняно з жінками в усіх клінічних групах, що може свідчи-

ти про більше виражений запальний процес у чоловіків із ХОЗЛ порівняно з жінками.

Під час аналізу окремих показників системного запалення (табл. 5), у групах ХОЗЛ і ЗЗТБ або ТБЛ порівняно з групою ХОЗЛ виявлено достовірно вищі рівні СРП і компонента системи комплементу C_3 , що свідчило про істотно більше виражений запальний процес у них. Визначався також рівень прокальцитоніну, який був нормальним (менше 0,1 нг/мл) у всіх клінічних групах як серед чоловіків, так і жінок. Суттєвих відмінностей показників системного запалення у обстежених чоловіків із ХОЗЛ з/без ЗЗТБ або ТБЛ порівняно з жінками не спостерігалася.

Таблиця 5

Характеристика окремих показників системного запалення у обстежених (M±m)

Показники	Обстежені пацієнти	ХОЗЛ і ЗЗТБ	ХОЗЛ
СРП, мг/л	чоловіки	11,8±0,5 ⁺⁺	9,84±0,3 ⁺
	жінки	10,3±0,2 ⁺⁺	8,69±0,4 ⁺
	в цілому по групі	11,2±0,3 ⁺⁺	9,18±0,2 ⁺
С ₃ , г/л	чоловіки	2,1±0,2 ⁺⁺	1,68±0,1
	жінки	1,1±0,1 ⁺	1,46±0,1
	в цілому по групі	2,1±0,1 ⁺	1,56±0,7

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ; 2. + – $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ і ТБЛ.

Мікробіологічне дослідження харкотиння пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ (рис. 1) показало ріст умовно-патогенної і патогенної мікрофлори у 80% пацієнтів. При цьому асоціа-

ція збудників мала місце у 20%, грибок роду *Candida* – у 30%, патогенна мікрофлора (*Str. Pneumoniae*, *Kl. Pneumoniae* або їх асоціація) виявлялася у 30% пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ.

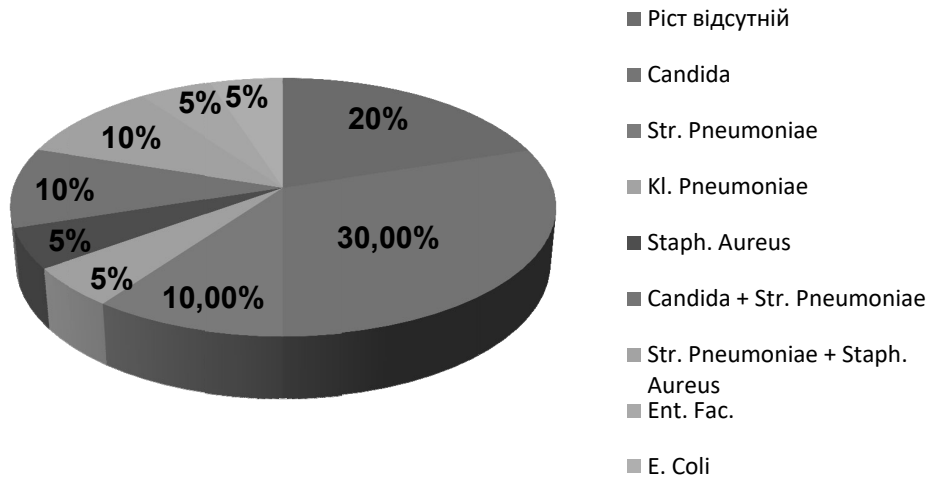


Рис. 1. Результати мікробіологічного дослідження харкотиння пацієнтів із ХОЗЛ і ЗЗТБ.

Під час мікробіологічного дослідження харкотиння пацієнтів із ХОЗЛ (рис. 2) росту умовно-патогенної і патогенної мікрофлори не виявлено у майже половини обстежених

пацієнтів (45%), серед виявлених штамів бактерій домінувала умовно-патогенна мікрофлора, росту *Kl. Pneumoniae* в цій групі не виявлено.

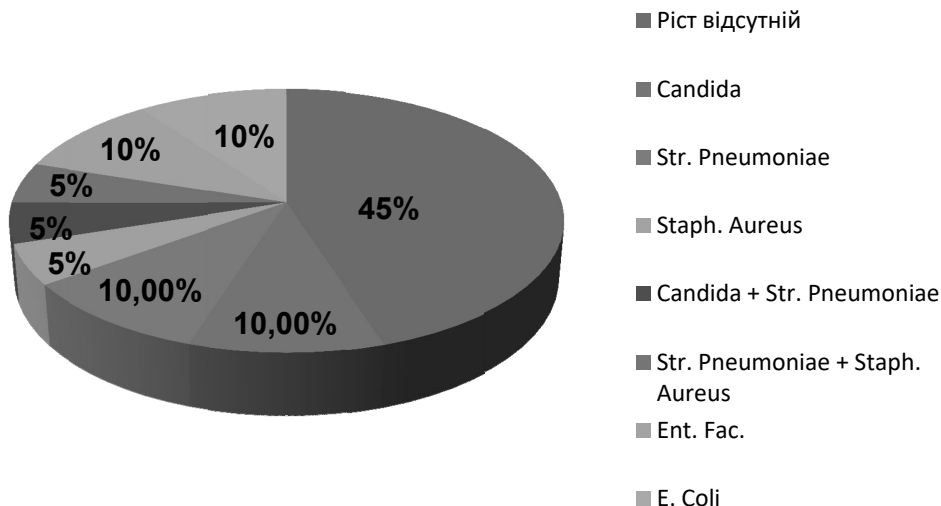


Рис. 2. Результати мікробіологічного дослідження харкотиння пацієнтів із ХОЗЛ.



Результати ЕхоКС показали наявність ознак ЛГ у 38 (17%) хворих із ХОЗЛ без ТБЛ, 99 (48%) – у групі ХОЗЛ і ЗЗТБ та 29 (72%) пацієнтів із ХОЗЛ і ТБЛ із формуванням легеневого серця. При цьому ЛГ частіше виявлялася у жінок порівняно з чоловіками, особливо у групі ХОЗЛ, де частота ЛГ серед жінок була вдвічі вищою (67% проти 33% серед чоловіків). Аналогічна тенденція спостерігалася і в групі ХОЗЛ і ЗЗТБ (ЛГ виявлено серед 55% жінок і 45% чоловіків), але виявлена різниця не була статистично достовірною.

Висновки

1. Виявлено залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень у 48% обстежених пацієнтів із ХОЗЛ. Група ХОЗЛ і ЗЗТБ порівняно з групою ХОЗЛ характеризувалася вищими частотою загострень, госпіталізацій, більш вираженими задишкою (за тестом МДР), інтенсивністю симптомів (за ТОХ),

бронхіальною обструкцією (за показниками $ОФВ_1$ і $ОФВ_1/ФЖЄЛ$) та вищою частотою ЛГ. При цьому серед жінок порівняно з чоловіками у групі ХОЗЛ і ЗЗТБ виявлено більш виражений бронхообструктивний синдром і вищу частоту ЛГ, у той час як у групі ХОЗЛ без ТБЛ показники ФЗД були нижчими серед чоловіків.

2. У групах ХОЗЛ і ЗЗТБ або ТБЛ порівняно з групою ХОЗЛ без ТБЛ, виявлено достовірно вищі рівні ШОЕ, лейкоцитів, відношення Н/Л, СРП і компонента системи комплементу C_3 , що вказувало на вищу інтенсивність запального процесу за умов ЗЗТБ. Частота росту патогенної і/або умовно-патогенної мікрофлори у групі ХОЗЛ і ЗЗТБ порівняно з групою ХОЗЛ була майже вдвічі вищою. Структура виявлених збудників у групах ХОЗЛ і ЗЗТБ та ХОЗЛ і ТБЛ характеризувалася вищою частотою виявлення патогенних збудників, у тому числі їх поєднання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вольницька ХІ. Бронхообструктивний синдром у хворих на туберкульоз легень або пневмонію: особливості цитокінового профілю. Туберкульоз, легеневі вороби, ВІЛ-інфекція. 2019;4:43-49
2. Жованик НВ. Вікові та статеві особливості хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з туберкульозом легень. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. Додаток №2 (33). Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу. 2018 Травень 16-17; Київ, 2018, с. 82-83.
3. Мостовий ЮМ, Константинович-Чічерельо ТВ, Колошко ОМ, Распутіна ЛВ. Хронічне обструктивне захворювання легень та серце: здобутки та питання сьогодення. Український пульмонологічний журнал. 2018;4:56-61.
4. Перцева ТО, Канапкіна ЛІ. Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2018;4:13-16.
5. Abedini A, Kiani A, Emami H, Touhidi MH. Serum Procalcitonin Level as a Predictor of Bacterial Infection in Patients with COPD Exacerbation. Tanaffos. 2019;18(2):112-117.
6. De la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. Int J. Tuberc Lung Dis. 2015;19:808-10. doi:10.5588/ijtld.14.0983.
7. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2022). Retrieved from https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf
8. Hulya, S., Naz, I., Karadeniz, G., Erkan, S (2022). Clinical effects of TB sequelae in patients with COPD. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 26. 4: 363-368(6) <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0419>
9. Zamzam, MohamedA & Agha, MohammedA & Said, NorhanA & Eldahdouh, SamiS. (2022). Relation between pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 71. 15. 10.4103/ejcdt.ejcdt_74_20

REFERENCES

1. Volnytska KhI. Bronkhoobstruktyvnyi syndrom u khvorykh na tuberkuloz lehen abo pnevmoniiu: osoblyvosti tsytokinovoho profiliiu [Bronchial obstruction syndrome in patients with pulmonary tuberculosis or pneumonia: cytokine profile features]. Tuberkuloz, lehenevi voroby, VIL-infektsiia [Tuberculosis, lung diseases, HIV-infection]. 2019;4:43-49



2. Zhovanyk NV. Vikovi ta statevi osoblyvosti khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen u poiednanni z tuberkulozom lehen [Age and gender features of chronic obstructive pulmonary diseases with tuberculosis comorbidity]. Tuberkuloz. Lehenevi khvoroby. VIL-infektsiia [Tuberculosis, lung diseases, HIV-infection]. Appendix №2 (33). Tezy naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu. Aktualni problemy likuvannia i profilaktyky tuberkulozu [Abstracts of scientific-practical conference with international participations. Current problems of tuberculosis treatment and prevention]. 2018 May 16-17; Kyiv, 2018, p. 82-83.
3. Mostovyi YuM, Konstantynovych-Chicherelo TV, Koloshko OM, Rasputina LV. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen ta sertse: zdobutky ta pytannia sohodennia. Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal [Chronic obstructive pulmonary disease and a heart: current achievements and questions]. 2018;4:56-61.
4. Pertseva TO, Kanapkina LI. Suchasni pohliady na diahnostyku ta likuvannia khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen [Modern view on the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal [Ukrainian Pulmonology Journal]. 2018;4:13-16.
5. Abedini A, Kiani A, Emami H, Touhidi MH. Serum Procalcitonin Level as a Predictor of Bacterial Infection in Patients with COPD Exacerbation. Tanaffos. 2019;18(2):112-117.
6. De la Mora IL, Martínez-Oceguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. Int J. Tuberc Lung Dis. 2015;19:808-10. doi:10.5588/ijtld.14.0983.
7. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2022). Retrieved from https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf
8. Hulya, S., Naz, I., Karadeniz, G., Erkan, S (2022). Clinical effects of TB sequelae in patients with COPD. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 26. 4: 363-368(6) <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0419>
9. Zamzam, MohamedA & Agha, MohammedA & Said, NorhanA & Eldahdouh, SamiS. (2022). Relation between pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 71. 15. 10.4103/ejcdt.ejcdt_74_20

Отримано 14.10.2022 р.



УДК 616.153.284:616-008.9]-039.76-053.2-085
DOI 10.24144/1998-6475.2022.57.70-74

ВТОРИННИЙ АЦЕТОНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

Машіка В. Ю.¹, Курах Д. Й.¹, Білак В. М.¹, Ілько А. В.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹медичний факультет, кафедра дитячих хвороб; ²Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Ацетонемічний синдром (АС) виникає у 4–8% дітей, переважно віком від 2-х до 10-и років та проявляється гіперурикемією, періодичними ацетонемічними кризами з розвитком гіперкетонемії, ацетонурії та ацидозу. Розрізняють первинний та вторинний АС.

Мета дослідження. Вивчити провокуючі фактори виникнення вторинного ацетонемічного синдрому (АС) та оцінити ефективність комплексного лікування початкового АС у дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 21 історії хвороби дітей з АС, які знаходились на обстеженні та проходили комплексне лікування на базі МДКЛ м. Ужгород. Дослідження включало виявлення і систематизацію причин розвитку АС та оцінку ефективності проведеної терапії з включенням до комплексного лікування препаратів бетаргіну та БіоГая Протектіс ОРС.

Результати досліджень. За даними анамнезу провокуючими факторами АС у 23,8% були погрішності харчування, зокрема жирна їжа, багато з'їденого шоколаду, чіпсів, випитої солодкої газованої води (кока-кола), какао, у 23,8% – інтеркурентні захворювання (ГРВІ – у 12 дітей, бронхіт – у 4 дітей, пневмонія – у 2 дітей, ларингіт – у 3 дітей.) Сприяючими до кетоацидозу хворобами були: вегетативна дистонія за гіпертонічним типом – 9,5%, захворювання шлунково-кишкового тракту (реактивний панкреатит – 95,2% та функціональний розлад жовчовивідних шляхів (ФРЖВШ) у 33%), алергічні дерматити та бронхіальна астма у 9,5 % хворих, подагричний синдром (первинний АС) у 28,6% дітей, дизметаболична нефропатія у 38,1% хворих, гіпоглікемія – 19% дітей, хвороба Аддісона у 4,8% дітей.

Комплексне лікування із застосуванням бетаргіну внутрішньо дітям старше 3-х років та застосування БіоГая Протектіс ОРС дітям із 1,5 до 3 років було ефективним та супроводжувалось покращенням загального стану, відсутністю повторної блювоти та покращенням лабораторних показників – нормалізацією показників ацетонурії та діастази сечі впродовж перших 3-х діб хвороби.

Висновки. Однією із основних причин виникнення вторинного ацетонемічного синдрому було постійне вживання жирної та кетогенної їжі: м'яса, шоколаду, какао й консервантів. АС був спровокований рядом захворювань: ГРВІ у 57% дітей і супроводжувався супутнім реактивним панкреатитом у 95,2% дітей, на фоні пневмоній у 9,5% дітей, бронхітів у 19,1% хворих, ларингітів у 14,3% хворих, ФРЖВШ у 33% пацієнтів, дисбактеріозом кишечника – 9,5% хворих, дисметаболичною нефропатією – 38,1% хворих, Аддісоною хворобою – 4,8%, бронхіальною астмою з алергічним дерматитом – 9,5% дітей.

Вчасне, з перших днів захворювання на ацетонемічний синдром, включення до комплексного лікування бетаргіну дітям старше 3-х років та БіоГая Протектіс ОРС дітям від 1,5 до 3 років сприяє позитивній динаміці перебігу клінічного процесу, що підтвердилось нормалізацією показників ацетонемії та діастази сечі протягом перших 3-х діб захворювання.

Ключові слова: діти, вторинний ацетонемічний синдром, провокуючі фактори, лікування.

Secondary acetonemic syndrome in children and the effectiveness of drug treatment

Mashika V.Yu., Kurakh D.J., Bilak V.M., Ilko A.V.

Abstract. Introduction. Acetonemic syndrome (AS) occurs in 4-8% of children, most of them being aged 2 to 10 years, and is manifested by hyperuricemia, periodic acetonemic crises with the development of hyperketonemia, acetonuria, and acidosis. There is a distinction between primary and secondary AS.

The goal of the research. To study the provoking factors of secondary acetonemic syndrome (AS) and to evaluate the effectiveness of complex treatment of primary AS in children.

Materials and methods. An analysis of 21 case histories of children with AS, who were examined and underwent comprehensive treatment at the Children's Clinical Hospital in Uzhhorod, was conducted. The study included the identification and systematization of the causes of the development of AS and the evaluation of the effectiveness of the therapy with the inclusion of betargin and BioGaia Protectis ORS in the complex treatment.

Research results. According to the anamnesis, the provoking factors of AS in 23.8% were nutritional errors - fatty food, a lot of chocolate, chips, sweet water (Coca-Cola), cocoa, in 23.8%, intercurrent diseases have been



the cause (ARVI - 12 children, bronchitis - 4 children, pneumonia - 2 children, laryngitis - 3 children). Diseases contributing to ketoacidosis were: hypertension type of vegetative-vascular dystonia - 9.5%, gastrointestinal diseases - acute pancreatitis in almost all children - 95.2% and acute respiratory syndrome in 33%, contact dermatitis and bronchial asthma in 9.5 % of patients, gout syndrome (primary AS) in 28.6% of children, dysmetabolic nephropathy in 38.1% of patients, hypoglycemia in 19% of children, Addison's disease in 4.8% of children.

Complex treatment with the internal use of Betargin for children over 3 years old and the use of Biogaia Protectis ORS for children from 1.5 to 3 years old was effective and was accompanied by an improvement in the general condition, the absence of repeated vomiting and an improvement in laboratory parameters - the normalization of acetonuria and urine diastase during the first three days of illness.

Conclusion. One of the main causes of secondary acetonemic syndrome was the constant consumption of fatty and ketogenic food: meat, chocolate, cocoa and preservatives.

AS is provoked by a series of diseases: ARVI in 57% of children, which was accompanied by acute pancreatitis - in 95.2% of children, pneumonia in 9.5% of children, bronchitis in 19.1% of patients, laryngitis in 14.3% of patients, acute respiratory syndrome - in 33% of patients, gut dysbacteriosis - in 9.5% of patients, dysmetabolic nephropathy - in 38.1% of patients, Addison's disease - in 4.8%, bronchial asthma with contact dermatitis - in 9.5% of children.

Early complex treatment with the use of Betargin (for children older than 3 years) and with the use of Biogaia Protectis ORS (for children from 1.5 to 3 years) from the first days of the disease for acetonemic syndrome contributes to the positive dynamics of the clinical process, which was confirmed by the normalization of acetonemia and urine diastase within the first three days of the disease.

Key words: children, secondary acetonemic syndrome, provoking factors, treatment.

Вступ

Ацетонемічний синдром (АС) виникає у 4–8% дітей, переважно у віці від 2-х до 10-и років, і проявляється гіперурикемією, періодичними ацетонемічними кризами з розвитком гіперкетонемії, ацетонурії та ацидозу. Із нез'ясованих причин до пубертатного періоду прояви АС припиняються та АС не трапляється у дорослих хворих [1, 2, 3, 4, 7].

Розрізняють первинний і вторинний АС. Первинний АС розвивається на фоні нервово-артритичного діатезу, тобто основною причиною цього синдрому є порушення пуринового обміну з надмірною продукцією сечової кислоти та тенденцією до гіперурикемії, надмірного виділення уратів із сечею [5, 6, 7].

Вторинний АС найбільш часто виникає при: інфекційних токсикозах; поєднаній патології травної системи, що супроводжується симптомами інтоксикації, холестазу; токсичним ураженням печінки, можливо, пов'язаним із вживанням неякісної або надмірно жирної для дітей їжі, порушеннями мікрофлори кишечника. Причинами вторинного АС також можуть бути голодування, інсулінова гіпоглікемія, гіперінсулінізм, глікогенові хвороби, тиреотоксикоз, черепно-мозкові травми, пухлини турецького сідла, хвороба Іценко-Кушинга, гемолітична анемія, лейкемія, декомпенсованої цукровий діабет тощо [4].

У роботах А.С. Сенаторової, Е.В. Осипенко, С.С. Казак, Г. В. Бекетової зауважено, що вторинний АС у дітей трапляється у 2 рази часті-

ше, ніж первинний, а Л.В. Квашніна, Н.Б. Еграфова, С.У. Kim, Р. Garner вважають, що первинний АС в 2,4 рази частіше трапляється, ніж вторинний. Розходження думок у наукових колах щодо розповсюдженості різних форм АС може свідчити про велику різноманітність причинних факторів розвитку АС та, можливо, недостатній об'єм наукових досліджень, які присвячені даній проблемі на теперішній час [3, 6].

В основі патогенезу АС лежить полігенно спадковий ензимний дефект, який при первинному синдромі призводить до порушення пуринового, вуглеводного та жирового обмінів, тоді як при вторинному – тільки вуглеводного та жирового. Порушення вуглеводного обміну спричинене недостатністю функції печінкової глюкозо-6-фосфатази, низькою ацилюючою здатністю ацетил-КоА, що призводить до порушення глікогенної функції печінки – утворення метаболічних запасів глікогену та використання їх в якості енергетичного субстрату, перетворюючи в глюкозу, необхідну для функціонування всіх органів дитячого організму і, як наслідок, примушує організм утворювати глюкозу іншим шляхом. Виникає постійна нестача глюкози в крові, тобто хронічна гіпоглікемія [7].

Під дією провокуючих факторів, якими є: інфекційні хвороби, погіршеності харчування (жирна та кетогенна їжа), нервово-психічне перенавантаження, постійні стреси, фізичне перенавантаження, на фоні гіпоглікемії змі-



нюється тип енергозабезпечення з переважно вуглеводного він переходить в основному до жирового з проявами анаеробного енергетичного обміну. Включаються в дію жиромобілізуєчі гормони (соматотропін, ліпотропін), катехоламіни і в печінці починається інтенсивний ліполіз – розпад жирів до жирних кислот (ЖК) та кетогенез із неповним окисленням їх (ЖК) і надмірним утворенням кетонових тіл – ацетону, ацетоуксусної та β -оксимаєляної кислот. В умовах нестачі ферментів окислювачів кетонових тіл, останні накопичуються в рідинах і тканинах дитячого організму і призводять до ендогенного кетотоксикозу [7].

Компенсаторні фізіологічні процеси легкого окислення кетонових тіл у нирках і скелетних м'язях не повністю спрацьовують і фізіологічна ацетонемія та переключення ліпідного обміну на вже порушений вуглеводний обмін не відбувається в повному обсязі при рівні кетонових тіл у крові 1–2 і більше ммоль/л. При цьому відбувається подразнення блювотного центру стовбура головного мозку, що спричинює довготривалу, повторну блювоту. Як правило, залучаються до збудження інші вегетативні центри гіпоталамусу: терморегулюючий з підвищенням температури тіла, судинно-руховий з тахікардією та закрепами [1, 7]. При прогресуванні процесу з блювотою та сечею, окрім кетонових тіл, виводяться і деякі мікроелементи, що призводить до дегідратації тканин. Особливо небезпечним для життя дітей є втрата хлоридів, у випадку коли блювання продовжуються до 10–20 разів на добу або декілька діб, у результаті чого виникає гіпохлоркетонацитонемічна кома, яка проявляється втратою свідомості, соледефіцитним зневодненням, ендогенним кетотоксикозом, запахом ацетону з порожнини рота у повітрі [7].

Сам ацетонемічний криз проявляється багаторазовим або довготривалим блюванням упродовж 1–5 днів, причому спроба нагодувати чи напоїти дитину провокує повторні блювання, навіть один ковток води спричинює нудоту і блювання і самий цей напад. Інтоксикаційний і дегідратаційний синдроми проявляються блідістю шкіри, загальною слабкістю, в'ялістю, гіподинамією, м'язовою гіпотонією, сонливістю, загостренням рис обличчя, хоча на початку кризи може спостерігатися збудження й неспокій дитини, який за короткий час переходить у загальмова-

ність ЦНС. Спостерігається підвищення температури тіла з 37,5°C до 39°C, гемодинамічні порушення з гіповолемією, послабленням та приглушенням серцевих тонів, тахікардією, іноді аритмією та спастичний абдомінальний синдром із переймоподібними або тривалими болями в животі, спричиненими функціональним захворюванням шлунка, частіше з підвищеною кислотністю, ДЖВШ, кишковими кольками [1].

Актуальність проблеми АС визначається повторюваними стереотипно типовими епізодами блювання на фоні повного здоров'я, які значно погіршують якість життя дитини та періодично можуть спричиняти розвиток невідкладного стану.

Мета дослідження

Вивчити провокуючі фактори виникнення вторинного ацетонемічного синдрому (АС) та оцінити ефективність комплексного лікування початкового АС у дітей.

Матеріали та методи

Проведено аналіз 21 історії хвороби дітей з АС, які знаходились на обстеженні та проходили комплексне лікування на базі МДКЛ м. Ужгород.

Тяжкість кетозу при госпіталізації оцінювали напівкількісним методом визначення ацетону в сечі із застосуванням індикаторних тест-смужок (від одного (+) до чотирьох плюсів (++++)).

Основне дослідження включало виявлення та систематизацію причин розвитку АС, оцінку ефективності проведеної терапії з включенням до комплексного лікування препаратів бетаргіну дітям старше 4-х років (n=13) та БіоГая Протектіс ОРС дітям від 1,5 до 3-х років (n=8).

Результати досліджень

Діти поступали впродовж усього року, однак основна частина поступлень припала на весняно-літній період. На момент госпіталізації в МДКЛ у дітей спостерігався період ацетонемічної кризи.

При детальному аналізі причин, що могли стати фоном і тригером розвитку ацетонемічного синдрому в досліджуваного контингенту дітей, було визначено ряд факторів.

Постійне зловживання продуктами харчування із високим вмістом жирів та споживання кетогенної їжі: м'ясні супи, шоколад, какао,



солодкі газовані напої, чіпси, тістечка з кремом спостерігалось у 23,8% дітей.

Ацетонемічний синдром (АС) також був реєстрований у дітей із пневмоніями у 9,5% дітей, бронхітами у 19,1% хворих, ларингітами у 14,3% хворих, ГРВІ у 57% дітей, ФРЖВШ – у 33% дітей, дисбактеріозом кішківника – у 9,5% хворих, дисметаболичною нефропатією – 38,1% хворих, Аддісоною хворобою – 4,8% хворих дітей, бронхіальною астмою з алергічним дерматитом у 9,5% дітей.

Із найбільш частих симптомів, що спостерігались у дітей з АС, можна виділити наступні: головні болі у 14,3% хворих, болі в животі з розлистою локалізацією і не пов'язані з прийомом їжі у 66,7% дітей, підтверджений лабораторно дисбактеріоз кишечника у 9,5% дітей, епізодичні болі в суглобах помірної інтенсивності спостерігались у 28,6% дітей. У 95,2% дітей з АС на фоні ГРВІ реєструвався реактивний панкреатит. ФРЖВШ виявлялась у 33% хворих дітей з АС. Дисметаболична нефропатія підтверджувалась за наявністю кристалів солей в сечі (оксалатів, уратів, фосфатів) у 38,1% дітей. Алергічні реакції, підтвержені за IgE-специфічною діагностикою до різних алергенів методом імуноферментного аналізу, визначались у 9,5% хворих. Гіпоглікемія (з показниками цукрів крові меншими за 3,3 ммоль/л) виявлялась у 19% досліджуваних дітей.

Показники печінкової та ниркової біохімії, рівень K⁺, Na⁺, Cl⁻ крові були в межах норми.

У процесі обстеження дітей, хворих на АС, нами були виявлені три захисно-приспосувальні механізми виведення та звільнення дитячого організму від ацетону: шляхом ацетонемічного періодичного блювання, видалення ацетону з повітрям при диханні й періодичним виділенням ацетону із сечею, що проявлялося виразною ацидуриєю.

Тяжкість перебігу АС оцінювалась за загальним станом дитини, на який впливала вираженість згаданих вище захисно-приспосувальних механізмів. Лікування дітей з АС проводилось відповідно до важкості стану.

У дітей, вікової групи старше 4-х років (n=13) у 81% спостерігались симптоми періодичної блювоти та порушення загального стану середньої важкості. У 19% дітей хвороба перебігала без блювання та із задовільним загальним станом. Запах ацетону у повітрі, що

видихається, відмічався у 86% хворих, у 14% дітей запаху ацетону не було взагалі. Серед дітей цієї групи у 38,1% спостерігалась виражена ацетонурія (ацетон сечі ++++), у 42,9% пацієнтів ацетонурія сечі досягала +++, а незначна ацетонурія за ацетоном сечі (+) або (++) виявлялась у 19% дітей.

Діти з виразним кетозом значно частіше потребували інфузійну регідраційну терапію, парентеральні противблювотні засоби.

У ВРІТ, у важкому стані, знаходилося 5 дітей вікової групи від 1,5 до 3-х років, із проявами передгіпохлоркетоацетонемічної коми. У цих дітей спостерігалася виразна слабкість, млявість, сонливість, блідість шкіри, гіподинамія та м'язова гіпотонія. Відмічалась тривала, від 1 до 3 діб, багаторазова блювота (10–20 разів на добу), що ускладнювало проведення оральної регідрації та вигодовування дитини. У 2-х дітей простежувалося патологічне дихання типу Кусмауля із збільшенням частоти та глибини дихання та з наявним запахом ацетону в повітрі, у 2-х дітей було нормальне дихання із запахом ацетону в повітрі, що видихається. У аналізі сечі у всіх 5-ти дітей виявлялася виражена ацетонурія (ацетон сечі ++++). Лікування даних пацієнтів розпочинали із інфузійної терапії з наступною пероральною регідрацією зазначених вище препаратів.

При більш легкому перебігу ацетонемічного синдрому проведена монотерапія бетаргіном дітям старше 4-х років та Біогаєю Протектіс ОРС дітям молодшим за 3 роки була ефективною, що проявлялось у відсутності повторного блювання, покращенням самопочуття та зникненням ацетону в сечі.

Швидка позитивна динаміка у лікуванні АС та охоче сприйняття бетаргіну протягом 3–5 діб із нейтралізацією ацетону дає можливість рекомендувати його для широкого застосування в комплексній терапії ацетонемічного синдрому.

Підключення до комплексного лікування АС препаратів Біогає Протектіс ОРС дітям віком від 1,5 до 3-х років та бетаргіну дітям старше 4-х років для швидкого відновлення дефіциту рідини, гальмуванню кетогенезу, сприяло й пришвидшенню регресії та купіруванню основних клінічних симптомів. Середня тривалість перебування досліджуваних дітей у стаціонарі виявилася на один-два дні меншою, що підтверджує позитивний ефект комплексної регідрації АС у дітей.



Висновки

Однією із основних причин виникнення вторинного ацетонемічного синдрому було постійне вживання жирної та кетогенної їжі: м'яса, шоколаду, какао та консервантів.

АС був спровокований рядом захворювань: ГРВІ у 57% дітей, який супроводжувався супутнім реактивним панкреатитом – 95,2% дітей, пневмоніями у 9,5% дітей, бронхітами у 19,1% хворих, ларингітами у 14,3% хворих, ДЖВШ – 33% пацієнтів, дисбактеріозом кишечника – 9,5% хворих, дисметаболічною не-

фропатією – 38,1% хворих, Аддісоною хворобою – 4,8%, бронхіальною астмою з алергічним дерматитом – 9,5% дітей.

Завчасне підключення до комплексного лікування дітям старших за 4 роки бетаргіну, а дітям від 1,5 до 3 років Біогаї Протектіс ОРС із перших днів захворювання на ацетонемічний синдром сприяє позитивній динаміці клінічного процесу, що підтвердилося нормалізацією ацетонемії протягом перших 3-х діб хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Георгиянц МА, Корсунов ВА, Шилова ЕВ. Недіабетичні кетоацидозу у дитячому віці. Клініка, діагностика та інфузійна терапія. Методичні рекомендації. Харків; 2009. 27с.
2. Козак СС, Бекетова ГВ. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей. Ліки України. 2005;1:83-86.
3. Квашина ЛВ, Евграфова НБ. Нейро-артритическая аномалия конституции, нарушение пуринового обмена и ацетонемический синдром у детей. Доктор. 2003;3:79-82.
4. Корнева ВВ, Козачук ВГ, Курило ЛВ, Уніч НК, Боярська КА, Капичина МА. Ацетонемічний синдром у дітей. Можливості оптимізації терапії. Современная гастроентерология. 2011;2(58):1-8.
5. Курило ЛВ. Ацетонемический синдром: болезнь или образ жизни. Здоровье Украины. 2008;10:34-35.
6. Сенаторова АС, Осипенко ЕВ. Ацетонемический синдром у детей Здоровье ребенка. 2007;5(8):42-46.
7. Тяжка ОВ, Лутай ТІ, Нечиталюк ІМ. Ацетонемічний синдром у дітей. Особливості метаболізму. Реабілітація. Проблеми клінічної педіатрії. 2009;1-2 (5-6):69-76.
8. Синдром циклічної блювоти. Протоколи діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей. Наказ МОЗ України № 438 від 26.05.2010.
9. Dover R. Cyclical vomiting syndrome. Practice Nutre. 2000;.20(10):592-569.

REFERENCES

1. Gheorghijanc MA, Korsunov VA, Shylova EV. Nediabetychni ketoacydozy u dytjachomu vici. Klinika, diaghnostyka ta infuzijna terapija. Metodychni rekomendaciji. Kharkiv; 2009.27s.
2. Kozak.SS, Beketova GV/ Diaghnostyka ta dijetoterapija acetonemichnogho syndromu u ditej. Liky Ukrajiny.-2005;1:83-86.
3. Kvashyna LV, Evghrafova NB. Nejro-artrytycheskaja anomalija konstytucyy, narushenye purynovogho obmena u acetonemycheskyj syndrom u detej. Doktor. 2003; 3:79-82.
4. Kornjeva VV, Kozachuk VGh, Kurylo LV, Unich NK, Bojarsjka KA, Kapichyna MA. Acetonemichnyj syndrom u ditej. Mozhlyvosti optymizaciji terapiji. Sovremennaja ghashroenterologhyja. 2011;2(58):1-8.
5. Kurylo LV. Acetonemycheskyj syndrom: bolezny yly obraz zhyzny? Zdorovje Ukrayiny. 2008;10:34-35.
6. Senatorova AS, Osypenko EV. Acetonemycheskyj syndrom u detej. Zdorovje rebenka. 2007;5(8):42-46.
7. Tjzhka OV Lutaj TI, Nechytaljuk IM. Acetonemichnyj syndrom u ditej. Osoblyvosti metabolizmu. Reabilitacija. Problemy klinichnoji pediatriji. 2009;1-2(5-6):69-76.
8. Syndrom cyklichnoji bljuvoty. Protokoly diaghnostyky ta likuvannja zakhvorjvanj orghaniv travlennja u ditej. Nakaz MOZ Ukrayiny №438 vid 26.05.2010.
9. Dover R. Cyclical vomiting syndrome. Practice Nutre. 2000;.20(10):592-569.

Отримано 14.10.2022 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 (абревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.

2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали і методи, результати досліджень, висновки, список літератури, REFERENCES.

Резюме і ключові слова (українською та англійською мовами) Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

Список літератури, наведений мовою оригіналу відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності у ньому англійських джерел.

REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури.

Для опису в переліку літератури статей із україномовних і російськомовних журналів потрібно у REFERENCES 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).

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 С.М. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг / С.М. Ілляшенко, Ю.С. Шипуліна // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2012. – №1. – С. 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Komunikatsiina efektyvnist web- tekhnolohii 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, 1, 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliterations> 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), drawings - 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 drawings (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, drawings 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 views - 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages). A separate file is required to provide information about the authors in two languages (in Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail. The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript. After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board. If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version! After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail. The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

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

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, references.

Summary and keywords (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References must be given in the original language in accordance with the requirements of the Vancouver style, regardless of the availability of English-language sources.

References must be submitted in a completely separate block, repeating the list of literature.

In order to describe articles from Ukrainian and Russian-language journals, References should follow the following structure of bibliographic references:

- the name of the 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 [];
- source name (transliteration) and translation of the source name into English [];
- source data with English notation or only digital (the latter - depending on the used standard of the description).

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (magazines, 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:

Ilyashenko SM Communication efficiency of web-technologies in the marketing of scientific and educational services / SM Ilyashenko, Yu.S. Shipulina // Marketing and management of innovations. - 2012. - No. 1. - P. 69-78.

Ilyashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Communicating Effectiveness of Web-based Technology and the Marketplace of Naukovo-osvitnikh posluh [Communication Efficiency of WEB-technologies in the marketing of research and educational services]. *Marketing i menedzhment innovatsii - Marketing and Management of Innovations*, 1, 69-78 [in Ukrainian].

On the site <http://ukrlit.org/transliteratsiia> you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.