

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*

№ 1–2 (47–48) 2020

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), Болдижар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),  
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),  
Чопей І.В. (Ужгород), 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 27.08.2020 р., протокол №5.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук  
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.  
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.  
Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»  
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

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

*Періодичність виходу – щоквартально*

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

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

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 31.08.2020 р.  
Зам. № 2857. Умов. друк. арк. 10,7. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

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

ISSN 1998-6475  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48

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 27.08.2020, protocol №5.

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

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

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

*Frequency – quarterly*

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

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

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 31.08.2020.  
Order №2857. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lyra Ltd. ".  
Uzhhorod, street. Mitrak, 25  
[www.lira-print.com](http://www.lira-print.com)



## ЗМІСТ

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Особливості впливу харчування та інших факторів побуту на виникнення й розповсюдження періодонтиту серед населення віком 25–30 років смт Великий Бичків**

*Фера М.О., Фера О.В., Криванич В.М., Костенко С.Б., Білищук Л.М., Старенький А.Р., Дядюк В.В., Криванич А.В. .... 6*

**Ранні неонатальні наслідки у передчасно народжених немовлят менше 32 тижнів гестації**

*Павлишин Г.А., Кліщ О.В., Саранук І.М., Козак К.В. .... 13*

**Клінічний перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку**

*Горленко О.М., Коссей Г.Б. .... 26*

**Оцінка ефективності вітаміно-мінералокорекції та порівняльна характеристика виявлених порушень у дітей із різних біогеохімічних регіонів із первинною артеріальною гіпертензією**

*Дебрецені О.В., Дебрецені К.О., Радовецька Г.В., Мигович І.І. .... 31*

**Морфологічні зміни підшлункової залози у щурів-самців репродуктивного віку після моделювання ожиріння**

*Кочмарь М.Ю., Литвак Ю.В., Гецько О.І., Палапа В.Й. .... 39*

**Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки**

*Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С. .... 47*

**Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет і хронічний панкреатит**

*Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й. .... 53*

**Аналіз факторів атрофії альвеолярного відростку, супутніх захворювань та скарг у пацієнтів похилого віку, котрі користуються повними знімними ортопедичними конструкціями (огляд літератури)**

*Локота Ю.Є., Локота Є.Ю., Кухарчук Л.В. .... 60*

**Аналіз зв'язку між рівнем с-кінцевого hсар-18 антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та показниками тяжкості перебігу муковісцидозу у дітей**

*Дудник В.М., Демянишина В.В. .... 66*

**Особливості розробки комплексної програми реабілітаційного оздоровчого табору для дітей з онкологічними захворюваннями в умовах пандемії спричиненої вірусом COVID-19**

*Горленко О.М., Балецька Л.М., Пушкаренко О.А. .... 73*

**Визначення імунологічного статусу дітей з ендотеліальною дисфункцією при первинній артеріальній гіпертензії**

*Горленко О.М., Сочка Н.В. .... 79*

**Порушення біогенезу пероксисом: розлад спектру Зельвегера (клінічний випадок)**

*Горленко О. М., Ленченко А. В., Пушкаренко О. А. .... 83*

**Вплив партнерських пологів на перебіг розродження та післяпологового періоду**

*Корчинська О.О., Костур К.П., Чабан Ю.А., Чабан А.Т., Андрашчикова Ш., Жултакова С., Шлоссерова А. .... 91*

**Вітаємо ювіляра! .... 98**



## CONTENT

### ORIGINAL STUDIES

**Features of nutrition and others factors of life on the emergence and spreading of periodontitis among 25-30 year old population of urban-type settlement of Velykyi Bychkiv**

*Fera M.O., Fera O.V., Kryvanych V.M., Kostenko S.B., Bilyshchuk L.M., Starenkyi A.R., Diadiuk V.V., Kryvanych A.V. .... 6*

**Early neonatal outcomes in preterm infants less than 32 weeks of gestation**

*Pavlyshyn H., Klishch O., Sarapuk I., Kozak K. .... 13*

**Clinical course of functional gastrointestinal disorders in young aged children**

*Horlenko O., Kossey G. .... 26*

**Efficiency evaluation of vitamin-mineral correction and comparative characteristics of detected disorders in children from different biogeochemical regions with primary arterial hypertension.**

*Debretseni O.V., Debretseni K.O., Radovetska G.V., Myhovych I.I. .... 31*

**Morphological changes of the pancreas in male rats of reproductive age after modeling obesity**

*Kochmar M.Yu., Lytvak Yu.V., Hetsko O.I., Palapa V.Y. .... 39*

**Correction of lipid metabolism disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease**

*Sirchak Ye.S., Hryha V.I., Sirchak S.S. .... 47*

**Peculiarities of exocrine pancreatic insufficiency of pancreatic in patients with diabetes mellitus and chronic pancreatitis**

*Sirchak Ye.S., Barani V.Ye., Fabri Z.Yo. .... 53*

**Analysis of alveolar age atrophy factors, complete diseases and complaints in elderly patients using full removable dental orthopedic structures (literature review)**

*Lokota Yu.E., Lokota E. Yu., Kukharchuk L.V. .... 60*

**Analysis of the relationship between the level of c-term hcap-18 antimicrobial peptide catelicidine II-37 and severity of cystic fibrosis in children**

*Dudnyk V.M., Demianyshyna V.V. .... 66*

**Features of the development of a comprehensive program of rehabilitation camp for children with cancer in a pandemic caused by the Covid-19 virus**

*Horlenko O.M., Baletska L.M., Pushkarenko O.A. .... 73*

**Determination of the immunological status of children with endothelial dysfunction in primary hypertension**

*Horlenko O.M., Sochka N.V. .... 79*

**The violation of biogenesis by peroxy: zellweger spectrum disorder (clinical case)**

*Horlenko O.M., Lenchenko A.V., Pushkarenko O.A. .... 83*

**The influence of partner's childbirth on childbirth and postpartum period**

*Korchynska O.O., Kostur K.P., Chaban Yu.A., Chaban A.T., Andrascikova S., Zultakova S., Schlosserova A. .... 91*

**Congratulations with a jubilee! .... 98**



УДК 616.314.1-002-053.8(477.87):61  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.6-12

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ХАРЧУВАННЯ ТА ІНШИХ ФАКТОРІВ ПОБУТУ НА ВИНИКНЕННЯ Й РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПЕРІОДОНТИТУ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ВІКОМ 25-30 РОКІВ СМТ ВЕЛИКИЙ БИЧКІВ

*Фера М.О.<sup>1</sup>, Фера О.В.<sup>1</sup>, Криванич В.М.<sup>3</sup>, Костенко С.Б.<sup>2</sup>, Білищук Л.М.<sup>4</sup>, Старенький А.Р.<sup>1</sup>, Дядюк В.В., Криванич А.В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет,  
<sup>1</sup>кафедра фундаментальних медичних дисциплін; <sup>2</sup>кафедра ортопедичної стоматології;  
<sup>3</sup>кафедра післядипломної освіти з курсом терапевтичної та ортопедичної стоматології;  
<sup>4</sup>кафедра дитячої стоматології, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ Патогенез періодонтиту має кілька важливих складових. До найважливіших належать: генетичні та екологічні фактори, компоненти способу життя та харчування, якість медичного обслуговування.

*Мета дослідження:* вивчити і проаналізувати вплив та взаємозв'язок між характером харчування, а також факторами побуту на виникнення та розповсюдження періодонтиту як захворювання.

*Матеріали та методи.* Первинний стоматологічний огляд, соціально-гігієнічне анкетування, статистично-математичний аналіз із використанням комп'ютерних програм («Microsoft Excel» (MSOffice 2013, XP) та «STATISTICA 6,0» (Stat-SoftInc., США)).

*Результати досліджень.* Вивчивши фактори ризику та закономірності їх впливу на періодонтит, були отримані дані щодо виникнення та розповсюдження періодонтиту в осіб віком 25–30 років серед населення смт Великий Бичків.

*Висновки.* Аналіз результатів анкетування та математично-статистична обробка даних дали змогу виявити фактори, які найбільше впливають на виникнення та розповсюдження періодонтиту: вживання гарячої їжі (для чоловіків:  $t=1,98$ ;  $r=0,65$ ; для жінок:  $t=2,01$ ;  $r=0,47$ ), недотримання правил гігієни ротової порожнини (для чоловіків:  $t=1,84$ ;  $r=0,48$ ; для жінок:  $t=0,81$ ;  $r=0,35$ ), шкідливі звички (для чоловіків:  $t=1,03$ ;  $r=0,39$ ; для жінок:  $t=0,67$ ;  $r=0,59$ ).

**Ключові слова:** захворюваність на періодонтит, населення віком від 25 до 30 років, тип харчування, фактори побуту, шкідливі звички (куріння, надмірне вживання алкоголю).

### **Features of nutrition and others factors of life on the emergence and spreading of periodontitis among 25-30 year old population of urban-type settlement of Velykyi Bychkiv**

*Fera M.O., Fera O.V., Kryvanych V.M., Kostenko S.B., Bilyshchuk L.M., Starenkyi A.R., Diadiuk V. V., Kryvanych A.V.*

**Abstract. Introduction.** The pathogenesis of periodontitis has several important components. The most important include: genetic factors and ecology, components of lifestyle and diet, quality of health care.

*The purpose of the work* was to establish correlation between periodontal disease and the nature of the nutrition, life factors.

*Methods:* dental examination, social-hygienic questionnaire, statistical and mathematical analysis using computer programs («Microsoft Excel» (MSOffice 2013, XP) and «STATISTICA 6,0» (Stat-SoftInc., США)).

*Results.* After studying the risk factors and the patterns of their influence on the periodontal, data about the distribution of periodontitis in people aged 25-30 years among the urban population of Velykyi Bychkiv.

*Conclusions.* The analysis of the results of the questionnaire and the mathematical-statistical processing of the data allowed to identify the factors that have the greatest influence on the occurrence and dissemination of periodontitis: hot food (for men:  $t=1,98$ ;  $r=0,65$ ; for women:  $t=2,01$ ;  $r=0,47$ ), non-compliance with the rules of



oral hygiene (for men:  $t=1,84$ ;  $r=0,48$ ; for women:  $t=0,81$ ;  $r=0,35$ ), harmful habits (for men:  $t=1,03$ ;  $r=0,39$ ; for women:  $t=0,67$ ;  $r=0,59$ ).

**Key words:** incidence of periodontitis, population aged 25 to 30 years, type of food, factors of everyday life, harmful habits (smoking, excessive use of alcohol).

### Вступ

Підвищення ефективності ендодонтичного лікування, зокрема періодонтиту, є актуальною для населення України: 30–40 % пацієнтів, які звернулися за стоматологічною допомогою, потребують ендодонтичного лікування [1]. На сьогоднішній день стоматологі України мають можливість використовувати сучасні ендодонтичні інструменти та методи лікування, проте, враховуючи високу їх вартість та практично відсутність фінансування, у широкій стоматологічній практиці їх використовують рідко. Це призводить до низької ефективності лікування хронічних періодонтитів і високого ступеня ускладнень після їх лікування. Ефективність консервативного лікування періодонтитів, за даними різних авторів, є дуже низькою і в середньому не перевищує 20 % [1]. Цей показник коливається залежно від клінічної форми захворювання, засобів і методів лікування, резистентності організму пацієнта. Вирішення цієї проблеми полягає в удосконаленні методів лікування і впровадженні в стоматологічну практику [1–3].

Періодонтит – це захворювання, що виникає в тканинах періодонта під впливом різних чинників і проявляється локальним запаленням, яке може призвести до пошкодження зв'язувального апарату зуба і навіть до втрати зуба. Клінічна картина періодонтиту досить різна, тому необхідне вивчення головних причин розвитку цього захворювання [6].

Чинники, що здатні спричинити захворювання періодонта, досить різноманітні. Їх природа має істотне значення для виникнення та розвитку патологічного процесу. Тому лікареві необхідно визначити чинники захворювання і проводити його лікування з урахуванням причин виникнення.

Сучасні дослідження розвитку захворювань періодонта передбачають врахування впливу як спадкових передмов, так і екзогенних чинників (неправильне харчування, недостатня гігієна ротової порожнини, куріння, дефіцит вітамінів, вплив довкілля). Усунення впливу цих факторів ризику призведе до зменшення захворюваності на періодонтит. У результаті чого звертання до стоматолога

із клінічними проявами періодонтиту скоротяться до мінімальної кількості.

### Мета дослідження

Визначити вплив харчування та факторів побуту (гігієна ротової порожнини, навколишнє середовище) на виникнення та розповсюдження періодонтиту серед осіб віком 25–30 років у смт Великий Бичків.

### Матеріали та методи

У ході клінічного дослідження було проведено анкетування у 170 осіб віком 25–30 років серед населення смт Великий Бичків.

Проанкетовані особи давали відповідь на запитання щодо факторів, які можуть впливати на виникнення періодонтиту. За результатами дослідження було проведено математично-статистичну обробку та упорядкування отриманих даних. Основними характеристиками аналізу були: кількість спостережень, середнє арифметичне, стандартне відхилення. Для оцінки достовірності досліджень використали коефіцієнт імовірності, достовірність розбіжності, коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, критерій Стьюдента, коефіцієнт варіації та репрезентативності. Статистичну обробку матеріалу проведено за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Excel» (MSOffice 2013, XP) та «STATISTICA 6,0» (Stat-SoftInc., США).

У дослідженні використано такі методи: соціально-гігієнічний метод (для виявлення характеру та ступеня впливу умов проживання на основі показників стоматологічного здоров'я населення смт Великий Бичків); епідеміологічний (для вивчення причин, умов (фактори ризику) і механізм формування захворюваності серед населення з метою обґрунтування заходів профілактики та оцінювання їх ефективності); математично-статистичний (для визначення описової статистики, графічне зображення та кількісний опис даних).

### Результати досліджень

У ході дослідження проаналізовано взаємозв'язок між характером харчування, факто-



рами побуту, довкілля та періодонтиту в осіб віком від 25 до 30 років. Опитування проводилося із врахуванням складу та характеру харчування, кількості спожитої води, наявності стресових ситуацій, наявності шкідливих звичок (алкоголь, куріння), дотримання правил гігієни ротової порожнини, наявності механічних травм щелепно-лицевої ділянки. Опитувальна анкета складалась із 36 питань.

Також проведено анкетування із розподілом населення за статтю та віком. Серед них у групі 25–30 років: жінок – 72; чоловіків – 98.

Для визначення оцінки рівня впливу харчування та факторів побуту на виникнення періодонтиту був взятий коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – непараметрична міра зв'язку між двома змінними. Коефіцієнт кореляції набуває значень від -1 до +1. Чим ближче до +1, тим більша узгодженість між факторами. Якщо коефіцієнт дорівнює 0, то зв'язок між величинами відсутній.

За обрахованими даними, що представлені в таблиці 1, можна стверджувати, що на ви-

никнення періодонтиту у досліджуваній групі найбільший вплив мають такі фактори:

- для чоловіків 25-30 років – кількість вживаної води протягом дня ( $r=0,51$ ); частота стресових ситуацій ( $r=0,51$ ); якість харчування ( $r=0,53$ ); вживання гарячої їжі ( $r=0,65$ ); збалансоване харчування ( $r=0,68$ ); механічна травма щелепно-лицевої ділянки ( $r=0,89$ );
- для жінок цієї ж вікової категорії – частота стресових ситуацій ( $r=0,52$ ); збалансоване харчування ( $r=0,58$ ); шкідливі звички (куріння, надмірне вживання алкоголю) ( $r=0,59$ ); кількість вживаної води протягом дня ( $r=0,61$ ); якість харчування ( $r=0,72$ ); механічна травма щелепно-лицевої ділянки ( $r=0,76$ ).

Провівши математично-статистичний аналіз даних анкетування були виділені чинники, які найбільш впливають на виникнення та розповсюдження періодонтиту. Для визначення цих факторів використовувався t-критерій Стьюдента, який відображає рівність середніх значень у двох вибірках.

Таблиця 1

**Результати обрахунків коефіцієнта Спірмена з урахуванням віку та статі серед населення віком 25–30 років смт Великий Бичків**

Фактори впливу, за якими робилася вибірка	25-30	
	Ч	Ж
Вживання гарячої їжі	0,65	0,47
Вид продуктів харчування у раціоні	0,46	0,41
Дотримання правил гігієни ротової порожнини	0,48	0,35
Дотримання правил особистої гігієни	0,46	0,45
Збалансоване харчування	0,68	0,58
Кількість вживаної води протягом дня	0,51	0,61
Кількість вітамінів та мікроелементів у добовому раціоні	0,4	0,47
Механічна травма ЩЛД	0,89	0,76
Тривалість сну	0,36	0,29
Частота стресових ситуацій	0,51	0,52
Частота чищення зубів	-0,75	-0,75
Шкідливі звички	0,39	0,59
Якість харчування	0,53	0,72



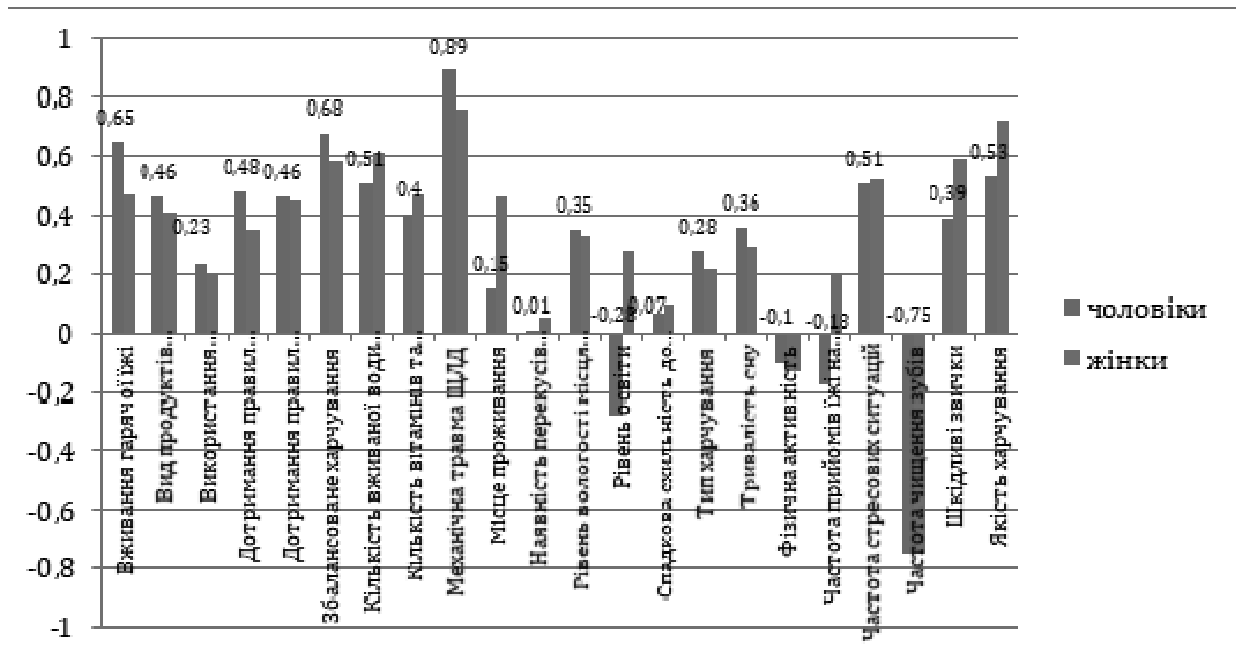


Рис. 1. Вплив факторів ризику на виникнення періодонтиту для чоловіків і жінок віком 25-30 років (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена).

При кількості вимірювань (анкет) – 170 і довірчому інтервалі  $p=0,05$ , критерій Стьюдента  $t_{crit}=1,97657505$ . Якщо  $t \geq t_{crit}$ , то величини не випадкові і між ними є залежність; якщо менші, тоді величини менш значимі (випадкові і закономірності між ними немає). Рівень достовірності  $p=0,05$  є достатнім для медико-біологічних досліджень. Із цим показником можна стверджувати (із ймовірністю 95%), що результати мають не випадковий характер. Як ми бачимо із таблиці 2, найбільший взаємозв'язок між характером харчування, факторами побуту, довікл-

ля та показниками захворюваності на періодонтит серед населення смт Великий Бичків розрахований нами критерій Стьюдента вказує на такі фактори:

- для чоловіків 25–30 років – якість харчування ( $t=1,998708$ ); вживання гарячої їжі ( $t=1,981548$ ); збалансоване харчування ( $t=1,977358$ );
- для жінок цього ж віку – якість харчування ( $t=2,1793641$ ); збалансоване харчування ( $t=2,067686$ ); вживання гарячої їжі ( $t=2,01458$ ).

Таблиця 2

**Результати обрахунків критерію Стьюдента з урахуванням віку та статі серед населення віком 25–30 років смт Великий Бичків**

Фактори впливу, за якими робилася вибірка	25-30	
	Ч	Ж
Вживання гарячої їжі	1,981548	2,01458
Вид продуктів харчування у раціоні	1,036897	1,741441
Дотримання правил гігієни ротової порожнини	1,846285	0,815011
Дотримання правил особистої гігієни	1,18552	1,893515
Збалансоване харчування	1,977358	2,067686
Кількість вживаної води протягом дня	1,315241	0,463983
Кількість вітамінів і мікроелементів у добовому раціоні	1,848829	1,660729



Продовження табл. 2

Місце проживання	1,656297	0,301684
Наявність перекусів протягом дня	0,879497	1,385581
Рівень вологості місця проживання	0,854547	0,218383
Тип харчування	0,332871	1,920518
Частота прийомів їжі на день	1,737009	1,651104
Частота стресових ситуацій	1,06362	1,223286
Якість харчування	1,998708	2,1793641

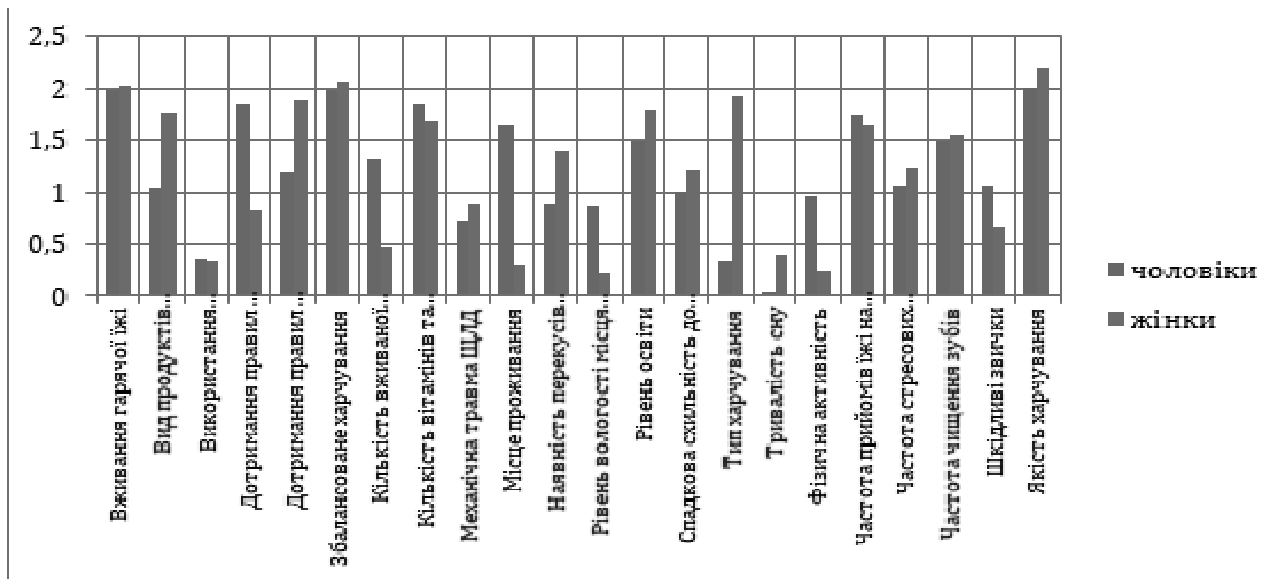


Рис. 2. Вплив факторів ризику на виникнення періодонтиту для чоловіків і жінок віком 25-30 років (критерій Стьюдента).

Для виявлення достовірності результатів ми визначили вплив факторів ризику на розвиток періодонтиту за коефіцієнтом лінійної кореляції Пірсона. За даними, що представлені у таблиці 3, було встановлено, що на виникнення періодонтиту мають вплив такі фактори:

– для чоловіків – якість харчування ( $p=0,74$ ); вживання гарячої їжі ( $p=0,8$ ); шкідливі звички (куріння, надмірне вживання алкоголю) ( $p=0,84$ ); дотримання правил гігієни ротової порожнини ( $p=0,96$ );

– для жінок – вид продуктів харчування у раціоні ( $p=0,83$ ); шкідливі звички (куріння, надмірне вживання алкоголю) ( $p=0,87$ ); кількість вживаної води протягом дня ( $p=0,88$ );

якість харчування ( $p=0,93$ ); тип харчування ( $p=0,94$ ).

Четвертим показником, за допомогою якого оцінено достовірність проведених нами досліджень, був коефіцієнт репрезентативності, який вказує на похибку помилок вибіркової сукупності від загальної. Цей показник із впевненістю дозволяє стверджувати, що отримані результати з високим ступенем вірогідності відтворюють характеристики генеральної сукупності. Ще одним досліджуваним показником є коефіцієнт імовірності, який показує, що дані чинники ризику найчастіше впливають на розвиток захворюваності на періодонтит.



Таблиця 3

**Результати обрахунків коефіцієнта Пірсона з урахуванням віку та статі  
серед населення віком 25-30 років смт Великий Бичків**

Фактори впливу, за якими робилася вибірка	25-30	
	Ч	Ж
Вживання гарячої їжі	0,8	0,66
Вид продуктів харчування у раціоні	0,6	0,83
Дотримання правил гігієни ротової порожнини	0,96	0,51
Збалансоване харчування	0,68	0,63
Наявність перекусів протягом дня	0,6	0,13
Спадкова схильність до захворювань	0,62	0,11
Тип харчування	0,63	0,94
Фізична активність	0,67	0,32
Частота прийомів їжі на день	0,68	0,61
Частота стресових ситуацій	-0,9	0,68
Шкідливі звички	0,84	0,87
Якість харчування	0,74	0,93

Розрахований коефіцієнт варіації вказує, що вибрані нами фактори довели та соціальні умови – постійні, тому обумовлюють розвиток та поширення захворюваності на

періодонтит. Досліджуваний коефіцієнт достовірності розбіжностей досліджує, що фактори, які мають безпосередній вплив, являються найбільш важливими.

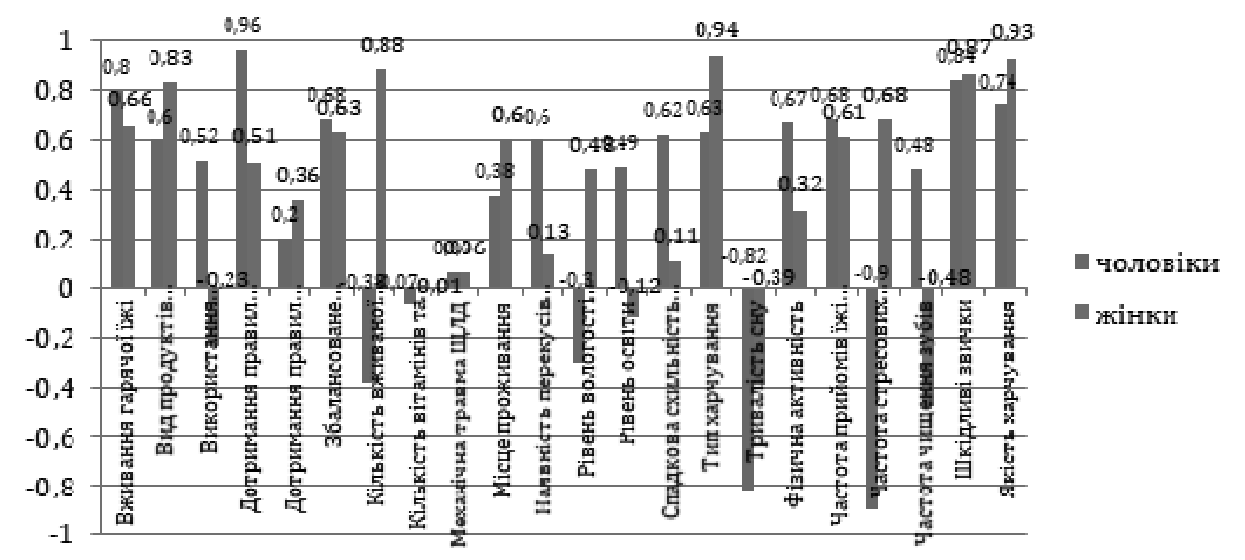


Рис. 3. Вплив факторів ризику на виникнення періодонтиту для чоловіків і жінок віком 25-30 років (коефіцієнт Пірсона).

**Висновки.** 1. Після проведення математично-статистичного аналізу було досліджено вплив кожного фактора на виникнення та формування показників захворюваності

на періодонтит серед осіб віком 25-30 років у смт Великий Бичків.

2. Встановлено чіткий вплив режиму харчування (для чоловіків:  $t=1,97$ ;  $r=0,68$ ; для жінок:  $t=1,97$ ;  $r=0,68$ ).



нок:  $t=2,06$ ;  $r=0,58$ ), вживання гарячої їжі (для чоловіків:  $t=1,98$ ;  $r=0,65$ ; для жінок:  $t=2,01$ ;  $r=0,47$ ), шкідливі звички (для чоловіків:  $t=1,03$ ;  $r=0,39$ ; для жінок:  $t=0,67$ ;  $r=0,59$ ) та недотримання правил гігієни ротової порожнини (для чоловіків:  $t=1,84$ ;  $r=0,48$ ; для жінок:  $t=0,81$ ;  $r=0,35$ ) на виникнення періодонтиту в населення віком 25-30 років.

3. У ході досліджень було визначено, що серед анкетованих переважає незбалансова-

не харчування, а якість продуктів не відповідає потребам організму (у спожитій їжі дефіцит мікроелементів та вітамінів). У добовому харчовому раціоні переважає вживання гарячої їжі.

4. Отримані нами результати дають можливість запропонувати в комплексі профілактичних заходів та лікування внести як додаток до індивідуальної картки стоматологічного хворого розроблену нами анкету.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В. Проблемы эндодонтии: анализ факторов, определяющих качество эндодонтического лечения / Е.В. Боровский, Н.С. Жохова // Конф. «Дентал Экспо» : тез. докл. науч.-практ. конф. М., 1998. С. 6-9.
2. Особливості формування показників захворюваності органів ротової порожнини жителів міста Ужгород у динаміці за 2006 – 2010 роки / О.В. Фера, М.О. Фера, С.І. Свалявчик [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». Випуск 1 (43). 2012. 167 с.
3. Фера А.В. Образ жизни и здоровье населения / А.В. Фера. Ужгород, 2002. 276 с.
4. Фера О.В. Особливості впливу факторів довкілля на захворюваність на пародонтит у осіб віком 30-45 років серед населення Ужгорода та Ужгородського району / О.В. Фера, Є.Я. Костенко, М.О. Фера [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2017. Вип. 1. (55). С. 147-155.
5. Фера О.В. Гігієнічні аспекти формування стоматологічної патології у мешканців Закарпатської області за 2006-2010 роки / О.В. Фера, М.О. Фера // Довкілля та здоров'я. 2012. С. 77-80.
6. Данилевський М. Ф. Терапевтична стоматологія. У 4 томах / М.Ф. Данилевський. К.: Здоров'я, 2004. Т. 2. 317 с.

## REFERENCES

1. Borovsky E.V. (1998) Problemy endodontyy: analiz faktorov, opredelivayushchikh kachestvo endodonticheskogo lecheniya [Problems of endodontics: analysis of factors determining the quality of endodontic treatment] [in Russian]
2. Fera O.V., Fera M.O. (2012) Osoblyvosti formuvannia pokaznykiv zakhvoriuvanosti orhaniv rotovoi porozhnyny zhyteliv mista Uzhhorod u dynamitsi za 2006-2010 roky [Peculiarities of formation of indicators of morbidity of oral organs of Uzhhorod residents in the dynamics for 2006 – 2010] // Scientific Bulletin of Uzhgorod University, Series «Medicine». Voip. 1 (43). 2012. pp 167. [in Ukrainian]
3. Fera A.B. (2002) Obraz zhyzny y zdorove naseleniya [Lifestyle and health of the population] Uzhhorod, 285 [in Russian]
4. Fera O.V. (2017) Osoblyvosti vplyvu faktoriv dovkillia na zakhvoriuvanist na parodontyt u osib vikom 30-45 rokiv sered naselennia Uzhhoroda ta Uzhhorodskoho raionu [Peculiarities of the influence of environmental factors on periodontal disease in people aged 30-45 in Uzhhorod and Uzhhorodsky district] // Scientific Bulletin of Uzhgorod University, Series «Medicine». 2017. Voip. 1. (55). pp. 147-155. [in Ukrainian]
5. Fera O.V., Fera M.O. (2012) Hihienichni aspekty formuvannia stomatolohichnoi patolohii u meshkantsiv Zakarpatskoi oblasti za 2006-2010 roky. [Hygienic aspects of the formation of dental pathology in the inhabitants of the Transcarpatian region for 2006-2010] // Environment and health – 2012 – pp. 77-80. [in Ukrainian]
6. Danilevsky M.F. (2004) Terepevtychna stomatolohiia. – U 4 tomakh [Therapeutic dentistry – in 4 volumes] [in Ukrainian]

Отримано 01.05.2020 р.



УДК 616-053.32-036.4

DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.13-25

## РАННІ НЕОНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ МЕНШЕ 32 ТИЖНІВ ГЕСТАЦІЇ

*Павлишин Г.А., Кліщ О.В., Сарпук І.М., Козак К.В.*

*Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
м. Тернопіль*

**Резюме.** *Вступ.* Покращення якості надання перинатальної допомоги, імплементація сучасних технологій у відділеннях інтенсивної терапії покращали виживання передчасно народжених немовлят із терміном гестації менше 32 тижнів.

*Мета дослідження* – визначення рівня смертності та захворюваності серед передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів, залежно від терміну гестації та маси тіла при народженні.

*Матеріали та методи.* Ретроспективна оцінка ранніх неонатальних наслідків у 126 передчасно народжених немовлят із гестаційним віком 22-32 тижні, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії обласного регіонального центру впродовж 2016 – 2018 років. За терміном гестації та масою тіла при народженні немовлята розподілялися на дві групи: народжені з гестаційним віком до 28 тижнів і в терміні 28-32 тижні, та масою тіла менше 1000 г та понад 1000 г. Проведено аналіз антенатальних та інтранатальних факторів ризику, антропометричних показників після народження дитини, клінічних характеристик в неонатальному періоді, зокрема, наявність дихальних розладів (респіраторний дистрес синдром, пізніше формування бронхо-легеневої дисплазії), неврологічних порушень (внутрішньошлункові крововиливи III-IV ступенів), інфекційної патології (сепсис, некротизуючий ентероколіт). Оцінено зв'язок захворюваності та смертності з гестаційним віком та масою тіла при народженні.

*Результати досліджень.* Оцінка факторів ризику антенатального та інтранатального періоду в екстремально та дуже недоношених немовлят не виявила суттєвої різниці серед груп порівняння щодо терміну гестації та маси при народженні. Частими несприятливими факторами антенатального періоду в обох групах передчасно народжених немовлят були загроза переривання вагітності, порушення матково-плацентарного кровообігу, прееклампсія. Серед інтранатальних факторів переважали передчасний розрив навколоплідних оболонок тривалістю понад 18 год, відшарування плаценти, хоріоамніоніт, дистрес плода.

Аналіз антенатальної стероїдної терапії у групах спостереження підтвердив низький рівень антенатальної профілактики, особливо серед надзвичайно недоношених. У структурі захворюваності передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів та масою при народженні до 1500 г домінували РДС, анемія, некротизуючий ентероколіт, ранній та пізній сепсис, ВАП, БЛД, легенева кровотеча, субарахноїдальний крововилив. У групі екстремально недоношених (22-28 тижнів гестації) немовлят в структурі захворюваності переважали РДС, легенева кровотеча, ВШК III-IV ст., субарахноїдальний крововилив, ранній сепсис, SGA.

*Висновки.* У передчасно народжених немовлят менше 32 тижнів гестації виявлено зв'язок захворюваності з терміном гестації та масою тіла при народженні, зокрема РДС, ранній сепсис, ВШК III-IV ст., легенева кровотеча асоціюються з екстремально малою масою тіла та терміном гестації менше 28 тижнів.

**Ключові слова:** передчасно народжені діти, неонатальні наслідки, термін гестації.

### **Early neonatal outcomes in preterm infants less than 32 weeks of gestation**

*Pavlyshyn H., Klishch O., Sarapuk I., Kozak K.*

**Abstract. Introduction.** Improving the quality of perinatal care, the introduction of modern technologies in the intensive care unit have improved the survival of premature infants with gestational age less than 32 weeks.

*Aim.* The aim of the study was to determine the mortality and morbidity rates among premature infants less than 32 weeks of gestational age, depending on gestational age and birth weight.

*Materials and methods.* Retrospective assessment of early neonatal outcomes in 126 premature infants with gestational age of 22-32 weeks who were treated in the intensive care unit of the regional perinatal center during 2016-2018. According to the gestational age and birth weight, infants were divided into two groups – newborns who were born at gestational age up to 28 weeks and 28-32 weeks, and with birth weight less than 1000 g



and more than 1000 g. An analysis of antenatal and intranatal risk factors, anthropometric indicators after childbirth, clinical characteristics in the neonatal period, in particular, the presence of respiratory disorders (respiratory distress syndrome, later bronchopulmonary dysplasia development), neurological disorders (intraventricular hemorrhage III-IV degree), infectious pathology (sepsis, necrotizing enterocolitis). The relationship between morbidity and mortality and gestational age and birth weight was assessed.

*Research results.* Assessment of antenatal and intranatal risk factors in extremely and very preterm infants does not reveal a significant difference between the comparison groups. Threat of abortion, disorders of uteroplacental circulation, preeclampsia are the frequent adverse factors of the antenatal period in both groups of premature infants. Premature rupture of membranes more than 18 hours, placental abruption, chorioamnionitis, fetal distress prevailed among intranatal factors. Analysis of the antenatal steroid therapy in the study groups confirmed a low level of antenatal prophylaxis, especially among extremely preterm infants. The structure of morbidity of premature infants with gestational age less than 32 weeks and birth weight up to 1500 g was dominated by RDS, anemia, necrotizing enterocolitis, early and late-onset sepsis, PDA, BPD, pulmonary hemorrhage, subarachnoid hemorrhage. In the extremely preterm infants group (22-28 weeks of gestation) RDS, pulmonary hemorrhage, IVH III-IV grades, subarachnoid hemorrhage, early-onset sepsis, SGA prevailed.

*Conclusion.* The relationship between morbidity and gestational age and birth weight is determined in premature infants less than 32 weeks of gestation, particular, RDS, early-onset sepsis, IVH III-IV grades, pulmonary hemorrhage are associated with extremely low birth weight and gestational age less than 28 weeks.

**Key words:** premature infants, antenatal and intranatal risk factors, gestational age.

### Вступ

Передчасно народжені діти з терміном гестації менше 32 тижнів та масою тіла менше 1500 г є особливою групою пацієнтів відділення інтенсивної терапії для новонароджених із низкою проблем респіраторних, неврологічних, гемодинамічних порушень, розладами харчування, адаптації. Незрілість систем та органів у цієї категорії пацієнтів призводить до розвитку респіраторного дистрес синдрому, внутрішньошлуночкових крововиливів, відкритої артеріальної протоки, некротичного ентероколіту, ретинопатії, перивентрикулярної лейкомаляції, бронхолегеневої дисплазії, які значно погіршують прогноз, та несприятливо впливають на ранні та віддалені наслідки. Застосування сучасних технологій у відділенні інтенсивної терапії, покращення якості надання перинатальної допомоги, антенатальна стероїдна терапія покращали виживання передчасно народжених немовлят із терміном гестації менше 32 тижнів, однак збільшився рівень захворюваності [1, 2].

### Мета дослідження

Метою дослідження було визначення рівня смертності та захворюваності серед передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів, залежно від терміну гестації та маси тіла при народженні.

### Матеріали та методи

Ретроспективне дослідження проводилося впродовж 2016 – 2018 років на базі регіонального перинатального центру, лікувального закладу III рівня надання медичної до-

помоги. Під спостереження знаходились 126 передчасно народжених немовлят із гестаційним віком від 22 до 32 тижнів. Критеріями виключення були діти з терміном гестації понад 32 тижні, новонароджені з аномаліями розвитку, хромосомною патологією.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 43 від 23.10.2017) порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено.

За терміном гестації та масою тіла при народженні немовлята розподілялися на дві групи: народжені з гестаційним віком до 28 тижнів та в терміні 28-32 тижні, та масою тіла менше 1000 г та понад 1000 г. Проведено аналіз антенатальних та інтранатальних факторів ризику, антропометричних показників після народження дитини, клінічних характеристик у неонатальному періоді, зокрема наявність дихальних розладів (респіраторний дистрес синдром), неврологічних порушень (внутрішньошлуночкові крововиливи III-IV ст.), інфекційної патології (сепсис, некротизуючий ентероколіт). Оцінено зв'язок захворюваності та смертності з гестаційним віком, масою тіла при народженні.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою «Microsoft Excel 2010» та «STATISTICA 7.0». Кількісні показники з неправильним розподілом величин представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (IQR; 25–75 %), при правильному розподілі – у вигляді середнього значення (Mean) та стандартного відхилення (SD). Для порівняння числових характеристик із непра-



вильним розподілом величин використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп) та критерій Стьюдента для порівняльного аналізу двох незалежних груп з правильним розподілом величин. Для частотних характеристик представлених у вигляді відсоткових значень розраховували 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням двостороннього точного критерію Фішера та критерію  $\chi^2$  Пірсона. За статистично значущий рівень достовірності приймали значення  $p < 0,05$ . Для оцінки впливу фактора на результат вираховували відношення шансів, його 95 % довірчий інтервал та рівень достовірності  $p$ . Для встановлення прогностичної цінності факторів, а також задля оцінки ймовірності виникнення летального наслідку в неона-

тальному періоді проведено логістичну регресію. Для встановлення виживання хворих застосовано метод Каплана-Мейера з побудовою кривих виживання та проведенням на наступному етапі лог-ранг тесту, тесту Бреслоу та Тарона-Вера для встановлення відмінностей між групами.

### Результати досліджень

Упродовж 2016 – 2018 років у Рівненському перинатальному центрі народилося 126 немовлят із гестаційним віком від 22 до 32 тижнів: 48 (38,10 %) немовлят – із гестаційним віком 22-28 тижнів, 78 (61,90 %) – терміном гестації понад 28 тижнів. Щодо маси при народженні, то 43 (34,13 %) немовлят народилися з масою менше 1000 г, 83 (65,87 %) – з масою понад 1000 г (табл. 1).

Таблиця 1

### Характеристика обстежених дітей (n=126)

Характеристики		n	% (95 % ДІ)
Гестаційний вік	22–28 тижнів	48	38,10 (28,09; 50,51)
	29–32 тижні	78	61,90 (48,93; 77,26)
Маса	<1000 г	43	34,13 (24,70; 45,97)
	>1000 г	83	65,87 (52,47; 81,66)

Серед передчасно народжених немовлят було 57 (45,23 %) хлопчиків і 69 (54,76 %) дівчаток. Причому в терміні гестації 22–28 тижнів було 26 (54,17 %) хлопчиків, 22 (45,83 %) дівчинки, в терміні 29–32 тижні гестації – 31 хлопчик (39,74%), 47 (60,26%) дівчаток ( $p=0,141$ ). Щодо вагової категорії, хлопчики переважали серед немовлят масою менше 1000 г (58,14 %), дівчатка – серед недоноше-

них, масою понад 1000 г (61,45 %) ( $p=0,040$ ).

Оцінюючи фактори ризику антенатального та інтранатального періоду в екстремально та дуже недоношених немовлят, не виявлено суттєвої різниці серед груп порівняння щодо терміну гестації та маси при народженні, за винятком преєклампсії, що суттєво переважає в антенатальному анамнезі немовлят 29–32 тижнів гестації (табл. 2, 3).

Таблиця 2

### Антенатальний анамнез дітей різного гестаційного віку

Нозології	Гестаційний вік				p
	22–28 тижнів (n=48)		29–32 тижні (n=78)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Вагітність одноплідна	40	83,33 (59,53; 100,00)	64	82,05 (63,19; 100,00)	0,999
Вагітність багатоплідна	8	16,67 (7,20; 32,84)	14	17,95 (9,81; 30,11)	
Загроза переривання вагітності	29	60,42 (40,46; 86,77)	48	61,54 (45,37; 81,59)	0,999
Преєклампсія	3	6,25 (1,29; 18,27)	25	32,05 (20,74; 47,31)	0,001*



Продовження табл. 2

Гестаційний діабет	1	2,08 (0,05; 11,61)	3	3,85 (0,79; 11,24)	0,999
Порушення матково-плацентарного кровообігу	17	35,42 (20,63; 56,71)	31	39,74 (27,00; 56,41)	0,707
ІСШ (пієлонефрит+цистит)	2	4,17 (0,51; 15,05)	2	2,56 (0,31; 9,26)	0,635

Примітки: 1. *p* – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.

Таблиця 3

## Аntenатальний анамнез дітей із різною масою при народженні

Нозології	Маса при народженні				p
	<1000 г (n=43)		>1000 г (n=83)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Вагітність одноплідна	37	86,05 (60,58; 100,00)	67	80,72 (62,56; 100,00)	0,622
Вагітність багатоплідна	6	13,95 (5,12; 30,37)	16	19,28 (11,02; 31,30)	
Загроза переривання вагітності	28	65,12 (43,27; 94,11)	49	59,04 (43,68; 78,05)	0,566
Прееклампсія	7	16,28 (6,55; 33,54)	21	25,30 (15,66; 38,68)	0,270
Гестаційний діабет	1	2,33 (0,06; 12,96)	3	3,61 (0,75; 10,56)	0,999
Порушення матково-плацентарного кровообігу	18	41,86 (24,81; 66,16)	30	36,14 (24,39; 51,60)	0,565
ІСШ (пієлонефрит+цистит)	2	4,65 (0,56; 16,80)	2	2,41 (0,29; 8,70)	0,605

Примітки: 1. *p* – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.

Частими несприятливими факторами, які спостерігалися в антенатальному періоді в обох групах передчасно народжених немовлят були загроза переривання вагітності, порушення матково-плацентарного кровообігу, прееклампсія. Серед інтранатальних факторів переважали передчасний розрив навколоплідних оболонок тривалістю понад 18 год, відшарування плаценти, хоріоамніоніт, дистрес плода (табл. 4, 5). Щодо способу народження, переважна більшість – 90 (71,43%) передчасно народжених немовлят

народились оперативним шляхом, при чому з достовірною різницею стосовно вагінальних пологів у групі 29–32 тижнів гестації, та без суттєвої відмінності між способом народження серед екстремально недоношених (табл. 4). Від першої вагітності народилося 37,50% екстремально недоношених, 32,05% дуже недоношених немовлят, від другої – 27,08% та 32,05%, відповідно, від третьої – 14,58% та 17,95% немовлят, відповідно, від четвертої і більше – 18,75% та 14,10%, відповідно.





Таблиця 4

**Інтранатальний анамнез дітей різного гестаційного віку**

Інтранатальні фактори	Гестаційний вік				p
	22–28 тижнів (n=48)		29–32 тижні (n=78)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Пологи вагінальні	20	41,67 (25,45; 64,35)	16	20,51 (11,72; 33,31)	0,015*
Пологи оперативні	28	58,33 (38,76; 84,31)	62	79,49 (60,94; 100,00)	
Передчасний розрив навколоплідних оболонок тривалістю більше 18 год	17	35,42 (20,63; 56,71)	17	21,79 (12,70; 34,90)	0,103
Меконіальні навколоплідні води	7	14,58 (5,86; 30,05)	5	6,41 (2,08; 14,96)	0,209
Багатоводдя	0	0	1	1,28 (0,03; 7,14)	0,999
Маловоддя	3	6,25 (1,29; 18,27)	7	8,97 (3,61; 18,49)	0,741
Хоріоамніоніт	2	4,17 (0,51; 15,05)	2	2,56 (0,31; 9,26)	0,635
Відшарування плаценти	9	18,75 (8,57; 35,59)	8	10,26 (4,43; 20,21)	0,190
Дистрес плода	7	14,58 (5,86; 30,05)	19	24,36 (14,67; 38,04)	0,258

Примітки: 1. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.

Таблиця 5

**Інтранатальний анамнез дітей із різною масою при народженні**

Інтранатальні фактори	Маса при народженні				p
	<1000 г (n=43)		>1000 г (n=83)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Пологи вагінальні	15	34,88 (19,52; 57,54)	21	25,30 (15,66; 38,68)	0,301
Пологи оперативні	28	65,12 (43,27; 94,11)	62	74,70 (57,27; 95,76)	
Передчасний розрив навколоплідних оболонок тривалістю більше 18 год	9	20,93 (9,57; 39,73)	25	30,12 (19,49; 44,46)	0,298
Меконіальні навколоплідні води	6	13,95 (5,12; 30,37)	6	7,23 (2,65; 15,73)	0,336
Багатоводдя	0	0	1	1,20 (0,03; 6,71)	0,999
Маловоддя	6	13,95 (5,12; 30,37)	4	4,82 (1,31; 12,34)	0,089
Хоріоамніоніт	2	4,65 (0,56; 16,80)	2	2,41 (0,29; 8,70)	0,605
Відшарування плаценти	6	13,95 (5,12; 30,37)	11	13,25 (6,62; 23,71)	0,999
Дистрес плода	11	25,58 (12,77; 45,77)	15	18,07 (10,11; 29,81)	0,358

Примітка: p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера.



За даними літератури, антенатальна стероїдна терапія покращує ранні та віддалені результати виходжування передчасно народжених немовлят [3, 4]. Аналіз антенатальної профілактики у групах спостереження підтвердив, що близько 40% жінок, які народили в терміні гестації 22–28 тижнів, отримали повну антенатальну стероїдну терапію, ще тре-

тина – отримали неповний курс (табл. 6). Водночас, при терміні гестації 29–32 тижні, антенатальна стероїдна профілактика проведена близько у 70 % випадків, що свідчить про низький рівень антенатальної профілактики, особливо серед надзвичайно недоношених, та суттєво відрізняється від показників в європейських країнах [5, 6].

Таблиця 6

#### Застосування антенатальних стероїдів у дітей різного гестаційного віку

Застосування антенатальних стероїдів	Гестаційний вік				Достовірність $\chi^2$ Пірсона, p
	22–28 тижнів (n=48)		29–32 тижні (n=78)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
Ні	15	31,25 (17,49; 51,54)	12	15,38 (7,95; 26,87)	$\chi^2=10,73$ ; p=0,005*
Так	19	39,58 (23,83; 61,81)	54	69,23 (52,01; 90,33)	
Частково	14	29,17 (15,95; 48,94)	12	15,38 (7,95; 26,87)	

Примітка: \* – статистично достовірні результати.

Щодо антропометричних показників, маса при народженні передчасно народжених немовлят 22–28 тижнів гестації становила 914,69±226,44 г, довжина 34,25±4,16 см, окружність голови 24,56±1,84 см, у немовлят 28–32 тижнів гестації – маса тіла 1450,13±369,37 г,

довжина 40,77±4,15 см, окружність голови 28,40±2,03 см, p < 0,05. Варто зазначити, що маса тіла при народженні в обох групах спостереження – екстремально та дуже недоношених немовлят знаходилася в межах фізіологічних коливань – 66-ий центиль та 50-ий центиль (табл. 7).

Таблиця 7

#### Антропометричні показники дітей при народженні залежно від їх гестаційного віку та маси при народженні

Показники 22–28 тижнів (n=48)		Гестаційний вік		Маса при народженні	
		29–32 тижні (n=78)	<1000 г (n=43)	>1000 г (n=83)	
Маса	г	914,69 ±226,44*	1450,13 ±369,37	815,35 ±156,84*	1469,34 ±317,89
	перцентилі	66 (44; 81)*	50 (14; 84)	43 (13; 68)*	69 (32; 89)
Ріст	см	34,25±4,16*	40,77±4,15	33,84±3,91*	40,59±4,23
	перцентилі	55 (26; 88)	60 (21; 93)	38 (15; 74)*	67 (28; 95)
Окружність голови	см	24,56±1,84*	28,40±2,03	24,47±1,89*	28,22±2,11
	перцентилі	84 (58; 93)*	64 (32; 91)	74 (37; 91)	74 (48; 92)

Примітка: \* – статистично достовірні результати (p < 0,05 для критерію Стьюдента та критерію Манна-Уїтні).

Оцінка за шкалою Апгар серед немовлят 22–28 тижнів була 4,0 [3,0; 5,0] балів на 1 хвилині і 6,0 [5,0; 6,0] балів на 5 хвилині, а при гестаційному віці 29–32 тижнів ці показники – 6,0 [6,0; 7,0] і 7,0 [7,0; 7,0] балів, відповідно, p < 0,05. Реанімаційні заходи у пологовій залі проводилися в обох групах передчасно народжених, причому 79,17 % екстремально не-

доношених немовлят потребували інтубації трахеї з ШВЛ, 33,33% пацієнтів – непрямий масаж серця з катетеризацією пупкових судин і введенням адреналіну. У групі немовлят 29–32 тижні гестації інтубація проводилась у 21,79 % випадків (p < 0,001), непрямий масаж серця з введенням адреналіну – у 17,95% випадків (p = 0,056).



Замісна сурфактантна терапія була проведена 41 (85,42%) дитині з групи екстремально недоношених і 26 (33,33 %) немовлятам 29–32 тижнів гестації, ( $p < 0,001$ ), і, відповідно, у 79,04% дітей із масою тіла менше 1000 г при народженні та близько 40% немовлят із масою тіла понад 1000 г ( $p < 0,001$ ).

У структурі захворюваності передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів, масою при народженні до

1500 г домінували РДС, анемія, ВНЕК, ранній та пізній сепсис, ВАП, БЛД, легенева кровотеча, субарахноїдальний крововилив. Порівняльна оцінка захворюваності залежно від терміну гестації показала, що в екстремально недоношених немовлят із терміном гестації (22–28 тижнів) у структурі захворюваності переважали РДС ( $p < 0,001$ ), легенева кровотеча ( $p < 0,05$ ), ВШК III–IV ст., субарахноїдальний крововилив ( $p < 0,001$ ), ранній сепсис ( $p < 0,05$ ) (табл. 8).

Таблиця 8

**Характеристика захворюваності дітей залежно від гестаційного віку**

Нозології	Гестаційний вік				p
	22–28 тижнів (n=48)		29–32 тижні (n=78)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
РДС	38	79,17 (56,02; 100,00)	25	32,05 (20,74; 47,31)	<0,001*
Ранній сепсис	19	39,58 (23,83; 61,81)	14	17,95 (9,81; 30,11)	0,012*
Пізній сепсис	5	10,42 (3,38; 24,31)	4	5,13 (1,40; 13,13)	0,300
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	43	89,58 (64,83; 100,00)	75	96,15 (75,63; 100,00)	0,258
ВШК I–II ст.	17	35,42 (20,63; 56,71)	43	55,13 (39,90; 74,26)	0,043*
ВШК III–IV ст. + субарахноїдальний крововилив	18	37,50 (22,22; 59,27)	3	3,85 (0,79; 11,24)	<0,001*
Перивентрикулярна лейкомаляція	6	12,50 (4,59; 27,21)	4	5,13 (1,40; 13,13)	0,179
Некротизуючий ентероколіт	18	37,50 (22,22; 59,27)	27	34,62 (22,81; 50,36)	0,849
Легенева кровотеча	14	29,17 (15,95; 48,94)	9	11,54 (5,28; 21,90)	0,018*
ВАП	4	8,33 (2,27; 21,34)	8	10,26 (4,43; 20,21)	0,999
БЛД	7	14,58 (5,86; 30,05)	4	5,13 (1,40; 13,13)	0,102
SGA (мала маса щодо терміну гестації)	4	8,33 (2,27; 21,34)	18	23,08 (13,68; 36,47)	0,052
Анемія	19	39,58 (23,83; 61,81)	37	47,44 (33,40; 65,38)	0,461

Примітки: 1. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.

Аналіз захворюваності серед передчасно народжених дітей залежно від маси тіла при народженні показав, що у немовлят із надзвичайно малою масою тіла достовірно перева-

жають такі захворювання, як РДС, легенева кровотеча, ВШК III–IV ст., субарахноїдальний крововилив, ранній сепсис, мала маса щодо терміну гестації – SGA (табл. 9).



Таблиця 9

## Характеристика захворюваності дітей залежно від маси при народженні

Нозології	Маса при народженні				p
	<1000 г (n=43)		>1000 г (n=83)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
РДС	33	76,74 (52,83; 100,00)	30	36,14 (24,39; 51,60)	<0,001*
Ранній сепсис	20	46,51 (28,41; 71,83)	13	15,66 (8,34; 26,78)	<0,001*
Пізній сепсис	5	11,63 (3,78; 27,14)	4	4,82 (1,31; 12,34)	0,272
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	38	88,37 (62,54; 100,00)	80	96,39 (76,43; 100,00)	0,121
ВШК I-II ст.	18	41,86 (24,81; 66,16)	42	50,60 (36,47; 68,40)	0,452
ВШК III-IV ст. + субарахноїдальний крововилив	12	27,91 (14,42; 48,75)	9	10,84 (4,96; 20,58)	0,022*
Перивентрикулярна лейкомаляція	4	9,30 (2,54; 23,82)	6	7,23 (2,65; 15,73)	0,734
Некротизуючий ентероколіт	19	44,19 (26,60; 69,00)	26	31,33 (20,46; 45,90)	0,173
Легенева кровотеча	15	34,88 (19,52; 57,54)	8	9,64 (4,16; 18,99)	0,001*
ВАП	3	6,98 (1,44; 20,39)	9	10,84 (4,96; 20,58)	0,750
БЛД	5	11,63 (3,78; 27,14)	6	7,23 (2,65; 15,73)	0,508
SGA (мала маса щодо терміну гестації)	12	27,91 (14,42; 48,75)	10	12,05 (5,78; 22,16)	0,046*
Анемія	19	44,19 (26,60; 69,00)	37	44,58 (31,39; 61,45)	0,999

Примітки: 1. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.

Оцінюючи зв'язок захворюваності передчасно народжених немовлят із терміном гестації та масою тіла при народженні, виявлено, що РДС, ранній сепсис, ВШК III-IV ст., легенева

кровотеча асоціюються з екстремально малою масою тіла та терміном гестації менше 28 тижнів (табл. 10).

Таблиця 10

## Оцінка впливу гестаційного віку та маси тіла при народженні на захворюваність передчасно народжених дітей

Нозології	Гестаційний вік (22-28 тижнів)			Маса тіла при народженні (<1000 г)		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
РДС	8,06	3,44-18,89	<0,001*	5,83	2,52-13,47	<0,001*
Ранній сепсис	3,00	1,31-6,84	0,010*	7,46	2,98-18,68	<0,001*
Пізній сепсис	0,46	0,12-1,85	0,274	2,60	0,66-10,23	0,172



Продовження табл. 10

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	0,34	0,08-1,53	0,160	0,29	0,06-1,26	0,097
ВШК I-II ст.	0,45	0,21-0,94	0,035*	0,70	0,33-1,48	0,352
ВШК III-IV ст. + субарахної-дальний крововилив	22,50	6,02-84,06	<0,001*	4,70	1,74-12,66	0,002*
Перивентрикулярна лейкомаляція	2,64	0,71-9,90	0,149	1,77	0,47-6,73	0,402
Некротизуючий ентероколіт	1,13	0,54-2,39	0,743	1,74	0,82-3,71	0,155
Легенева кровотеча	3,11	1,22-7,91	0,017*	5,02	1,92-13,14	0,001*
ВАП	0,80	0,22-2,80	0,722	0,62	0,16-2,41	0,486
БЛД	3,16	0,87-11,43	0,080	1,69	0,48-5,89	0,411
Анемія	0,75	0,36-1,56	0,446	0,98	0,47-2,07	0,967

Примітка: \* – статистично достовірні результати ( $p < 0,05$ ).

Загальний рівень виживання серед спостережуваних передчасно народжених немовлят складав 71,43%, причому в групі екстремально недоношених показники виживання – в межах 41,67 % (20 немовлят), серед дуже недоношених немовлят – 89,74% (70 немовлят) ( $p < 0,001$ ). Схожі показники

виживання залежно від маси тіла при народженні, зокрема, у немовлят з масою тіла до 1000 г виживання – 44,19%, у дітей понад 1000 г – 85,54%, ( $p < 0,001$ ), що підтверджує важливість терміну гестації та маси тіла для виживання екстремально та дуже недоношених немовлят (табл. 11).

Таблиця 11

**Показники виживання передчасно народжених немовлят у групах спостереження**

Групи 22-28 тижнів (n=48)		Гестаційний вік		Маса	
		29-32 тижні (n=78)	<1000 г (n=43)	>1000 г (n=83)	
Живі	n	20	70	19	71
	% (95%ДІ)	41,67 (25,45; 64,35)	89,74 (69,96; 100,00)	44,19 (26,60; 69,00)	85,54 (66,81; 100,00)
Померлі	n	28	8	24	12
	% (95 %ДІ)	58,33 (38,76; 84,31)	10,26 (4,43; 20,21)	55,81 (35,76; 83,05)	14,46 (7,47; 25,25)
p		<0,001*		<0,001*	

Примітки: 1. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.

Детальний аналіз смертності передчасно народжених залежно від гестаційного віку виявив, що у групі немовлят до 28 тижнів гестації переважала частка померлих, а починаючи з 29 тижня – збільшувався відсоток виживання передчасно народжених немовлят. Водночас, спостерігалася чітка залежність смертності передчасно народжених немовлят залежно від терміну гестації та маси тіла при народженні, що узгоджується з даними літератури щодо гестаційного віку та маси при народженні як

важливих прогностичних факторів виживання дуже недоношених новонароджених [7, 8, 9]. Встановлено, що рівень виживання передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів асоціюється з масою тіла при народженні та терміном гестації (рис. 1, 2). При цьому, показники виживання у немовлят із масою тіла менше 1000 г та екстремально недоношених (22-28 тижнів гестації) були суттєво нижчими, ніж у групі з масою тіла понад 1000 г та дуже недоношеними.



Водночас гендерний розподіл серед передчасно народжених також має значення щодо рівня виживання, зокрема, чоловіча

стать достовірно переважає у групі померлих передчасно народжених немовлят ( $p=0,003$ ), (табл. 12).

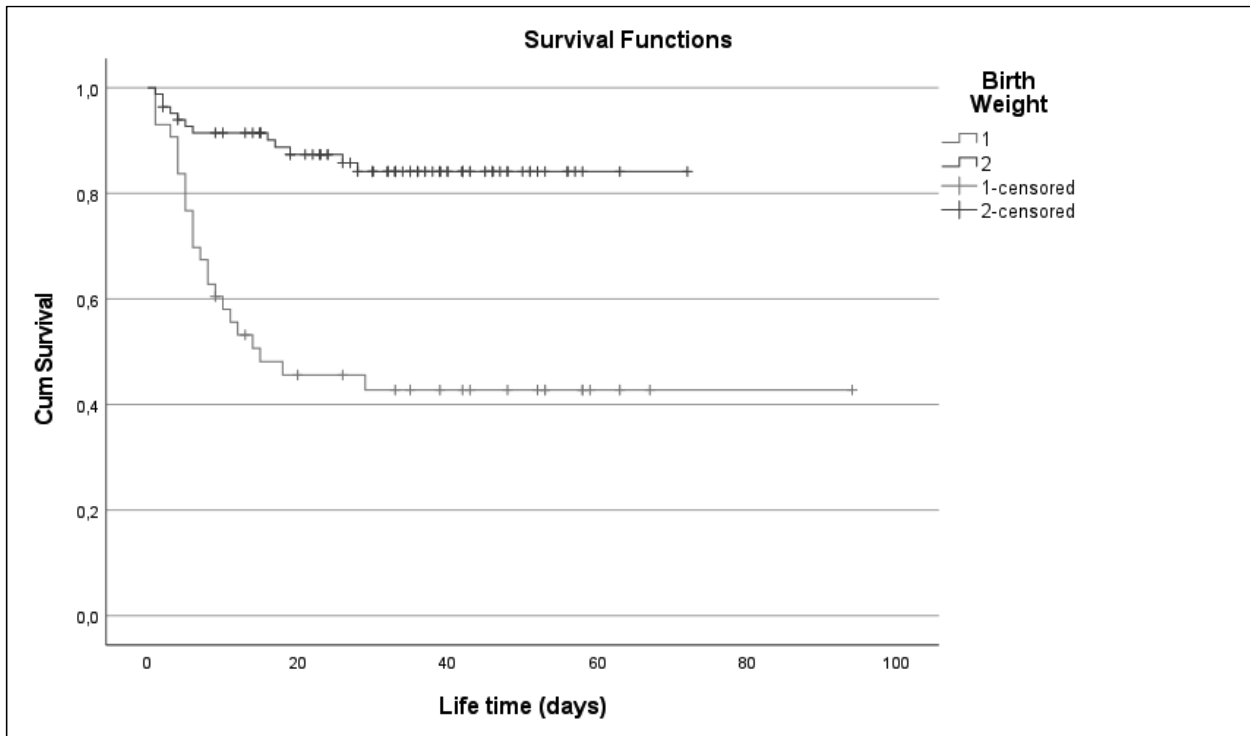


Рис. 1. Графік кривої виживання у дітей із різною масою тіла при народженні (крива 1 – група немовлят із масою тіла при народженні менше 1000 г; крива 2 – група немовлят із масою тіла при народженні більше 1000 г).

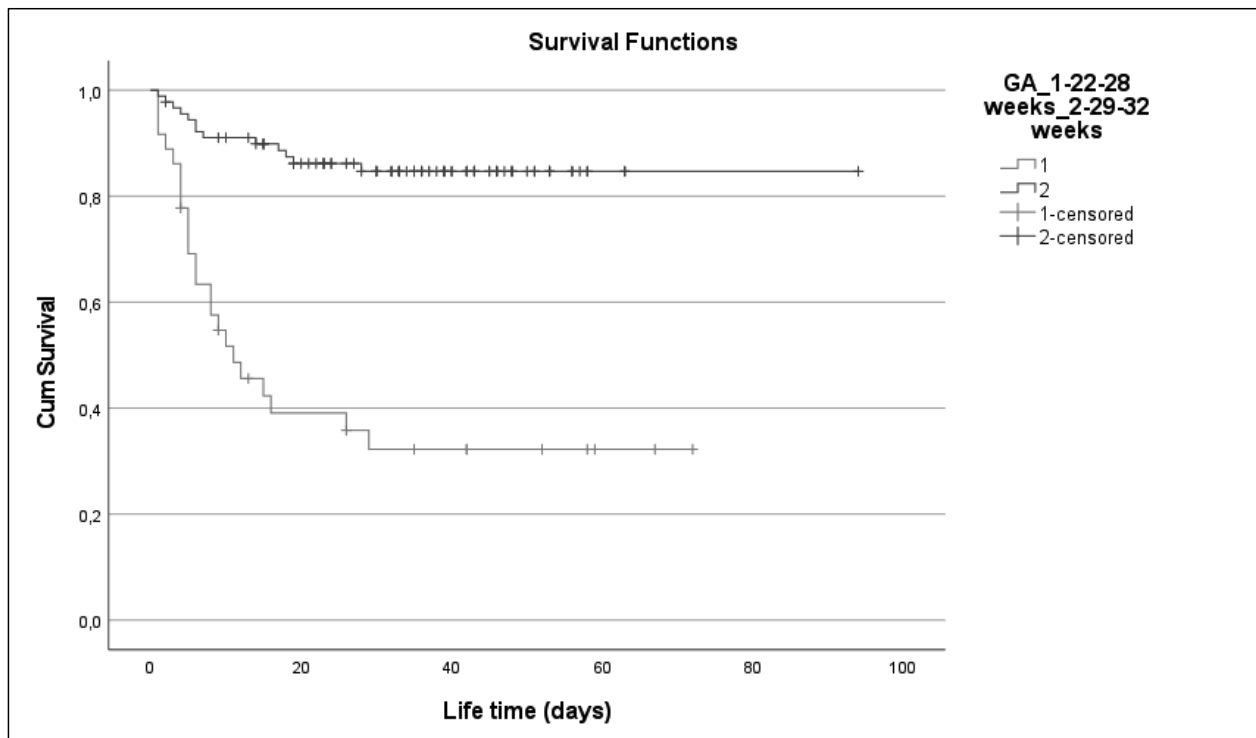


Рис. 2. Графік кривої виживання у дітей різного гестаційного віку (крива 1 – група немовлят із гестаційним віком 22–28 тижнів; крива 2 – група немовлят із гестаційним віком 29–32 тижні).



Таблиця 12

**Гендерний розподіл передчасно народжених залежно рівня виживання**

Групи	Хлопчики		Дівчатка	
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
Живі	33	33,67 (25,24; 51,49)	57	63,33 (47,97; 82,06)
Померлі	24	66,67 (42,71; 99,19)	12	33,33 т(17,22; 58,23)
P	0,003*			

Примітки: 1. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.

Аналіз структури неонатальної захворюваності серед передчасно народжених менше 32 тижнів гестації показав, у групі померлих

немовлят достовірно переважали РДС, ранній сепсис, ВШК III–IV ст., ВНЕК, легенева кровотеча (табл. 13).

Таблиця 13

**Неонатальна захворюваність серед живих і померлих передчасно народжених немовлят**

Нозології	Групи				p
	Живі (n=90)		Померлі (n=36)		
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	
РДС	30	33,33 (22,49; 47,59)	33	91,67 (63,10; 100,00)	<0,001*
Ранній сепсис	19	21,11 (12,71; 32,97)	14	38,89 (21,26; 65,25)	0,047*
Пізній сепсис	7	7,78 (3,13; 16,03)	2	5,56 (0,67; 20,07)	0,999
Некротизуючий ентероколіт	30	33,33 (22,49; 47,59)	15	41,67 (23,32; 68,72)	0,045*
ВШК III–IV ст. + субарахноїдальний крововилив	7	7,78 (3,13; 16,03)	14	38,89 (21,26; 65,25)	<0,001*
Легенева кровотеча	8	8,89 (3,84; 17,52)	15	41,67(23,32;68,72)	<0,001*
ВАП	9	10,00 (4,57; 18,98)	3	8,33 (1,72;4,35)	0,999
БЛД	11	12,22 (6,10; 21,87)	0	0	0,033*
SGA (мала маса щодо гестаційного віку)	16	17,78 (10,16; 28,87)	6	16,67 (6,12; 36,28)	0,999
Анемія	50	55,56 (41,23; 73,24)	6	16,67(6,12;36,28)	<0,001*

Примітки: 1. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера. 2. \* – статистично достовірні результати.



Таблиця 14

**Аналіз факторів ризику виникнення летального наслідку в передчасно народжених дітей за результатами логістичної регресії**

Фактори		$\beta$	SE	p	ВШ (95 % ДІ)
Гестаційний вік 22-28 тижнів		2,51	0,47	<0,001*	12,25* (4,79-31,33)
Маса тіла при народженні <1000 г		2,01	0,44	<0,001*	7,47* (3,14-17,78)
Чоловіча стать	однофакторний аналіз	1,24	0,42	0,003*	3,45* (1,52-7,87)
	з корекцією на ГВ	1,24	0,48	0,012*	3,45* (1,32-9,01)
РДС	однофакторний аналіз	3,09	0,64	<0,001*	22,00* (6,16-78,58)
	з корекцією на ГВ	2,53	0,67	<0,001*	12,55* (3,32-47,41)
Ранній сепсис	однофакторний аналіз	0,50	0,43	0,253	1,64 (0,70-3,87)
	з корекцією на ГВ	-0,13	0,51	0,792	0,87 (0,31-2,41)
Некротизуючий ентероколіт	однофакторний аналіз	0,36	0,41	0,880	1,43 (0,64-3,18)
	з корекцією на ГВ	0,39	0,48	0,410	1,48 (0,58-3,81)
ВШК III-IV ст. + субарахноїдальний крововилив	однофакторний аналіз	2,02	0,52	<0,001*	7,55* (2,69-21,17)
	з корекцією на ГВ	1,07	0,59	0,071	2,92 (0,91-9,38)
Легенева кровотеча	однофакторний аналіз	1,99	0,50	<0,001*	7,32* (2,71-19,75)
	з корекцією на ГВ	1,88	0,59	0,002*	6,57* (2,03-21,26)

Примітки: 1.  $\beta$  – коефіцієнт логістичної регресії, SE – Standart Error – стандартна похибка; p – коефіцієнт достовірності; ВШ – відношення шансів та його 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). 2. \* – статистично достовірні результати.

Зважаючи на наявність множинних факторів, які зумовлюють несприятливий прогноз у передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів, здійснено багатофакторний логістичний регресійний аналіз.

За результатами аналізу несприятливий прогноз у групі передчасно народжених немовлят із гестаційним віком 22-32 тижні визначають: гестаційний вік 22-28 тижнів, РДС та наявність легеневої кровотечі (табл. 15)

Таблиця 15

**Результати багатофакторного логістичного регресійного аналізу щодо виникнення летального наслідку в передчасно народжених немовлят при включенні гестаційного віку як предиктора смертності**

Фактори	$\beta$	SE	p	ВШ (95 % ДІ)
Гестаційний вік 22-28 тижнів	1,88	0,59	0,002*	6,55* (2,04-21,02)
РДС	2,24	0,71	0,002*	9,47* (2,30-38,93)
Легенева кровотеча	1,31	0,63	0,040*	3,72* (1,06-13,04)

Примітки: 1.  $\beta$  – коефіцієнт логістичної регресії, SE – Standart Error – стандартна похибка; p – коефіцієнт достовірності; ВШ – відношення шансів та його 95 % довірчий інтервал (95% ДІ). 2. \* – статистично достовірні результати.

У той же час при включенні у множинну регресію групи ознак маси тіла при народженні, статистично значущими в контексті нео-

натальної смертності виявилися маса менше 1000 г та наявність РДС (табл. 16).



Таблиця 16

**Результати багатфакторного логістичного регресійного аналізу щодо виникнення летального наслідку в передчасно народжених немовлят при включенні маси тіла при народженні як предиктора смертності**

Фактори	$\beta$	SE	p	ВШ (95 % ДІ)
Маса при народженні <1000 г	1,34	0,53	0,012*	3,85* (1,35-10,96)
РДС	2,42	0,71	<0,001*	11,25* (2,78-45,50)

Примітки: 1.  $\beta$  – коефіцієнт логістичної регресії, SE – Standart Error – стандартна похибка; p – коефіцієнт достовірності; ВШ – відношення шансів та його 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). 2. \* – статистично достовірні результати.

**Висновки**

Таким чином, термін гестації та маса тіла при народженні є важливими чинниками, які асоціюються із ранніми наслідками виходжування передчасно народжених немовлят менше 32 тижнів гестації. Екстремально мала маса та термін гестації 22–38 тижнів тісно пов'язані із захворюваністю та смертністю у цієї категорії пацієнтів. У структурі захворюваності екстремально недоношених немовлят переважали РДС, легенева кровоте-

ча, ВШК III–IV ст., субарахноїдальний крововилив, ранній сепсис, мала маса щодо терміну гестації – SGA.

Несприятливий прогноз у передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 32 тижнів визначають: гестаційний вік 22–28 тижнів, РДС та наявність легеневої кровотечі. Рівень виживання передчасно народжених зростає із збільшенням гестаційного віку – більше 28 тижнів, маси тіла – понад 1000 г та асоціюється з гендерним профілем.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(6):429-35.
2. Carlo WA. The high-risk infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011; Pp:552-64.
3. Jakuskiene R, Vollmer B, Saferis V, Daugeliene D. Neonatal outcomes of very preterm infants admitted to a tertiary center in Lithuania between the years 2003 and 2005. *Eur J Pediatr.* 2011;170(10):1293-303.
4. Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E. The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):35-41 [PubMed] [Google Scholar]
5. The EXPRESS Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301(21):2225–33
6. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez-Rodríguez J, et al. Mortality for newborns of birthweight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol.* 2007;24(10):593–601.
7. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen A.C, Seshia M. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *Journal of Perinatology.* 2012;32:132–138.
8. Kierans WJ, Kendall PRW, Foster LT, Liston RM, Tuk T. New birth weight and gestational age charts for the British Columbia population. *BC Med J* 2006; 48(1):28-32.
9. Medlock S, Ravelli AC, Tamminga P, Mol BW, Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. *PLoS One.* 2011;6(9):e23441.

Отримано 19.06.2020 р.



УДК 616.3-008.6-053.2-07-08

DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.26-30

# КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

**Горленко О.М., Коссей Г.Б.**

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

**Резюме.** *Вступ.* Функціональні гастроінтестинальні розлади займають найбільший відсоток у структурі патології органів травлення у дітей молодшого віку, можуть мати довготривалі негативні наслідки у вигляді формування хронічної органічної патології травного тракту.

*Мета дослідження.* Вивчення та аналіз клінічного перебігу найбільш поширених форм функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку, виявлення факторів, що провокують їх розвиток.

*Матеріали та методи.* Проведено обстеження 131 дитини віком від 2 до 22 місяців з явищами функціональних гастроінтестинальних розладів.

*Результати досліджень.* Усі обстежені діти з функціональними гастроінтестинальними розладами знаходилися на штучному вигодовуванні високоадаптованими молочними сумішами. Встановлено, що найчастішими проявами захворювання були регургітація, кольки та функціональні закрепи.

*Висновки.* Найбільш вагомими факторами ризику розвитку даної патології можна вважати раннє та/або раптове переведення немовлят на штучне вигодовування, введення підгодовування до віку 6 місяців, а також низьку вагу при народженні.

**Ключові слова:** функціональні гастроінтестинальні розлади, діти раннього віку.

## Clinical course of functional gastrointestinal disorders in young aged children

*Horlenko O., Kossey G.*

**Abstract.** *Introduction.* Functional gastrointestinal disorders account for the largest percentage in the structure of pathology of the digestive system in young children, can have long-term negative consequences, such as formation of chronic organic pathology of the digestive tract.

*The aim of the study.* Study and analysis of the clinical course of the most common forms of functional gastrointestinal disorders in young children, identification of factors that provoke their development.

*Materials and methods.* Examination of 131 patients aged 2 to 22 months with the phenomena of functional gastrointestinal disorders.

*Results.* All examined children with functional gastrointestinal disorders were on artificial feeding with highly adapted milk formulas. It was found that the most common manifestations of the disease were regurgitation, colic and functional constipation.

*Conclusions.* The most common forms of functional gastrointestinal disorders in young children were regurgitation, infant colic and functional constipation. Early and/or sudden transfer of infants to artificial feeding, introduction of supplemental feeding earlier than 6 months of age, as well as low birth weight can be considered the most important risk factors for the development of this pathology.

**Key words:** functional gastrointestinal disorders, young children.

## Вступ

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) є поширеною патологією серед дітей раннього віку. Відповідно до визначення, до функціональних захворювань відносять стани, при яких не вдається виявити морфологічні, метаболічні, генетичні та інші зміни, якими можна б було пояснити клінічні симп-

томи, що спостерігаються [1]. Згідно зі статистичними даними вони займають найбільший відсоток у структурі патології органів травлення у дітей молодшого віку [6]. Діти з функціональною патологією становлять близько 30% всіх госпіталізованих хворих гастроентерологічного профілю. Функціональні гастроінтестинальні розлади у ранньому дитя-



чому віці погіршують стан здоров'я та якість життя дитини, досить часто мають довготривалі негативні наслідки, у вигляді формування хронічної органічної патології ШКТ, порушень психоемоційного статусу, патології нервової системи.

Перша класифікація функціональних розладів травлення у дітей відома як Римські критерії II (1999), згідно з якими дитячі розлади виділено в окрему класифікаційну групу (група G).

На симпозиумі в рамках гастроентерологічного тижня (Digestive Disease Week), що відбувся 23 травня 2006 року в Лос-Анджелесі, прийнято вдосконалену класифікацію й нові критерії діагностики ФГР у дітей (Rome III Diagnostic Criteria – Римські критерії діагностики III). Відповідно до класифікації ФГР у дітей розподілено на дві групи: G і H. До групи G було включено ФГР, які спостерігаються у новонароджених і дітей раннього віку, а до групи H – ФГР, які трапляються в дітей і підлітків.

G. Дитячі функціональні гастроінтестинальні розлади:

Новонароджені/Діти раннього віку

G1. Регургітація в немовлят (Infant Regurgitation або дитяча регургітація)

G2. Синдром румінації в немовлят (Infant Rumination Syndrome)

G3. Синдром циклічної блювоти (Cyclic Vomiting Syndrome)

G4. Кольки в немовлят (або малюкові кольки – Infant Colic)

G5. Функціональна діарея (Functional Diarrhea)

G6. Дизезія в немовлят (дитяча дизезія – Infant Dyschezia)

G7. Функціональний запор (Functional Constipation)

22 травня 2016 р. на 52-му Американському гастроентерологічному тижні (Digestive Disease Week) у м. Сан-Дієго, США, за підтримки Американської асоціації гастроентерологів (American Gastroenterological Association) відбулася презентація Римських критеріїв IV (Rome IV). У роботі конференції взяли участь 117 дослідників та експертів з 23 країн. В оновлених рекомендаціях представлені змін у діагностич-

них критеріях та нові підходи до оптимізації лікування [10].

### Мета дослідження

Аналіз клінічного перебігу найбільш поширених форм функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку, виявлення факторів, що провокують їх розвиток.

### Матеріали та методи

Проведено клінічне спостереження за 131 дитиною віком від 2 до 22 місяців (з них 72 хлопчиків та 59 дівчат) з клінічними проявами функціональних гастроінтестинальних розладів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього дитинства КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня» м. Ужгорода з приводу гострої респіраторної вірусної інфекції, дефіцитної анемії, недоношеності I ст.

### Результати досліджень

Усі обстежені діти з функціональними гастроінтестинальними розладами знаходилися на штучному вигодовуванні. 53 (40,5%) дітей отримували штучні молочні суміші з народження, 20 дітей (15,3%) – з 2-місячного віку, 22 (16,8%) – з 4-місячного, 36 (27,4%) – з 6-місячного або старшого віку.

Як заміник жіночого молока обстежувані діти отримували високо адаптовані молочні суміші (72 дітей (54,9%) – Hipp 1, 2, 3 та 59 дітей (45,1%) – NAN 1, 2, 3). У всіх випадках суміші відповідали віку обстежуваних дітей. Підгодовування у 85 дітей (64,8%) вводилося раніше рекомендованих ВОЗ термінів, тобто 6 місячного віку.

Отримані дані дають можливість стверджувати, що характер вигодовування, порушення термінів введення підгодовування є вагомими чинниками ризику захворювань травної системи, розвитку клінічної картини синдрому функціональної диспепсії.

Встановлено, що найчастішими проявами функціональних гастроінтестинальних розладів були: регургітація – у 70 дітей (53,4%), кольки немовлят – у 36 дітей (27,5%), функціональні закрепи – у 25 дітей (19,1%) (рис. 1).

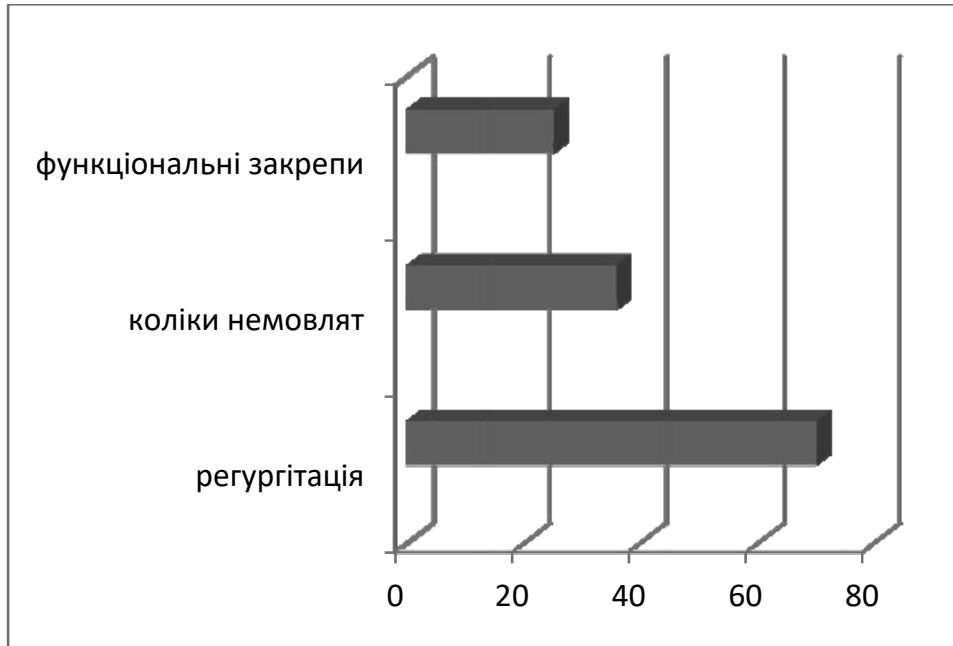


Рис. 1. Найчастіші прояви функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку.

Гастроєзофагеальний рефлюкс (регургітація) у обстежуваного контингенту з'являвся переважно після годування та не супроводжувався жодними іншими клінічними симптомами. Для об'єктивної оцінки симптомів регургітації у немовлят використовувала-

ся шкала інтенсивності зригування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) (табл. 1), що враховує частоту та об'єм регургітації (Y. Vandenplas et al., 1993).

Таблиця 1

**Шкала інтенсивності зригувань ESPGHAN (Y. Vandenplas et al., 1993)**

0 балів	Відсутність зригувань
1 бал	Менше 5 зригувань у день, об'ємом не більше 5 мл
2 бали	Більше 5 зригувань у день, об'ємом більше 5 мл
3 бали	Більше 5 зригувань у день, об'ємом до ½ грудного молока або суміші, введених за одне годування, не частіше, ніж при половині годувань
4 бали	Зригування невеликого об'єму протягом 30 хвилин і більше після кожного годування
5 балів	Зригування від ½ до повного об'єму грудного молока або суміші, введених за одне годування, після кожного годування

У 42 (60,0%) немовлят із гастроєзофагеальним рефлюксом встановлено наявність менше 5 зригувань у день, об'ємом не більше 5 мл, що відповідає 1 балу вищезгаданої шкали; 18 (25,7%) батьків відмічали більше 5 зригувань у день, об'ємом більше 5 мл (2 бали), а 10 (15,0%) – більше 5 зригувань у день, об'ємом до ½ або суміші, введених за одне годування, не частіше ніж при половині годувань (3 бали за шкалою інтенсивності зригування).

Кишкові коліки у обстежених дітей віком від 2 до 4 місяців проявлялися раптови-

ми та вираженим нападами плачу й неспокою протягом 3 і більше годин на добу не менше 3 днів на тиждень протягом хоча б одного тижня.

З анамнезу відомо, що 17 (47,2%) немовлят із клінічними проявами кишкових кольок мали низьку масу тіла (менше 2500 г) при народженні, 23 (63,8%) дітей були переведені на штучне вигодовування з віку 1 міс., решта – з 1,5–2-місячного віку. Кольки вперше з'явилися на 3-4-му тижні життя, напади болю виникали раптово, під час або відразу після годування, посилюючись до вечора. Зі слів бать-



ків під час больового нападу плач часто супроводжувався почервонінням обличчя, ноги були підтягнуті до живота, руки притиснуті до тулуба. Біль мав тенденцію до зменшення після відходження газів або дефекації. Незважаючи на описані клінічні прояви, загальний стан обстежених дітей у всіх випадках був задовільним, у періодах між нападами діти були спокійними. Усі обстежені немовлята додавали у вазі згідно з віковими нормативними показниками.

Функціональні закрепи проявлялися збільшенням інтервалів між дефекаціями. Діагноз функціонального закрепу встановлено у відповідності з Римськими критеріями IV на основі таких ознак: 2 або менше випорожнень кишечника на тиждень, болюче випорожнення кишечника або тверді калові маси за типом 1 або 2 за Бристольською шкалою калу.

Серед факторів, що могли провокувати появу закрепів, основними були: раптовий перехід із грудного вигодовування на штуч-

не (5 (20,0%) дітей), введення нових продуктів, початок прикорму (9 дітей (36,0%)), в інших випадках причину закрепів встановити не вдалося.

Супутніми симптомами, що зникали після дефекації, були: дратівливість (у 20 80,0%) дітей) та зниження апетиту (у 12 (48,0%) дітей).

### Висновки

1. Найчастішими проявами функціональних гастроінтестинальних розладів у обстеженого контингенту були зригування, кольки немовлят і функціональні закрепи.

2. Найбільш вагомими факторами ризику розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів можна вважати раннє переведення немовлят на штучне вигодовування, що підтверджує важливу роль грудного вигодовування у профілактиці розвитку патологічних процесів у дитячому організмі, а також введення підгодовування до віку 6 місяців, низьку вагу при народженні.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В. Римский консенсус IV: Современный взгляд на функциональные расстройства органов пищеварения / С.В. Бельмер, Д.В. Печуров // Вопросы детской диетологии. 2016. № (5). С. 42-49.
2. Личковська О.Л. Гастрозофагеальний рефлюкс у дітей раннього віку: диференційна діагностика та лікування / О.Л. Личковська // Сучасна гастроентерологія. 2016. №1(87). С. 21-27.
3. Маменко М.Е. Младенческие кишечные колики: современные подходы к терапии / М.Е. Маменко // Здоровье ребенка. 2012. №8(43). С. 99-102.
4. Майданник В.Г. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / В.Г. Майданник // Здоров'я України. 2018. С. 13-15.
5. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами – 2013. <http://d-l.com.ua/files/37382816.pdf>
6. Шадрін О.Г. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з функціональними розладами травної системи / О.Г. Шадрін, С.Л. Няньковський, Г.В. Бекетова // Дитячий лікар. 2017. №1(52). С. 15–36.
7. Benninga M.A. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler / M.A. Benninga, S. Nurko, C. Faure et al. // Gastroenterology. 2016. Vol.150(6). P. 1443–1455.
8. Jung C. Quality of life of infants with functional gastrointestinal disorders: a large prospective observational study / Camille Jung, Laurence Beck, Thierry Hanh et al. // International Journal of Child Health and Nutrition. 2017. Vol.6. P. 62–69.
9. Robin S.G. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria / S.G. Robin, C. Keller, R. Zviener et al. // J Pediatr. 2018. Vol.195. P. 134–139.
10. Zeevenhoven J. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers / J. Zeevenhoven, Ilan J.N. Koppen, Marc A. Benniga // Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017. Vol.20(1). P. 1–13.

### REFERENCES

1. Bel'mer S.V. Rimskiy konsensus IV: Sovremennyy vzglyad na funktsional'nyye rasstroystva organov pishchevareniya. [Belmer S.V. Rome Consensus IV: A Modern View of Functional Disorders of the Digestive System] / S.V. Bel'mer, D.V. Pechkurov // Voprosy detskoy diyetologii. 2016. № (5). S. 42-49.



2. Lychkovs'ka O.L. Hastroezofaheal'nyy refluks u ditey rann'oho viku: dyferentsiyna diahnostyka ta likuvannya [Lychkovskaya OL Gastroesophageal reflux in children of early age: differential diagnosis and treatment] / O.L. Lychkovs'ka // Suchasna hastroenterolohiya. 2016. №1(87). S. 21-27.
3. Mamenko M.Ye. Mladencheskiye kishhechnyye koliki: sovremennyye podkhody k terapii [Mamenko M.E. Infant intestinal colic: modern approaches to therapy] / M.Ye. Mamenko // Zdorov'ye rebenka. 2012. №8(43). S. 99-102.
4. Maydannik V.G. Funktsional'nyye narusheniya zheludochno-kishhechnogo trakta u detey rannego vozrasta [Maidannik V.G. Functional disorders of the gastrointestinal tract in children of early age] / V.G. Maydannik // Zdorov'ya Ukraïni. 2018. S. 13-15.
5. Unifikovanyy klinichnyy protokol medychnoyi dopomohy dityam iz funktsional'nymy hastrointestynal'nymy rozladamy – 2013. <http://d-l.com.ua/files/37382816.pdf>
6. Shadrin O.H. Osoblyvosti diahnostyky ta pidkhody do likuval'no-profilaktychnoho kharchuvannya ditey rann'oho viku z funktsional'nymy rozladamy travnoyi systemy [Shadrin OG Peculiarities of diagnostics and approaches to treatment-and-prophylactic nutrition of children of early age with functional disorders of the digestive system] / O.H. Shadrin, S.L. Nyan'kovs'kyy, H.V. Beketova // Dytyachyy likar. 2017. №1(52). S. 15–36.
7. Benninga M.A. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler / M.A. Benninga, S. Nurko, C. Faure et al. // Gastroenterology. 2016. Vol.150(6). P. 1443–1455.
8. Jung C. Quality of life of infants with functional gastrointestinal disorders: a large prospective observational study / Camille Jung, Laurence Beck, Thierry Hanh et al. // International Journal of Child Health and Nutrition. 2017. Vol.6. P. 62–69.
9. Robin S.G. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria / S.G.Robin, C. Keller, R. Zviener et al. // J Pediatr. 2018. Vol.195. P. 134–139.
10. Zeevenhoven J. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers / J. Zeevenhoven, Ilan J.N. Koppen, Marc A. Benniga // Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017. Vol.20(1). P. 1–13.

Отримано 21.04.2020 р.



УДК 616.12-008.331.1-021.3-053.5-056-085.  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.31-38

# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВІТАМІНО-МІНЕРАЛОКОРЕКЦІЇ ТА ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИХ БІОГЕОХІМІЧНИХ РЕГІОНІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Дебрецені О.В., Дебрецені К.О., Радовецька Г.В., Мигович І.І.*

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

**Резюме.** *Вступ.* Артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків є чинником ризику виникнення атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, церебральних ускладнень, серцевої недостатності у дорослих. Більшість дослідників поділяє думку, що умови для виникнення серцево-судинних захворювань у дорослих слід шукати саме в дитячому і підлітковому віці, проте вивченню цієї проблеми у дітей і підлітків приділяється значно менше уваги, ніж у дорослих.

*Мета дослідження.* Порівняти достовірні показники обстеження та оцінити ефективність лікування дітей із первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ) на підставі вивчення окремих ланок гомеостазу з урахуванням геохімічної особливості регіону.

*Матеріали та методи.* Досліджувану групу склали 144 дітей із попередньо встановленим діагнозом первинна артеріальна гіпертензія, з яких було сформовано дві групи: першу групу склали 78 дітей із гірського району та відповідно другу групу склали 66 дітей з низинного району. Контрольну групу склали 30 школярів. Було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження.

*Результати досліджень.* Аналіз результатів клініко-лабораторного обстеження дітей із ПАГ показав, що для більшості з них характерні певні порушення, мікроелементози, а це свідчить про можливу потребу відповідної корекції.

*Висновки.* У дітей клініко-параклінічна картина ПАГ представлена порушеннями в ліпідному спектрі крові, мінеральному обміні, гемостазіограмі, імунологічному та гормональному фоні відповідно до біогеохімічної зони проживання.

**Ключові слова:** діти, артеріальна гіпертензія.

## **Efficiency evaluation of vitamin-mineral correction and comparative characteristics of detected disorders in children from different biogeochemical regions with primary arterial hypertension**

*Debretseni O.V., Debretseni K.O., Radovetska G.V., Myhovyh I.I.*

**Abstract.** *Introduction.* Hypertension in children and adolescents is a risk factor for atherosclerosis, coronary heart disease, cerebral complications, heart failure in adults. Most researchers share the view that the conditions for the occurrence of cardiovascular disease in adults should be sought in children and adolescents, but the study of this problem in children and adolescents is given much less attention than in adults.

*The purpose* of this work was to compare reliable survey indicators and evaluate the effectiveness of treatment of children with primary arterial hypertension (PAH) based on the study of individual links of homeostasis, taking into account the geochemical features of the region.

*Materials and methods.* The study group consisted of 144 children with a previous diagnosis of primary hypertension, of which two groups were formed: the first group consisted of 78 children from the mountain area and the second group consisted of 66 children from the lowland area. The control group consisted of 30 students. A comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination was performed.

*Results.* Analysis of the results of clinical and laboratory examination of children with PAH showed that most of them are characterized by certain disorders, trace elements, and this indicates a possible need for appropriate correction.

*Conclusions.* In children, the clinical and paraclinical picture of PAH is represented by disorders in the lipid spectrum of the blood, mineral metabolism, hemostasiogram, immunological and hormonal background in accordance with the biogeochemical zone of residence.

**Key words:** children, hypertension.



### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш значуще за своїми масштабами (епідеміологічним, соціальним, фінансовим) захворювання в світі. АГ, поширена у дорослих, довгий час вважалася рідкісною патологією дитячого віку, проте скринінгові дослідження рівня АТ, проведені як зарубіжними [10, 12, 14], так і українськими дослідниками, виявили наявність у 2–18% дітей АГ [3, 5, 8]. Поширеність АГ у світі збільшується в середньому на 3–4% в рік, що відповідає масштабам епідемії. Медико-соціальне значення і актуальність проблеми артеріальної гіпертензії визначається широкою її поширеністю, а також медичними, соціальними і економічними наслідками [1, 2].

Артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків є чинником ризику виникнення атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, церебральних ускладнень, серцевої недостатності у дорослих. Більшість дослідників поділяє думку, що умови для виникнення серцево-судинних захворювань у дорослих слід шукати саме в дитячому і підлітковому віці, проте вивченню цієї проблеми у дітей і підлітків приділяється значно менше уваги, ніж у дорослих [4, 11, 13].

Результати наукових досліджень [6, 7, 9] свідчать, що зараз не більше 10% дітей старшого дошкільного і не більше 5% дітей старшого підліткового віку можна вважати здоровими. Майже у 60% дітей виявляються хронічні захворювання.

Дослідження основних факторів ризику розвитку серцево-судинної патології, організація раннього виявлення хворих дітей і підлітків і визначення клінічних особливостей перебігу АГ у дітей і підлітків із різним рівнем АТ, є актуальною проблемою педіатрії. Оцінка «традиційних» і виявлення індивідуальних факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії створює передумови для ранньої діагностики захворювання.

### Мета дослідження

Оцінити ефективність лікування дітей із первинною артеріальною гіпертензією на підставі вивчення окремих ланок гомеостазу з урахуванням геохімічної особливості регіону.

### Матеріали та методи

Було відібрано 144 дітей із попередньо встановленим діагнозом первинна артеріальна гіпертензія, з яких було сформовано дві групи: першу групу склали 78 дітей із гірського району (59 дівчат та 19 хлопців, або 75,64±4,86% та 24,36±4,86%), середній вік складав 14,68±0,84 року, та відповідно другу групу склали 66 дітей із низинного району (45 дівчат, 21 хлопчик, або 68,18±5,78 та 31,82±5,78%, середній вік – 13,98±0,16). Верифікація діагнозу здійснювалася згідно з Наказом МОЗ України від 19.07.2005 (№362). Контрольну групу склали 30 школярів (хлопці – 13, дівчата – 17, або 56,67±9,2% та 43,33±9,2%). Середній вік хлопців – 14,69±0,15, дівчат – 13,52±0,22. Діти підбиралися за принципом «копія – пара» і відрізнялися за місцем проживання – низинний та гірський райони Закарпатської області. У дослідження не включалися особи з показниками анамнезу на травматичні та запальні ураження центральної нервової системи, захворювання нирок, ендокринну патологію, а також хворі з іншим встановленим симптоматичним характером гіпертензії.

Було проведено загальноклінічні, лабораторні (клінічний і біохімічні аналізи крові, імуноферментний аналіз вмісту імуноглобулінів (G, M), інтерлейкінів (1, 6) у сироватці крові; визначення рівнів гормонів T<sub>4</sub>, ТТГ; мікро- та макроелементів (міді, цинку, заліза, йоду, фосфору, калію, кальцію, натрію та хлору) у сироватці крові, сечі атомно-абсорбційним і фотометричним методами); інструментальні (електрокардіографія, ехокардіоскопія, УЗО судин); статистичні.

### Результати досліджень

Ми порівнювали достовірні показники обстеження дітей під впливом лікування з додаванням вітамінно-мінерального комплексу та провели кореляційний аналіз даних обстеження дітей із гірської та низинної місцевостей. Досі не є вивченим стан мікроелементного статусу у хворих із ПАГ, не досліджена клініко-патогенетична роль мікроелементозу в формуванні патології та її кардіальних проявів.

Кореляційний аналіз даних дитячого контингенту з низинного району представлений у таблиці 1.





Таблиця 1

## Кореляційний аналіз даних дитячого контингенту з низинного району

Низинний р-н (до лікування)				Низинний р-н (після лікування)			
Параметри		г	р	параметри		г	р
АФЛ (IgM)	АФЛ(IgG)	0,63	0,05				
АФЛ (IgM)	ІЛ-1	0,74	0,01	І пл	Fe сечі	0,94	0,004
АФЛ (IgG)	ТТГ	0,74	0,01	Си сечі	Zn сечі	-0,89	0,007
АФЛ (IgG)	Ер.	0,65	0,04	Си сечі	Fe сечі	-0,82	0,02
АФЛ (IgG)	Fe	0,87	0,001	Zn сечі	P сечі	0,86	0,01
ІЛ-6	глюкоза	0,65	0,04	Fe пл	ІЛ-6	0,63	0,04
ТТГ	заг. білок	0,79	0,007	Fe пл	Тг	0,65	0,03
ТТГ	Ер.	0,74	0,01	Zn пл	ТТГ	-0,93	0,01
Кортизол	Лейкоцити	-0,87	0,001	Zn пл	ІЛ-6	-0,74	0,02
заг. білок	Сечовина	0,43	0,01	Си сечі	ЗХ	0,7	0,02
заг. білок	Лейкоцити	0,34	0,02	Zn сечі	ІЛ-1	-0,61	0,03
заг. білок	Na ммоль/л	-0,89	0,007	Zn сечі	Пульс	-0,73	0,02
заг. білок	Fe ммоль/л	0,39	0,009	Zn сечі	ЗХ	-0,82	0,01
Са ммоль/л	Na ммоль/л	-0,85	0,01	P сечі	ІЛ-1	-0,78	0,002
Са ммоль/л	Fe ммоль/л	0,38	0,04	T4	АФЛ (IgG)	0,68	0,002
Сечовина	Fe ммоль/л	0,39	0,03	ТТГ	ІЛ-6	0,64	0,001
Ер.	Hb	0,76	0,001	ТТГ	САТ	-0,48	0,01
Ер.	Fe	0,31	0,03	ТТГ	Сечовина	0,48	0,01
Лейкоцити	K	0,86	0,01	ІЛ-6	АФЛ (IgG)	0,45	0,03
Лейкоцити	Си	0,31	0,03	Пульс	Холе-стерин	0,45	0,02
Na ммоль/л	Си	-0,79	0,04	САТ	Холе-стерин	-0,5	0,005
IVSd (mm)	Ca	0,36	0,02	Гематокрит (%)	ІЛ-1	0,43	0,04
IVSd (mm)	Ер.	0,29	0,05	Гематокрит (%)	Креатинін	0,54	0,01
IVSd (mm)	Na	-0,82	0,03	Активований час рекальцифікації (с)	Fe (пл.)	0,61	0,05
RVD(mm)	Креатинін	-0,36	0,04	Активований час рекальцифікації (с)	I (плазми)	0,79	0,003
ASD	Ер.	0,32	0,02	Протромбіновий індекс (%)	Си (плазми)	0,84	0,001



Продовження табл. 1

аорт. кл. VmaxVmax	Сечовина	0,35	0,05	Протромбіновий індекс (%)	Гематокрит (%)	0,58	0,01
аорт. кл. VmaxVmax	Холестерин	0,58	0,03	Фібриноген (мг)	I пл	0,81	0,002
кл. лег. арт. Vmax	Na	-0,90	0,01	Фібриноген (мг)	Fe c	0,72	0,001
мітр. кл. E/A	Креатинін	0,4	0,02	Рекальцифікація кров'яного згустку (%)	Cu пл	0,74	0,009
заг. білок	Сечовина	0,43	0,01	Рекальцифікація кров'яного згустку (%)	Пульс	0,43	0,04
заг. білок	заг. білок	0,34	0,02				

На сучасному етапі науково-практичних досліджень у патогенезі захворювань серця і судин почали детально вивчати роль таких мікроелементів (МЕ), як йод (I), мідь (Cu), залізо (Fe) і цинк (Zn), причому рівні Fe і Zn в організмі цих хворих зазвичай досить низькі. Кореляційний аналіз, за даними нашого дослідження, до лікування демонструє пряму залежність високого ступеня між АФЛ (IgM) та АФЛ (IgG),  $r=0,63$ , ІЛ-1 $r=0,74$ , АФЛ (IgG) корелює з ТТГ,  $r=0,63$  Ер,  $r=0,63$ , Fe,  $r=0,63$ . Значення Іл-6 корелює з рівнем глюкози,  $r=0,65$ . ТТГ також має пряму залежність від рівнів загального білка,  $r=0,79$ , який має зворотний зв'язок із натрієм (ммоль/л),  $r=-0,89$ , та пулу еритроцитів,  $r=0,74$ . Рівень кальцію має зворотний зв'язок із рівнем натрію  $r=-0,85$  та прямий зв'язок середнього ступеня з рівнем заліза,  $r=0,38$ , рівень якого корелює з рівнем сечовини  $r=0,39$  та еритроцитів,  $r=0,31$ . Значення пулу лейкоцитів мають прямий зв'язок із рівнем калію,  $r=0,86$  та з рівнем міді,  $r=0,31$ . Щодо ідентифікації скоротливої здатності міокарда, систолічної функції лівого шлуночка та рівня діастолічної дисфункції серця позитивна роль відводиться кальцію IVSd (mm),  $r=0,36$  та зворотному зв'язку натрію  $r=-0,82$ . За даними морфофункціональної характеристики клапана легеневої артерії, Vmax також має зворотну залежність високого ступеня від рівня натрію,  $r=-0,90$ , значення за характеристикою аортального клапану має прямий кореляційний зв'язок середнього ступеня з даними сечовини,  $r=0,35$  та холестерину,  $r=0,58$ . Досліджувані мікроелементи мідь, залізо, цинк визначають вхід кальцію в

кардіоміоцити, а їх мікроелементоз може викликати появу діастолічної дисфункції лівого шлуночка, порушення коронарного кровообігу та іншу кардіальну патологію, за даними попередніх наукових досліджень. Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за результатами дослідження трансмітрального кровотоку, показник якого корелює з рівнем креатиніну,  $r=0,58$ . Виявлення діастолічного резерву правого шлуночка у випадку прихованої або клінічно очевидної його патології є, без сумніву, актуальним завданням для визначення функціонального стану правого шлуночка. За даними нашого дослідження, RVD має зворотний зв'язок з рівнем креатиніну,  $r=-0,36$ .

Кореляційний аналіз дитячого контингенту після лікування презентує відмінну аналітичну картину. Пряма залежність високого ступеня після лікування спостерігається між рівнем міді сироватки крові і рівнем холестерину, протромбіновим індексом (%), рекальцифікацією кров'яного згустку (%)  $r=0,7-0,84$  та зворотним кореляційним зв'язком із рівнями заліза сечі,  $r=-0,82$  та цинку,  $r=-0,89$ , який, у свою чергу, має зворотний зв'язок із рівнями ІЛ-1,  $r=-0,61$ , пульсом,  $r=-0,73$ , холестерином,  $r=-0,82$ . Рівень цинку плазми також має зворотний зв'язок із рівнями ТТГ  $r=-0,93$ , та Іл-6,  $r=-0,74$ . Спостерігається достовірний зв'язок між рівнем йоду, коли до лікування ця закономірність була відсутня, щодо рівнів показника активованого часу рекальцифікації,  $r=0,79$ , та фібриногену,  $r=0,81$ . Рівень заліза взаємопов'язаний із рівнями показника активованого часу рекальцифікації, Іл-6, тригліцеридів,  $r=0,61-0,65$ . АФЛ(IgG) корелюють із рів-



нем Т4,  $r=0,68$ , та Іл-6,  $r=0,45$ . На перший план кореляційних взаємозв'язків виходять показники системи гемостазу та клінічні ознаки захворювання, які потребують також корекції, для дітей із низинної місцевості, коли клініко-параклінічна картина у дітей із ПАГ до лікування була представлена показниками морфо-функціональних характеристик серця та АФЛ антитілами, меншою мірою – рівнями мікроелементів.

Необхідно відзначити, що, за даними літератури, порушення рівнів в організмі багатьох МЕ є факторами ризику розвитку метаболічного синдрому (МС), якому сприяє дефіцит марганцю, молібдену, нікелю, сурми і цинку та надлишок заліза і літію, що збігається з результатами наших досліджень. Кореляційний аналіз даних дитячого контингенту гірського району представлений у таблиці 2.

Таблиця 2

**Кореляційний аналіз даних дитячого контингенту гірського району**

Гірський р-н до лікування				Гірський р-н після лікування			
параметри		г	р	параметри		г	р
Холестерин	Заг. білок	0,31	0,02	Холестерин	Заг. білок	0,65	0,05
Холестерин	Сечовина	0,43	0,03	Холестерин	ЛПВЩ	0,72	0,02
Са	ТТГ	0,68	0,04	Холестерин	Креатинін	0,76	0,01
Заг. білок	ЛПВЩ	0,62	0,001	Са	Заг. білок	0,64	0,05
Заг. білок	Ps	0,3	0,02	Са	АФЛ (IgM)	0,73	0,03
Білірубін заг.	ІЛ-1	0,68	0,04	Са	АФЛ (IgG)	0,73	0,03
Білірубін заг.	ТТГ	0,69	0,04	Са	ІЛ-6	0,75	0,02
ЛПВЩ	Сечовина	0,56	0,004	Са	Кортизол	-0,75	0,02
САТ	ДАТ	0,76	0,001	Заг. білок	ЛПВЩ	0,79	0,006
САТ	Ps	0,35	0,006	АФЛ (IgM)	ІЛ-1	0,71	0,03

Кореляційний аналіз, за даними нашого дослідження, у дітей із гірської місцевості до лікування демонструє пряму залежність високого ступеня до лікування між АФЛ (IgM) та АФЛ (IgG) ( $r=0,88$ ), ІЛ-1,  $r=0,75$ , коритозолом  $r=-0,68$ , АФЛ (IgG) корелює з ІЛ-1,  $r=0,75$ . Цікавим є факт прямого кореляційного зв'язку DAT із рівнями міді та цинку, коли САТ має зворотний зв'язок високого ступеня з рівнем Т4. Значення Іл-6 корелює в зворотному відношенні з рівнем ТТГ,  $r=-0,31$ . За даними характеристики морфофункціонального стану, виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між IVSd та рівнем кальцію й пулом еритроцитів і зворотний зв'язок із рівнем натрію та креатиніну. Мобільність аортального клапану прямо корелює з рівнем холестерину та сечовини, коли індекс Е/А, який характеризує трансмітральний кровоток, корелює з рівнем креатиніну. Кроволин через гирло легеневої артерії зворотно корелює з рівнем натрію сироватки крові. Після лікування, на перший погляд,

спостерігається презентація взаємозв'язків між мікро- та макроелементами. Найбільш багатоплановими є рівень кальцію та рівні заг. білка, АФЛ (IgM), АФЛ (IgG), ІЛ-6, кортизолу з високими ступенем кореляції ( $r=0,64-0,75$ ). Також численними є взаємозв'язки рівня йоду та кортизолу, Іл-1, міді та заліза, АФЛ (IgM)  $r=0,76-0,83$ .

Резюме: виявлення появи та причини розвитку порушення ланок гомеостазу у дітей із ПАГ проводилося неодноразово, але чіткого поняття розвитку, взаємозв'язків між процесами в організмі не існує, особливо з урахуванням порушень мінерального обміну. Аналіз результатів клініко-лабораторного обстеження дітей із ПАГ показав, що для більшості з них характерні певні порушення, мікроелементози, а це свідчить про можливу потребу відповідної корекції. Ми провели комплексне лікування дітей із різних біогеохімічних регіонів із ПАГ з урахуванням порушень мінерального гомеостазу.



Після проведеного лікування спостерігалася:

- Позитивна динаміка з високим ступенем достовірності за ознаками: головний біль (посилення під кінець доби), порушення зору, серцебиття у дітей із гірського регіону, а у дітей із низинного району спостерігалася позитивна динаміка з меншим ступенем достовірності за відповідними ознаками.
- ДАТ та ЧСС достовірно не відрізнялись у досліджуваного дитячого контингенту. АТ достовірно знизився в обох дослідних групах. Ступінь зниження достовірно більш виражений у групі дітей із низинного регіону ( $p < 0,001$ ).
- Спостерігається абсолютний ріст рівнів тромбоцитів після корекції. Основні порушення показників коагулограми, за нашими даними, характеризувалися збільшенням концентрації фібрिनотена в обох досліджуваних групах, які незначною мірою піддавалися корекції під час проведеного дослідження.
- Ліпідний обмін: у дітей, котрі проживають у низинному районі порівняно з даними у дітей із гірського району, до лікування спостерігалася підвищення рівня тригліцеридів (низинний район  $2,21 \pm 0,04$  гірський район –  $1,96 \pm 0,04$ ), рівень Тг більше  $1,69$  ммоль/л, є незалежним фактором атерогенного ризику, у нашому дослідженні він складає  $2,21 \pm 0,24$  ммоль/л. Після проведеного лікування простежується позитивна динаміка за всіма досліджуваними параметрами у обох досліджуваних групах (зниження рівнів загальної холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів, індексу атерогенності, а також підвищення значень ЛПВЩ).
- Спостерігається достовірно підвищення кальцію при тенденції до зниження рівня натрію плазми крові у дітей, що більш суттєво виражено у мешканців гірського регіону. Для дітей із низинного району спостерігається достовірно зростання рівнів йоду та заліза поряд із достовірним зниженням рівня міді, та простежується тенденція до зниження рівня цинку сироватки крові. Результати дослідження у дітей із гірської місцевості показали достовірно презентативне підвищення рівня йоду після лікування.
- Презентативними були підвищення рівня елімінації йоду в процесі мінералокорекції ( $p < 0,05$ ) та міді ( $p < 0,001$ ) у дітей із гірської та низинної місцевостей. За даними отриманих результатів, можна думати про більшу інтенсивність впливу лікувальних заходів для групи дітей із гірської місцевості.
- Спостерігалася незначне абсолютне зниження рівня ТТГ у групі дітей із гірської місцевості після лікування та достовірний ріст у дітей низинного району.
- За даними нашого дизайну досліджень, спостерігається достовірно зниження рівнів ІЛ-1 (у дітей із гірського району) та ІЛ-6 (у дітей із низинного району) та тенденція зниження взагалі рівнів інтерлейкінів, що прогностично є сприятливим моментом для превенції атеросклерозу.
- У нашому дослідженні рівні антифосфоліпідних антитіл варіюють у межах референтних величин, але спостерігається від'ємна тенденція за рівнями IgM ( $1,69 \pm 0,14$  до  $2,54 \pm 0,22$ ) та IgG ( $1,07 \pm 0,07$  до  $2,03 \pm 0,24$ ) у дітей із низинного району, коли у дітей із гірського регіону навпаки – помітне достовірно зниження рівнів IgM ( $2,73 \pm 0,34$  до  $2,08 \pm 0,30$  Од/мл,  $p < 0,05$ ) та IgG ( $1,50 \pm 0,07$  до  $1,18 \pm 0,05$  Од/мл,  $p < 0,001$ ).
- Спостерігалася позитивна динаміка майже за всіма параметрами ехокардіографії. За даними дослідження відбулося покращення метаболічних процесів, провідності й регуляції синусового ритму у дітей обох груп.
- Після проведеного лікування у дітей низинного району спостерігалася достовірно збільшення ФВ, зниження КСО, КДО відбувається покращення скоротливої здатності міокарда. У дітей із гірського району простежується незначне зниження КСО, КДО, виявлено достовірний ріст значень  $\Delta S$ .

Отже, порівняльна характеристика динаміки у дітей із низинного регіону презентує тенденцію до тромбофілічних станів на фоні помірної тромбоцитопенії та, за попе-



редніми даними, в асоціації з метаболічними порушеннями. На перший план кореляційних взаємозв'язків виходять показники системи гемостазу та клінічні ознаки захворювання, які потребують також корекції, для дітей із низинної місцевості, коли клініко-параклінічна картина у дітей із ПАГ до лікування була представлена показниками морфо-функціональних характеристики серця та АФЛ антитілами, у меншому ступені рівнями мікроелементів. Група дітей із гірського району із достовірним зниженням рівня холестерину, підвищення рівня ЛПВЩ прогностично не відповідає за формування атеросклеротичних процесів. Спостерігаються численні кореляційні взаємозв'язки макро- та мікроелементів, зокрема рівня йоду з рівнями кортизолу, Іл-1, міддю та залізом, АФЛ(IgM) та рівня кальцію з рівнями загаль-

ного білка, АФЛ(IgM), АФЛ(IgG), ІЛ-6, кортизолу.

### Висновки

1. У дітей клініко-параклінічна картина ПАГ представлена порушеннями в ліпідному спектрі крові, мінеральному обміні, гемостазіограмі, імунологічному та гормональному фоні відповідно до біогеохімічної зони проживання.

2. Для дітей із низинної місцевості презентативними були порушення показників системи гемостазу та клінічної картини ПАГ на фоні нормалізації мінерального обміну.

3. У групи дітей із гірського району поряд із достовірним зниженням рівня загального холестерину спостерігався дисбаланс взаємозв'язків між рівнями макро- та мікроелементів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия: итоги, проблемы, перспективы / В. Н. Коваленко, Ю. Н. Сиренко, И. П. Смирнова [и др.] // Здоров'я України XXI сторіччя. 2005. № 20. С. 14-15.
2. Артериальная гипертония и ее вклад а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001. № 4. С. 11-15.
3. Богмат Л. Ф. Поширеність артеріальної гіпертензії та її факторів ризику у школярів м. Харкова / Л. Ф. Богмат, Л. І. Пономарьова // Укр. терапевт. журнал. 2002. № 3. С. 30-32.
4. Бугун О. В. Клинико-функциональные варианты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.09 / О. В. Бугун. Иркутск, 2008. 34 с.
5. Волосовець О. П. Стан і перспективи дитячої кардіоревматологічної служби України / О. П. Волосовець // Експериментальна і клінічна медицина. 2008. № 4. С. 16-20.
6. Даниленко Г. М. Медичні проблеми формування, збереження і зміцнення здоров'я школярів / Г. М. Даниленко // Лікарська справа. 2001. № 1. С. 128-131.
7. Кадохова, Л. А. Анализ состояния здоровья школьников / Л. А. Кадохова // Молодой ученый. – 2019. – № 3 (241). – С. 88-89. – URL: <https://moluch.ru/archive/241/55691/>
8. Майданник В. Г. Артеріальна гіпертензія у дітей: діагностика та лікування / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович // Внутрішня медицина. 2008. № 3. С. 13-20.
9. Опыт мониторинга здоровья детей и подростков в связи с влиянием факторов окружающей среды / Ю. П. Тихомиров, М. П. Грачева, А. В. Литовская [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2003. № 9. С. 8-13.
10. Blood pressure screening of school children in a multiracial school district: the Healthy Kids Project / W.E. Moore, J. E. Eichner, E. M. Cohn [et al.] // Am. J. Hypertens. 2009. Vol. 22, № 4. P. 351-356.
11. Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence / B. Falkner, S. S. Gidding, R. Portman, B. Rosner // Pediatrics. 2008. Vol. 122, № 2. P. 238-242.
12. Characteristics of hypertensive children identified by primary care referral compared with school-based screening / J. M. Sorof, J. Turner, K. Franco, R. J. Portman // J. Pediatr. 2004. Vol. 144, № 4. P. 485-489.
13. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history / B. Falkner // Pediatr. Nephrol. 2010. Vol. 25, № 7. P. 1219-1224.
14. Flynn J. T. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center / J.T. Flynn, M.H. Alderman // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 20, № 7. P. 961-966.

**REFERENCES**

1. Arterial hypertension: results, problems, prospects / VN Kovalenko, Yu. N. Sirenko, IP Smirnova [etc.] // Health of Ukraine of the XXI century. 2005. № 20. P. 14-15.
2. Arterial hypertension and its contribution to mortality from cardiovascular diseases / RG Oganov, SA Shalnova, AD Deev [etc.] // Disease prevention and health promotion. 2001. № 4. P. 11-15.
3. Bogmat LF Prevalence of hypertension and its risk factors in schoolchildren in Kharkov / LF Bogmat, LI Ponomareva // Ukr. therapist. magazine. 2002. № 3. P. 30-32.
4. Bugun OV Clinical and functional variants of essential arterial hypertension in children and adolescents: author's ref. dis. ... Dr. Med. Science: special. 14.00.09 / OV Bugun. Irkutsk, 2008. 34 p.
5. Volosovets OP Status and prospects of children's cardiorheumatological service of Ukraine / OP Volosovets // Experimental and clinical medicine. 2008. № 4. P. 16-20.
6. Danylenko GM Medical problems of formation, preservation and strengthening of health of schoolchildren / GM Danylenko // Medical business. 2001. № 1. - 128-131.
7. Kadokhova, L. A. Analiz sostoyaniya zdorov'ya shkol'nikov / L. A. Kadokhova // Molodoy uchenyy. 2019. № 3 (241). S. 88-89. - URL: <https://moluch.ru/archive/241/55691/>
8. Maidannyk VG Arterial hypertension in children: diagnosis and treatment / VG Maidannyk, MV Khaitovych // Internal Medicine. 2008. № 3. P. 13-20.
9. Experience in monitoring the health of children and adolescents in relation to the influence of environmental factors Yu. P. Tikhomirov, MP Gracheva, AV Litovskaya [etc.] // Experience of monitoring the health of children and adolescents in connection with the influence of environmental factors // Population health and habitat. 2003. № 9. P. 8-13.
10. Blood pressure screening of school children in a multiracial school district: the Healthy Kids Project / W.E. Moore, J. E. Eichner, E. M. Cohn [et al.] // Am. J. Hypertens. 2009. Vol. 22, № 4. P. 351-356.
11. Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence / B. Falkner, S. S. Gidding, R. Portman, B. Rosner // Pediatrics. 2008. Vol. 122, № 2. P. 238-242.
12. Characteristics of hypertensive children identified by primary care referral compared with school-based screening / J. M. Sorof, J. Turner, K. Franco, R. J. Portman // J. Pediatr. 2004. Vol. 144, № 4. P. 485-489.
13. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history / B. Falkner // Pediatr. Nephrol. 2010. Vol. 25, № 7. P. 1219-1224.
14. Flynn J. T. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center / J.T. Flynn, M.H. Alderman // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 20, № 7. P. 961-966.

Отримано 23.04.2020 р.



УДК 612.346+612.349]:569.32:591.16  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.39-46

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ-САМЦІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ОЖИРІННЯ

**Кочмарь М.Ю., Литвак Ю.В., Гецько О.І., Палапа В.Й.**

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

**Резюме.** Вступ. Глутамат натрію широко використовується в світі як харчова добавка до продуктів харчування з метою покращення комерційної пропозиції. MSG завдяки підсиленню смаку має аромат, який не властивий жодному харчовому продукту.

**Мета дослідження:** вивчити в динаміці структурні зміни підшлункової залози при викликанні штучного ожиріння глутаматом натрію.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на білих щурах-самцях репродуктивного віку. Експериментальним тваринам вводили в раціон глутамат натрію (MSG) із лактозою.

**Результати досліджень.** У результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тваринами глутамату натрію та лактози в підшлунковій залозі, в її екзокринній та ендокринній частинах, розвиваються дегенеративні зміни, які виявляються на 4-ий тиждень експерименту.

**Висновки.** На підставі морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тваринами глутамату натрію та лактози в екзокринній частині підшлункової залози через 4 тижні розвиваються дегенеративні зміни.

**Ключові слова:** ожиріння, глутамат натрію, лактоза, підшлункова залоза.

### **Morphological changes of the pancreas in male rats of reproductive age after modeling obesity**

*Kochmar M.Yu., Lytvak Yu.V., Hetsko O.I., Palapa V.Y.*

**Abstract. Introduction.** Monosodium glutamate is widely used in the world as a dietary supplement for the commercial supply improving. Due to the enhanced taste, MSG has an aroma which is not typical of any food product.

**The aim of the study** was to study the dynamics of structural changes in the pancreas in inducing artificial obesity with sodium glutamate.

**Materials and methods.** The experiment was performed on 12 three-month-old white male rats of reproductive age, which for 8 weeks orally with a metal catheter was injected once a day dissolved in water lactose with drinking water in a ratio of 1: 1. Sodium glutamate was added to food once a day in the amount of 0.07 mg per 1 kg of body weight of rats. Morphologically examined connective tissue and cellular elements of the endocrine and exocrine parts, as well as the acinus of the pancreas. The results of the study were compared with those of 4 control animals of the appropriate age.

**Research results.** As a result of morphological research it was established that under the conditions of ingestion of sodium glutamate and lactose in the pancreas in its exocrine and endocrine parts degenerative changes develop, which are detected in the 4th week of the experiment.

**Conclusions.** Based on the morphological study, it was found that after 1 week of daily intake of monosodium glutamate and lactose, the animals showed changes in the exocrine part of the pancreas, degenerative changes.

**Key words:** obesity, sodium glutamate, lactose, pancreas.

### **Вступ**

Глутамат натрію (MSG) є однією з найпоширеніших у світі харчових добавок. Його токсичні ефекти були описані в численних дослідженнях на тваринах, однак у більшості з них метод введення і дози не були подібними до прийому MSG людьми. Глутамат натрію

широко використовується в світі як харчова добавка до продуктів харчування з метою покращення комерційної пропозиції. MSG завдяки підсиленню смаку має аромат, який не властивий жодному харчовому продукту. Цей смак переданий японською мовою як umami, тобто «смачний» [5]. У 1991 році середній при-



йом MSG людиною у Великобританії складав 580 мг на добу, а для екстремальних користувачів – 4,68 г на добу [11]. Розрахунковий середньодобовий прийом MSG людиною в промислово розвинених країнах становить 0,3–1,0 г, але це залежить від його вмісту в харчових продуктах і смакових уподобань людини [4, 6]. Урядами Австралії, Росії та Нової Зеландії в 2003 році опубліковані дані, за якими типова китайська трапеза ресторану містить від 10 до 1500 мг MSG на 100 г [7]. Пероральна летальна доза для 50% випробовуваних (LD 50) щурів становить 15000–18000 мг/кг ваги тіла [13].

Найменша доза у згаданих раніше дослідженнях при середньодобовому прийомі MSG 0,3–1,0 становила 2 г/кг маси тіла, що відповідає вживанню 140 г на 70 кг маси тіла людини [6].

#### Мета дослідження

Вивчити стан підшлункової залози щурів-самців репродуктивного віку після тривалого годування глутаматом натрію в умовах експериментального ожиріння.

#### Матеріали та методи

Експеримент проводили на 12-ти тримісячних білих щурах-самцях репродуктивного віку, яким упродовж 8 тижнів перорально за допомогою металевого катетера вводили 1 раз на день розчинену у воді лактозу з питною водою у співвідношенні 1:1. Глутамат натрію додавали в їжу 1 раз на день у кількості 0,07 мг на 1 кг маси тіла щура. Морфологічно досліджували сполучнотканинні та клітинні елементи ендокринної та екзокринної частин, а також ацинуси підшлункової залози. Результати дослідження порівнювали з показниками 4 контрольних тварин відповідного віку. Дослідження проведено на 24 щурах-самцях репродуктивного (3-місячного) віку масою 80–85 г. Тварини для проведення дослідження ретельно відбирали: кожну тварину оглядали, зважували й проводили маркування. Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експеримент проводили відповідно з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях [1]. Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин

від жорсткого поводження» [2]. Матеріали роботи розглянуто членами комісії з питань біоетики Львівського національного університету імені Данила Галицького, які дійшли спільної думки, що надані матеріали для експертизи науково обґрунтовані.

Експериментальні тварини були розділені на дві групи:

1. Контрольна, яка включає 4 білих щурів-самців.

2. Дослідна (24 щурів-самці), для отримання проявів ожиріння яким упродовж дня в раціон тварин додавали 20% розчин лактози у воді та глутамат натрію у співвідношенні 0,07 мг на 1 кг маси тіла щура.

Тварин виводили з експерименту наприкінці 1-го, 2-го, 3-го та 4-го тижня після моделювання ожиріння.

Для дослідження використовували такі методи: макро- та мікропрепарування, морфологічні та гістологічні методи дослідження

Для гістологічного дослідження відпрепаровану підшлункову залозу фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 8–10 мкм виготовляли на санному мікротомі Reichert і забарвлювали гематоксилін-еозином й азаном (для виявлення елементів сполучної тканини) [3]. Аналіз гістологічних препаратів проводили під світловим мікроскопом «Olympus VX63», фотографували за допомогою цифрової фотокамери Olympus DP7 із використанням програмного забезпечення «CellSens Dimension 1.8.1».

При гістологічному дослідженні підшлункової залози оцінювали структурні особливості її будови – параметри ацинусів, ациноцитів, сполучнотканинних перетинок і судинних елементів. Для додаткової об'єктивізації досліджень структур на гістологічних зрізах використовували систему підрахунку балів за трьома параметрами: «структура ацинусів», «розростання жирової тканини», «розростання сполучної тканини». Шкала гістологічного оцінювання в межах від 0 до 3 балів, де за 0 вважали нормальну характеристику гістологічного параметра, за 1 – незначне відхилення від норми, 2 – середнє відхилення, 3 – максимальне відхилення (табл. 1). Відповідно до цієї шкали мінімальну кількість балів (0) матиме підшлункова залоза без патологічних структурних змін, а максимальну (3) – із найбільшими відхиленнями від норми.





Таблиця 1

## Шкала для гістологічного оцінювання змін у структурі підшлункової залози

Параметр	Градація структурних змін (бали)			
	0	1	2	3
Ацинуси	Нормальна структура	Поодинокі дрібні (2-4 клітини) та великі (понад 9 клітин)	30-50 % дрібних ацинусів, поодинокі великі, деструктивні зміни їх екзокриноцитів	Понад 50 % дрібних ацинусів, нечіткість їхніх меж, деструкція їх екзокриноцитів
Сполучна тканина	Нормальна структура	Розростання поблизу окремих міжчасточкових проток	Розростання поблизу близько 50 % міжчасточкових проток	Розростання в міжчасточкових і міжацінарних проторах
Жирова тканина	Відсутня	Поодинокі осередки між часточками	У складі близько 30 % міжчасточкових перегородок	Розростання в міжчасточкових і міжацінарних перегородках

*Статистичний аналіз.* Норму розподілу отриманих числових показників аналізували із застосуванням тесту Колмогорова-Смірнова. Дані представляли у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє значення,  $m$  – стандартне відхилення. Визначали значущість відмінностей між групами за допомогою прикладної програми IBM SPSS Statistics 20.0.0.2 із використанням аналізу ANOVA. Рівень достовірності прийнятий  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

*Перший тиждень після моделювання ожиріння.*

При гістологічному дослідженні підшлункової залози виявили, що ззовні вона вкрита тонкою сполучнотканинною капсулою, яка містить поодинокі видовжені фібробласти з гіперхромним ядром.

Паренхіма підшлункової залози розділена сполучнотканинними перетинками на часточки і включає екзокринну та ендокринну частини.

Екзокринна частина, яка складає основну масу органа, представлена панкреатичними ацинусами (структурно-функціональні одиниці залози), а також вставними, внутрішньо- і міжчасточковими протоками. Чітко виражена загальна панкреатична протока. Ацинуси оточені тонким шаром сполучної тканини, у складі якої виявляють клітини фібробластичного диферону, тонкі волокна та кровоносні капіляри. Подекуди в площину зрізу потрапляють тільця Фатер-Пачіні (пластинчасті тільця), різновид інкапсульованих рецепторних закінчень [10].

Ацинуси мають округлу або овальну форму і містять 6-12 ациноцитів трикутної, чотирикутної, округлої та овальної форми й протокові епітеліоцити. Широкою основою ациноци-

ти розташовані на базальній мембрані, а звуженою апікальною поверхнею сходяться до центру ацинуса. Цитоплазма цих клітин в апікальній частині (зимогенна зона) заповнена крупнозернистими секреторними гранулами, що містять зимоген, тобто ферменти неактивної форми. При забарвленні азаном цитоплазма цих екзокринних ациноцитів в зимогенній зоні зерниста, характеризується оксифілією. Ядро з еухроматином розміщувалося ексцентрично у гомогенній зоні (базальна частина клітини), містить від 2 до 4 ядерець. Цитоплазма в цій зоні характеризується базофілією, що свідчить про активний біосинтез білків.

Від бічної частини ацинусів відходять вставні протоки, що прилягають до ациноцитів; зливаючись, утворюють міжацінарні протоки й внутрішньочасточкові протоки. Внутрішні стінки протоків вкриті одношаровим кубічним епітелієм, до якого прилягав шар пухкої волокнистої сполучної тканини. У внутрішньочасточкових протоках виявляли вакуольні включення, які розташовуються вздовж епітеліальних клітин. Внутрішньочасточкові й часточкові судини розширені, заповнені еритроцитами.

Лімфатичні судини в просвітах містять гомогену еозинофільну рідину (рис. 1).

Ендокринна частка представлена острівцями Лангерганса, які мають овальну, округлу або зірчасту форму, складаються з різних видів невеликих за розміром ендокринних клітин, які слабше пофарбовані, ніж ацинарні. Деструктивних змін клітин не виявлено. Через острівець проходять гемокапіляри.

Загалом описана структура підшлункової залози на цей термін спостереження не відрізнялась від характерної для контрольних тварин гістологічної картини.

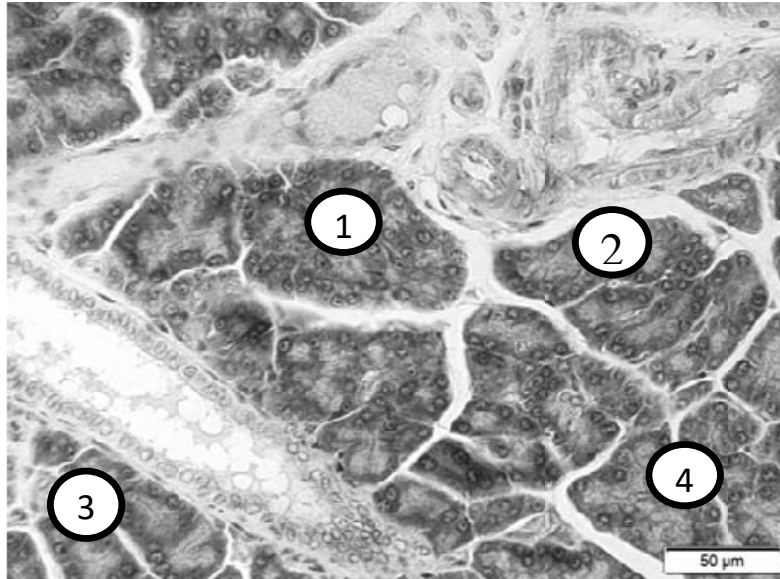


Рис. 1. Фрагмент паренхіми підшлункової залози на четвертий день появи ознак експериментального ожиріння. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.: об. – 40, ок. – 10.

- 1 – ацинус округлої форми; 2 – ацинус овальної форми; 3 – екзокриноцити;  
4 – крупновакуольні включення у внутрішньочасточкових протоках.

#### Чотири тижні після моделювання експериментального ожиріння

Ациноси підшлункової залози характеризуються різними розмірами. Екзокринні ациноцити мають кубічну та трикутну форму, цитоплазма заповнена зимогенними гранулами. У деяких клітин відсутні ядра. У більшості ациноцитів мембрана чітко визначається [12]. У деяких ациносах на зрізах присутні вставні протоки.

Слід зазначити, що майже у всій структурі підшлункової залози ациноси чітко відділяються один від одного через ознаки набряку

прошарків сполучної тканини. Окрім того, спостерігається набряк адвентиційної оболонки і гіперплазія ендотелію судин, стаз (рис. 2).

Просвіти міжчасточкових протоків заповнені гомогенною рідиною з вакуольними включеннями. Їх стінки потовщені внаслідок набряку, спостерігається розростання сполучної тканини та гіпертрофія епітелію [14]. Навколо них подекуди спостерігається утворення жирової тканини з великими адипоцитами, які перемижуються з ділянками сполучної тканини (рис. 3). Між часточками спостерігали розростання сполучної тканини.

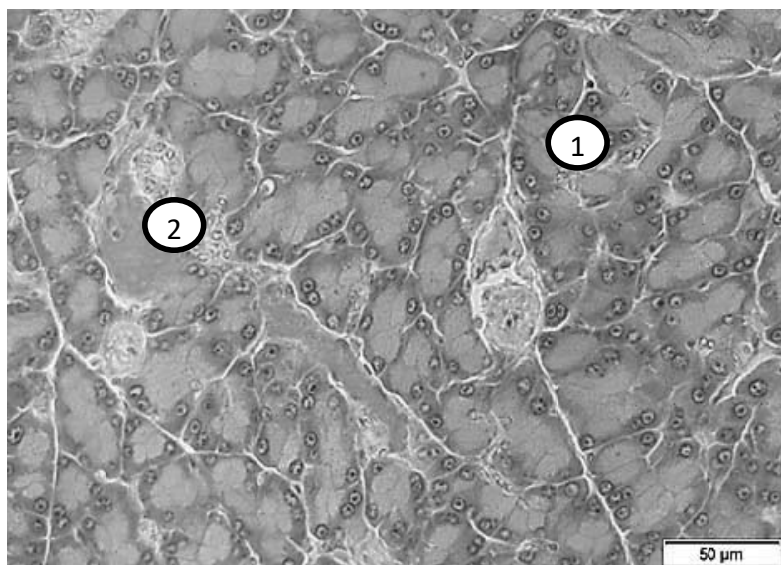


Рис. 2. Фрагмент тканини підшлункової залози на 25 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб.: об. – 40, ок. – 10

- 1 – ациноцити різної форми, заповнені зимогенними гранулами;  
2 – набряк сполучної тканини та адвентиційної оболонки судин, повнокрів'я.

Вісім тижнів після моделювання ожиріння  
Дегенеративні порушення проявлялися зменшенням розмірів ацинусів, відмежо-

вуванням один від одного шарами пухкої сполучної тканини, площа якої підвищена (рис. 3).

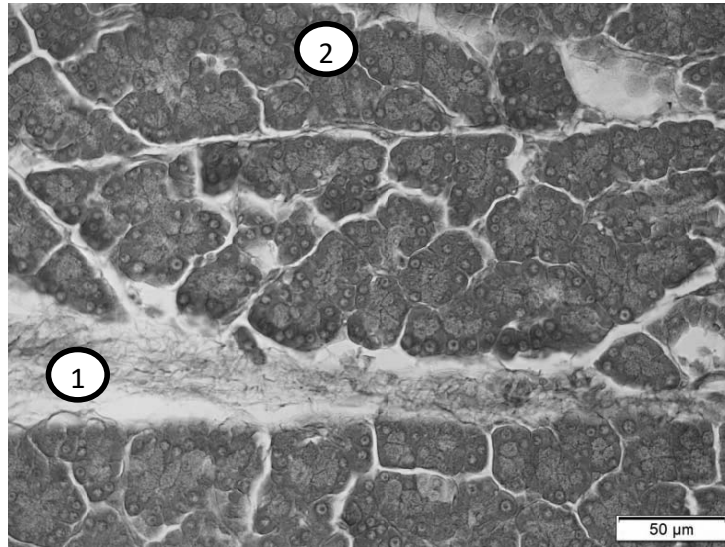


Рис. 3. Фрагмент тканини підшлункової залози щура на 4-му тижні експерименту.  
Забарвлення азаном. Зб.: об. – 40, ок. – 10.

- 1 – прошарок пухкої сполучної тканини;  
2 – ацинуси зменшених розмірів.

У екзокриноцитах спостерігали зморщені дрібні ядра, зменшення обсягу цитоплазми через зниження вмісту зимогенних гранул, що відображає порушення їхнього функціонування.

Деякі ацинуси і навіть часточки були заміщені жировою тканиною (рис. 4). Інші дослідники повідомляли про накопичення вільних жирних кислот як поза клітинами, так і всередині екзокриноцитів у тварин на фоні трива-

лої дієти з високим вмістом жирів [8, 9]. При цьому було показано, що основна частка накопичуваного жиру припадає саме на екзокринну частину підшлункової залози, що спричинює деструкцію екзокриноцитів і розвиток фіброзу [9].

Сполучна тканина розросталася в міжацинарних і міжчасточкових проміжках, призводячи до деформації як окремих екзокринних ациноцитів, так і ацинусів загалом.

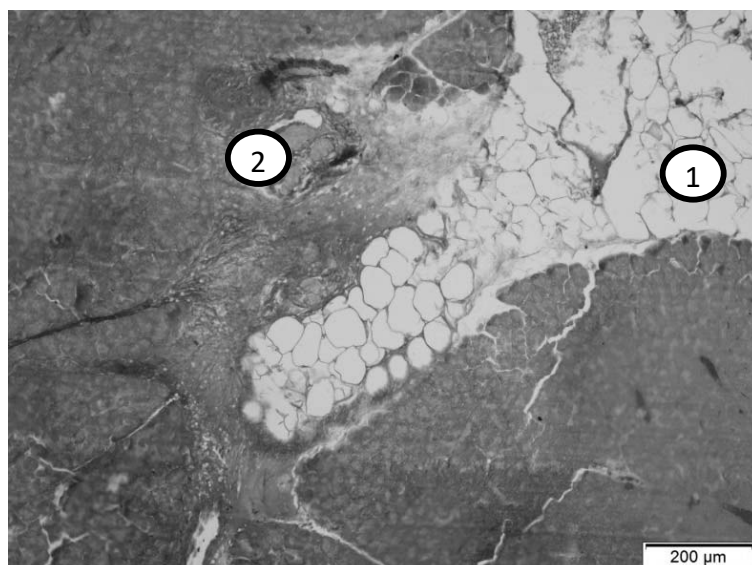


Рис. 4. Фрагмент тканини підшлункової залози щура на 8-му тижні експерименту.  
Забарвлення азаном. Зб.: об. – 40, ок. – 10

- 1 – заміщення часточок жирною тканиною;  
2 – розростання сполучної тканини.



Спостерігається виражений набряк на всій території органу. Судини були запалі, не містили еритроцитів. Описані зміни є характерними для хронічного панкреатиту та

свідчать про порушення функціонування органу.

Результати напівкількісної оцінки стану підшлункової залози представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

**Результати оцінювання структури підшлункової залози за бальною напівкількісною шкалою (сумарний показник,  $M \pm m$ )**

Оцінка	Термін спостереження, тиждень		
	1	4	8
Кількість балів	0,2±0,1	3,0±0,17	7,1±0,26

*Примітка.* Значущі відмінності за результатами однофакторного дисперсійного аналізу ( $p < 0,0001$ ) виявлено між показниками 1 тижня порівняно з 4 та 8 тижнями дослідження, а також між 4 та 8 тижнями дослідження.

Стосовно окремих показників у результаті проведення апостеріорного тесту Дункана виявлено, що за гістологічними параметрами «сполучна тканина» і «жирова тканина» результати були значуще гіршими ( $p=0,000$ ) порівняно з 1-им тижнем і з 4-им та 8-им тижня-

ми ( $p=0,000$ ). Найгірші показники за цими параметрами визначено на 8-му тижні. За параметром «ацинуса» показники, які не відрізнялися між собою, групувалися за термінами в порядку прогресування деструктивних змін: 1-ий і 4-ий; 4-ий і 8-ий тижні (табл. 3).

Таблиця 3

**Результати оцінювання структури підшлункової залози за окремими гістологічними параметрами ( $M \pm m$ )**

Термін, тиждень	Гістологічний параметр (кількість балів)		
	Сполучна тканина	Жирова тканина	Ацинуси
1	0	0	0,24±0,10
4	1,38±0,15	0,48±0,15	1,14±0,08
8	2,52±0,10	2,00±0,17	2,57±0,11

У ендокринної частки підшлункової залози відзначається зменшення кількості та площі островців Лангерганса в умовах моделювання ожиріння порівняно з тваринами контрольної групи [15]. Крім того, визначено зменшення щільності клітин у цих ділянках та підвищення клітин з апоптозом.

Отже, у результаті морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тваринами глютаму натрію і лактози в підшлунковій залозі в її екзокринній та ендокринній частинах розвиваються дегенеративні зміни, які виявляються на 4-ий тиждень експерименту.

**Висновки**

1. На підставі морфологічного дослідження встановлено, що за умов прийому тва-

ринами глютаму натрію та лактози в екзокринній частині підшлунковій залозі через 4 тижні розвиваються дегенеративні зміни (набряк, розростанням сполучної та жирової тканин, порушення гістологічної структури ацинусів і ациноцитів), які прогресують до 8-го тижня експерименту. Виявлено накопичення жиру в міжчасточкових просторах підшлункової залози та розростання сполучної тканини.

2. У ендокринній частині підшлункової залози виявлено зменшення кількості островків Лангерганса, зниження в них щільності клітин і підвищення клітин з ознаками апоптозу.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Европейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Збірник договорів Ради Європи. Страсбург, 18 березня 1986 року. Retrieved from [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994_137).
2. Закон України про захист тварин від жорстокого поводження (2006). Відомості Верховної Ради України (ВВР). Retrieved from <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
3. Коржевская ДЕ, Гиляров АВ. Основы гистологической техники. С-Пб. Спецлит. 2010;95 [Korzhevskij DE, Gilyarov AV. Osnovy` gistologicheskoi tekhniki. SPb.: SpeczLit. 2010;95. [In Russian].
4. Alsamarrai, A., Das, S. L., Windsor, J. A., & Petrov, M. S. (2014). Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(10), 1635-1644.e5. doi:10.1016/j.cgh.2014.01.038
5. Birks S.. Umami -The fifth taste. *Food Manufacture* 2005;80: 28-29.
6. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Paul A, Greenberger PA, Leslie C, Grammer LC, Ditto AM, Harris KE, Shaughnessy MA, Yarnold PR, Corren J, Saxon A (2000) Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr* 130:1058S-1062S
7. Freeman, M. (2006). "Reconsidering the Effects of Monosodium Glutamate: A Literature Review," *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 18(10), 482-6.
8. Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(3), 212-223. doi:10.3164/jcbn.09-83
9. Matsuda, A., Makino, N., Tozawa, T., Shirahata, N., Honda, T., Ikeda, Y., ... Kawata, S. (2014). Pancreatic Fat Accumulation, Fibrosis, and Acinar Cell Injury in the Zucker Diabetic Fatty Rat Fed a Chronic High-Fat Diet. *Pancreas*, 43(5), 735-743. doi:10.1097/mpa.0000000000000129
10. Rebours, V., Garteiser, P., Ribeiro-Parenti, L., Cavin, J., Doblaz, S., Pagé, G., Couvelard, A. (2018). Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-34515-3
11. Rhodes, J., Titherley, A. C., Norman, J. A., Wood, R. & Lord, D. W. (1991). "A Survey of the Monosodium Glutamate Content of Foods and an Estimation of the Dietary Intake of Monosodium Glutamate," *Food Additives & Contaminants*, 8(5), 663-72.
12. Setiawan, V. W., Pandol, S. J., Porcel, J., Wei, P. C., Wilkens, L. R., Le Marchand, L., Monroe, K. R. (2017). Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 257-265.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.038
13. Walker, R. & Lupien, J. R. (2000). The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate, *Journal of Nutrition*, 130(4S Suppl), 1049S-52S.
14. Yu, T., & Wang, C. (2017). Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(6), 735-747. doi:10.1111/jdi.12665
15. Zhang, X., Cui, Y., Fang, L., & Li F. (2008). Chronic High-Fat Diets Induce Oxide Injuries and Fibrogenesis of Pancreatic Cells in Rats. (2008). *Pancreas*, 37(3), e31-e38. doi:10.1097/mpa.0b013e3181744b50

## REFERENCES

1. Evropeiska konventsiiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei. Zbirnyk dohovoriv Rady Evropy. Strasburh, 18 bereznia 1986 roku. Retrieved from [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994_137). [European Convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes. Collection of Treaties of the Council of Europe. Strasbourg, 18 March 1986. Retrieved from [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-in/laws/main.cgi?nreg=994_137)].
2. Zakon Ukrainy pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia. (2006). Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR). Retrieved from <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>. 1. [Law of Ukraine on protection of animals from cruel treatment. (2006). Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). Retrieved from <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>].
3. Korzhevskaiia DE, Hyliarov AV. Osnovy` hystolohycheskoi tekhniky. S-Pb. Spetslyt. 2010;95 [Korzhevskij DE, Gilyarov AV. Osnovy` gistologicheskoi tekhniki. SPb.: SpeczLit. 2010;95. [In Russian]. [Korzhevskaya DE, Gilyarov AV. Basics of histological technique. S-Pb. Spetslit. 2010;



- 95 [Korzhevskij DE, Gilyarov AV. *Osnovy` gistologicheskoy tekhniki*. SPb .: SpeczLit. 2010; 95. In Russian].
4. Alsamarrai, A., Das, S. L., Windsor, J. A., & Petrov, M. S. (2014). Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(10), 1635-1644.e5. doi:10.1016/j.cgh.2014.01.038
  5. Birks S. Umami -The fifth taste. *Food Manufacture* 2005;80: 28-29.
  6. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Paul A, Greenberger PA, Leslie C, Grammer LC, Ditto AM, Harris KE, Shaughnessy MA, Yarnold PR, Corren J, Saxon A (2000) Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr* 130:1058S-1062S
  7. Freeman, M. (2006). "Reconsidering the Effects of Monosodium Glutamate: A Literature Review," *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 18(10), 482-6.
  8. Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(3), 212-223. doi:10.3164/jcbrn.09-83
  9. Matsuda, A., Makino, N., Tozawa, T., Shirahata, N., Honda, T., Ikeda, Y., ... Kawata, S. (2014). Pancreatic Fat Accumulation, Fibrosis, and Acinar Cell Injury in the Zucker Diabetic Fatty Rat Fed a Chronic High-Fat Diet. *Pancreas*, 43(5), 735-743. doi:10.1097/mpa.000000000000129
  10. Rebours, V., Garteiser, P., Ribeiro-Parenti, L., Cavin, J., Doblaz, S., Pagé, G., Couvelard, A. (2018). Obesity-induced pancreatopathy in rats is reversible after bariatric surgery. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-34515-3
  11. Rhodes, J., Titherley, A. C., Norman, J. A., Wood, R. & Lord, D. W. (1991). "A Survey of the Monosodium Glutamate Content of Foods and an Estimation of the Dietary Intake of Monosodium Glutamate," *Food Additives & Contaminants*, 8(5), 663-72.
  12. Setiawan, V. W., Pandol, S. J., Porcel, J., Wei, P. C., Wilkens, L. R., Le Marchand, L., Monroe, K. R. (2017). Dietary Factors Reduce Risk of Acute Pancreatitis in a Large Multiethnic Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 257-265.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.038
  13. Walker, R. & Lupien, J. R. (2000). The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate, *Journal of Nutrition*, 130(4S Suppl), 1049S-52S.
  14. Yu, T., & Wang, C. (2017). Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(6), 735-747. doi:10.1111/jdi.12665
  15. Zhang, X., Cui, Y., Fang, L., & Li F. (2008). Chronic High-Fat Diets Induce Oxide Injuries and Fibrogenesis of Pancreatic Cells in Rats. (2008). *Pancreas*, 37(3), e31-e38. doi:10.1097/mpa.0b013e3181744b50

Отримано 28.05.2020 р.



УДК 616.36-003.826:616-008.9:577.125  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.47-52

## КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

*Сірчак Є.С., Грига В.І., Сірчак С.С.*

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

**Резюме.** Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю (менше 40 г/добу для чоловіків та 20 г/добу для жінок чистого етанолу). Отже, порушення ліпідного обміну при НАЖХП є одним з основних патогенетичних аспектів її формування.

**Мета дослідження.** Визначити ефективність різних схем корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

**Матеріали та методи.** На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 96 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Хворих розподілено на три групи, по 32 обстежених хворих у кожній, залежно від методу корекції порушення ліпідного обміну, а саме: I групі обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсофальк» із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла; в II групі хворих призначено L-Бетаргін по 10 мл 3 рази на добу; III групі хворих призначено і Урсофальк, і L-Бетаргін у вищенаведених дозах. Лікування продовжували впродовж 1 місяця.

**Результати досліджень.** Найбільш ефективною в динаміці показників ліпідного обміну у хворих із НАЖХП та ЦД 2 типу виявилася комплексна терапія із використанням УДХК та L-Бетаргін, що сприяло статистично достовірному зниженню рівня тригліцеридів до  $2,04 \pm 0,42$  ммоль/л; ліпопротеїдів низької щільності до  $2,07 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ліпопротеїдів дуже низької щільності до  $0,77 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), а також підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності до  $1,43 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Призначення комплексної терапії із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргіном є ефективним та безпечним методом для корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХ та ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, лікування, урсодезоксихолева кислота, L-Бетаргін.

### **Correction of lipid metabolism disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease**

*Sirchak Ye.S., Hryha V.I., Sirchak S.S.*

**Abstract. Introduction.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic disease based on increased lipid accumulation in hepatocytes in excess of 5% of liver weight in the absence of alcohol toxicity (less than 40 g / day for men and 20 g / day for women pure). ethanol). Therefore, the violation of lipid metabolism in NAFLD is one of the main pathogenetic aspects of its formation.

**The aim of the study.** The efficiency of various schemes for the correction of lipid metabolism disorders in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus (T2DM) was determined.

**Materials and methods.** 96 patients with NAFLD and T2DM on the clinical basis of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases were examined. Patients were divided into three groups, 32 patients in each, depending on the method of correction of lipid metabolism disorders, namely: 1 group of examined patients with NAFLD and T2DM was prescribed ursodeoxycholic acid (UDCA) "Ursosalk" at a rate of 20 mg / kg body weight; in 2 group patients prescribed L-Betargin 10 ml 3 times a day; Ursosalk and L-Betargin in the above doses were prescribed to 3 group III patients. Treatment was continued for 1 month.

**Results of the study.** The most effective on the dynamics of lipid metabolism in patients with NAFLD and T2DM was complex therapy with UDCA and L-Betargin which contributed to a statistically significant reduction in triglycerides to  $2.04 \pm 0.42$  mmol / l; low-density lipoproteins - to  $2.07 \pm 0.23$  mmol / l ( $p < 0.05$ ), very low-density lipoproteins - to  $0.77 \pm 0.15$  mmol / l ( $p < 0.01$ ), and an increase in lipoprotein levels high density to  $1.43 \pm 0.07$  mmol / l ( $p < 0.01$ ).



*Conclusions.* The appointment of complex therapy with the use of UDCA in combination with L-Betargin is an effective and safe method for the correction of disorders of lipid metabolism in patients with NAFLD and type 2 diabetes.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, treatment, ursodeoxycholic acid, L-Betargin.

### Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає провідну позицію серед хронічних захворювань печінки, складаючи 71,6% від загальної їх кількості [1]. Патологія охоплює 17–46 % дорослого населення з відмінностями залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної належності [2], а також до 70 % пацієнтів із діабетом та ожирінням [3].

НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Важкість захворювання при НАСГ варіабельна, включно з фіброзом, цирозом і гепатоцелюлярною карциномою [4]. Незважаючи на маску «нешкідливого» захворювання, у 12–40% хворих із простим стеатозом протягом 8–13 років формується НАСГ, у половини з них розвивається прогресуючий фіброз і у 1/6 – цироз печінки. У 7% хворих із компенсованим цирозом печінки внаслідок НАЖХП протягом 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, причому близько 50% з них або потребують трансплантації печінки, або помирають унаслідок печінкових ускладнень [5].

НАЖХП – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю (менше 40 г/добу для чоловіків та 20 г/добу для жінок чистого етанолу) [4]. Отже, порушення ліпідного обміну при НАЖХ є одним з основних патогенетичних аспектів її формування.

Незважаючи на досягнення медицини, оптимальний план ведення та вибір тактики лікування хворих на НАЖХП поки не визначений. Стає очевидним факт, що одним із провідних напрямків лікування хворих на НАЖХП має бути корекція ліпідного обміну, особливо при її поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

### Мета дослідження

Визначити ефективність різних схем корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

### Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету

ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне та ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака) за 2016 – 2020 рр. обстежено 96 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Серед обстежених чоловіків було 56 (58,3 %), жінок – 40 (41,7 %). Середній вік становив  $51,3 \pm 5,9$  року.

У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав  $47,6 \pm 5,8$  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 законодавства 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). Згідно з рекомендаціями ВОЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМС, при якому ІМС 16,0 і менше відповідало вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [7].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятною методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c, %) та ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛВНЩ). Дослідження виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США).





Діагноз НАЖХП встановили 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 [8]. 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.

Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118). Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма - до 6,0 %).

Надання медичної допомоги хворим на НАЖХП та ЦД 2 типу проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим пацієнтам призначали пероральні цукрознижуючі препарати (метформін) на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя, при потребі проводили інсулінотерапію. Хворих розподілено на три групи, по 32 обстежених хворих у кожній, залежно від методу корекції порушення ліпідного обміну, а саме:

- I групі (n=32) обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсофальк» (фірми «Др. Фальк Фарма ГмБХ», Німеччина) із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 1 місяця;
- у II групу ввійшли також 32 хворих, яким призначено амінокислотний комплекс

- L-Бетаргін (ТОВ «Ворфартс Фарма») по 10 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця;
- у III групу ввійшли 32 хворих, яким для лікування порушень ліпідного обміну призначено і Урсофальк, і L-Бетаргін у вищевказаних дозах протягом 1 місяця.

Наукове дослідження виконано в рамках НДР № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103, а також загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб).

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

#### Результати досліджень

Лабораторно-інструментальне обстеження хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу проводилося в динаміці, з визначенням вищевказаних методів обстеження. До комплексного лікування встановлено статистично достовірну різницю у показниках ліпідного обміну між контрольною групою та групами обстежених пацієнтів на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Визначалася позитивна динаміка показників ліпідного обміну в сироватці крові у всіх обстежених нами пацієнтів, проте у хворих III групи ці зміни були більш виражені порівняно з показниками до розпочатого лікування. У таблиці 1 наведено результати даного обстеження.

Таблиця 1

#### Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХП і ЦД 2 типу на фоні комплексної терапії

Показник, ммоль/л	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі					
		I група (n=32)		II група (n=32)		III група (n=32)	
		до лікування	після лікування	до лікування	до лікування	до лікування	після лікування
ЗХ	4,71±0,23	8,13±0,67	7,06±0,55	8,46±0,89	7,42±0,60	8,32±0,95	6,92±0,76
ТГ	1,17±0,22	3,45±0,44	2,18±0,15*	3,86±0,40	2,42±0,13	3,51±0,53	2,04±0,42*
ЛПНЩ	1,88±0,12	3,89±0,26	2,85±0,67	3,71±0,12	2,99±0,56	3,85±0,31	2,07±0,23*
ЛПДНЩ	0,57±0,09	1,85±0,26	0,98±0,27*	1,77±0,19	1,12±0,17	1,82±0,35	0,77±0,15**
ЛПВЩ	1,77±0,05	0,86±0,07	1,26±0,17	0,85±0,11	0,98±0,14	0,91±0,12	1,43±0,07*

Примітка: між показниками у обстежених хворих до та після лікування різниця достовірна:

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



Із наведених вище результатів видно, що у всіх хворих до лікування було виявлено порушення ліпідного профілю. Після проведеного лікування у хворих I групи спостерігалося достовірне зниження рівня ТГ з  $3,45 \pm 0,44$  ммоль/л до  $2,18 \pm 0,15$  ммоль/л; ЛПДНЩ з  $1,85 \pm 0,26$  ммоль/л до  $0,98 \pm 0,27$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), а також зниження рівня ЛПНЩ і підвищення рівня ЛПВЩ, проте ця різниця не була достовірною. У хворих II групи на фоні прийому L-Бетаргін також встановлено тенденцію до зниження у показниках ліпідного профілю, але в жодному випадку статистично достовірної різниці не встановлено. Найбільш ефективною на динаміку показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу ви-

явилася комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргін (III група обстежених хворих). У хворих III групи встановлено статистично достовірне зниження рівня ТГ з  $3,51 \pm 0,53$  ммоль/л до  $2,04 \pm 0,42$  ммоль/л; ЛПНЩ з  $3,85 \pm 0,31$  ммоль/л до  $2,07 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ЛПДНЩ з  $1,82 \pm 0,35$  ммоль/л до  $0,77 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), а також підвищення рівня ЛПВЩ з  $0,91 \pm 0,12$  ммоль/л до  $1,43 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

При антропометричному дослідженні до проведеного комплексного лікування встановлено, що переважна більшість обстежених мали ожиріння I та II ступенів, а також надмірну вагу (табл. 2).

Таблиця 2

## Динаміка показника ІМТ у хворих на НАЖХП і ЦД 2 типу на фоні комплексної терапії

Кількість хворих	Обстежені					
	I група (n=32)		II група (n=32)		III група (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Нормальна вага, %	12,6 %	<b>15,7 %</b>	9,4 %	9,4 %	6,3 %	<b>15,7 %**</b>
18,0–24,9 кг/м <sup>2</sup>	22,4±2,9	22,1±3,1	22,8±2,0	22,5±2,5	23,5±2,2	* 19,3±1,9
Надмірна маса тіла, %	15,7 %	15,7 %	18,7 %	18,7 %	18,7 %	18,7 %
25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup>	27,0±4,1	26,0±3,6	27,5±3,5	27,2±2,8	28,9±3,8	* 26,1±2,0
Ожиріння I ст., %	50,0%	<b>46,9 %</b>	46,9 %	46,9 %	53,1 %	<b>46,9 %*</b>
30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup>	33,7±2,5	32,7±2,2	33,9±3,5	34,8±4,0	34,7±2,1	* 31,1±0,8
Ожиріння II ст., %	21,7 %	21,7 %	25,0 %	25,0 %	21,9 %	<b>18,7 %</b>
35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup>	37,9±4,1	36,4±2,5	38,7±4,1	38,5±5,1	38,7±3,5	36,0±2,2

Примітка: між показниками у обстежених хворих до та після лікування різниця достовірна: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Після проведеного комплексного лікування кількість хворих у відсотковому співвідношенні з порушенням маси тіла в I групі фактично не змінювалася порівняно з показниками до лікування, проте встановлена тенденція до зниження показника ІМТ, особливо при ожирінні та надмірній вазі тіла. У II групі обстежених пацієнтів проведена комп-

лексна терапія не вплинула на показник ІМТ. Слід зауважити, що комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргін позитивно вплинула на показники маси тіла. Встановлено зменшення кількості хворих з ожирінням II ступеня на 3,2%, а також статистично достовірне зниження кількості хворих з ожирінням I ступеня –



на 6,2 % ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалося статистично достовірним збільшенням кількості обстежених із нормальною вагою тіла – на 9,4 % ( $p < 0,01$ ). Ці зміни також супроводжувалися зменшенням показника ІМТ, а саме: до  $36,0 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup> – у хворих з ожирінням II ст.; до  $31,1 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup> – у хворих з ожирінням I ст. ( $p < 0,05$ ); до  $26,1 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup> – у хворих із надмірною вагою тіла ( $p < 0,05$ ); до  $19,3 \pm 1,9$  кг/м<sup>2</sup> – у хворих із нормальною вагою тіла ( $p < 0,05$ ). Дані зміни підтверджують позитивний вплив поєднання препарату УДХК та L-Бетаргін на показники маси тіла у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Виявлені зміни вказують на можливість рекомендувати включати препарат УДХК у поєднанні з L-Бетаргін до комплексного лікування хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу для нормалізації показників ліпідного обміну у сироватці крові, а також показників ІМТ у даних пацієнтів завдяки їх позитивному впливу на метаболізм у цілому.

Компоненти, що входять до складу L-Бетаргину, мають такі властивості: аргінін – амінокислота, яка бере участь у біосинтезі білка, в метаболізмі сечовини, посилює детоксикаційну функцію печінки; також покращує внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах, стимулює їх активність, знижує утворення шкідливих для клітин печінки вільних радикалів, зменшує гіпоксію та запалення, сприяє регенерації гепатоцитів. Бетаїн – ліпотропна ре-

човина, бере участь у біосинтезі фосфоліпідів, транспорті тригліцеридів, окисненні та утилізації жирів. Запобігає виникненню та зменшує жирову дистрофію печінки. Бетаїн чинить антифібротичну та протизапальну дію. L-карнітин – вітаміноподібна речовина, покращує метаболічні процеси в серці та печінці. L-карнітин – головний кофактор обміну жирних кислот у тканинах серця, печінки та скелетних м'язів, який сприяє виведенню з клітин токсичних речовин і шкідливих метаболітів, збільшенню м'язової маси та зменшенню вмісту жиру у клітинах, завдяки нейропротекторному, гепатопротекторному та кардіопротекторному ефекту, а також сприяє зниженню рівня холестерину.

Використання Урсофальк у хворих із НАЖХП і ЦД 2 типу свідчить про те, що його застосування є патогенетично обумовленим у даних пацієнтів, враховуючи гіпохолестеринемічний, цитопротекторний, антиоксидантний, антихолестатичний та інші позитивні ефекти. Отже, УДХК може розглядатись, як ефективний і безпечний препарат, особливо при його комбінації з L-Бетаргін

### Висновки

Призначення комплексної терапії із використанням препарату УДХК у поєднанні з L-Бетаргін є ефективним та безпечним методом для корекції порушень ліпідного обміну у хворих на НАЖХ і ЦД 2 типу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: клинические рекомендации / В.Т. Ивашкина. М.: МЕД-пресс-информ, 2015. 32 с.
2. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки / [Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецька, В.Б. Ягмур та ін.] // Гастроентерологія. – 2017. – Том 51, № 3. – С. 188-195.
3. Неалкогольна жирова хвороба печінки: особливості метаболічних змін на різних етапах розвитку хвороби / [Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецька, В.Б. Ягмур, І.А.Кленіна] // Гастроентерологія. – 2018. – Том 52, № 1. – С. 13-18.
4. 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. – Vol. 64. – P. 1388-1402.
5. Драгомирецкая Н.В. Новые возможности немедикаментозного лечения больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Н.В. Драгомирецкая, И.Б. Заболотная, А.Н. Ижа // Гастроентерологія. – 2014. – № 2 (52). – С. 42-45.
6. Фадеенко Г.Д. Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом. Результаты открытого сравнительного постмаркетингового исследования / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев // Гастроентерологія. – 2018. – Том 52, № 2. – С. 27-34.
7. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)



8. 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. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.

#### REFERENCES

1. Ivaskin VT Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: clinical recommendations. Moskva: MED-press-inform; 2015, 32 p. (in Russian)
2. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya Nyu Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017; 51 (3): 188-195. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635 (in Ukrainian)
3. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease. *Gastroenterology*. 2018; 52 (1): 13-18. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772 (in Ukrainian)
4. 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. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
5. Dragomiretska NV, Zabolotna IB, Izha GM New potential of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 2 (52): 42-45. (in Russian)
6. Fadienko GD, Gridnyev AE Efficiency and safety of ademetonine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. The results of an open comparative post-marketing study. *Gastroenterology*. 2018; 52 (2): 27-34. (in Russian)
7. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
8. 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. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.

Отримано 12.05.2020 р.

УДК 616.379-00864:616.37-008.64:611.37.018.7  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.53-59

## ОСОБЛИВОСТІ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

*Сірчак Є.С., Барані В.Є., Фабрі З.Й.*

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

**Резюме.** *Вступ.* Цукровий діабет (ЦД) – особливе захворювання, на фоні якого відзначається зростання коморбідних патологій. Особливий інтерес представляє дослідження поєданого перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та ЦД.

*Мета дослідження:* визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів.

*Матеріали та методи.* Обстежено 126 хворих на ЦД і ХП. Хворих розподілено на 2 групи: у I групу ввійшло 62 хворих на ЦД 1 типу, а II груп склали 64 пацієнти на ЦД 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

*Результати досліджень.* ЗСН ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з різними формами ЦД має ряд особливостей: у хворих із ЦД 1 типу клінічно проявляється проносами та поліфекалією, тоді як хворих із ЦД 2 типу та ХП частіше турбують прояви біліарної диспепсії. Результати копрологічного дослідження вказують на виражену ЗСН ПЗ, а результати <sup>13</sup>C-ЗТДТ підтверджують виснаження функціональних резервів ПЗ у пацієнтів із ХП у поєднанні з ЦД 1 типу. У хворих із ЦД 2 типу ХП формується на фоні біліарної патології, а результати <sup>13</sup>C-змішаного тригліцеридного дихального тесту вказують на більшу функціональну спроможність ПЗ, ніж у пацієнтів I групи.

*Висновки.* 1. У хворих на ЦД 1 типу ХП частіше проявляється проносом та поліфікалією, тоді як у хворих із ЦД 2 типу частіше встановлена больова форма ХП у поєднанні з біліарною диспепсією. 2. За результатами лабораторно-інструментальних методів дослідження у хворих на ЦД 1 типу виявлено більш виражену ЗСН ПЗ, ніж у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ХП.

**Ключові слова:** цукровий діабет, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

### **Peculiarities of exocrine pancreatic insufficiency of pancreatic in patients with diabetes mellitus and chronic pancreatitis**

*Sirchak Ye.S., Barani V.Ye., Fabri Z.Yo.*

**Abstract.** *Introduction.* Diabetes mellitus (DM) is a special disease, against the background of which there is an increase in comorbid pathologies. The particular interest is the study of the combined course of chronic pancreatitis (CP) and diabetes are represent.

*The aim of the study* - to determine the features of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) of pancreatic gland (PG) in CP in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2.

*Materials and methods of research.* 126 patients with diabetes and CP were examined. The patients were divided into 2 groups: 1 group included 62 patients with type 1 diabetes mellitus, and 2 group comprised 64 patients with type 2 diabetes. All surveyed patients underwent general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory methods of investigation.

*Results of the study.* The EPI of PG in patients with CP in combination with various forms of diabetes has a number of features: in patients with type 1 diabetes it is clinically manifested by diarrhea and polyfeces, while patients with type 2 diabetes and CP are more concerned about the manifestations of biliary dyspepsia. The results of the coprologic study indicate a pronounced EPI of PG, and the results of <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test confirm the depletion of the functional reserves of the pancreas in patients with CP in combination with type 1 diabetes. In patients with type 2 diabetes, CP is formed on the background of biliary pathology, and the results of <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test indicate greater functional capacity of the pancreas than in patients of 1 group.



*Conclusions.* 1. In patients with type 1 diabetes mellitus CP is more often manifested by diarrhea and polyfeces, while in patients with type 2 diabetes mellitus more often found a painful form of CP in combination with biliary dyspepsia. 2. According to the results of laboratory-instrumental methods of research in patients with type 1 diabetes mellitus revealed a more pronounced EPI of PG than in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with CP.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency of pancreatic gland.

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найбільш поширених захворювань людства, саме тому визначений Всесвітньою організацією охорони здоров'я як неінфекційна епідемія. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4–7% загальної популяції [1, 2, 3].

Цукровий діабет – особливе захворювання, на фоні якого в останні роки відзначається зростання коморбідних патологій. При ЦД порушуються всі види обміну речовин, у результаті чого в тому чи іншому ступені уражуються всі органи і системи організму, в тому числі й система органів травлення (стравохід, шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза) [4]. При цьому особливий інтерес представляє дослідження поєданого перебігу хронічного панкреатиту (ХП) і ЦД, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу [2, 3].

Діагностика функціонального стану підшлункової залози (ПЗ) є однією з найбільш складних проблем сучасної гастроентерології. Це пов'язано з особливостями її клінічних ознак, латентний період до появи яких може тривати 20–30 років. Незважаючи на велику кількість лабораторних та інструментальних тестів, до цього часу існують труднощі отримання чистого панкреатичного соку для проведення біохімічних досліджень, існуючі методи недостатньо специфічні та чутливі, пов'язані з певним ризиком для хворого [5]. Отже, дослідження функціонального стану ПЗ є актуальною проблемою, особливо у пацієнтів із коморбідною патологією

### Мета дослідження

Визначити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) при хронічному панкреатиті у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції (номер державної реєстрації 0118U004365).

мер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції (номер державної реєстрації 0118U004365).

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 126 хворих на ХП і ЦД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД, та хворі, які знаходилися на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання.

Хворих на ХП розподілено на дві групи: в I групу увійшло 62 хворих на ЦД 1 типу, а II груп склали 64 пацієнтів на ЦД 2 типу. Серед обстежених I групи чоловіків було 32 (51,6%), жінок – 30 (48,4 %). Середній вік становив  $43,8 \pm 7,1$  року. Серед обстежених II групи чоловіків було 34 (53,1 %), жінок – 30 (46,9 %). Середній вік становив  $49,7 \pm 5,3$  року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав  $45,2 \pm 5,1$  року.

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

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %). При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ).



Надання медичної допомоги хворим на ЦД 1 та 2 типів проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Діагноз ЦД 1 типу встановили згідно з критеріями ВООЗ (1999 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021), а саме: концентрація глюкози, виміряна натще (не менше 8 годин після останнього прийому їжі) складало в венозній або капілярній крові більше 6,1 ммоль/л, у венозній плазмі крові – більше 7,0 ммоль/л; концентрація глюкози, виміряна через 2 години після тесту на порушення толерантності до глюкози (або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі) складало в венозній крові більше 10,0 ммоль/л, або в капілярній крові або венозній плазмі крові більше 11,1 ммоль/л [6].

Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [7, 8]. Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) із доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньосекреторної функції (ЗСН) ПЗ проводилося копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові, а також використовували  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний ( $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ).

Усім пацієнтам проведений  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ. Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина). Діагностична цінність  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ полягає у тому, що за допомогою даного тесту визначають кількість ліпази, яка знаходиться у просвіті 12-палої кишки, встановлюють кількість ферментів, необхідних конкретному хворому для усунення ЗСН, а також дозволяє розмежувати панкреатичну стеаторею від кишкової. Під час проведення тесту отримали 13 дихальних проб: вихідну, до прийому тестового сніданку (100 г білого хліба та вершкового масла (із розрахунку 0,25 г/кг ваги тіла), в яке додавали суміш тригліцеридів (жирні кислоти, мічені нерадіоактивним ізотопом вуглецю –  $^{13}\text{C}$  з розрахунку 4 мг/кг ваги тіла) та ще 12 проб протягом 6 годин (по одній кожні 30 хв.) [10].

Тригліцериди, що містять різні жирні кислоти, є основними компонентами природних жирів. Діюча фармакологічна речовина – 1,3-дістеарол-2-( $^{1-13}\text{C}$ ) октаноїл гліцерин, мічений стабільним ізотопом вуглецю. Він метаболізується в два етапи. На першому етапі відбувається відщеплення  $^{1-13}\text{C}$  каприлової кислоти в позиціях 1,3, що відбувається в основному під дією панкреатичної ліпази, що поступає у просвіт 12-палої кишки. На другому етапі відбувається всмоктування відщеплених молекул каприлової кислоти і 2-( $^{1-13}\text{C}$ ) монооктаноїл гліцеролу, якому може передувати його розщеплення до каприлової кислоти. Каприлова кислота при надходженні в тонку кишку швидко всмоктується, зв'язується з альбуміном крові і через систему портально-го кровотоку або лімфатичну систему в системі загального кровообігу в складі ліпопротеїнів транспортується в печінку. Основний канал метаболізму каприлової кислоти – мітохондріальне бета-окислення, що призводить до утворення бікарбонат-іону, який містить вуглець- $^{13}$  ( $^{13}\text{C}$ ) та поповнює бікарбонатний пул крові. Це призводить до збільшення частки  $^{13}\text{C}$  у вуглекислоті ( $\text{CO}_2$ ) видихуваного повітря. Відсоток виділеної  $^{13}\text{C}$  залежить від активності панкреатичної ліпази. При екзокринній недостатності кількість ліпази, що виробляється, зменшується або вона взагалі відсутня, у зв'язку з чим тригліцериди розщеплюються менш інтенсивно і менше виділяється  $^{13}\text{CO}_2$ . У залежності від концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  в різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь екзокринної недостатності ПЗ. Панкреатичну екзокринну недостатність, яка супроводжується дефіцитом ліпази, виявляли шляхом аналізу кривої, яка відображає концентрацію  $^{13}\text{CO}_2$  у дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хв. дослідження та сумарна концентрація після 360 хв. дослідження). У нормі максимальна концентрація  $^{13}\text{CO}_2$  між 150 и 210 хв. дослідження складає більше 8%, а сумарна концентрація на 360 хв. дослідження – 30–35%  $^{13}\text{CO}_2$ . При екзокринній недостатності ПЗ спостерігається зниження активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хв. дослідження менше 8%  $^{13}\text{CO}_2$  і сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  в кінці 360 хв. – менше 23% [9, 10].

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою ком-



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

### Результати досліджень

У всіх обстежених нами хворих I групи встановлено ЦД 1 типу легкого ступеня важкості (відсутність кетоацидозу та ком, мікро- та макросудинних ускладнень ЦД), а також середнього ступеня важкості (в анамнезі кетоацидоз, а також наявність проявів діабетичної ретинопатії, нефропатії чи ангіопатія). У обстежених хворих II групи також діагностовано ЦД 2 типу переважно легкого та середнього ступенів важкості, що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних ре-

акцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їди – до 10 ммоль/л, HbA1c – не перевищував 7 %.

Результати обстежень показали, що у всіх хворих на ЦД діагностовно скарги з боку органів травлення. Існує відмінність між періодичністю виникнення больового симптому в обстежених хворих по групах, а саме: у хворих II групи (ЦД 2 типу та ХП) біль мав постійний характер (у 80,0 % випадків –  $p<0,01$ ), тоді як у хворих I групи виникав періодично (2–3 рази на місяць). У хворих на ЦД 1 типу та ХП біль частіше локалізувався у лівому підребер'ї та епігастральній ділянці (у 52,9 % випадків –  $p<0,01$ ), тоді як у хворих з ЦД 2 типу – частіше у правому підребер'ї (у 55,0 % випадків –  $p<0,01$ ).

Таблиця 1

### Клінічні симптоми з боку органів травлення у обстежених хворих

Симптом	Обстежені хворі	
	I група (n=62)	II група (n=64)
<b>Біль</b>	54,8 %	62,5 %
<i>Періодичність</i>		
Постійний	82,4 %**	20,0 %
Періодичний	17,6 %	80,0 %**
<i>Локалізація</i>		
- у верхніх відділах живота (ліве підребер'я, епігастральна ділянка)	52,9 %**	25,0 %
- у правому підребер'ї	17,6 %	55,0 %**
- без чіткої локалізації, розлитого характеру	29,5 %	20,0 %
<b>Метеоризм</b>	48,4 %	73,4 %*
<b>Порушення випорожнення:</b>	67,7 %	67,2 %
- пронос	66,7 %**	37,2 %
- закрепи, які в згодом змінювалися проносами	33,3 %	62,8 %*
- поліфекалія	76,2 %*	41,9 %
<b>Нудота</b>	29,0 %	65,6 %**
<b>Блювота</b>	11,3 %	18,8 %
<b>Гіркота у роті</b>	16,1 %	54,7 %**

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





Майже з однаковою частотою діагностовано у хворих обох груп порушення випорожнення (у 67,7 % та у 67,2% відповідно). Поряд із цим, у хворих I групи це проявлялося проносами (у 66,7 % обстежених –  $p < 0,01$ ) та поліфекалією (у 76,2 % обстежених –  $p < 0,05$ ), тоді як хворі II групи частіше скаржилися на закрепи, які в згодом змінювалися проносами. Нудоту та гіркоту в роті частіше виявлено серед обстежених хворих II групи (у 65,6 % та у 54,7 % обстежених відповідно –  $p < 0,01$ ).

Усім обстеженим хворим, які знаходилися під нашим спостереженням, проведе-

но УЗ-обстеження органів черевної порожнини, копрологічне дослідження та визначення рівня амілази у сироватці крові. При цьому, УЗ-прояви ХП (збільшення розмірів ПЗ чи окремих її частин або, навпаки, зменшення ПЗ, зміна ехо-структури ПЗ, розширення панкреатичної протоки) виявили у 100,0% хворих обох груп.

Рівень амілази сироватки крові у обстежених хворих обох груп статистично достовірно відрізнявся від показників контрольної групи ( $112,6 \pm 5,3$  ОД/л та  $105,7 \pm 5,9$  ОД/л відповідно –  $p < 0,05$ ), але при цьому не виходив за межі референції (табл. 2).

Таблиця 2

**Результати лабораторних методів аналізу в обстежених хворих та контрольної групи**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі після ХЕ	
		I група (n=62)	II група (n=64)
<b>Копрологічне дослідження</b>			
Стеаторея (+)	-	91,9 %	79,7 %
Амілорея (+)	-	48,4 %	57,8 %
Креаторея, за рахунок м'язових волокон, які зберігали поперечну посмугованість (+)	-	56,5 %	43,8 %
Мила	5,0 %	24,2 %	75,0 %**
Амілаза у сироватці крові (норма: 0–115 ОД/л)	$61,7 \pm 4,7$	$112,6 \pm 5,3^{\wedge}$	$105,7 \pm 5,9^{\wedge}$

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

За результатами копрологічного дослідження більш виражені прояви ЗСН ПЗ встановлено у хворих I групи, а саме: у 91,9 % хворих виявили стеаторею за рахунок жирних кислот, у 48,4 % – амілорею (наявність крохмальних зерен) і у 56,5 % – креаторею за рахунок м'язових волокон, які зберігали поперечну посмугованість. У хворих II групи також вияви-

ли порушення секреторної функції ПЗ. Також у хворих II групи виявили більш виражене збільшення мила при копрологічному дослідженні, що свідчить про дисфункцію жочновивідної системи у хворих на ЦД 2 типу, що вказує на біліарний генез панкреатиту у даних пацієнтів.

Для більш точного дослідження ЗСН ПЗ нами проведений  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ (табл. 3).

Таблиця 3

**Результати  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ у обстежених хворих і контрольної групи**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі після ХЕ	
		I група (n=52)	II група (n=44)
Максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв. дослідження	$15,1 \pm 1,7$ %	$7,2 \pm 0,9$ %+	$7,7 \pm 1,0$ %+
Сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ в кінці дослідження (360 хв.)	$33,7 \pm 2,9$ %	$14,7 \pm 2,0$ %++	$21,9 \pm 2,7$ %+,*

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



При аналізі даних  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ отримали результати, що підтверджують ЗСН ПЗ у обстежених хворих. У хворих I групи виявили суттєве зниження як максимальної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  між 150 і 210 хв. дослідження (до  $7,2 \pm 0,9\%$ ), так і сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  в кінці 360 хв. дослідження (до  $14,7 \pm 2,0\%$  –  $p < 0,01$ ). У хворих II групи також діагностовано значне зниження максимальної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  між 150 і 210 хв. дослідження (до  $7,7 \pm 1,0\%$ ), проте сумарна концентрація  $^{13}\text{CO}_2$  в кінці 360 хв. дослідження знизилася лише до  $21,9 \pm 2,7\%$  і статистично достовірно відрізнялася від такого показника у хворих I групи –  $p < 0,05$ . Отже, за результатами високоінформативного  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ також виявили ЗСН ПЗ у хворих із ХП та ЦД 1 та 2 типів.

Таким чином, ЗСН ПЗ у хворих на ХП у поєднанні з різними формами ЦД має низку особливостей, а саме: у хворих із ЦД 1 типу клінічно проявляється проносами та поліфекалією, тоді як хворих із ЦД 2 типу та ХП частіше турбують прояви біліарної диспепсії (нудота, гіркота у роті). Результати копрологічного дослідження вказують на виражену ЗСН ПЗ, а результати  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ підтверджують висна-

ження функціональних резервів ПЗ у пацієнтів із ХП у поєднанні з ЦД 1 типу. Аналіз отриманих даних підтверджує, що у хворих із ЦД 2 типу ХП формується на фоні біліарної патології, а результати  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ вказують на більшу функціональну спроможність ПЗ, ніж у пацієнтів I групи. Отже, хворі на цукровий діабет представляють особливий контингент, у яких виявляється висока частота ураження органів і систем, у тому числі й органів травлення. Поєднаний перебіг ХП і ЦД має низку особливостей залежно від типу ЦД, що вимагає подальших досліджень для більш чіткого розуміння патогенетичних механізмів ураження ПЗ і формування її ЗСН.

### Висновки

1. У хворих на ЦД 1 типу ХП частіше проявляється проносом та поліфекалією, тоді як у хворих із ЦД 2 типу частіше встановлено больову форму ХП у поєднанні з біліарною диспепсією.
2. За результатами лабораторно-інструментальних методів дослідження у хворих на ЦД 1 типу виявлено більш виражену ЗСН ПЗ, ніж у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ХП.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику / В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 7 (55). С. 95-104.
2. Трофологічний статус хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу / [Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук, Н. Є. Боцюк та ін.] // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. – 2015. № 1. С. 142-143.
3. Журавльова Л.В. Цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит: одна залоза – дві проблеми / Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова // *Ліки України*. 2014. № 9 (185). С. 11-14.
4. Фадєєнко Г.Д. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти / Г.Д. Фадєєнко, В.А. Чернишов. – *Ліки України*. 2011. № 7 (153). С. 48–50.
5. Феджага І. В. Спосіб діагностики вторинної зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози / І. В. Феджага // *Буковинський медичний вісник*. 2010. Том 14, № 2 (54). С. 102 – 105.
6. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих / [М.К. Хобзей, М.В. Гульчій, Б.М. Маньковський та ін.] // *Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги*. Київ; 2014. 71 с.
7. Цукровий діабет 2 типу / [М.К. Хобзей, М.В. Гульчій, А.В. Степаненко та ін.] // *Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги*. Київ, 2012. 118 с.
8. Цукровий діабет 2 типу / [М.В. Гульчій, Л.Ф. Матюха, В.З. Нетяженко та інші.] // *Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах*. Київ; 2012. 343 с.
9.  $^{13}\text{C}$ -breath tests: Current state of the art and future directions / [ B. Braden, B. Lembcke, W. Kucker, W. F. Caspary ]. – *Digestive and Liver Disease*. 2007. № 39, Vol. 9. P. 795 – 805.
10. Modak Anil S. Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review / Anil S. Modak // *Journal of Breath Research*. 2007. № 1, Vol. 1. P. 1752-1755.



**REFERENCES:**

1. Pan'kiv VI Diabetes Mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. International Endocrinology Journal. 2013; 7 (55): 95-104. (in Ukrainian)
2. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidruchna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. 2016; 2 (40): 54-55. (in Ukrainian).
3. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. Hyperadipocytokinemias – marker of remodeling of the pancreas in chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus. Suchasna Gastroenterologija. 2016; 5 (91): 15-20. (in Ukrainian).
4. Fadejenko GD, Chernishov VA Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects. Medicine of Ukraine. 2011; № 7 (153): 48–50. [in Ukrainian]
5. Fedzhaga IV. The method for diagnosing secondary exocrine insufficiency of the pancreas. Bukovynian Medical Bulletin. 2010; Vol 14, 2 (54): 102-105. (in Ukrainian)
6. Hobzej MK, Guljchij MV, Manyjkovskij BM et al. Type 1 Diabetes Mellitus in young people and adults. Unified clinical protocol for primary, emergency, secondary (specialized) and third (highly specialized) medical care. Kijiv; 2014. 71 p. (in Ukrainian). <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
7. Hobzej MK, Guljchij MV, Stepanenko AV et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care. Kijiv; 2012. 118 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
8. Hobzej MK, Matyuha LF, Netjazhenko VZ et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence. Kijiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
9. Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF. <sup>13</sup>C-breath tests: Current state of the art and future directions. Digestive and Liver Disease. 2007; 39 (9): 795–805.
10. Anil SM. Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review. Journal of Breath Research. 2007; 1 (1): 1752-1755.

Отримано 19.05.2020 р.



УДК 616.314-77-053.9

DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.60-65

# АНАЛІЗ ФАКТОРІВ АТРОФІЇ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА, СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА СКАРГ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ, КОТРИ КОРИСТУЮТЬСЯ ПОВНИМИ ЗНІМНИМИ ОРТОПЕДИЧНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ (огляд літератури)

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

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

**Резюме.** *Вступ.* При користуванні знімними зубними протезами часто виникають порушення запального характеру, що призводять згодом до стійких морфологічних і функціональних порушень тканин протезного ложа, зокрема до атрофії кісткової тканини.

*Мета дослідження.* Аналіз факторів виникнення атрофії альвеолярних відростків у пацієнтів похилого віку та впливу супутніх захворювань, зокрема цукрового діабету, на стан і якість користування знімними ортопедичними конструкціями.

*Матеріали та методи.* У статті наведені результати обробки та аналізу 21 вітчизняної та закордонної публікації з даної тематики.

*Результати досліджень.* Проаналізовано, що резорбція залишкового альвеолярного відростка в беззубих пацієнтів – це хронічний прогресуючий незворотний процес. Після повної втрати зубів зубощелепна система підлягає інволюційним процесам, які призводять до значних функціональних і морфологічних змін. Змінюються анатомічна форма і топографічне взаємовідношення м'яких і твердих тканин обличчя. Відбуваються зміни в скронево-нижньощелепному суглобі. Якість протезування визначається не тільки станом тканин протезного ложа, вона багато в чому залежить від дотримання послідовності та змісту клінічних і лабораторних маніпуляцій, властивостей використовуваних матеріалів, психологічної підготовленості пацієнта.

*Висновки.* Функціональні зміни, які пов'язані з втратою зубів, викликають мікроскопічну і макроскопічну перебудову щелепних кісток, унаслідок чого, власне, і прискорюється процес розсмоктування, відбувається атрофія кісткової тканини, а саме – атрофія від бездіяльності. Щодо впливу діабетичних чинників, доведено, що зниження кровопостачання, збільшують залишкову резорбцію кісткового гребеня, роблячи виготовлення протеза більш складним завданням для ортопедів.

**Ключові слова:** атрофія альвеолярного відростка, знімні ортопедичні конструкції, цукровий діабет.

## **Analysis of alveolar age atrophy factors, complete diseases and complaints in elderly patients using full removable dental orthopedic structures (literature review)**

*Lokota Yu.E., Lokota E. Yu., Kukharchuk L.V.*

**Abstract.** *Introduction.* Using removable dentures, there are often inflammatory disorders, which subsequently lead to persistent morphological and functional disorders of the prosthetic bed tissues, in particular bone tissue atrophy.

*The aim.* Analysis of the factors of atrophy of the alveolar processes in elderly patients and the impact of comorbidities, including diabetes mellitus on the condition and quality of use of removable orthopedic structures..

*Materials and methods.* The article presents the results of the evaluation and analysis of 21 domestic and foreign publications on this issue.

*Research results.* It has been analyzed that resorption of the residual alveolar process in toothless patients is a chronic progressive irreversible process. After complete loss of teeth, the maxillary system undergoes involutionary processes that lead to significant functional and morphological changes. The anatomical shape and topographic interrelation of soft and hard facial tissues change. There are changes in the temporomandibular



joint. The quality of prosthetics is determined not only by the condition of the tissues of the prosthetic bed, it largely depends on adherence to the sequence and content of clinical and laboratory manipulations, properties of the materials used, the psychological preparedness of the patient.

**Conclusions.** Functional changes associated with tooth loss have been found to cause microscopic and macroscopic remodeling of the jawbone, which, in fact, accelerates the absorption process, causing bone tissue atrophy, namely atrophy from inactivity. With regard to the effects of diabetic factors, it has been shown that decreased blood supply increases residual bone resorption, making prosthesis more challenging for orthopedists.

**Key words:** alveolar process atrophy, removable orthopedic structures, diabetes mellitus.

### Вступ

Статистика останніх років показує, що пацієнти похилого віку становлять досить великий і постійно зростаючий сегмент на ринку стоматологічної допомоги. Протиріччя між складністю старіння і спрощеністю підходів до його вивчення – основне протиріччя сучасної геронтології, науки про літніх людей [7, 9, 12].

Потреба в протезуванні дефектів зубних рядів знімними протезами у пацієнтів після 50 років досягає 56%, у той же час у осіб молодшого віку (від 40 до 50 років) знімні протези застосовуються також досить часто (від 15 до 20%) [11, 13].

Ортопедичне стоматологічне лікування не тільки є місцевим втручанням, але і впливає на організм людини в цілому. При цьому однією з головних проблем, що залучають пильну увагу авторів, є адаптація пацієнта до виготовленої ортопедичної конструкції [8, 10].

При користуванні знімними протезами часто виникають порушення запального характеру, що призводять згодом до стійких морфологічних і функціональних порушень тканин протезного ложа [9].

Окрім того, численні дослідження показують, що в результаті різних системних захворювань в щелепно-лицевому комплексі відбуваються певні функціональні та морфологічні зміни. Змін із боку щелепно-лицевої ділянки безліч, і залежать вони, зокрема, і від рівня глікемічного контролю, тяжкості і тривалості діабету.

### Мета дослідження

Проаналізувати особливості виникнення атрофії альвеолярних відростків у пацієнтів похилого віку, котрі користуються повними знімними ортопедичними конструкціями, та вплив супутніх захворювань (цукрового діабету) на стан альвеолярних відростків. Проаналізувати скарги пацієнтів ортопедичного кабінету з метою корекції та покращення

адаптації до користування повними знімними протезами.

### Матеріали та методи

Було проаналізовано дані та наведено результати обробки 21 вітчизняної та закордонної публікації з даної тематики.

### Результати досліджень

У ході проведення літературного аналізу наукових публікацій встановлено, що резорбція залишкового альвеолярного відростка в беззубих пацієнтів – це хронічний прогресуючий незворотний процес. Найбільш інтенсивно вона відбувається в перші 5 місяців після видалення зубів, далі резорбція альвеолярного відростка практично необмежена. Хоча передбачити рівень резорбції в кожного пацієнта досить складно, відомо, що в цьому процесі беруть участь анатомічні, біологічні, механічні фактори [16].

Із втратою зубів атрофія кісток щелеп відбувається як у вертикальному, так і в горизонтальному напрямках. Причому верхня щелепа атрофується доцентрово (у вестибулярно-оральному напрямку), а нижня – у відцентровому, тобто у зворотному. Внаслідок цього не тільки збільшується відстань між верхівками альвеолярних відростків, а й з'являється додатковий незаповнений об'єм із вестибулярного боку на верхній щелепі і з язикового боку на нижній щелепі. До цього слід додати також нерівномірний характер атрофії альвеолярних відростків. Для створення умов стійкої рівноваги знімних протезів недостатньо лише розташування меж базису в зоні м'язової рівноваги [16].

Рельєф жувальної поверхні, викривленість зубних рядів у сагітальній і трансверсальній площинах, просторове розташування оклюзійної площини відносно відстані між верхівками альвеолярних відростків, орієнтація штучних зубів відносно середини альвеолярного відростка верхньої і нижньої щелеп



мають безпосереднє значення для стабілізації повних знімних протезів [14].

Досвід користування знімними протезами показує, що вони не лише відновлюють жувальну функцію, а й створюють функціональні подразнення в альвеолярних відростках, що запобігають розвитку атрофії. Крім того, вони стимулюють регенеративні процеси в кістках щелеп і сприятливо впливають на формування альвеолярного гребеня [1, 12].

На основі спостережень Леонтовича І.О. та ін. (2013) встановлено, що атрофічні процеси під знімними протезами в підлеглих тканинах відбуваються безперервно і мають нерівномірний характер. Однак слід підкреслити, що тривалість повноцінного користування повними протезами може бути збільшена, якщо в застосуванні методики одержання відбитків урахуватимуться особливості стану слизової оболонки, тобто її піддатливість [15].

Особливе значення для запобігання ускладненням має підготовка протезного ложа перед протезуванням, зокрема й хірургічне вирівнювання гребенів, що забезпечує успіх фіксації протеза та профілактики протезного запалення. Спеціалізовані лікувально-профілактичні методи спрямовані на нейтралізацію побічної дії базису протеза, а також на корекцію основних патогенних факторів [8].

Пластмасові зубні протези в порожнині рота випробовують значні функціональні навантаження. Тому матеріали для їх виготовлення повинні мати високі фізико-механічні властивості.

Експлуатація виробів із базисних акрилових пластмас відбувається в середовищі порожнини рота з постійною дією ротової рідини, залишків їжі, мікроорганізмів і продуктів їхньої життєдіяльності, різних навантажень [18]. Існує взаємозалежність між типом навантаження на знімні пластинкові протези, міцністю базису протеза, структурою і механізмом його руйнування [13].

Після повної втрати зубів зубощелепна система підлягає інволюційним процесам, які призводять до значних функціональних та морфологічних змін. Змінюються анатомічна форма і топографічне взаємовідношення м'яких і твердих тканин обличчя. Відбуваються зміни в скронево-нижньощелепному суглобі [22, 23].

Якість протезування визначається не лише станом тканин протезного ложа, вона багато в чому залежить від дотримання послідовності та змісту клінічних і лаборатор-

них маніпуляцій, властивостей використовуваних матеріалів, психологічної підготовленості пацієнта [11, 19].

Щодо впливу цукрового діабету на якість користування знімними ортопедичними конструкціями представлені дані листа Prince Kumar і ін. (2012).

Цукровий діабет викликає якісні і кількісні зміни в паренхімі основних слинних залоз, що призводить до пов'язаної з ним гіпосалівації. Гіпосалівація зазвичай поєднується зі збільшенням кількості грибів, таких як *Candida* та інших видів, що призводить до збільшення ймовірності оральних інфекцій.

Крім того, підвищений рівень глюкози в крові впливає на судинні функції і нормальний захисний механізм поліморфноядерних нейтрофілів, піддаючи пацієнта більш шкідливому імунodefіцитному стану. Інші поширені оральні прояви кандидозу включають серединний ромбоподібний глосит, атрофічний глосит і кутовий хейліт [3]. Тривале використання повних знімних зубних протезів може додатково стимулювати розмноження грибів, особливо при протезуванні в поганому гігієнічному стані ротової порожнини.

Більшість пацієнтів із повними знімними протезами, які страждають на діабет, зазвичай повідомляють про зміну смакових відчуттів та інші нейросенсорні розлади, такі як синдром печіння в роті. Крім того, наявність діабетичної ретинопатії і нейропатії серйозно порушує гігієну порожнини рота і протеза пацієнта.

Оскільки цей стан зазвичай пов'язаний із порушенням загоєння ран, будь-які хірургічні процедури, такі як встановлення зубного імплантату, повинні виконуватися лише в тому випадку, якщо діабет знаходиться в стані контрольованого контролю [2,5].

Інші діабетичні чинники, такі як зниження кровопостачання, збільшують залишкову резорбцію гребеня, роблячи виготовлення протеза більш складним завданням для ортопедів. Що стосується дентальної імплантології, діабет є відносним протипоказанням для установки імплантату, однак ретельний відбір пацієнтів із добре контрольованими рівнями глікемії і адекватним призначенням антибіотиків покращує приживаність імплантату у таких пацієнтів. Кінцева мета будь-якої ортопедичної терапії для пацієнтів із діабетом вимагає глибокого розуміння захворювання і знайомства з його клінічними проявами [4].



## Висновки

Таким чином, базуючись на проведеному нами аналізі наукової літератури, встановлено, що функціональні зміни, які пов'язані з втратою зубів, викликають мікроскопічну і макроскопічну перебудову щелепних кісток унаслідок чого, власне, і прискорюється процес розсмоктування. Відбувається атрофія кісткової тканини, а саме – атрофія від бездіяльності. Щодо впливу діабетичних чинників, доведено, що зниження кровопостачан-

ня, збільшують залишкову резорбцію кісткового гребеня, роблячи виготовлення протеза більш складним завданням для ортопедів. Проаналізовано проблеми, з якими стикаються такі пацієнти, а саме: зміна смакових відчуттів, приєднання патогенної мікрофлори тощо. Необхідні комплексна діагностика та лікування пацієнтів похилого віку, задля мінімізації виникнення ускладнень та покращення їхнього стоматологічного здоров'я.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Sposetti V.J., Gibbs C.H., Alderson T.H. (1986). Bite force and muscle activity in overdenture wearers before and after attachment placement. *J.Prosthet.Dent.* 55, 265-273.
2. Darvel B.W., Clark R.K. (2000). The physical mechanism of complete denture retention. 18, 248-52.
3. Guggenheimer J., Moore P.A., Rossie K., Myers D., Mongelluzzo M.B., Block H.M., et al. (2000). Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies, II: Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. 89(570)-6.
4. Loo W.T., Jin L.J., Cheung M.N., Wang M. (2009) The impact of diabetes on implants and periodontal healing. *Afr J Biotechnol.* 8(5122)-7.
5. Вейсгейм Л. Д., Колос Г. А., Колесова Т. В. (2006) Оцінка результатів ортопедичного лікування хворих з повною відсутністю зубів на нижній щелепі. *Вісник Волгоградського державного медичного університету.* 3, 35-37.
6. Даніліна Т. Ф., Михальченко Д. В., Жидовинов А. В., Порошин А. В., Хвостов С. Н., Вірабян А. В. (2013) Спосіб діагностики непереносимості ортопедичних конструкцій в порожнині рота. *Сучасні наукомісткі технології.* 1, 46-48.
7. Девдера О.І. (2008) Аналітичний огляд факторів та профілактичних заходів запально-реактивних змін тканин протезного ложа при користуванні зубними пластинчастими акриловими протезами. *Український стоматологічний альманах.* 5, 20-23.
8. Драгобецкий М.К. (1988) Роль психосоматических расстройств в генезе психогенной непереносимости съёмных зубных протезов. *Стоматология.* 5, 89-92.
9. Жулев, Е. Н. (2000) Часткові знімні протези. Н. Новгород. 428.
10. Кіндій Д.Д. (1999) Клінічні та технологічні аспекти різних методів полімеризації стоматологічних базисних пластмас: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматологія». 18.
11. Коник Г.П. (1973) Принципы постановки искусственных зубов при протезировании беззубых челюстей: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец.14.01.22 «Стоматология».13.
12. Лабунец В.А. (2006) Основы научного планирования и организации ортопедической стоматологической помощи на современном этапе развития. 428.
13. Малолеткова А. А., Шемонаев В. І., Клаучек С. В. (2013) Оцінка перебігу адаптаційного процесу в клініці ортопедичної стоматології. *Вісник Волгоградського державного медичного університету.* 1, 133-137.
14. Михальченко А. В., Осадшая Л. Б., Михальченко Д. В. (2008) Фізіологічні аспекти фонетичної адаптації людини в процесі стоматологічної реабілітації. *Вісник нових медичних технологій.* 1, 122-123.
15. Михальченко Д. В., Михальченко О. В., Порошин А. В. (2013) Модифікована методика оцінки адаптації до ортопедичних стоматологічних конструкцій. *Фундаментальні дослідження.* 3-2, 342-345.
16. Разуменко Г.П. (1971) Клинико-морфологическое изменение тканей протезного ложа в период адаптации к съёмным протезам пластинчатого типа: дисс. канд. мед. наук: 14.01.22. 36-38
17. Алимский А.В., Белецкий Г.В., Карцев А.А. (2004) Результаты анкетирования пациентов по изучению уровня мотивации обращаемости их за ортопедической стоматологической помощью. *Вісник стоматології.* 2, 88-91.



18. Свири́н Б.В. (1991) Особенности получения функциональных слепков при неблагоприятных условиях протезного ложа беззубой нижней челюсти . Стоматология. 5, 59-60.
19. Семененко І.П. (2006) Особливість протезування дистально-необмежених дефектів зубного ряду з вираженою піддатливістю слизової оболонки частковими знімними протезами з замковим кріпленням .Український стоматологічний альманах.1,55.
20. Суржанский С.К. (2005) С титаном в третье тысячелетие. Современная стоматология. 91,128-130.

## REFERENCES

1. Sposetti V.J, Gibbs C.H., Alderson T.H. (1986). Bite force and muscle activity in overdenture wearers before and after attachment placement. J.Prosthet.Dent. 55, 265-273.
2. Darvel B.W., Clark R.K. (2000). The physical mechanism of complete denture retention. 18, 248-52.
3. Guggenheimer J., Moore P.A., Rossie K., Myers D., Mongelluzzo M.B., Block H.M., et al. (2000). Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies, II: Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. 89(570)-6.
4. Loo W.T., Jin L.J., Cheung M.N., Wang M. (2009) The impact of diabetes on implants and periodontal healing. Afr J Biotechnol. 8(5122)-7.
5. Veisheim L. D., Kolos H. A., Kolesova T. V. (2006) Otsinka rezultativ ortopedychnoho likuvannia khvorykh z povnoiu vidsutnistiu zubiv na nyzhnii shchelepi [Evaluation of the results of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth in the mandible]. Visnyk Volhogradskoho derzhavnogo medychnoho universytetu - Bulletin of the Volgograd State Medical University, 3, 35-37 [in Ukrainian].
6. Danilina T. F., Mykhalchenko D. V., Zhydovynov A. V., Poroshyn A. V., Khvostov S. N., Virabian A. V. (2013) Sposib diahnozyky neperenosymosti ortopedychnykh konstruktsiiv v porozhnyni rota [Method of diagnostics of intolerance of orthopedic structures in the oral cavity]. Suchasni naukomistki tekhnolohii. - Modern technology-intensive technologies, 1, 46-48 [in Ukrainian].
7. Devdera O.I. (2008) Analitychnyi ohliad faktoriv ta profilaktychnykh zakhodiv zapalnoreaktyvnykh zmin tkanyn proteznogo lozha pry korystuvanni zubnyimi plastynchastymi akrylovymy protezamy [Analytical review of factors and prophylactic measures of inflammatory-reactive changes of prosthetic bed tissues using dental acrylic]. Ukrainyski stomatolohichniy almanakh- dentures Ukrainian Dental Almanac, 5, 20-23 [in Ukrainian].
8. Drahobetskyi M.K. (1988) Rol psykhosomatycheskykh rasstroiv v heneze psykhennoi neperenosymosti siemnykh zubnykh protezov [The role of psychosomatic disorders in the genesis of psychogenic intolerance of removable dentures] Stomatolohyia – Dentistry, 5, 89-92 [in Russian].
9. Zhulev E. H. (2000) Chastkovi znimni protezy [Partial removable dentures], 428 [in Ukrainian].
10. Kindii D.D. (1999) Klinichni ta tekhnolohichni aspekty riznykh metodiv polimeryzatsii stomatolohichnykh bazysnykh plastmas avtoref. dys. na zdobuttia nauk. stupenia kand. med. nauk: spets. 14.00.21 «Stomatolohiia» [Clinical and technological aspects of different methods of polymerization of dental base plastics: abstract. diss. for the sciences], 18[in Ukrainian].
11. Konyk H.P. (1973) Pryntsyipy postanovky yskusstvennykh zubov pry protezyrovanny bezzubnykh cheliuste [Principles of setting artificial teeth in prosthetics of toothless jaws], 13 [in Russian].
12. Labunets V.A. (2006) Osnovy nauchnogo planirovaniya y orhanyzatsii ortopedycheskoi stomatolohycheskoi pomoshchy na sovremennom etape razvytyia [Basics of scientific planning and organization of orthopedic dental care at the current stage of development], 428 [in Russian].
13. Maloletkova A. A., Shemonaev V. I., Klauchek S. V. (2013) Otsinka perebihu adaptatsiinoho protsesu v klinitsi ortopedychnoi stomatolohii [Evaluation of the course of adaptation process in the clinic of orthopedic dentistry]. Visnyk Volhogradskoho derzhavnogo medychnoho universytetu -Bulletin of the Volgograd State Medical University. 1, 133-137 [in Ukrainian].
14. Mykhalchenko A. V., Osadshaia L. B., Mykhalchenko D. V. (2008) Fiziolohichni aspekty fonetychnoi adaptatsii liudyny v protsesi stomatolohichnoi rehabilitatsii [Physiological aspects of phonetic adaptation of a person in the process of dental rehabilitation]. Visnyk novykh medychnykh tekhnolohii -Bulletin of new medical technologies. 1, 122-123 [in Ukrainian].
15. Mykhalchenko D. V., Mykhalchenko O. V., Poroshyn A. V.(2013) Modyfikovana metodyka otsinky adaptatsii do ortopedychnykh stomatolohichnykh konstruktsii [Modified methodology for the evaluation of adaptation to orthopedic dental structures]. Fundametalni doslidzhennia - Fundamental research. 3-2, 342-345 [in Ukrainian].





16. Razumenko H.P. (1971) Kliniko-morfolohicheskoe izmenenie tkanei proteznoho lozha v period adaptatsii k siemnym protezam plastinochnoho tipa [Clinico-morphological change of prosthetic bed tissues during the period of adaptation to removable plate-type prostheses].36-38 [in Russian].
17. Alymskiy A.B., Beletskiy H.V., Kartsev A.A. (2004) Rezultaty anketirovaniia patsientov po izucheniiu urovnia motivatsii obrashchaemosti ikh za ortopedicheskoi stomatolohicheskoi pomoshchiu [Results of patient survey on the study of the level of motivation of their turnover for orthopedic dental care]. Visnyk stomatolohii - Bulletin of dentistry. 2, 88-91[in Russian].
18. Svyryn B.V. (1991) Osobennosti polucheniia funktsyonalnykh slepkov pri neblahopryiatnykh usloviakh proteznoho lozha bezzuboi nizhnei cheliusti [Features of obtaining functional casts under unfavorable conditions of prosthetic bed of toothless mandible]. Stomatolohyia – Dentistry. 5,59-60 [in Russian].
19. Semenenko I.P. (2006) Osoblyvist protezuvannia dystalno-neobmezhenykh defektiv zubnoho riadu z vyrazhenoiu pidatlyvistiu slyzovoi obolonky chastkovyvy znimnymy protezamy z zamkovym kriplenniam [Features of prosthetics of distal-unrestricted defects of the dentition with pronounced susceptibility of the mucous membrane with partial removable dentures with locking fastening]. Ukrainyskiy stomatolohichnyi almanakh-Ukrainian Dental Almanac. 1,55 [in Ukrainian].
20. Surzhanskyi S.K. (2005) S tytanom v trete tysiacheletie [With titanium in the third millennium]. Sovremennaia stomatolohyia - Modern Dentistre. 91, 128-130[in Russian].

Отримано 14.04.2020 р.



УДК 616.248-053.2:577.161.2-008.64  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.66-72

# АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ РІВНЕМ С-КІНЦЕВОГО НСАР-18 АНТИМІКРОБНОГО ПЕПТИДУ КАТЕЛІЦИДИНУ LL-37 ТА ПОКАЗНИКАМИ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ У ДІТЕЙ

*Дудник В.М., Демянишина В.В.*

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця*

**Резюме.** Вступ. Муковісцидоз (МВ) – це спадкове захворювання, тяжкість перебігу якого залежить від швидкості ураження легень. Епітеліальні клітини дихальних шляхів синтезують ряд білків, що здійснюють захист від бактерій та вірусів, зокрема кателіцидин людини LL-37. Вивчення зв'язку між цим пептидом та тяжкістю перебігу муковісцидозу є актуальним напрямком сьогодні.

**Мета дослідження:** вивчити зв'язок між рівнем антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та тяжкістю перебігу муковісцидозу у дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежено 84 дитини, хворі на МВ. Усім дітям проведено загальноклінічні обстеження, спірометрія, бактеріологічне обстеження мокротиння та визначено вміст антимікробного пептиду LL-37 в сироватці крові імуноферментним методом.

**Результати досліджень.** Хворі на муковісцидоз діти, котрі мають підвищений рівень антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 у сироватці крові, асоціюються із тяжким перебігом захворювання. При значеннях LL-37 вище 31,50 нг/мл, ризик зниження ОФВ<sub>1</sub> зростає в 4,3 разу, а при значеннях LL-37 менше 18,90 нг/мл цей ризик значно знижується (OR=0,206; 95% CI: 0,043 – 0,976;  $\chi^2=4,577$ ; p=0,033). У групі пацієнтів із вмістом кателіцидину більше 31,51 нг/мл ризик висіву *Ps. aeruginosa* підвищений в 3,3 разу (OR=3,379; 95% CI: 1,109 – 8,800;  $\chi^2=4,057$ ; p=0,044).

**Висновки.** Підвищення рівня антимікробного пептиду кателіцидину в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, асоціюється із тяжким перебігом хвороби, погіршенням показників спірометрії та висівом у мокротинні *Ps. aeruginosa*.

**Ключові слова:** муковісцидоз, кателіцидин LL-37, діти.

## **Analysis of the relationship between the level of c-term hcap-18 antimicrobial peptide catelicidine LL-37 and severity of cystic fibrosis in children**

*Dudnyk V.M., Demianyshyna V.V.*

**Abstract.** Introduction. Severity of CF depends on speed of lung disease progression which depend on many factors. Respiratory epithelial cells secrete a number of proteins that protect against bacteria and viruses, including human cathelicidin LL-37. The study of the relationship between this peptide and the severity of cystic fibrosis is relevant today.

**Purpose** - to study the relationship between the level of c-term hcap-18 antimicrobial peptide catelicidine LL-37 and severity of cystic fibrosis in children

**Materials and methods.** 84 children suffering from CF have been examined. Level catelicidine LL-37 in blood serum measured with immunosorbent assay. Patients were performed spirometry and the bacteriograms of sputum coughed up by children were analyzed.

**Results.** Children with elevated serum levels of the antimicrobial peptide cathelicidin LL-37 is associated with severe disease. At values of LL-37 above 31,50 ng / ml, the risk of decrease in FEV1 increases in 4,3 times, and at values of LL-37 less than 18,90 ng / ml this risk considerably decreases (OR = 0,206; 95% CI: 0,043 - 0,976;  $\chi^2 = 4.577$ ; p = 0.033). In the group of patients with cathelicidin content greater than 31.51 ng / ml risk *Ps. aeruginosa*-positive culture increased 3.3 times (OR = 3,379; 95% CI: 1,109 - 8,800;  $\chi^2 = 4,057$ ; p = 0,044).

**Conclusions.** Elevated levels of the antimicrobial peptide cathelicidin in the serum of children with cystic fibrosis are associated with severe disease, deterioration of spirometry and sputum *Ps. aeruginosa* culture.

**Key words:** cystic fibrosis, catelicidine LL-37, children.



## Вступ

Муковісцидоз (МВ) – це спадкове ауто-сомно-рецесивне захворювання, яке виникає внаслідок мутації гена CFTR, білка, що виконує функцію хлорного каналу. Тяжкість перебігу МВ залежить здебільшого від швидкості прогресування легневих проявів захворювання, які, в свою чергу, залежать від бактеріальної інфекції, харчового статусу, якості та ефективності лікування та індивідуальних факторів [3].

Епітеліальні клітини дихальних шляхів синтезують ряд білків, що захищають на пряму або опосередковано від проникнення у клітини таких патологічних агентів, як бактерії та віруси. До них належать лізоцим, лактоферин, дефензини, інтерферони, хемокіни й цитокіни та кателіцидин людини LL-37 (людський катіонний АМП 18 (hCAP-18), який найбільш активний у дихальних шляхах [2]. Білок-попередник кателіцидину LL-37 був виявлений у нейтрофілах, епітелії легень та альвеолярних макрофагах, та після перетворення діє як багатфункціональний імуномодулятор, що володіє хемотактичною активністю щодо нейтрофілів, моноцитів, Т-клітин, мастоцитів і стимулює фагоцитоз, синтез лейкотрієну В<sub>4</sub>, дегрануляцію мастоцитів [5].

Антимікробна активність кателіцидину людини LL-37 була показана у багатьох дослідженнях проти цілого ряду грам-позитивних, грам-негативних бактерій, вірусів та грибів. Цей пептид, наприклад, здійснює елімінацію внутрішньоклітинних мікобактерій та регулює процеси їх фагоцитозу [1]. Beaumont та співавт. виявили позитивний ефект від введення синтетичного кателіцидину людини у легені мишей, інфікованих *Ps. aeruginosa*. Кателіцидин LL-37 виявив захисну прозапальну реакцію на інфекцію, стимулюючи ранню нейтрофілну відповідь, що сприяло бактеріальному кліренсу легень [3].

Вивчення вмісту кателіцидину людини LL-37 у зразках мокротиння пацієнтів із МВ показало, що у бронхо-альвеолярних змивах та мокротинні, яке виділяли хворі, рівень пептиду був значно вищим, ніж у здорових людей. Основним джерелом LL-37 у мокротинні були нейтрофіли, які були виявлені у великій кількості та були насичені гранулами [6]. Вивчення бактерицидної активності кателіцидину, як ефективного методу боротьби з інфекційними ускладненнями, у пацієнтів з муковісцидозом є перспективним напрямком багатьох досліджень.

## Мета дослідження

Визначити зв'язок між рівнем антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та тяжкістю перебігу муковісцидозу у дітей.

## Матеріали та методи

Нами було обстежено 84 дитини, хворі на МВ. Верифікацію діагнозу проводили відповідно до рекомендацій з діагностики МВ «Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation» [4]. Для усіх хворих була проведена оцінка скарг, даних анамнезу життя та захворювання, а також результатів об'єктивного та інструментального обстеження. Оцінку тяжкості захворювання проводили за шкалою Швахмана-Брасфільда.

Усім дітям досліджуваної групи було проведено визначення вмісту антимікробного пептиду LL-37 в сироватці крові імуноферментним методом за набором «Human LL-37 ELISA kit» (Hycult Biotech, Нідерланди) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Отримані дані було поділено на 4 квартилі: I квартиль (менше 18,90 нг/мл), II квартиль (18,91 – 25,60 нг/мл), III квартиль (25,61 – 31,50 нг/мл) та IV квартиль (більше 31,51 нг/мл).

Хворим, що досягли 5-річного віку та могли виконувати інструкції дослідника, була проведена спірометрія та оцінена функція зовнішнього дихання (n=80). Оцінювалися такі параметри: ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), ПШВ (пікова швидкість видиху), індекс Тіффно, МОШ 25%, МОШ 50%, МОШ 75% (максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50% та 75% ФЖЄЛ) та ОФВ<sub>1</sub> (об'єм форсованого видиху за першу секунду). Основним параметром тяжкості легневих проявів був показник ОФВ<sub>1</sub> як найбільш значимий параметр [3], та інтерпретувався як «норма» при значеннях 80 % та вище, 65–79 % – «помірне порушення», 64 % та нижче – як «тяжке порушення».

Також нами було вивчено бактеріограми мокротиння, що виділяли діти з МВ, на момент обстеження.

Для вивчення можливості використання кателіцидину LL-37 як прогностичного маркера тяжкості перебігу МВ у дітей, нами були порівняні між собою група дітей із тяжким перебігом та об'єднана група середньотяжкого та легкого перебігу.

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні.



дженні з дотриманням положень із конвенції ООН про права дитини. Матеріали дослідження не суперечать Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.).

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою статистичної системи «IBM SPSS Statistics» версія 12 (20) із застосуванням параметричних і непараметричних методів та ROC-аналізу.

### Результати досліджень

Серед обстежених дітей було 47 хлопчиків (55,95%) та 37 дівчаток (44,0%). Середній вік склав  $9,71 \pm 4,33$  року. За формою захворювання розподіл був такий: із панкреатичною недостатністю – 82 дитини (97,62%), без панкреатичної недостатності – 2 хворих (2,38%). Тяжкий перебіг МВ спостерігався у 40,5% дітей, середньо-тяжкий – у 46,4% та легкий у 13,1% хворих. Оцінка мутації гена CFTR показала, що серед обстеженої групи дітей 44,0% мали мутацію F508del у гомозиготному стані, 40,5% мутацію F508del у компаунд-гетерозиготному стані з іншою мутацією даного гену, та у 15,5% хворих на МВ виявлено інші мутації.

Оцінка отриманих даних спірометрії показала, що діти з тяжким та середньо-тяжким перебігом мали достовірно нижчі показники, порівняно з групою легкого перебігу. Так, середнє значення ОФВ1 як основного пара-

метру спірометрії для визначення тяжкості, у групі дітей із тяжким перебігом складало  $72,34 \pm 2,70$  % ( $p \leq 0,01$ ), у групі середньотяжкого перебігу –  $77,68 \pm 2,91$  % ( $p \leq 0,05$ ), у групі легкого –  $91,50 \pm 4,08$  %.

Аналіз результатів посіву мокротиння, що виділяли діти, хворі на МВ, показав, що найбільш часто висівались такі бактерії, як *St.aureus* (54,8 %), *Ps. aeruginosa* (38,1 %), *Str. Pyogenes* (33,3 %), *Str. viridans* (45,2 %), *Str. Agalactiae* (10,7 %), *C. albicans* (56,0 %) та *Enterococcus spp.* (41,7%).

У хворих із тяжким перебігом частіше висівались такі бактерії, як *St. aureus* (67,6 %), *Ps. aeruginosa* (52,9%), *Str. agalactiae* (20,6 %), *Enterococcus spp* (44,1 %), порівняно з середньо-тяжким (*St. aureus* 43,6 %, *Ps. aeruginosa* 33,3 %, *Str. agalactiae* 17,7 %, *Enterococcus spp* 43,6 % відповідно) та легким перебігом (*St. aureus* 54,5 %, *Ps. aeruginosa* 9,1 %, *Str. agalactiae* 18,2 %, *Enterococcus spp.* 27,3 % відповідно). *Str. Pyogenes*, *Str. Viridans*, *St. pneumoniae*, *C. albicans* рівномірно висівались у всіх групах та не мали переваги за перебігом.

Оцінка вмісту кателіцидину серед груп дітей із різною тяжкістю показала, що середній рівень у дітей із тяжким перебігом МВ був вищим, порівняно із середньо-тяжким/легким перебігом. Так, у хворих III квартилю (25,61–31,50 нг/мл) із тяжким перебігом рівень пептиду був вищим, порівняно з дітьми із середньо-тяжким/легким перебігом ( $p=0,047$ ). Серед дітей інших квартилів статистично значимих відмінностей не виявлено (табл. 1).

Таблиця 1

### Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на МВ, залежно від тяжкості захворювання

Рівень кателіцидину LL-37	Тяжкий перебіг	Середньотяжкий/легкий перебіг
I квартиль (менше 18,90 нг/мл)	$17,83 \pm 0,53$	$14,47 \pm 0,82$
II квартиль (18,91–25,60 нг/мл)	$23,37 \pm 0,38$	$23,15 \pm 0,54$
III квартиль (25,61–31,50 нг/мл)	$29,47 \pm 0,72^*$	$27,80 \pm 0,43$
IV квартиль (більше 31,51 нг/мл)	$35,53 \pm 0,95$	$34,16 \pm 1,45$

Примітка: \*  $p = 0,047$  – різниця достовірна відносно показників групи середньотяжкого/легкого перебігу.



Оцінка взаємозв'язку між показниками спірометрії, зокрема ОФВ<sub>1</sub>, та рівнем кателіцидину в сироватці крові дітей із МВ показала, що діти I квартилю, які мали найменший рівень пептиду (менше 18,90 нг/мл), найсильніше асоціювались із нормальними показниками ОФВ<sub>1</sub> – вище 80% (OR=3,378; 95% CI: 1,163–9,816;  $\chi^2=5,279$ ;  $p=0,022$ ), окрім того, хворі даної групи мали нижчі шанси до зниження ОФВ<sub>1</sub> на рівні 65–79%, і достовірно нижчий ризик зниження цього показни-

ка менше 65% (OR=0,206; 95% CI: 0,043–0,976;  $\chi^2=4,577$ ;  $p=0,033$ ).

Також простежувалося погіршення показника спірометрії ОФВ<sub>1</sub> із зростанням рівня кателіцидину. Так, пацієнти IV квартилю (вище 31,51 нг/мл), мали значимо нижчі шанси потрапити до групи ОФВ<sub>1</sub> вище 80% (OR=0,064; 95% CI: 0,013–0,305;  $\chi^2=16,986$ ;  $p<0,001$ ), а ризик погіршення даного параметру зростало та склало OR=4,375; 95% CI: 1,027–18,629;  $\chi^2=4,208$ ;  $p=0,041$  (табл. 2).

Таблиця 2

**Аналіз відношення шансів зміни ступеня обструкції дихальних шляхів залежно від рівня кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на МВ**

Показник ОФВ <sub>1</sub>		Рівень кателіцидину LL-37			
		I квартиль (менше 18,90 нг/мл)	II квартиль (18,91–25,60 нг/мл)	III квартиль (25,61–31,50 нг/мл)	IV квартиль (більше 31,51 нг/мл)
80 % та вище	OR	3,378 1,163-9,816	0,485 0,132-1,784	0,929 0,303-2,848	0,064 0,013-0,305
	$\chi^2$	5,279	1,201	0,017	16,986
	p	0,022	0,274	0,897	<0,001
65–79 %	OR	0,743 0,163-3,383	0,500 0,061-4,090	0,833 0,115-6,012	4,375 1,027-18,629
	$\chi^2$	0,148	0,423	0,033	4,208
	p	0,701	0,516	0,857	0,041
64 % та менше	OR	0,206 0,043-0,976	4,846 0,847-27,704	1,82 0,533-6,219	1,714 0,545-5,396
	$\chi^2$	4,577	3,533	0,930	0,860
	p	0,033	0,061	0,335	0,354

Визначення вмісту кателіцидину в сироватці крові пацієнтів із МВ, залежно від результатів посіву мокротиння, показав, що діти із позитивними культурами *St.aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *Str. Pyogenes*, *C. albicans* та *Enterococcus spp.* мали в середньому вищі показники LL-37, порівняно з дітьми, у яких ці

бактерії не висіяні. Достовірно підвищений рівень антимікробного пептиду LL-37 був для *Ps. Aeruginosa*, який склав 28,19±1,41 нг/мл проти 23,04±1,07 нг/мл ( $p=0,004$ ). Однак діти, котрі мали в мокротинні *Str. Viridans*, мали достовірно нижчі показники даного пептиду ( $p=0,02$ ) (табл. 3).



Таблиця 3

**Вміст антимікробного пептиду кателіцидину в сироватці крові дітей, хворих на МВ, залежно від результатів посіву мокротиння**

Висіаний мікроорганізм	Значення LL-37 нг/мл			
	Бактерія висіяна		Бактерія не висіяна	
	n	M±m	n	M±m
St.aureus	46	26,53±1,29	38	23,17±1,16
Ps. Aeruginosa	32	28,19±1,41*	52	23,04±1,07
Str. Pyogenes	28	26,11±1,72	56	24,46 ±1,03
Str. Viridans	38	22,76±1,36**	46	26,86±1,25
Str. Agalactiae	16	24,79±3,19	68	25,06±0,98
St. pneumoniae	9	27,52±2,59	75	24,71±0,95
C. albicans	47	25,28±1,61	37	24,72±1,41
Enterococcus spp.	35	26,68±1,38	49	23,82±1,15

Примітка: \* $p=0,004$  – різниця достовірна відносно показників групи дітей, котрі не мають даної бактерії в мокротинні; \*\* $p=0,02$  – різниця достовірна відносно показників групи дітей, котрі не мають даної бактерії в мокротинні.

Оцінка взаємозв'язків між рівнем кателіцидину сироватки крові та висіяними бактеріями показала, що низький рівень пептиду асоціювався із зниженням шансу висіву таких бактерій, як *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *C. albicans*, *Str. Pyogenes*, *St. pneumoniae* та *Enterococcus spp.* У групі дітей першого квартилю кателіцидину (менше 18,90 нг/мл) достовірно менше траплялася *Ps. aeruginosa*, відношення шансів висіву якої склало (OR=0,280; 95% CI: 0,085–0,920;  $\chi^2=4,740$ ;  $p=0,030$ ).

У групі IV квартилю кателіцидину (більше 31,51 нг/мл) виявлена асоціація із *St. aureus* та *Ps. aeruginosa*. Шанс висіву *St. aureus* зростав в 3 рази (OR=3,000; 95% CI: 1,022–8,802;  $\chi^2=4,200$ ;  $p=0,041$ , а *Ps. aeruginosa* – в 3,3 рази (OR=3,379; 95% CI: 1,109–8,800;  $\chi^2=4,057$ ;  $p=0,044$ ).

Для *Str. viridans* розподіл ризиків був дещо інший та показав, що діти із низьким рівнем кателіцидину, менше 18,90 нг/мл, більше асоціювались із висівом цієї бактерії, ніж діти II, III та IV квартилів (OR=1,773; 95% CI: 0,682–4,606;  $\chi^2=1,396$ ;  $p=0,238$ ). А от хворі IV квартилю мали достовірно нижчий ризик висіву *Str. viridans* (OR=0,250; 95% CI: 0,075–0,830;  $\chi^2=5,600$ ;  $p=0,018$ ).

Аналіз асоціації між рівнем сироваткового кателіцидину та тяжкістю перебігу МВ показав, що діти із тяжким перебігом захворювання асоціюються із вищими показниками кателіцидину. Так, у дітей IV квартилю (більше 31,51 нг/мл) ризик тяжкого перебігу МВ зростав у 15,7 рази (OR=15,667; 95% CI: 4,074–60,246;  $\chi^2=21,599$ ;  $p=0,00000$ ).

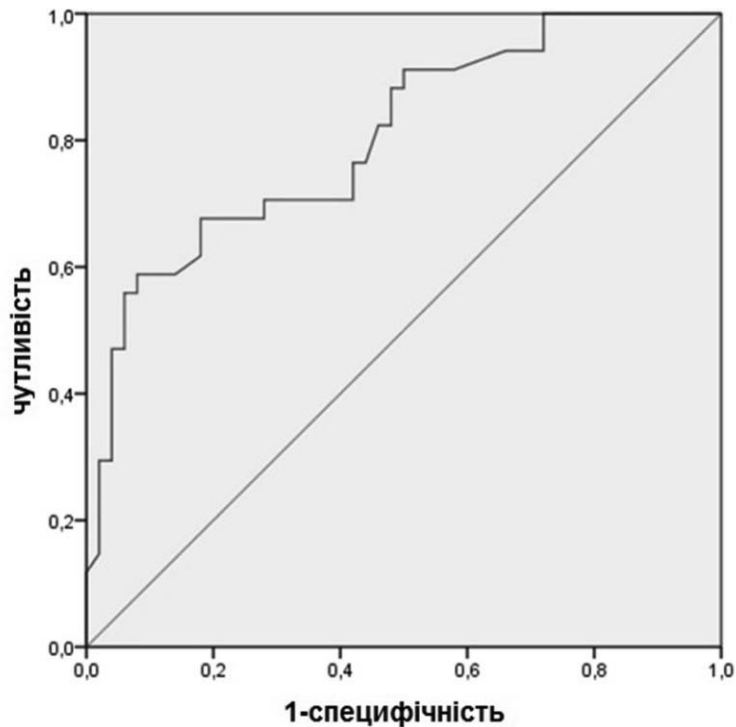


Рис. 1. ROC – крива: Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові для дітей із тяжким перебігом МВ.

ROC-крива, побудована для перевірки діагностичної значимості методу, показала, що чутливість визначення вмісту кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на МВ, для діагностики тяжкого перебігу хвороби становила 67 %, а специфічність склала 82 % (рис. 1). Площина під кривою – 0,804; 95 % CI: 0,709 – 0,899 ( $p=0,049$ ).

### Висновки

Хворі на муковісцидоз діти, що мають підвищений рівень антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 у сироватці крові, асоціюються із тяжким перебігом захворювання.

При значеннях LL-37 вище 31,50 нг/мл, ризик зниження ОФВ<sub>1</sub> зростає в 4,3 разу, а при значеннях LL-37 менше 18,90 нг/мл цей ризик значно знижується (OR=0,206; 95% CI: 0,043–0,976;  $\chi^2=4,577$ ;  $p=0,033$ ). У групі пацієнтів із вмістом кателіцидину більше 31,51 нг/мл ризик висіву *Ps. aeruginosa* підвищений у 3,3 разу (OR=3,379; 95% CI: 1,109–8,800;  $\chi^2=4,057$ ;  $p=0,044$ ).

Чутливість визначення вмісту кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на МВ, для діагностики тяжкого перебігу хвороби становила 67 %, а специфічність склала 82 %.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Chaeuk Chung 1, Prashanta Silwal 2,3, Insoo Kim 2,3, Robert L. Modlin 4,5, Eun-Kyeong Jo (2020) Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020 Apr;20(2):e12
2. A. Schrupf, M. A. J. A. van Sterkenburg, R. M. Verhoosel, S. Zuyderduyn, and P. S. Hiemstra (2012) Interleukin 13 Exposure Enhances Vitamin D-Mediated Expression of the Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide 18/LL-37 in Bronchial Epithelial Cells. December 2012 Volume 80 Number 12 *Infection and Immunity* p. 4485–4494
3. Beaumont PE, McHugh B, Gwyer Findlay E, Mackellar A, Mackenzie KJ, et al. (2014) Cathelicidin Host Defence Peptide Augments Clearance of Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection by Its Influence on Neutrophil Function In Vivo. *PLoS ONE* 9(6): e99029. doi:10.1371/journal.pone.0099029
4. Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., Hempstead, S. E., Accurso, F., Derichs, N., ... & Sermet-Gaudelus, I. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*, 181, S4-S15.



5. Sanjay H. Chotirmall, Catherine M. Greene, Peter Greally, Gudmundur Bergsson, Emer P. Reeves, Paul McNally (2009) LL-37 Complexation with Glycosaminoglycans in Cystic Fibrosis Lungs Inhibits Antimicrobial Activity, Which Can Be Restored by Hypertonic Saline. *J Immunol* 183:543-551doi: 10.4049/jimmunol.0803959
6. Wei Xiao, MD; Yao-Pi Hsu, MS; Akitoshi Ishizaka, MD; Teruo Kirikae, MD, PhD; and Richard B. Moss, MD (2005). Sputum Cathelicidin, Urokinase Plasminogen Activation System Components, and Cytokines Discriminate Cystic Fibrosis, COPD, and Asthma Inflammation. *CHEST / 128/4/ OCTOBER, 2005*

#### REFERENCES

1. Chaek Chung 1, Prashanta Silwal 2,3, Insoo Kim 2,3, Robert L. Modlin 4,5, Eun-Kyeong Jo (2020) Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020 Apr;20(2):e12
2. A. Schrupf, M. A. J. A. van Sterkenburg, R. M. Verhoosel, S. Zuyderduyn, and P. S. Hiemstra (2012) Interleukin 13 Exposure Enhances Vitamin D-Mediated Expression of the Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide 18/LL-37 in Bronchial Epithelial Cells. December 2012 Volume 80 Number 12 *Infection and Immunity* p. 4485–4494
3. Beaumont PE, McHugh B, Gwyer Findlay E, Mackellar A, Mackenzie KJ, et al. (2014) Cathelicidin Host Defence Peptide Augments Clearance of Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection by Its Influence on Neutrophil Function In Vivo. *PLoS ONE* 9(6): e99029. doi:10.1371/journal.pone.0099029
4. Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., Hempstead, S. E., Accurso, F., Derichs, N., ... & Sermet-Gaudelus, I. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*, 181, S4-S15.
5. Sanjay H. Chotirmall, Catherine M. Greene, Peter Greally, Gudmundur Bergsson, Emer P. Reeves, Paul McNally (2009) LL-37 Complexation with Glycosaminoglycans in Cystic Fibrosis Lungs Inhibits Antimicrobial Activity, Which Can Be Restored by Hypertonic Saline. *J Immunol* 183:543-551doi: 10.4049/jimmunol.0803959
6. Wei Xiao, MD; Yao-Pi Hsu, MS; Akitoshi Ishizaka, MD; Teruo Kirikae, MD, PhD; and Richard B. Moss, MD (2005). Sputum Cathelicidin, Urokinase Plasminogen Activation System Components, and Cytokines Discriminate Cystic Fibrosis, COPD, and Asthma Inflammation. *CHEST / 128/4/ OCTOBER, 2005*

Отримано 04.06.2020 р.





УДК 612.017.1+616-056.3(075)+ 379.8(100)  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.73-78

# ОСОБЛИВОСТІ РОЗРОБКИ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ОЗДОРОВЧОГО ТАБОРУ ДЛЯ ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ВІРУСОМ COVID-19

*Горленко О.М., Балецька Л.М., Пушкаренко О.А.*

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

**Резюме.** Вступ. Рак у дитинстві – це подія, що змінює життя як для дитини, так і для сім'ї. Онкологічні захворювання у дітей є другою провідною причиною смерті дітей віком від 5 до 14 років, поступаючи лише нещасним випадкам. Переживши рак у дитинстві, пацієнти продовжують потребувати медичної, фізіологічної, психологічної підтримки протягом усього життя через ризик наслідків та ймовірність виникнення вторинних онкологічних захворювань.

**Мета дослідження.** Розробити комплексну програму реабілітації дітей, котрі пройшли основний етап лікування в умовах поширення пандемії, спричиненої вірусом COVID-19.

**Матеріали та методи.** Огляд та аналіз психосоціальних особливостей, які слід врахувати при проведенні оздоровчого табору для дітей в ситуації пандемії.

**Результати досліджень.** Представлені дані є результатом роботи підготовленої команди спеціалістів та впровадження сучасних реабілітаційних заходів для дітей з онкозахворюваннями в стадії стійкої ремісії у Закарпатському обласному дитячому санаторії «Малютко» в рамках міжнародного проекту «Спільна ініціатива з покращення якості життя дітей з онкопатологією на Закарпатті, в Кошицькому та Пряшівському краї» (HUSKROUA/1702/8.2/0127) програми транскордонного співробітництва «Угорщина-Словаччина-Румунія-Україна» 2014–2020 рр., що співфінансується ЄС.

**Висновки.** Реабілітацію раку можна визначити як процес, який допомагає онкохворим дітям досягти максимального фізичного, соціального, психологічного та комунікативного функціонування. Створення оздоровчого табору можна розглядати як ефективний терапевтичний засіб захисту від фізичних та психосоціальних втрат, які зазнають онкохворі діти.

**Ключові слова:** рекреаційний табір, психосоціальна реабілітація, дитяча онкологія, якість життя.

## **Features of the development of a comprehensive program of rehabilitation camp for children with cancer in a pandemic caused by the COVID-19 virus**

*Horlenko O.M., Baletska L.M., Pushkarenko O.A.*

**Abstract. Introduction.** Childhood cancer is a life-changing event for both the child and the family. Children's oncological diseases is the second leading cause of death among children aged 5 to 14 after accidents. After surviving childhood cancer, patients continue to need medical, physiological, and psychological support throughout their lives because of the risk of consequences and the likelihood of developing secondary oncological diseases.

**The aim.** The article shows that in the context of the spread of the pandemic caused by the COVID-19 virus, the need to develop a comprehensive rehabilitation program for children who have undergone the main stage of treatment is extremely acute.

**Material and methods** The authors present an overview of psychosocial features that should be taken into account when organizing a rehabilitation camp for children in conditions of "double isolation".

**Result.** The presented data are the result of the work of a trained team of specialists and the implementation of modern rehabilitation measures for children with cancer in stable remission in the Transcarpathian Regional Children's recreation centre "Maliatko" within the international project "Joint initiative concerning the improvement of the quality of life of children with oncological pathology in Transcarpathian, Košice and Prešov Regions" (HUSKROUA/1702/8.2/0127) of the cross-border cooperation program «Hungary-Slovakia-Romania-Ukraine 2014-2020», co-financed by the EU.

**Conclusion.** Cancer rehabilitation can be defined as a process that helps cancer patients and those in remission to achieve maximum physical, social, psychological, and communicative functioning. The health reha-



bilitation camp creating is an effective therapeutic way to protect against physical and psychosocial losses suffered by children with cancer

**Key words:** recreational camp, psychosocial rehabilitation, pediatric oncology, quality of life.

### Вступ

Із 2018 року Глобальне бюро ВООЗ оголосило кампанію боротьби з раком серед дітей. Її мета – знизити смертність та полегшити страждання всіх дітей на 60% до 2030 року. Це врятує додатково 1 мільйон дітей, а також покращить якість їх життя [1]. За останні роки лікування дитячого раку різко покращилося, настільки, що в країнах з розвинутою медициною 80% дітей і підлітків перебувають в ремісії з онко-діагнозом до 5 років після основного лікування. Зокрема успішна статистика складає: 89% для гострих лімфоцитарних лейкозів, 65% для гострих мієлолейкозів, 72% – для пухлин головного мозку та інших патологій центральної нервової системи, 92% – для пухлини Вільмса, 98% – для лімфом Ходжкіна, 89% – для неходжкінських лімфом, 69% – для рабдоміосаркоми, 78% – для нейробластоми, 97% – для ретинобластоми, 69% – для остеосаркоми і 78% – для саркоми Евінга [2]. Однак більше 90% дітей, що мають ризик розвитку раку щороку, живуть у країнах з низьким та середнім рівнем доходу [3]. Щодо останніх даних по Україні за 2018 рік, серед 958 випадків захворювання не прожили й одного року з числа вперше виявлених у поточному році 12,6 % пацієнтів [4].

Незважаючи на те, що за останні десятиліття рак в дитячому віці перейшов зі статусу “смертельне” захворювання в статус “хронічне”, онкологія все ще має як коротко-, так і довгостроковий вплив на життя дитини. Таким чином, ті, хто вижив, продовжують потребувати значної медичної допомоги протягом усього життя через постійний ризик негативних наслідків та ймовірність виникнення вторинних онкологічних захворювань.

Дослідження хворих дітей на рак виявило, що майже у 10% розвинулась повторна онкологія (найчастіше рак жіночих грудей, щитоподібної залози та кісток) протягом 30-річного періоду після початкового діагнозу [5]. Згідно з іншими дослідженнями, у 50% дитячого населення, що вижило, розвинувся важкий або погіршений хронічний стан здоров'я до настання 50 років [6]. Більше половини дітей, в яких рак піддається лікуванню, отримують потенційно токсичні наслідки для серцево-судинної чи дихальної систем

[7]. Зазнають токсичного удару також органи репродуктивної системи, що в подальшому може спричинити безпліддя як у чоловіків, так і у жінок.

Важливим є також той факт, що пережитий рак у дитячому віці впливає на соціальне та психічне здоров'я людини, роблячи її неспроможною ставити і досягати певні життєві цілі порівняно з однолітками, що не мали в анамнезі даного захворювання [8].

Значні психологічні наслідки відчувають не лише діти-пацієнти з діагнозом, але і сім'ї, хворих на рак, включаючи братів і сестер. Таким чином, як дитина, так й інші члени сім'ї часто демонструють підвищену тривожність, зниження рівня самооцінки та більш високий рівень депресії. Якість життя значно погіршуються, і все це може погіршити їх психосоціальне самопочуття [9].

У період запровадження карантинних умов внаслідок поширення вірусу COVID-19 діти з онкологічними захворюваннями опинилися в умовах «подвійної ізоляції» [10]. Ця ситуація на сьогодні вкрай гостро вимагає комплексного підходу до розробки реабілітаційних програм із підтримки дитячого здоров'я. Спеціалізовані табори для дітей, хворих на рак, можуть стати тією невід'ємною частиною рекреаційної допомоги, що дозволяють реінтегруватися назад у суспільство та відчути радість “нормального дитинства”.

### Мета дослідження

На основі аналізу сучасних джерел, дослідити світовий та український досвід організації, що займаються рекреацією дітей, хворих на рак. Виокремити особливості розробки комплексної програми реабілітаційного оздоровчого табору для дітей з онкологічними захворюваннями в умовах пандемії, спричиненої вірусом COVID-19.

### Матеріали та методи

Аналіз та систематизація сучасних наукових джерел; формування програми реабілітаційного оздоровчого табору для дітей з онкологічними захворюваннями; розробка групи рекомендацій щодо роботи фахівців (психологів, медиків, педагогів) для проведення даного кемпу в умовах пандемії.



### Результати досліджень

Реабілітаційна медицина стосується профілактики, діагностики, лікування та максимального одужання від серйозного захворювання або травми. Служби реабілітації раку можуть потребувати різноманітних фахівців охорони здоров'я та психолого-соціальної допомоги, лікувальних ресурсів і методик, які допомагають пацієнтам відновитись фізично та емоційно.

Із 1 квітня 2020 року у повному обсязі запрацювала програма медичних гарантій. До неї входять послуги з раннього виявлення онкозахворювань та лікування для пацієнтів, у яких діагностували рак [11]. Разом з тим, створення спеціалізованих реабілітаційних програм, впроваджених на державному рівні, на сьогодні ще не розпочато. Окремі фрагментарні заходи реалізуються найбільш відомими волонтерськими благодійними організаціями. Зокрема, систематичним є проведення "Табора переможців", створення центру "Дача" від БФ "Запорука"; психосоціальна підтримка від БФ "Таблеточки" [12, 13] та ін. Однак, за результатами Європейського дослідження стандартів лікування у дитячих онкологічних центрів в Україні, потреба в реабілітаційних програмах та заходах пацієнтів, котрі пройшли основний курс лікування, значно перевищує наявні ресурси [14].

Важкість повернення до звичного життя є складною для дитини, котра боролася з раком. Довготривалість лікування (від 9 місяців до кількох років); загроза смерті дитини та спостереження за смертю інших дітей, що проходять лікування в тому самому відділенні; травматичний досвід від медичних маніпуляцій; страх рецидиву; непрожиті етапи в своєму розвитку (гра, навчання, становлення самостійності, обмежені можливості для дозвілля); інвалідизація чи хронічні захворювання та інші фактори лише частково описують всю коморбідність проблем, з якою дитині доведеться справлятися після лікування [15, 16].

Серед основних чинників, що зумовлюють потребу в психосоціальній реабілітації цілої родини, в якій дитина перехворіла на рак, є такі:

1) підвищений емоційний розлад і підвищений ризик розвитку психічних проблем після закінчення лікування раку у пацієнтів педіатричної онкології [17];

2) великі зміни й тягар у житті батьків та сиблінгів пацієнта [18];

3) окрім небезпечної для життя хвороби, сім'я піддається розлуці через перебування в лікарні, соціальну ізоляцію чи фінансові труднощі [19];

4) посттравматичний стрес і низька якість життя батьків дітей [20]. Дуже часто саме вони відчують страх перед майбутнім і сильну емоційну пригніченість;

5) відчуття втрати батьківської уваги у здорових братів і сестер, які часто повинні виконувати нові обов'язки та ролі в сім'ї [21], демонструючи такі емоційні реакції, як підвищений рівень страху та тривоги, а також поведінкові проблеми або труднощі в школі.

"Одужання та закінчення лікування приносять свій власний комплекс проблем, оскільки родина має знов пристосуватись до дому та сімейного життя, а дитина – знов повернутись до школи та соціальних відносин. Дитина може на роки відстати від шкільної програми та мати проблеми з увагою та пам'яттю, втратою слуху та іншими фізичними обмеженнями. Постійний страх рецидиву переслідує родину", – резюмує Г. Марусяк у своєму дослідженні [22].

Усі вищеперераховані проблеми адаптації дітей та їх родин до звичайних умов життя після основного лікування надзвичайно активуються та стають яскраво вираженими в умовах пандемії, спричиненої вірусом COVID-19. Дана ситуація потребує особливого підходу та створення спеціальних реабілітаційних умов для даного контингенту дитячого населення.

Вивчення досвіду найбільш поширених програм реабілітаційного табору включає як фізичну, так і психологічну програму супроводу онкохворих дітей та членів їх родин. Найефективніші форми психосоціальної реабілітації такі:

1) супровід психолога – індивідуальні консультування батьків, підлітків за запитом; психологічна едукація;

2) ігрова терапія (для дітей молодшого віку) – метод психотерапевтичного впливу за допомогою ігор, іграшок, історій, казок. У процесі гри ефективно проживаються страхи, що переносяться на головного героя чи антигероя. Це дає можливість пережити негативний досвід;

3) арт-терапія з усіма її різновидами;

4) обмін досвідом та зустріч інших дітей з подібною історією;

4) спортивні, фізичні активності, тимбилдинги, групові ігри.

Загалом в областях України робляться окремі спроби залучити грантові програми



для психосоціальної реабілітації дітей, які перенесли ракове захворювання. Особливою ініціативою є робота ГО «Рада захисту прав пацієнтів та медичних працівників» (Ужгород), яка реалізовує проєкт «Спільна ініціатива з покращення якості життя дітей з онкопатологією на Закарпатті, в Кошицькому та Пряшівському краї» (HUSKROUA/1702/8.2/0127) програми транскордонного співробітництва «Угорщина-Словаччина-Румунія-Україна» 2014–2020 рр. У рамках даного проєкту, вперше в Закарпатській області розроблено комплексну програму реабілітації онкохворих дітей, яка впроваджується в Закарпатському обласному дитячому санаторії «Малютко», та підготовлено команду спеціалістів (фахівець із медичної реабілітації, психолог, арт-терапевт, соціальний працівник, педагог). Представлена програма чітко враховує не тільки сучасні особливості реабілітації онкохворих дітей на стадії стійкої ремісії загалом, а й оздоровлення при поширенні COVID-19 завдяки вахтовому методу роботи, при якому унеможлиблюється розповсюдження небезпечного вірусу. За таких умов програма табору зосереджена перш за все на аспектах відновлення та збереження здоров'я [23], як *фізичного*: фізична активність (лікувальна фізкультура, верхова їзда, заняття на спеціалізованому обладнанні, масаж тощо), здорове збалансоване харчування, забезпечення повноцінного режиму сну, уникнення перевантажень; так і *емоційного*: розвиток навиків копінг-поведінки щодо стресових і тривожних ситуацій, навчання технікам самовідновлення та самопідтримки, використання арт-терапевтичних методик, доступ до фахівців, які надають просвітницьку, соціальну, психологічну допомогу.

Дотримуючись вимог МОЗ України під час проведення табору за умов адаптивного ка-

рантину, група фахівців керується такими рекомендаціями:

- впроваджувати чіткі і прості інструкції для дітей згідно з віком, створюючи атмосферу подолання соціальної ізоляції; розмовляти з дітьми про важливість дотримання гігієни за умов карантину; дотримуватись безпечної фізичної дистанції;
- використовувати дитячу літературу (брошури, книги-розмальовки, іграшки), пояснювати доступною мовою про особливості поведінки під час карантину;
- сприяти розвитку емоційної обізнаності.

Крім того, реабілітаційний табір є чудовою основою для налагодження нових дружніх стосунків, розвитку мужності та емоційної сили. Обмінюючись досвідом, діти із хронічним станом здоров'я вчаться долати соціальну та психологічну ізоляцію.

### Висновки

Відсутність методологій для проведення реабілітаційних спеціалізованих таборів, орієнтованих на дітей з онкопатологією, з одного боку, обумовлює подальшу роботу над темою, а з іншого – фокусує на зборі доказової бази, що в подальшому може використовуватися для реабілітації дітей, які живуть і з іншими хронічними захворюваннями й вадами.

Створення оздоровчого реабілітаційного табору є ефективним терапевтичним способом захисту від фізичних і психосоціальних втрат, які зазнають діти з раком. Найчастіше користь таборів – це покращення не тільки фізичного, а й соціального здоров'я. Це спроба повернутись до так званого “звичного дитинства”. Після відвідування табору діти відчують покращення якості життя, почуття “нормальності” та самоцінності у житті.

### ЛІТЕРАТУРА

1. WHO: Improving childhood cancer cure rate [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.who.int/activities/improving-childhood-cancer-cure-rate>.
2. Ward E. Childhood and adolescent cancer statistics / E. Ward, C. DeSantis, A. Robbins, B. Kohler et al. // CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2014. № 64(2). P. 83-103.
3. Rodriguez-Galindo C. Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: pediatric oncology as a global challenge / C. Rodriguez-Galindo, P. Friedrich, P. Alcasabas et al. // J. Clin. Oncol. 2015. № 33. P. 3065-3073.
4. Рак в Україні 2018-2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного канцер-реєстру України №21. Режим доступу до ресурсу: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_21/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm).
5. Meadows A.T. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort / A.T. Meadows, D.L. Friedman, J.P. Neglia et al. // J. Clin. Oncol. 2009. № 27. P. 2356-2362.



6. Armstrong G.T. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study / G.T. Armstrong, T. Kawashima, W. Leisenring et al. // *J. Clin. Oncol.* -2014. № 32. P. 1218-1227.
7. Hudson M.M. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer / M.M. Hudson, K.K. Ness, J.G. Gurney et al. // *JAMA.* 2013. № 309. P. 2371-2381.
8. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges / A. Bleyer // *CA Cancer J. Clin.* 2007. № 57. P. 242-255.
9. Kent E.E. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage / E.E. Kent, A. Ambs, S.A. Mitchell et al. // *Cancer.* 2015. № 121. P. 758-765.
10. Boulad F. COVID-19 in children with cancer in New York City / F. Boulad, M. Kamboj, N. Bouvier et al. // *JAMA Oncol.* 2020. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221844/>.
11. Пресконференція до Всесвітнього дня боротьби проти раку. Український кризовий медіацентр. – 2020 [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://uacrisis.org/uk/74767-countering-cancer>.
12. Звіти Благодійного фонду “Таблеточки” [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://tabletochki.org/shhomisyachni-finansovi-zviti/>.
13. Звіти Благодійного фонду “Запорука” [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://zaporuka.org.ua/zviti/>.
14. Kowalczyk J.R. European Survey on Standards of Care in Pediatric Oncology Centers / Kowalczyk J.R. // *European Journal of Cancer.* 2016. № 61. P. 11-19.
15. Levin N.J. Psychosocial issues for adolescent and young adult cancer patients in a global context: A forward-looking approach / N.J. Levin, B. Zebrack, S.W. Cole // *Pediatric Blood Cancer.* 2019. № 66. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1002/pbc.27789>.
16. Neville A.R. A place to call our own: The impact of camp experiences on the psychosocial wellbeing of children and youth affected by cancer / A.R. Neville, N. Moothathamby, M. Naganathan et al. // *A narrative review. Complementary Therapies in Clinical Practice.* 2019. [Електронний ресурс]. - Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.04.007>.
17. Wenninger K. Coping in long-term survivors of childhood cancer: relations to psychological distress / K. Wenninger, A. Helmes, J. Bengel et al. // *Psychooncology.* 2013. № 22. P. 854–861.
18. Long K.A. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review / K.A. Long, A.L. Marsland // *Clin. Child. Fam. Psychol. Rev.* 2011. № 14. P. 57–88.
19. McCaffrey C.N. Major stressors and their effects on the well-being of children with cancer / C.N. McCaffrey // *J. Pediatr. Nurs.* 2006. № 21. P. 59–66.
20. Litzelman K. Quality of life among parents of children with cancer or brain tumors: the impact of child characteristics and parental psychosocial factors / K. Litzelman, K. Catrine, R. Gangnon et al. // *Qual. Life Res.* 2011. № 20. P. 1261–1269.
21. Alderfer M.A. Psychosocial adjustment of siblings of children with cancer: a systematic review / M.A. Alderfer, K.A. Long, E.A. Lown et al. // *Psychooncology.* 2010. № 19. P. 789–805.
22. Marusak H. Understanding the Psychological Effects of Childhood Cancer. *Scientific American.* - 2018. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу до ресурсу: <https://www.scientificamerican.com/article/understanding-the-psychologicaleffects-of-childhood-cancer1/>
23. Children’s Oncology Group. Healthy living after treatment of childhood, adolescent, and young adult cancer // *Survivors and COVID-19.* – 2020. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу до ресурсу: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2020/COVID-19%20Health%20Link\\_English\\_3.20.20.pdf/](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2020/COVID-19%20Health%20Link_English_3.20.20.pdf/)
24. Barrera M. A randomized control intervention trial to improve social skills and quality of life in pediatric brain tumor survivors / M. Barrera, E.G. Atenafu, L. Sung, U. Bartels et al. // *Psycho-oncology.* 2017. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pon.4385>.

## REFERENCES

1. Rak v Ukraini 2018-2019. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine 2018-2019. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity]. *Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy №21* - Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine №21. Retrieved from [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_21/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm) [in Ukrainian].



2. Preskonferentsiia do Vsesvitnoho dnia borotby proty raku (2020). [Press conference dedicated to the World Cancer Day]. Ukrainyskyi kryzovyi mediatsentr - Ukrainian Crisis Media Center. Retrieved from <https://uacrisis.org/uk/74767-countering-cancer> [in Ukrainian].
3. Zvity Blahodiinoho fondu "Tabletochky" [Reports of the Tabletochki Charitable Foundation] Retrieved from <https://tabletochki.org/shhomisyachni-finansovi-zviti/> [in Ukrainian].
4. Zvity Blahodiinoho fondu "Zaporuka" [Reports of the Zaporuka Charitable Foundation] Retrieved from <http://zaporuka.org.ua/zviti/> [in Ukrainian].
5. Meadows A.T. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort / A.T. Meadows, D.L. Friedman, J.P. Neglia et al. // *J. Clin. Oncol.* 2009. № 27. P. 2356-2362.
6. Armstrong G.T. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study / G.T. Armstrong, T. Kawashima, W. Leisenring et al. // *J. Clin. Oncol.* 2014. № 32. P. 1218-1227.
7. Hudson M.M. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer / M.M. Hudson, K.K. Ness, J.G. Gurney et al. // *JAMA.* 2013. № 309. P. 2371-2381.
8. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges / A. Bleyer // *CA Cancer J. Clin.* 2007. № 57. P. 242-255.
9. Kent E.E. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage / E.E. Kent, A. Ambis, S.A. Mitchell et al. // *Cancer.* 2015. № 121. P. 758- 765.
10. Boulad F. COVID-19 in children with cancer in New York City / F. Boulad, M. Kamboj, N. Bouvier et al. // *JAMA Oncol.* 2020. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221844/>.
11. Preskonferentsiia do Vsesvitn'oho dnia borot'by proty raku. Ukrayins'kyi kryzovyy mediatsentr. – 2020 [Elektronnyy resurs]. - Rezhym dostupu do resursu: <https://uacrisis.org/uk/74767-countering-cancer>.
12. Zvity Blahodiinoho fondu "Tabletochky" [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu do resursu: <https://tabletochki.org/shhomisyachni-finansovi-zviti/>.
13. Zvity Blahodiinoho fondu "Zaporuka" [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu do resursu: <http://zaporuka.org.ua/zviti/>.
14. Kowalczyk J.R. European Survey on Standards of Care in Pediatric Oncology Centers / Kowalczyk J.R. // *European Journal of Cancer.* 2016. № 61. P. 11-19.
15. Levin N.J. Psychosocial issues for adolescent and young adult cancer patients in a global context: A forward-looking approach / N.J. Levin, B. Zebrack, S.W. Cole // *Pediatric Blood Cancer.* 2019. № 66. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/pbc.27789>.
16. Neville A.R. A place to call our own: The impact of camp experiences on the psychosocial wellbeing of children and youth affected by cancer / A.R. Neville, N. Moothathamby, M. Naganathan et al. // *A narrative review. Complementary Therapies in Clinical Practice.* - 2019. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.04.007>.
17. Wenninger K. Coping in long-term survivors of childhood cancer: relations to psychological distress / K. Wenninger, A. Helmes, J. Bengel et al. // *Psychooncology.* 2013. № 22. P. 854–861.
18. Long K.A. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review / K.A. Long, A.L. Marsland // *Clin. Child. Fam. Psychol. Rev.* 2011. № 14. P. 57–88.
19. McCaffrey C.N. Major stressors and their effects on the well-being of children with cancer / C.N. McCaffrey // *J. Pediatr. Nurs.* 2006. № 21. P. 59–66.
20. Litzelman K. Quality of life among parents of children with cancer or brain tumors: the impact of child characteristics and parental psychosocial factors / K. Litzelman, K. Catrine, R. Gangnon et al. // *Qual. Life Res.* 2011. № 20. P. 1261–1269.
21. Alderfer M.A. Psychosocial adjustment of siblings of children with cancer: a systematic review / M.A. Alderfer, K.A. Long, E.A. Lown et al. // *Psychooncology.* 2010. № 19. P. 789–805.
22. Marusak H. Understanding the Psychological Effects of Childhood Cancer. *Scientific American.* - 2018. Retrieved from <https://www.scientificamerican.com/article/understanding-the-psychologicaleffects-of-childhood-cancer1/>
23. Children's Oncology Group. Healthy living after treatment of childhood, adolescent, and young adult cancer // *Survivors and COVID-19.* – 2020. Retrieved from [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2020/COVID-19%20Health%20Link\\_English\\_3.20.20.pdf/](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2020/COVID-19%20Health%20Link_English_3.20.20.pdf/)
24. Barrera M. A randomized control intervention trial to improve social skills and quality of life in pediatric brain tumor survivors / M. Barrera, E.G. Atenafu, L. Sung, U. Bartels et al. // *Psycho-oncology.* - 2017. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pon.4385>.



УДК 616.12-008.331.1-021.3-053.5-056-085  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.79-82

## ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ З ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ПРИ ПЕРВИННІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

*Горленко О.М., Сочка Н.В.*

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

**Резюме.** *Вступ.* Артеріальна гіпертензія у дітей є актуальною проблемою педіатричної практики. Важливою патогенетичною ланкою даного захворювання є ендотеліальна дисфункція.

*Метою дослідження* було визначення інтенсивності запальної відповіді дитячого організму на основі даних показників цитокінового профілю та продукції антитіл у дитячому організмі.

*Матеріали та методи.* Під час дослідження було проведено імунологічне обстеження. Основну групу склали 80 підлітків із діагнозом первинна артеріальна гіпертензія в асоціації з ендотеліальною дисфункцією. До складу контрольної групи увійшли 30 здорових дітей. Для визначення вмісту імуноглобулінів G і M, інтерлейкінів 4, 8 у сироватці крові використовувався імуноферментний аналіз.

*Результати досліджень.* Встановлено, що у дітей із первинною артеріальною гіпертензією з ендотеліальною дисфункцією відбувалося підвищення показників запального процесу комплементів C3, C4, трансферину, CRP. Рівень  $\alpha$ -1-антитрипсину у дітей основної групи у 2 рази перевищував дані контрольної групи. При аналізі цитокінового профілю обстежених дітей із ПАГ з ЕД спостерігається достовірне підвищення у 3 рази ІЛ-8 за межі референції. Зниження рівня ІЛ-4 в 3,7 разу та підвищення ФНП- $\alpha$  в 4 рази також достовірно відрізняються від даних контрольної групи, але знаходяться в межах референтних величин.

*Висновки.* Рекомендується розглядати дітей із підвищеним артеріальним тиском як групу диспансерного спостереження, яка вимагає детального обстеження для оцінки стану судинної системи та стану функцій ендотелію.

**Ключові слова:** підлітки, первинна артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію, цитокіни.

### **Determination of the immunological status of children with endothelial dysfunction in primary hypertension**

*Horlenko O.M., Sochka N.V*

**Abstract.** *Introduction.* Hypertension in children is an urgent problem of pediatric practice. An important pathogenetic link of this disease is endothelial dysfunction.

*The aim of the study* was to determine the intensity of the inflammatory response in children on the basis of cytokine profile and antibody production in children.

*Material and methods.* An immunological examination was performed during the study. The main group consisted of 80 adolescents diagnosed with primary hypertension in association with endothelial dysfunction. The control group included 30 healthy children. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the content of immunoglobulins G and M, interleukins 4, 8 in the serum.

*Result.* It was found that in children with primary arterial hypertension with endothelial dysfunction there was an increase in the inflammatory process of complement C3, C4, transferrin, CRP. The level of  $\alpha$ -1-antitrypsin in children of the main group was 2 times higher than the control group. In the analysis of the cytokine profile of the examined children with PAH with ED, a significant increase of 3 times IL-8 outside the reference. A 3.7-fold decrease in IL-4 level and a 4-fold increase in TNF- $\alpha$  also differed significantly from the control group data, but were within the reference values.

*Conclusions.* It is recommended to consider children with high blood pressure as a dispensary observation group, which requires a detailed examination to assess of the vascular system and endothelial function condition.

**Key words:** adolescents, primary hypertension, endothelial dysfunction, cytokines.



### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце у структурі загальної захворюваності та смертності. Генез АГ складний, оскільки обумовлений різноманітними гемодинамічними і патофізіологічними змінами, що порушують фізіологічну рівновагу між пресорними і депресорними системами організму, які призводять до порушення ауторегуляції кровообігу [5]. Провідне значення в формуванні первинної артеріальної гіпертензії мають порушення нейрогенних механізмів регуляції судинного тиску, гемодинаміки, що включають групи пресорних і депресорних систем, збалансованих у фізіологічних умовах для забезпечення стабільності гомеостазу [3].

Доведена роль порушення функціонального стану ендотелію, що проявляється в порушенні балансу між вазоконстрикторними і вазодилаторними факторами регуляції судинного тону, порушенні трофіки судинної стінки, збільшенні агрегації тромбоцитів і посиленні проліферації судинної стінки [8]. Вазоконстрикція, як правило, обумовлена активацією симпато-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Чималу роль при цьому грає оксидантний стрес, гіперпродукція вільних радикалів [1, 2].

Ендотеліальна дисфункція – перша ланка в патофізіології серцево-судинного континууму, в основі якого – прогресуюче ураження судин, що поглиблюється впливом АГ. Розглядаючи функції ендотелію, можна говорити про дуже складний механізм взаємодії антагоністичних медіаторів, а також про регуляцію ними різних фізіологічних ефектів [4, 7]. При порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, що виділяються ним. За несприятливих умов ендотелію стає ініціатором (чи модулятором) багатьох патологічних процесів в організмі [6, 9].

### Мета дослідження

Визначити інтенсивність запальної відповіді дитячого організму на основі даних показників цитокінового профілю та антитілоутворення в дитячому організмі.

### Матеріали та методи

У ході дослідження було обстежено 80 підлітків у віці 15–17 років (середній вік –  $16,0 \pm 0,11$ ), серед них – 32 хлопці ( $40,0 \pm 7,75$ ) і 48 дівчат ( $60,0 \pm 7,75$ ), у яких ідентифіковано ендотеліальну дисфункцію. Середній зріст у підлітків складав  $172,0 \pm 0,99$  см, що відповідає 50 центилу, маса тіла –  $46,0 \pm 1,01$  кг, що відповідає 10 центилу у дітей. Встановлення діагнозу первинної артеріальної гіпертензії здійснювалося згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 19.07.2005 року № 362. Діагноз був встановлений при показниках АГ > 95 центиля кривої розподілу АТ у популяції для відповідного віку, статі та зросту. Ці підлітки увійшли до складу 1 групи. До складу 2 (контрольної) групи увійшли 30 здорових дітей, віком 15–17 років (середній вік –  $15,68 \pm 0,23$  р.) (14 хлопців та 16 дівчат або  $38,92 \pm 8,3$  % та  $61,08 \pm 6,9$  %), середній зріст складав  $170,39 \pm 4,87$  см, маса тіла –  $50,87 \pm 3,42$  кг, що відповідає 25 центилям.

Було проведено визначення інтенсивності запальної відповіді у підлітків на основі даних показників цитокінового профілю та антитілоутворення в дитячому організмі. Для визначення вмісту імуноглобулінів G і M, інтерлейкінів 4, 8 у сироватці крові використовувався імуноферментний аналіз.

### Результати досліджень

При проведенні дослідження параметрів імунного статусу дітей були отримані такі дані. Показники імунного статусу представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Показники вродженого й адаптивного імунітету дітей із первинною артеріальною гіпертензією з ендотеліальною дисфункцією, $M \pm m$

Показник	ЕД n=80	Контрольна група n=30	p
ІЛ-4 (N=0–4,0 пг/мл)	$0,53 \pm 0,07$	$1,98 \pm 0,14$	$p < 0,05$
ІЛ-8 (N=0–10 пг/мл)	$11,92 \pm 0,95$	$3,99 \pm 0,26$	$p < 0,001$
ФНП-α (N>6 пг/мл)	$29,05 \pm 1,72$	$7,18 \pm 0,76$	$p < 0,001$
C <sub>3</sub> (N=0,9–2,1 г/л)	$1,42 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,07$	$p > 0,001$
C <sub>4</sub> (N=0,1–0,4 г/л)	$1,00 \pm 0,05$	$0,40 \pm 0,03$	$p < 0,001$
Антитіла до кардіоліпіну IgM (N<7 Мо/мл)	$13,74 \pm 1,16$	$5,19 \pm 0,38$	$p < 0,001$
Антитіла до кардіоліпіну IgG (N<10 Мо/мл)	$7,67 \pm 0,82$	$3,24 \pm 0,27$	$p < 0,05$





При аналізі цитокінового профілю при обстеженні дітей із ПАГ з ЕД спостерігається достовірне підвищення ІЛ-8 ( $11,92 \pm 0,95$  пг/мл проти  $3,99 \pm 0,26$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) за межі референції. Зниження рівня ІЛ-4 ( $0,53 \pm 0,07$  пг/мл проти  $1,98 \pm 0,14$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та підвищення ФНП- $\alpha$  ( $29,05 \pm 1,72$  пг/мл проти  $7,18 \pm 0,76$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) також достовірно відрізняються від даних контрольної групи, але знаходяться в межах референтних величин. Спостерігається підвищення рівнів С3, С4, трансферину, CRP. Поряд із цими процесами відбувається зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-4.

Показник  $\alpha$ 1-антитрипсину майже у 2 рази перевищує дані контрольної групи ( $2,095 \pm 0,08$  г/л проти  $1,170 \pm 0,06$  г/л,  $p < 0,001$ ), що може свідчити про запальний процес.

Показник аполіпопротеїну А-1 ( $1,08 \pm 0,08$  г/л проти  $1,68 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ) є зниженим проти даних контрольної групи. За нашими даними спостерігалось підвищення рівня АпоВ у 1,5 рази ( $1,52 \pm 0,02$  г/л проти  $1,05 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ).

Співвідношення АпоВ/Апо А-1 у 3 рази перевищувало дані контрольної групи. За нашими даними рівні аполіпопротеїну А-1 ( $1,08 \pm 0,08$  г/л проти  $1,68 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ) достовірно нижче референції, спостерігається достовірне підвищення аполіпопротеїну В до верхньої межі референтних величин ( $1,52 \pm 0,02$  г/л проти  $1,05 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ). Рівень трансферину ( $3,51 \pm 0,18$  г/л проти  $2,51 \pm 0,08$  г/л,  $p < 0,001$ ) також знаходився на верхній межі референції.

Антитіла до кардіоліпіну направлені до тромбоцитів та ендотелію судин, викликаючи їх руйнування, ведуть до тромбозів і тромбоемболій. Нами виявлено підвищення рівня антитіл до кардіоліпіну ІgM ( $13,74 \pm 1,16$

Мо/мл проти  $5,19 \pm 0,38$  Мо/мл,  $p < 0,001$ ) в 2,5 рази, рівень яких перевищує верхню межу референції. Також спостерігається достовірний підйом ІgG ( $7,67 \pm 0,82$  Мо/мл проти  $3,24 \pm 0,27$  Мо/мл,  $p < 0,05$ ), але в межах референтних величин. Вірогідні зміни стосовно підвищення ІgM антитіл до кардіоліпіну в дітей основної групи викликають посилену увагу у зв'язку з тим, що виявлені аутоантитіла відіграють провідну роль у розвитку антифосфоліпідного синдрому, пов'язаного з тромбозами, та потребують адекватної корекції.

### Висновки

Під час проведення дослідження встановлено, що у дітей із первинною артеріальною гіпертензією з ендотеліальною дисфункцією відбувалося підвищення показників запального процесу комплементів С3, С4, трансферину, CRP. Рівень  $\alpha$ 1-антитрипсину у дітей основної групи у 2 рази перевищував дані контрольної групи. При аналізі цитокінового профілю обстежених дітей із ПАГ з ЕД спостерігається достовірне підвищення у 3 рази ІЛ-8 за межі референції. Зниження рівня ІЛ-4 в 3,7 рази та підвищення ФНП- $\alpha$  в 4 рази також достовірно відрізняються від даних контрольної групи, але знаходяться в межах референтних величин.

Рекомендовано розглядати дітей із підвищеним артеріальним тиском як диспансерну групу спостереження, яка потребує детального обстеження з метою оцінки стану судинної системи і функції ендотелію, а також проведення лабораторного (біохімічного та імунологічного) обстеження, що дає змогу своєчасної діагностики первинної артеріальної гіпертензії з ендотеліальною дисфункцією і можливості своєчасної профілактики тромботичних ускладнень у дорослому віці.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовець О. П. Оксидантний стрес як причина ендотеліальної дисфункції у дітей / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Т. С. Остапчук // Тавр. мед.-биол. вестник. 2006. № 2. С. 24–25.
2. Волосовець О. П. Фізіологія та патофізіологія оксиду азоту: кардіоваскулярні аспекти у дітей та підлітків / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Т. С. Остапчук // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. 2006. № 4. С. 219–231.
3. Каладзе Н. Н., Янина Т. О. Роль функции эндотелия в патогенезе первичной артериальной гипертензии у детей // Здоровье ребенка. 2013. №1 (44). С.146-150.
4. Кадохова, Л. А. Анализ состояния здоровья школьников / Л. А. Кадохова // Молодой ученый. 2019. № 3 (241). С. 88-89.
5. Майданник В. Г. Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / В. Г. Майданник, М. М. Коренєв, М. В. Хайтович, Л. Ф. Богмат // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2006. № 6. С. 5–10.



6. Щепіна Н. В. Взаємозв'язок маркерів функції ендотелію з морфофункціональним станом серцево-судинної системи та серцево-судинним ризиком у хворих на артеріальну гіпертензію / Н. В. Щепіна, М. А. Станіславчук // Буковин. мед. вісник. 2007. № 1. С. 91–97.
7. Heilpern K. Pathophysiology of hypertension / K. Heilpern // Ann. Emerg. Med. 2008. Vol. 51, № 3, suppl. P. S5–S6.
8. Peripheral microvascular serotonergic signaling is dysregulated in young adults with major depressive disorder. Greaney JL, Dillon GA, Saunders EFH, Alexander LM. *J Appl Physiol* (1985). 2020 Jan 1;128(1):100-107. doi: 10.1152/jappphysiol.00603.2019. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751182
9. Self-Reported Everyday Psychosocial Stressors Are Associated With Greater Impairments in Endothelial Function in Young Adults With Major Depressive Disorder. Greaney JL, Koffer RE, Saunders EFH, Almeida DM, Alexander LM. *J Am Heart Assoc.* 2019 Feb 19;8(4):e010825. doi:10.1161/JAHA.118.010825. PMID: 30741602

## REFERENCES

1. Volosovets O. P., S. P. Kryvopustov, T. S. Ostapchuk (2006). Oksydantnyi stres yak prychyna endotelialnoi dysfunksii u ditei [Oxidative stress as a cause of endothelial dysfunction in children]. *Tavr. med.-biol. vestnyk. Taurus med.-biol. Newspaper*, 2, 24–25.
2. Volosovets O. P., S. P. Kryvopustov, T. S. Ostapchuk (2006). Fiziolohiia ta patofiziolohiia oksydu azotu: kardiovaskuliarni aspekty u ditei ta pidlitkiv [Physiology and pathophysiology of nitric oxide: cardiovascular aspects in children and adolescents]. *Nauk. visn. Nats. med. un-tu im. O. O. Bohomoltsia. - Science. spring Nat. honey. un-tu them. OO Bogomolets*, 4, 219–231.
3. Kaladze N. N., Yanyna T. O. (2013). Rol funktsyy endotelii v patoheneze pervychnoi arterialnoi hipertenzyy u detei [The role of endothelial function in the pathogenesis of primary arterial hypertension in children]. *Zdorove rebenka. Child health*, 1 (44), 146-150.
4. Kadokhova L. A. (2019). Analiz sostoiannya zdorovia shkolnykov [Analysis of the health status of schoolchildren]. *Molodoi ucheni. Young scientist*, 3 (241), 88-89.
5. Maidannyk V. H., M. M. Koreniev, M. V. Khaitovych, L. F. Bohmat (2006). Diahnostyka ta klasyfikatsiia pervynnoi arterialnoi hipertenzii u ditei [Diagnosis and classification of primary arterial hypertension in children]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekolohiia. Pediatrics, obstetrics and gynecology*, 6, 5–10.
6. Shchepina N. V., M. A. Stanislavchuk (2007). Vzaiemozviazok markeriv funktsii endoteliiu z morfofunksionalnym stanom sertsevo-sudynnoi systemy ta sertsevo-sudynnym ryzykom u khvorykh na arterialnu hipertenziiu [Relationship between endothelial function markers and morphofunctional condition of the cardiovascular system and cardiovascular risk in patients with hypertension]. *Bukovyn. med. visnyk. - Bukovin. honey. Herald*, 1, 91-97.
7. Heilpern K. Pathophysiology of hypertension / K. Heilpern // Ann. Emerg. Med. 2008. Vol. 51, № 3, suppl. P. S5–S6.
8. Peripheral microvascular serotonergic signaling is dysregulated in young adults with major depressive disorder. Greaney JL, Dillon GA, Saunders EFH, Alexander LM. *J Appl Physiol* (1985). 2020 Jan 1;128(1):100-107. doi: 10.1152/jappphysiol.00603.2019. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751182
9. Self-Reported Everyday Psychosocial Stressors Are Associated With Greater Impairments in Endothelial Function in Young Adults With Major Depressive Disorder. Greaney JL, Koffer RE, Saunders EFH, Almeida DM, Alexander LM. *J Am Heart Assoc.* 2019 Feb 19;8(4):e010825. doi: 10.1161/JAHA.118.010825. PMID: 30741602

Отримано 30.04.2020 р.



УДК 577.171.4:001.891

DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.83-90

## ПОРУШЕННЯ БІОГЕНЕЗУ ПЕРОКСИСОМ: РОЗЛАД СПЕКТРА ЗЕЛЬВЕГЕРА (клінічний випадок)

*Горленко О. М., Ленченко А. В., Пушкаренко О. А.*

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

**Резюме.** *Вступ.* Частота орфанних (рідкісних) захворювань становить приблизно два випадки на 10 тисяч осіб. На сьогодні у більшості випадків причиною орфанних захворювань є генетичні порушення, рідше – деякі форми онкологічних, онкогематологічних, інфекційних порушень. Дані стани мають тяжкий і хронічний перебіг, супроводжуються зниженням якості та скороченням тривалості життя пацієнтів.

*Мета дослідження.* Описати клінічний випадок орфанного захворювання, який відноситься до розладів спектра Зельвегера (Zellweger spectrum disorders).

*Матеріали та методи.* Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних методів дослідження дівчинки Лани, 5 років.

*Результати досліджень.* Наведений клінічний випадок, а саме – розлад спектра Зельвегера, є спадковим аутосомно-рецесивним захворюванням, характеризується неспецифічними клінічними проявами та фенотипом, що утруднює вчасну діагностику та відтерміновує симптоматичне, а в деяких випадках прогностично сприятливе лікування. Молекулярно-генетичне дослідження дає можливість остаточно підтвердити дане захворювання. Тому за найменшої підозри на цю патологію варто досліджувати рівень жирних кислот із довгими ланцюгами, плазмалоген еритроцитів, проміжні метаболіти синтезу жовчних кислот або проводити генетичне секвенування. У світі проводиться подальше вивчення даного стану з метою отримання нових методів лікування та покращення якості життя пацієнтів.

*Висновки.* Представлений клінічний випадок орфанного захворювання, який відноситься до розладів спектра Зельвегера, підтверджує необхідність настороженості сімейних лікарів та педіатрів з метою своєчасної діагностики та корекції рідкісних захворювань у дітей.

**Ключові слова:** порушення біогенезу пероксисом, розлади спектра Зельвегера, орфанні захворювання.

### **The violation of biogenesis by peroxy: zellweger spectrum disorder (clinical case)**

*Horlenko O.M., Lenchenko A.V., Pushkarenko O.A.*

**Abstract.** *Introduction.* The frequency of orphan (rare) diseases is about two cases per ten thousand people. Today, in most cases, the cause of orphan diseases are genetic disorders, less often - some forms of oncological, oncohematological, infectious disorders. These conditions have severe and chronic course, accompanied by a decrease in quality and reduced life expectancy of patients.

*Aim.* Describe a clinical case of orphan disease related to Zellweger spectrum disorders.

*Methods.* Literature review and analysis of clinical-anamnestic and laboratory-instrumental methods of research of the girl Lana, 5 years old.

*Results.* This clinical case, namely Zellweger's spectrum disorder, is a hereditary autosomal recessive disease, characterized by nonspecific clinical manifestations and phenotype, which complicates timely diagnosis and delays symptomatic and in some cases prognostically favorable treatment. Molecular genetic research makes it possible to definitively confirm the given disease. Therefore, at the slightest suspicion of this pathology, the level of long-chain fatty acids, erythrocyte plasmalogen, intermediate metabolites of bile acids synthesis or genetic sequencing should be investigated. The world is further studying this condition in order to obtain new treatments and improve the quality of life of patients.

*Conclusion.* The presented clinical case of orphan disease, which belongs to the disorders of the Zellweger spectrum, confirms the need for vigilance of family physicians and pediatricians in order to timely diagnose and correct rare diseases in children.

**Key words:** peroxisome biogenesis disorders, Zellweger spectrum disorders, orphan diseases.



### Вступ

Частота орфанних (рідкісних) захворювань становить приблизно два випадки на 10 тисяч осіб. На сьогодні у більшості випадків причиною орфанних захворювань є генетичні порушення, рідше – деякі форми онкологічних, онкогематологічних, інфекційних порушень. Дані стани мають тяжкий і хронічний перебіг, супроводжуються зниженням якості та скороченням тривалості життя пацієнтів.

Порушення біогенезу пероксисом – це гетерогенна група спадкових захворювань людини, в основі патогенезу яких лежить генералізований дефіцит функціональної активності пероксисом через їх повну відсутність чи недостатню кількість у клітинах організму. Порушення біогенезу пероксисом є одним із орфанних захворювань, що успадкову-

ються за аутосомно-рецесивним механізмом і поділяється на 2 клінічно відмінних підтипи – розлади спектра Зельвегера (Zellweger spectrum disorders (ZSD)) і точкова хондродисплазія I типу (rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1). Трапляється з частотою 1:50000 новонароджених [1, 9, 12].

Уперше пероксисоми описані в 1954 році і стали останніми виявленими клітинними органелами. Вони є незамінними органелами клітин у всіх ссавців, включно й людини. Найбільша кількість пероксисом властива клітинам печінки та нирок, хоча знаходять їх у всіх клітинах [1, 11, 12].

При електронно-мікроскопічному дослідженні пероксисоми виглядають як цитоплазматичні везикули сферичної чи овальної форми, розміром 0,1–1,5 мкм (рис. 1).

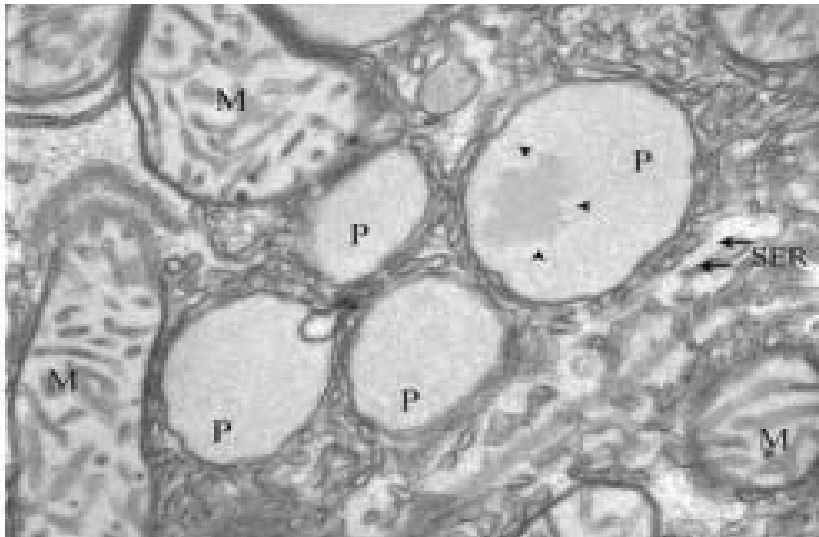


Рис. 1. Електронна мікрофотографія печінки щура.

Позначення: SER – гладкий ендоплазматичний ретикулум, М – мітохондрії, Р – пероксисоми; стрілками позначений «нуклеоїд», утворений кристалами уратоксидази [10].

Функціональна активність пероксисом пов'язана переважно з окисненням жирних кислот, які не можуть бути утилізовані в мітохондріях, – жирні кислоти із довгим молекулярним ланцюгом (20–26 атомів вуглецю) чи з  $\beta$ -метилрозгалуженим ланцюгом. Через етап окиснення в пероксисомах утворюється ряд важливих для організму речовин:

- жовчні кислоти;
- докозагексаєнова кислота – поліненасичена жирна кислота, що в великій кількості присутня в тканині головного мозку і сітківці ока;
- плазмалогени – похідні фосфоліпідів, що входять у склад клітинних мембран і мієліну, а в макрофагах і нейтро-

філах використовуються для синтезу фактора активації тромбоцитів [1].

Подібно мітохондрії, пероксисома – це один із головних центрів утилізації кисню в клітині. У печінці пероксисоми споживають близько 20% усього кисню. Але на відміну від мітохондрій, у результаті пероксисомального окиснення утворюється перекис водню, а не макроергічні сполуки. Каталаза використовує перекис водню для окислення багатьох токсичних речовин, таких як фенолів, мурашиної кислоти, формальдегіду і спирту [1].

З інших важливих функцій цих органел можна відзначити утилізацію сечової кислоти, гліоксилату і деяких амінокислот [1].



Відомо, що синтез пероксисом кодується 14 ідентифікованими на сьогоднішній день генами *PEX*; розлади біосинтезу пероксисом виникають у випадку мутації в одному з них.

Згідно з сучасними даними, 13 із цих генів асоційовані з розладами спектра Зельвегера (*PC3*) (табл.1) [3, 5, 12].

Таблиця 1

**Частота мутованих *PEX* генів у хворих з *PC3***

Ген	% <i>PC3</i>	Ген	% <i>PC3</i>
<i>PEX1</i>	60,5	<i>PEX13</i>	1,5
<i>PEX6</i>	14,5	<i>PEX16</i>	1,1
<i>PEX12</i>	7,6	<i>PEX3</i>	0,7
<i>PEX26</i>	4,2	<i>PEX19</i>	0,6
<i>PEX10</i>	3,4	<i>PEX14</i>	0,5
<i>PEX2</i>	3,1	<i>PEX11β</i>	0,1
<i>PEX5</i>	2,0		

*Примітка: PC3 – розлад спектра Зельвегера.*

Унаслідок дисфункції пероксисом в організмі людини починають накопичуватися жирні кислоти з дуже довгим ланцюгом: фітанова та пристанова кислоти, проміжні продукти метаболізму жовчних кислот (бо порушується їх синтез). Також простежується дефіцит плазмалогену еритроцитів [3, 4, 13].

За механізмом виділяють два варіанти порушення біогенезу пероксисом [3, 4, 13]:

1) порушення синтезу пероксисом, їхніх структурних білків;

2) порушення з боку окремих ферментів, що забезпечують роботу пероксисом.

Згідно з літературними даними, усі відомі випадки порушення біогенезу пероксисом формують неперервний спектр різних за ступенем тяжкості форм. Паралельно зі зменшенням тяжкості спостерігається зсув у бік домінування в клінічній картині неврологічної симптоматики [1].

Розлади спектра Зельвегера ще до відкриття їх загальної пероксисомної основи клінічно поділили на три підтипи: синдром Зельвегера, неонатальна адренолейкодистрофія та інфантильна хвороба Рефсума. Між ними немає чітких відмінностей і в низці випадків порушення можна віднести як до одного, так і до іншого типу. Найважчим за перебігом вважається синдром Зельвегера, найлегшим – хвороба Рефсума. Однак на сьогоднішній день виникають сумніви в адекватності даної термінології, оскільки молекулярно-біохімічна складова розладів біогенезу пероксисом вивчена в достатній мірі, і стає очевидним, що

вказана класифікація не відображає клініко-патогенетичних особливостей виділених фенотипічних варіантів. Тому на сьогоднішній день при наявності дефекта гену *PEX* рекомендується застосовувати термін “Розлади спектра Зельвегера” [1, 3, 11, 14].

Розлади проявляються нейросенсорною туговухістю, пігментною дегенерацією сітківки, психомоторними розладами та поліорганною недостатністю. У разі відсутності пероксисом або їх неналежної функції шкоди зазнає весь організм [3, 6, 7, 14].

Клінічні прояви, зазвичай, виникають невдовзі після народження або в ранньому дитинстві. У перші години після пологів діти часто перебувають у важкому стані. Пізніше в клінічній картині домінують порушення з боку нервової і травної систем. До клінічних ознак відносяться неонатальні судоми на тлі демієлінізації, гіпотонія, периферична полінейропатія, стато-моторний регрес; розлади функції печінки, гепатомегалія; кісти нирок [1, 3, 9, 11].

Вроджений комплекс черепно-лицевих дизморфій вважається достатньо специфічним для встановлення діагнозу. Він включає сплюснуте обличчя і потилицю, високий лоб, гіпертелоризм, епікант, запавші широке перенісся, гіпоплазію надбрівних дуг, мікрогнатію, високе готичне піднебіння, велике переднє тім'ячко, розходження швів черепа, низько розташовані вуха [1].

У дітей більш старшого віку виявлено нейросенсорну туговухість, помітним стає від-



ставання в інтелектуальному та стато-моторному розвитку, короткі кінцівки. Це ознаки найважчого порушення біосинтезу перокси-сом – синдрому Зельвегера. Діагноз ставиться на підставі генетичного дослідження та дослідження крові (підвищення рівня фітано-вої та піпеколінової кислоти, жирних кислот із довгим ланцюгом та проміжних жовчних кислот). Лікування симптоматичне [3, 9, 11].

Неонатальна адренолейкодистрофія є найбільш поширеним розладом такого спектра і також може мати різний ступінь тяжкості. Дебют хвороби відбувається між 4 та 8 роками життя (за деякими джерелами, в другому півріччі життя [1]), коли з'являються ознаки неврологічних та інтелектуальних розладів – наростаюча м'язова гіпотонія, судоми, виражена затримка психо-моторного розвитку. Черепно-лицеві дизморфії менш виражені або взагалі відсутні. Часто діагностується ретинопатія або катаракта, нейро-сенсорна глухота. Паралельно з прогресуванням неврологічної симптоматики розвивається гепатомегалія, кон'югована гіпербілірубінемія, гіпотрофія і відставання в рості. Хворі старшого віку мають типові ознаки СДУГ (синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю). За важкого перебігу адренолейкодистрофії швидко розвивається деменція, порушення зору, слуху, моторних функцій. Повна непрацездатність із наступним летальним наслідком настає за 2–3 роки від встановлення діагнозу [1, 8, 9].

Пацієнти з легшими формами адренолейкодистрофії мають дебют захворювання у віці 20–30 років. Звертає на себе увагу парапарез без явної причини, розлади статевої функції. У 15 % хворих неврологічної симптоматики не спостерігалось, але було ураження надниркових залоз (хвороба Аддісона) [4, 7, 8, 12].

Діагностика ґрунтується на виявленні підвищених рівнів жирних кислот із дуже довгими ланцюгами та генетичних дослідженнях. У літературі трапляються повідомлення про пересадку кісткового мозку або стовбурових клітин із лікувальною метою. За даними деяких дослідників певні результати дає завчасне використання суміші гліцерину триолеату та гліцерину триерукату у співвідношенні 1:4 (олія Лоренцо). Але для терапевтичного ефекту лікування слід розпочинати до появи неврологічних симптомів. За наявності недостатності наднирників проводиться замісна терапія стероїдами [1, 4, 7, 8].

Інфантильна хвороба Рефсума є наслідком дефіциту одного з пероксисомальних ферментів – фітаноїл-КоА-гідроксилази, унаслідок чого порушується катаболізм фітаноїної кислоти. Прояви з'являються, як правило, після 20 років. Клінічно проявляється периферичною нейропатією, розладами зору внаслідок пігментного ретиніту, порушеннями слуху, аномією, кардіоміопатією з розладами провідності, іхтіозом. Черепно-лицеві дизморфії відсутні, але окремі риси обличчя можуть нагадувати синдром Зельвегера. За даними деяких авторів, інфантильна хвороба Рефсума може первинно проявитись гастроінтестинальними розладами, такими як порушення ковтання, гіперхолестеринемія, холестази [4], а також геморагічними порушеннями, пов'язаними з порушенням синтезу вітамін К-залежних факторів згортання в печінці [1]. Діагностика: аналіз крові на фітаноїну кислоту (підвищений рівень) та пристанову кислоту (знижений), генетичне дослідження. Лікування: дієта з виключенням або обмеженням фітаноїної кислоти до рівня менше, ніж 10 мг/добу. Якщо такі обмеження розпочати до появи симптомів, то можна уникнути патологічних наслідків [3, 8, 10, 12, 13]. Однак, на думку інших авторів, специфічна метаболічна дієта не є ефективною [1].

Таким чином, розлад спектра синдрому Зельвегера – це прогресуюче поліорганне захворювання з різноманітними клінічними проявами і несприятливим, часто летальним, прогнозом. Крайня варіабельність проявів хвороби (від появи серйозних неврологічних симптомів у новонароджених до прогресуючих дегенеративних захворювань у дорослих) обумовлює практичну проблему в діагностиці даної патології і, відповідно, у лікуванні [3]. Важливим для підтвердження діагнозу є генетичне дослідження, яке в деяких випадках дозволяє спрогнозувати і перебіг захворювання [9]. На сьогоднішній день лікування будь-яких проявів РСЗ симптоматичне і/або підтримуюче [1, 3].

#### **Мета дослідження**

Описати клінічний випадок орфанного захворювання, який відноситься до розладів спектра Зельвегера (Zellweger spectrum disorders).

#### **Матеріали та методи**

Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і лабораторно-інструменталь-



них методів дослідження дівчинки Лани, 5 років.

### Результати досліджень

*Опис клінічного випадку.* Дитина, Лана П., від I вагітності (загроза переривання в 7-8 тижнів), I пологів у терміні гестації 31 тиждень (передчасне відходження навколоплідних вод, тривалість безводного періоду 1 тиждень) з масою 1450 г, довжиною тіла 42 см, оцінка за шкалою Апгар 7/8 балів. Із відділення інтенсивної терапії у віці 11 днів дитина переведена на II етап виходжування недоношених. Виписана додому у віці 1 міс 2 дні з діагнозом: "Недоношеність III ст. (т.г. 31 тиждень). Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС із перивентрикулярною інфільтрацією, судинно-епітеліальними кістами. Морфологічна незрілість".

У психо-моторному розвитку відзначалась затримка: фіксація погляду після 2-го місяця життя, посмішка – з 2-3 місяців, голівку у вертикальному положенні почала тримати з 5 міс., сидіти з 10 міс., повзати з 11 міс., ходити з підтримкою з 1,5 року; самостійно не ходила, не розмовляла. Дівчинка з народження спостерігалась у невролога з приводу гідроцефального синдрому і затримки статокінетичного розвитку.

У віці 1 рік 1 міс у дитини діагностовано криптогенний гепатит з помірною активністю та явищами холестази, в 1 рік 7 міс. – двобічну змішану приглухуватість. На магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку виявлено вентрикуломегалію і перивентрикулярні зони підвищення інтенсивності МР-сигналу, з великою імовірністю обумовлені зонами гліозу. Електроенцефалограма (1 рік 8 міс.) – вікова норма.

Результати проведеної у віці 2,5 року електроенцефалографії вказали на демієлінізуючий тип ураження периферичних довгих волокон, із вторинними нейрогенними змінами.

Дитина обстежена в Центрі орфанних захворювань «Охматдит». Виключено спадкові хвороби обміну амінокислот, ацетилкарнітинів і вуглеводів, хворобу Німана-Піка А/В, галактоземію I типу та недостатність  $\alpha$ 1-антитрипсину.

Стан дівчинки погіршився в 3,5 року – після перенесеного бронхіту з'явився стато-моторний регрес, гіперсаливація, труднощі ковтання; через 6 міс. – судомний синдром, лівобічний геміпарез. На електроенцефалограмі виявлено грубі зміни біоритміки голов-

ного мозку у вигляді дифузного уповільнення основної активності, регіонального уповільнення та епілептиформної активності; біоелектрична активність кори дезорганізована. МРТ головного мозку – ознаки лейкодистрофії; враховуючи дані клініки і анамнезу, локалізацію та МР-характеристики змін у півкулях мозку і мозочку, оцінку показників основних метаболітів в уражених ділянках мозку було зроблено висновок, що має місце захворювання з групи прогресуючих генетично детермінованих нейродегенеративних захворювань – більш вірогідно, хвороба Краббе (глобально-клітинна лейкодистрофія).

При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини виявлено дифузні зміни паренхіми печінки і помірну спленомегалію.

Дитина повторно обстежена в Центрі орфанних захворювань «Охматдит». Виключено хворобу Краббе, GM1-, GM2-гангліозидози, метохроматичну лейкодистрофію, хворобу Канавана. Недостатньо клінічних і лабораторних даних щодо хвороби Вільсона-Канавалова.

Проведено таргентне секвенування 309 генів, що викликають розвиток метаболічних захворювань. Послідовний аналіз і тестування на виявлення делеції чи дуплікації виявив патогенну мутацію с.292>Т (р.Arg98Trp) у гені *PEX26* в гомозиготному варіанті. Згідно з літературними даними, мутація гена *PEX26* викликає розвиток спадкового порушення біогенезу пероксисом, а саме – аутосомно-рецесивний розлад спектра Зельвегера [8].

На сьогоднішній день стан дитини стабільно важкий (вік 6 років). Має місце виражений регрес когнітивних і рухових навичок, спастичний тетрапарез, псевдобульбарний синдром, епілептичний синдром.

Дівчинка на огляд практично не реагує. Окремі звуки не вимовляє. Не чує. Голову не утримує, самостійно не перевертається, не сидить, не стоїть з підтримкою. Годування зондове. Голова гідроцефальної форми. Звертає на себе увагу високий лоб, широке запавше перенісся, гіпертелоризм, низько розташовані вуха (рис. 2). Шкірні покрови та видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Тверде піднебіння високе (готичне) (рис. 3). Контрактури гомілкових суглобів. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Аускультативно в легенях везикулярне дихання, серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який, доступний пальпації. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення в нормі.



Рис. 2. Черепно-лицеві дизморфії у дитини з РСЗ



Рис. 3. Високе (готичне) піднебіння у дитини з РСЗ

Неврологічний статус: мімічна іннервація симетрична, глотковий рефлекс знижений; м'язовий тонус у кінцівках дифузно знижений, з формуванням спастичності у дистальних відділах кінцівок (D=S); сухожильні рефлекси з верхніх кінцівок знижені (D=S), з нижніх кінцівок не викликаються; черевні рефлекси позитивні; менінгеальні симптоми відсут-

ні. Приблизно 2 рази в тиждень відмічаються тоніко-клонічні судоми у вигляді загального напруження та посмикування правого ока і ноги тривалістю 10-15 хв. Отримує протисудомне лікування (топіромакс, левіцитам), укріплів і полівітаміни (смарт омега бебі).

Динаміка стато-моторного регресу відображена на рис.4.



Рис. 4. Динаміка стато-моторного регресу:

1 – вік 3 міс., 2 – вік 9 міс., 3 – вік 1 рік 3 міс., 4 – вік 1 рік 7 міс., 5 – вік 2 роки 10 міс., 6 – вік 5 років.





Аналізуючи клінічні прояви, дебют і швидкість прогресування захворювання у дівчинки, даний клінічний випадок розладу спектра Зельвегера можна інтерпретувати як синдром Зельвегера, однак наявні ознаки й іншого фенотипу – інфантильної хвороби Рефсума (порушення ковтання, криптогенний гепатит, холестаза), що підтверджує сучасні літературні дані щодо недоцільності виділяти фенотипічні варіанти.

Довгостроковий прогноз для немовлят із розладом спектра Зельвегера невтішний, часто летальний, на фоні прогресуючої дихальної чи печінкової недостатності, шлунково-кишкової кровотечі. Більшість дітей помирають в ранньому дитинстві, проте описані випадки і в більш старшому віці (на другому десятиріччі життя).

На сьогоднішній день важко спрогнозувати перебіг захворювання в кожному конкретному випадку. Ідентифікування нових генів-модифікаторів та їх мутацій імовірно дозволить прогнозувати перебіг захворювання. Таким чином, молекулярно-генетичне дослідження є вкрай важливим для раннього виявлення патології, удосконалення і розробки но-

вих стратегій ведення пацієнтів та ефективного консультування членів сім'ї (як на постнатальному, так і на пренатальному етапі).

### Висновки

1. Розлад спектра Зельвегера є спадковим аутосомно-рецесивним захворюванням із широким діапазоном клінічних проявів і несприятливим прогнозом. Молекулярно-генетичне дослідження дає можливість остаточно підтвердити дане захворювання та проводити консультування членів сім'ї.

2. У деяких випадках раннє виявлення порушень біосинтезу пероксисом і швидше призначена терапія дає кращий прогноз. Тому за найменшої підозри на цю патологію варто досліджувати рівень жирних кислот із довгими ланцюгами, плазмалоген еритроцитів, проміжні метаболіти синтезу жовчних кислот або проводити генетичне секвенування.

3. Хоча в даний час не існує специфічного лікування даного захворювання, досягнуто значного прогресу в розумінні молекулярних і біохімічних аспектів стану, що, на думку дослідників, приведе до нових дослідницьких стратегій та нових методів лікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Зіновік А.В. Нарушение биогенеза пероксисом (клиника, диагностика, лечение) / А.В. Зіновік, Н.Б. Гусіна // Методичні рекомендації для лікарів, Мінськ. 2011. 30 с.
2. Berendse K. The Prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders / K. Berendse, M. Engelen, G. Linthorst et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014. № 9. P. 133. Режим доступу до ресурсу: <http://www.ojrd.com/content/9/1/133>.
3. Braverman N.E. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines / N.E. Braverman, G.V. Raymond, W.B. Rizzo et al. // Mol. Genet. Metab. 2016. № 117. P. 313-321. Режим доступу до ресурсу: <https://www.health.europa.eu/zellweger-spectrum-disorders/88667/>.
4. Bwee Tien Poll-The. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders / B. T. Poll-The, J. Gärtner // Biochim. Biophys. Acta. 2012. № 1822(9). P. 1421-1419. – Режим доступу до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483868/>.
5. Ebberink M.S. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder / M.S. Ebberink, Mooijer PAW, J. Gootjes et al. // Hum. Mutat. – 2011. – № 32. – P. 59–69.
6. Femke C. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach / C. Femke, C. Klouwer, K. Berendse, S. Ferdinandusse. // Orphanet J. Rare Dis. – 2015. – № 10. – P. 151. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666198/>.
7. Imanaka Tsuneo. Biogenesis and Function of Peroxisomes in Human Disease with a Focus on the ABC Transporter / Tsuneo Imanaka // Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2019. № 42/5. P. 649-665. – Режим доступу до ресурсу: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42\\_b18-00723/\\_html/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42_b18-00723/_html/-char/en).
8. Steinberg J. Steven. Zellweger Spectrum Disorder / Steven J. Steinberg, Gerald V. Raymond, Nancy E. Braverman // GeneReviews [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>.
9. Rosewich H. Genetic and clinical aspects of Zellweger spectrum patients with *PEX1* mutations / H. Rosewich, A. Ohlenbusch, J. Gärtner // J. Med. Genet. 2005. № 42 (9). P. 58. Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.033324>.



10. Terlecky S. R. The Biogenesis and Cell Biology of Peroxisomes in Human Health and Disease / S. R. Terlecky, P. A. Walton // The Biogenesis of Cellular Organelles. 2005. pp. 164-175. DOI<https://doi.org/10.1007/b13822>.
11. Wanders R.J. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease / R.J. Wanders // Biochimie. – 2014. – № 98. – P. 36–44.
12. Waterham H.R. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis / H.R. Waterham, S. Ferdinandusse, R.J. Wanders // Biochim Biophys Acta. 2016. № 1863. P. 922-933.
13. Zellweger Spectrum Disorder [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.zellweger.org.uk/>.
14. Zellweger Spectrum Disorder [Електронний ресурс] // Genetics Home Reference. 2019. Режим доступу до ресурсу: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/zellweger-spectrum-disorder>.

## REFERENCES

1. Zinovik A.V. (2001) Narushenye byoheneza peroksysom (klynyka, dyahnostyka, lechenye) [Disorders of peroxisome biogenesis: clinic, diagnosis, treatment] Minsk, Bilorus. 30 s. Retrieved from [https://www.medcenter.by/documents-downloads/materialy-konferencii/000079\\_693488\\_biogeneza\\_peroksysom.pdf](https://www.medcenter.by/documents-downloads/materialy-konferencii/000079_693488_biogeneza_peroksysom.pdf).
2. Berendse K. The Prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders / K. Berendse, M. Engelen, G. Linthorst et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014. № 9. P. 133. Retrieved from <http://www.ojrd.com/content/9/1/133>.
3. Braverman N.E. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines / N.E. Braverman, G.V. Raymond, W.B. Rizzo et al. // Mol. Genet. Metab. 2016. № 117. P. 313-321. Retrieved from <https://www.healthuropa.eu/zellweger-spectrum-disorders/88667/>.
4. Bwee Tien Poll-The. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders / B. T. Poll-The, J. Gärtner // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – № 1822(9). – P. 1421-1419. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483868/>.
5. Ebberink M.S. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder / M.S. Ebberink, Mooijer PAW, J. Gootjes et al. // Hum. Mutat. – 2011. – № 32. – P. 59–69.
6. Femke C. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach / C. Femke, C. Klouwer, K. Berendse, S. Ferdinandusse. // Orphanet J. Rare Dis. 2015. № 10. P. 151. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666198/>.
7. Imanaka Tsuneo. Biogenesis and Function of Peroxisomes in Human Disease with a Focus on the ABC Transporter / Tsuneo Imanaka // Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2019. № 42/5. P. 649-665. Retrieved from [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42\\_b18-00723/\\_html-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42_b18-00723/_html-char/en).
8. Steinberg J. Steven. Zellweger Spectrum Disorder / Steven J. Steinberg, Gerald V. Raymond, Nancy E. Braverman // GeneReviews [Електронний ресурс]. 2017. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>.
9. Rosewich H. Genetic and clinical aspects of Zellweger spectrum patients with *PEX1* mutations / H. Rosewich, A. Ohlenbusch, J. Gartner // J. Med. Genet. 2005. № 42 (9). P. 58. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.033324>.
10. Terlecky S. R. The Biogenesis and Cell Biology of Peroxisomes in Human Health and Disease / S. R. Terlecky, P. A. Walton // The Biogenesis of Cellular Organelles. 2005. pp. 164-175. DOI<https://doi.org/10.1007/b13822>.
11. Wanders R.J. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease / R.J. Wanders // Biochimie. – 2014. – № 98. – P. 36–44.
12. Waterham H.R. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis / H.R. Waterham, S. Ferdinandusse, R.J. Wanders // Biochim Biophys Acta. 2016. № 1863. P. 922-933.
13. Zellweger Spectrum Disorder. Retrieved from <https://www.zellweger.org.uk/>.
14. Zellweger Spectrum Disorder [Електронний ресурс] // Genetics Home Reference. 2019. Retrieved from <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/zellweger-spectrum-disorder>.



УДК 618.2:618.4-058.8:618.6]-036  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.91-97

## ВПЛИВ ПАРТНЕРСЬКИХ ПОЛОГІВ НА ПЕРЕБІГ РОЗРОДЖЕННЯ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ

**Корчинська О.О.<sup>1</sup>, Костур К.П.<sup>2</sup>, Чабан Ю.А.<sup>1</sup>, Чабан А.Т.<sup>3</sup>, Андрашчикова Ш.<sup>4</sup>,  
Жултакова С.<sup>4</sup>, Шлоссерова А.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород;

<sup>2</sup> КНП «Мукачівська центральна районна лікарня», м. Мукачево;

<sup>3</sup> Ужгородський міський пологовий будинок, м. Ужгород;

<sup>4</sup> Пряшівський університет, м. Пряшів, Словачька Республіка

**Резюме.** Вступ. У статті розглянуто особливості партнерських пологів, вплив їх на психоемоційний стан роділлі. Проведено огляд даних різних літературних джерел щодо впливу партнерських пологів на процес розродження. Проаналізовано акушерсько-перинатальні ускладнення під час звичайних та сімейно-орієнтованих пологів.

**Мета дослідження:** огляд даних літературних джерел щодо впливу сімейно-орієнтованих пологів на психоемоційний стан жінки.

**Матеріали та методи:** наукова література вітчизняних та зарубіжних авторів та видань у медичній бібліотеці Закарпатського обласного медичного інформаційно-аналітичного центру, джерела Інтернету.

**Результати досліджень.** Сімейно-орієнтовані пологи – це практика розродження, заснована на супроводі жінки з нормальним перебігом вагітності під час пологів членами сім'ї, які беруть участь у догляді та підтримці жінки, що дозволяє сім'ям отримувати максимум об'єктивної інформації, задовольняючи їх соціальні, емоційні, побутові потреби. Партнерські пологи дозволяють суттєво покращити стан вагітної, позитивно впливають на стосунки з партнером, усувають страх пологів. Використання сімейно-орієнтованих технологій сприяє нормалізації психоемоційного стану роділлі, позитивно впливає на клінічний перебіг пологів та зменшує ускладнення в післяпологовому періоді.

**Висновки.** Основними завданнями психофізичної підготовки вагітних до пологів є: вироблення у жінок свідомого ставлення до вагітності та пологів, залучення партнера до процесу пологів, створення сприятливого емоційного фону під час розродження, вироблення навиків з подолання страху перед пологами й можливим больовим відчуттям. Впровадження в акушерство сучасних медичних технологій, зокрема сімейно-орієнтованих пологів, має на меті зниження ускладнень в процесі розродження та в післяпологовому періоді.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, стрес, партнерські пологи, акушерсько-перинатальні ускладнення.

### **The influence of partner's childbirth on childbirth and postpartum period**

*Korchynska O.O., Kostur K.P., Chaban Yu.A., Chaban A.T., Andrascikova S., Zultakova S., Schlosserova A.*

**Abstract. Introduction.** The article considers the features of partner childbirth, the influence on the psycho-emotional state of the pregnant. The authors reviewed different literature sources about the influence of partner childbirth on the birth process. Obstetric and perinatal complications during normal and family-oriented childbirth were analyzed.

**Aim:** review of data of the literature sources on the influence of family-oriented childbirth on the psycho-emotional state of women.

**Materials and methods:** scientific literature of national and foreign authors and publications at the medical library of the Transcarpathian Regional Medical Information and Analytical Center, sources of the Internet.

**Results.** Family-oriented childbirth is a practice of childbirth based on accompanying a pregnant during childbirth by family members that take care and support women, which allows families to receive more objective information, satisfying their social, emotional, household needs. Partner's childbirth can significantly improve the condition of the pregnant, have a positive effect on the relationship with the partner, eliminate the fear of



childbirth. Using of family-oriented technologies helps to normalize the psycho-emotional state of the future mother, has a positive effect on the clinical course of childbirth and reduces complications in the postpartum period.

*Conclusions.* The main tasks of psychophysical education of pregnant for childbirth are: developing in women a conscious attitude to pregnancy and childbirth, involving a partner in the childbirth process, creating a favorable emotional background during childbirth, developing skills to overcome fear of childbirth and paining. The introduction of the modern medical technologies in obstetrics, particular family-oriented childbirth, has the aim to reduce complications during childbirth and in the postpartum period.

**Key words:** pregnancy, childbirth, stress, partner childbirth, obstetric and perinatal complications.

### Вступ

Народження дитини – це процес, який може супроводжуватися страхом і болючими відчуттями [6]. Багато жінок дуже важко переживають цей процес, тому потребують підтримки близької людини. Розуміння жінкою своєї ролі в пологах і вміння її реалізувати, а також позитивне налаштування стають тими інструментами, які допомагають народити здорову дитину. Описано феномен «перинатальної тривоги» і її вплив на результат вагітності [15]. Імовірність упоратися з фобіями зростає, якщо оточення майбутньої мами підтримує її, дає упевненість і спокій. Цим оточенням у першу чергу є батько дитини [20].

Дуже важливе психологічне значення має підготовка до партнерських пологів. Багато століть вагітність і пологи були суто жіночим досвідом, до якого чоловік не мав права доступу. Сьогодні у пологових будинках України партнерські пологи перестали бути чимось унікальним [8, 9]. Незаперечним є той факт, що щасливий кінець пологів прямо залежить від психологічного комфорту роділлі. Він з'являється у відповідній обстановці і в оточенні певних людей. Тому є ряд принципів умов, яких необхідно дотриматись для того, щоб роділлі було комфортно. Вони випливають із фізіології родового процесу й специфічних особливостей діяльності головного мозку людини [13]. Потрібно дати можливість жінці розслабитися й поводитися природно. Це можливо лише у звичних, уже знайомих їй умовах або в присутності близької, рідної людини, якій жінка повністю довіряє і якої вона не соромиться. Якщо жінка може абсолютно природно поводитися в присутності чоловіка, подруги, іншої досвідченої особи або психолога, то присутність цих людей буде сприяти успішному перебігу пологів. Але партнер, що присутній на пологах, повинен бути проінформованим і психологічно підготовлений [7, 8].

Упровадження сімейно-орієнтованих технологій під час вагітності і пологів є частиною національної політики щодо поліпшення здоров'я матері та дитини. При цьому батькові, котрий виступає значимим ресурсом успішної адаптації жінки до вагітності і реалізації материнства, належить ключова роль у соціальній підтримці матері. Відповідна психологічна підтримка партнера під час пологів є функціональним інструментом для адаптації жінки до процесу розродження [8, 9]. Основним завданням родопомочі в наш час є підвищення якості медичної допомоги матері і новонародженому, а також максимальне зниження кількості ускладнень, що виникають під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді. У сучасному акушерстві оптимальним вважається проведення нормальних пологів в умовах стаціонару із забезпеченням права роділлі на залучення близької людини до підтримки її під час пологів [9, 12]. Орієнтованість на пацієнта передбачає участь самої вагітної і її партнера в процесі прийняття рішень.

Тема партнерських пологів сьогодні є надзвичайно актуальною та активно обговорюється як науковцями, так і подружніми парами. Останні події, викликані всесвітньою пандемією COVID-19, змушують застосовувати певні обмежувальні та застережливі заходи у медичних закладах. Це стосується і партнерських пологів. Згідно з Наказом №698 МОЗ України від 23.03.2020 «Тимчасові заходи у закладах охорони здоров'я з метою забезпечення їх готовності для надання медичної допомоги хворим на гостру респіраторну хворобу COVID-19, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2», забороняється проведення партнерських пологів чи супровід роділлі членами сім'ї.

### Мета дослідження

Провести огляд літературних джерел щодо впливу сімейно-орієнтованих пологів на психоемоційний стан жінки.



### Матеріали та методи

Наукова література вітчизняних і зарубіжних авторів і видань у медичній бібліотеці Закарпатського обласного медичного інформаційно-аналітичного центру, джерела Інтернету.

### Результати досліджень

Сімейно-орієнтовані пологи – це практика розродження, заснована на супроводі жінки з нормальним перебігом вагітності під час пологів членами сім'ї, які беруть участь у догляді та підтримці жінки, що дозволяє сім'ям отримувати максимум об'єктивної інформації, задовольняючи їх соціальні, емоційні, побутові потреби [8, 9]. Це пологи, орієнтовані на участь партнера.

Партнерські пологи припускають допомогу роділлі від чоловіка або іншої близької людини. Роділля може самостійно обирати помічника. Акушери-гінекологи, неонатологи, анестезіологи дуже прихильно ставляться до проведення таких пологів. Важливо, щоб помічник вагітної не заважав медичному персоналу. Основні вимоги до партнера майбутньої мами під час спільних пологів:

1. Уміння знайти потрібні слова для заспокоєння роділлі.

2. Можливість знаходження з жінкою тривалий час для допомоги їй в пересуванні, зміні пози, приміщенні туалетної кімнати.

3. Моральна та психологічна підготовка.

Якщо всі вимоги будуть дотримані, то допомога партнера буде максимально ефективною [3, 7].

Під час вступу до пологового відділення відчуття страху й невизначеності зростає [5]. Професійна поведінка співробітників пологового стаціонару, навіть правильне виконання медичних маніпуляцій, не інформуючи роділлю про це, викликає в неї відчуття ізоляції і реальної небезпеки залишитися самотньою навіть на короткий проміжок часу [2]. Тому в багатьох жінок простежується цілком природне прагнення до присутності під час пологів близької їй людини. Завданням партнера при пологах є надання психологічної та іншої немедичної допомоги. Мистецтво надання допомоги при природних пологах полягає в умінні дати жінці можливість поводитися максимально вільно, що допомагає включенню підсвідомих механізмів саморегуляції пологів [13].

Прогнозування та профілактика ускладнень в пологах у матері та плода залишають-

ся актуальною проблемою сучасного акушерства. Вивчення й оцінка адаптації материнського організму до пологового стресу можуть сприяти її вирішенню. Далеко не завжди у жінок із наявністю соматичної патології пологи бувають ускладненими, а у практично здорових вагітних не можна гарантувати їхнього нормального завершення [13, 15].

Поняття «больова чутливість» (ноцицепція) трактується як сприйняття організмом сильних стимулів, що може бути умовно представлено різними ступенями інтенсивності [20]. Однак біль являє собою більш складне відчуття, в якому больова чутливість поєднується з емоційним, психологічним компонентом, особливо це стосується роділль. За однієї і тієї ж больової чутливості емоційний компонент може істотно змінюватися, завдяки чому збільшується або зменшується рівень болю [4, 13]. На цей емоційний компонент під час пологів сильно впливає стороння підтримка вагітної. Партнерські пологи мають на меті допомогти роділлі як фізично, так і психологічно. Стреси під час вагітності призводять до репродуктивних втрат, ускладнень вагітності та порушення розвитку плода, передчасних пологів, народження дитини з малою вагою, до виникнення психосоматичних та психопатологічних розладів [1, 11]. Тривожність майбутньої матері під час стресу призводить до розладів у роботі її органів і систем, а також порушує біохімічний баланс плода, впливає на його подальший фізичний і психологічний розвиток, перебіг пологів та післяпологового періоду [5]. Ефекти перенесеного пренатального стресу можуть проявлятися як у вигляді ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, так і відстроченими непрогнозованими на сьогоднішній день наслідками у дорослому житті індивідуума [15, 20]. Тому, попередження стресових ситуацій, особливо у «вразливі періоди», створення соціально-психологічного комфорту навколо вагітної та роділлі повинно стати шляхом їх подолання задля отримання здорових наступних поколінь. Одним із доведених факторів, що впливає на зниження рівня тривожності і стресу у вагітних, є запровадження технології сімейно-орієнтованих пологів [8, 9].

Відношення та підготовка до партнерських пологів у багатьох осіб неоднознач-



ні: деякі медичні працівники сприймають це як важливий етап пологів і покращення емоційного стану роділлі, інші, навпаки – як додаткове, невиправдане навантаження, що викликає формальне відношення до підготовки та проведення сімейних пологів, а не підготовлені належним чином чоловіки приходять до пологової зали, не зовсім розуміючи свою роль у цьому процесі, та відчувають себе сторонніми спостерігачами. Роділлі при цьому відчувають себе невпевнено і напружено, концентрують свою увагу на відчуттях болю, що посилює страх перед пологами. У той же час адекватно підготовані подружжя поводяться в пологах більш організовано, спокійно, разом виконуючи свою головну роботу – полегшення процесу народження дитини [2, 8]. Частина акушер-гінекологів активно підтримують упровадження партнерських пологів, а інші – навпаки, є їх противниками. [17, 21]. За даними деяких авторів (Вдовиченко С.Ю., 2017), 72% акушер-гінекологів мають позитивне ставлення до партнерських пологів. Серед основних причин, чому лікарі погоджуються на проведення партнерських пологів, є економічні (40%), впровадження нових технологій (40%), а 20% лікарів вважає це «даниною моді» [4, 8, 9]. Більше половини акушер-гінекологів (60%) вважають, що присутність на пологах близької людини створює спокійну і комфортну атмосферу для роділлі, зменшуючи тим самим її тривогу і страх процесу розродження. 76% лікарів вважають, що партнерські пологи можливі тільки у жінок з вагітністю, що нормально перебігала [8, 9]. У дослідження Т.Ю. Бабич (2009) встановлено, що збільшення кількості сімейних пологів привело до зниження перинатальної смертності (з 30,3% до 13,3%) [2, 3]. Серед пологів, які супроводжувалися підтримкою з боку рідної людини, переважають фізіологічні пологи – 85,3% [8, 9]. Проведення партнерських пологів сприяє зменшенню дискоординованої пологової діяльності в 3,4 разу, слабкості пологової діяльності – в 3,9 разу, що привело до зменшення частоти стимуляції пологів – в 3,3 разу, проведення кесаревого розтину в 2,8 разу [2]. За даними R.Behrui та співавт. (2014) виявлено, що пологи з партнером мали більш швидкий перебіг і склали 7 год 10 хв (у групі порівняння – 9 год 20 хв) [16]. Число випадків швидких і стрімких пологів зменшилося на

16% у групі жінок, що народжували з партнером [10]. Партнерські пологи можуть дисциплінувати медичний персонал, запобігти невиправданій акушерській агресії, що призведе до зниження акушерських та перинатальних ускладнень [12, 14, 19]. Деякі автори (A. De Baets, 2017) звертають увагу на необхідність ефективної комунікації та зміцнення взаємної довіри між медичним персоналом і всіма учасниками пологів, що є запорукою превентивних заходів для уникнення багатьох конфліктів, що виникають в процесі пологів [18]. Використання сімейно-орієнтованих технологій сприяє нормалізації психоемоційного стану роділлі, позитивно впливає на клінічних перебіг пологів та зменшує ускладнення в післяпологовому періоді.

### Висновки

Сімейно-орієнтовані пологи і психопрофілактична підготовка вагітних до пологів дозволяють суттєво покращити стан вагітної, позитивно впливають на стосунки з партнером, усувають страх пологів.

Основними завданнями психофізичної підготовки вагітних до пологів є: вироблення у жінок свідомого ставлення до вагітності та пологів, залучення партнера до процесу пологів, створення сприятливого емоційного фону під час розродження, вироблення навичок із подолання страху перед пологами й можливим больовим відчуттям.

Впровадження в акушерство сучасних медичних технологій, зокрема сімейно-орієнтованих пологів, має на меті зниження ускладнень в процесі розродження та в післяпологовому періоді.

### Перспективи подальших досліджень.

Партнерські пологи є необхідною ланкою в системі родопомочі. Але зважаючи на поширення коронавірусної інфекції, ця методика стала неможливою на теперішній час. Це може негативно вплинути на процес пологів та післяпологовий період, внаслідок чого можуть суттєво зрости показники акушерсько-перинатальних ускладнень. Тому подальший пошук можливого вирішення даної проблеми, оцінка співставлення ефективності і ризику партнерських пологів у даній епідеміологічній ситуації є актуальним питанням практичного акушерства і вимагає проведення більш глибокого аналізу та оцінки.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Ancheva I.A. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів// Здоров'є жінки. 2017. №5 (121). С. 32-34.
2. Бабич Т.Ю. Сімейні пологи: профілактика та зниження акушерських і перинатальних ускладнень [автореферат]. Донецьк: Донецьк. нац. мед. Ун-т ім. М. Горького, НДІ мед. пробл. сім'ї. 2009. 40 с.
3. Бабич Т.Ю. Целесообразность партнерской поддержки во время беременности и в родах. Венцківський Б., редактор. Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011: с. 16-21.
4. Батуев А.С. Биосоциальная природа материнства и раннего детства. СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та; 2007. 372 с.
5. Белая В.В., Маланчук О.Б., Нарытник Т.Т., Бондаренко Н.П., Осадчук С.В. Значимость проведения «партнерских родов» для профилактики осложнений в послеродовом периоде и острого ведения собственно родов. В: Запорожан В.М., редактор. Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекологів України. Київ: Поліграф плюс, 2012: с.21-5.
6. Брутман В.И. Динамика психологического состояния женщин во время беременности и после родов / В.И. Брутман, Г.Г. Филиппова, И.Ю. Хамитова // Вопр. психол. 2012. № 1. С. 59-68.
7. Буренков Г.М. Роды, ориентированные на участие семьи: психопрофилактические проблемы // Экология человека. 2006;(3):36-43.
8. Вдовиченко С.Ю. Вплив партнерських пологів на характер пологової діяльності жінок, які народжували уперше і повторно. Здоров'є жінки. 2015 (7): 32-3.
9. Вдовиченко С.Ю. Профілактика акушерських і перинатальних ускладнень при використанні сімейно-орієнтованих технологій в родильному залі. Репродуктивне здоров'є. Восточная Европа. 2015; (5): 110-20.
10. Даулетьярова М.А., Кайлюбаева Г.Ж., Семенова Ю.М., Манабаева Г.К. Оценка эффективности внедрения семейно-ориентированных технологий в городе Семей. Наука и здравоохранение. 2014 (1): 37-8.
11. Жук С.І., Щуревська О.Д., Вітер В.П. Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури) // Здоров'є жінки. 2015. №1 (97). С. 41-44.
12. Искандарова Ш.Т., Мамедова Г.Б., Валиева Т.А. Анализ внедрения партнерских родов в практику родовспоможения. Педиатрия. 2012 (1-2): 5-7.
13. Сидорова И.С. Фізіологія і патологія пологової діяльності: Науковий посібник. М: Мед. інформ. Агентство; 2006: 240
14. Шарাপова О.В., Шаракшанэ Н.А., Баклаенко Н.Г. К гуманизации родовспоможения «партнерские роды». Справ. фельдшера и акушерки, 2012 (4): 64-7.
15. Шевчик Н.В. , Зуєв В.М., Леонова А.Б. , Чубаровський В.В. Вплив нервово- психічного напруження на репродуктивну функцію жінки молодого віку . Акушерство і гінекологія 2002; 4: 27-30
16. Behruzi R., Hatem M., Goulet L., Fraser W. Perception of humanization of birth in a highly specialized hospital: let's think differently. Health Care Women Int. 2014. Feb; 35 (2): 127-48.
17. Carter M.W., Speizer I., Salvadoran fathers' attendance at prenatal care, delivery, and postpartum care. Rev Panam Salud Publica. 2005. Sep4 18 (3): 149-56.
18. DeBaets A.M. From birth plan to birth partnership: enhancing communication in childbirth. Obstet. and Gynecol. 2017; Jan, 216 (1); 31. e1 – 31. e4.
19. Hoga L.A., Gouveia L.M., Manganiello A., Higashi A.B., De Souza Zamo Roth F. The experience and role of the companion during normal labor and childbirth: a systematic review of qualitative evidence. JBI Libr Syst Rev. 2011; 9 (64): 1-13.
20. Nonacs R., Wisborg K., Barklin A., Hedegaard M., Henriksen T.B. Psychological stress during pregnancy and stillbirth: prospective study// BJOG, 2008. – Vol. 115 (7). – P. 882–885.
21. Premberg A., Carlsson G., Hellström A.L., Berg M. First-time fathers' experiences of childbirth – a phenomenological study. Midwifery. 2011. Dec; 27 (6): 848-53.

## REFERENCES

1. Ancheva I.A. (2017). Psykhoprofilaktyka stresu pid chas vahitnosti [Psycho-prevention of stress during pregnancy and childbirth]. Zdorov'je zhenshchiny – Health of Woman, 5, 121, 32-34 [in Ukrainian]



2. Babych T.Iu. (2009). Simeini polohy: profilaktyka ta znyzhennia akusherskykh i perynatalnykh uskladnen (avtoreferat) [Family childbirth: prevention and reduction of obstetric and perinatal complications]. Donetsk: Donetsk. nats. med. Un-t im. M. Horkoho, p. 40 [in Ukrainian]
3. Babych T.Iu. (2011). Tselesoobraznost partnerskoji podderzhky vo vremia beremennosti i v rodakh [Feasibility of partner support during pregnancy and childbirth]. V: Ventskyvskyi B., redaktor. Zb. nauk. pr. Asots. akusher-hinekologiv Ukrainy. Kyiv: Intermed, 16-21 [in Russian]
4. Batuev A.S. (2007). Biosotsyalnaia pryroda materynstva y ranneho detstva [The biosocial nature of motherhood and early childhood]. SPb.: Yzd-vo S.-Peterb. un-ta, p.372 [in Russian]
5. Belaia V.V., Malanchuk O.B., Narytnyk T.T., Bondarenko N.P., Osadchuk S.V. (2012) Znachymost provedeniia «partnerskykh rodov» dlia profylaktyky oslozhnenyj v poslerodovom peryode i ostorozhnoho vedeniia sobstvenno rodov [The importance of “partner delivery” for the prevention of complications in the postpartum period and careful management of the actual delivery.] V: Zaporozhan V.M., redaktor. Zb. nauk. pr. Asots. akusher-hinekologiv Ukrainy. Kyiv – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, 21-25 [in Russian]
6. Brutman V.I., Filippova H.H., Khamitova I.Yu. (2012). Dinamika psikhologicheskoho sostojanija zhenshchin vo vremja beremennosti I posle rodov [The dynamics of the psychological state of women during pregnancy and after childbirth]. Voprosy psikhologii, 1, 59-68 [in Russian]
7. Burenkov H.M. (2006). Rody, orijentyrovannye na uchastije semji: psichoprofylaktycheskyie problemy [Childbirth focused on family participation: psychoprophylactic problems]. Ekologiya cheloveka - Human Ecology, 3, 36-43 [in Russian]
8. Vdovychenko S.Iu. (2015). Vplyv partnerskykh polohiv na kharakter polohovoi diialnosti zhink, yaki narodzhuvaly upershe i povtorno [Influence of partner childbirth on the nature of childbirth of women who gave birth for the first and second time]. Zdorovje zhenshchyny – Health of Woman, 7, 32-33 [in Ukrainian]
9. Vdovychenko S.Iu. (2015). Profylaktika akusherskykh i perynatalnykh oslozhnenij pry ispolzovaniji semejno-orijentyrovannykh tekhnologij v rodilnom zalie [Prevention of obstetric and perinatal complications when using family orientation technologies in the delivery room]. Reproduktyvnoe zdorove. Vostochnaia Evropa – Reproductive health. Eastern Europe, 5, 110-120 [in Russian]
10. Dauletiarova M.A., Kailiubaeva H.Zh., Semenova Yu.M., Manabaeva H.K. (2014). Otsenka effektivnosti vnedreniia semejno-orijentyrovannykh tekhnologij [Assessment of the effectiveness of the introduction of family-oriented technologies]. Nauka i zdoravokhraneniie – Science and health care, 1, 37-38 [in Russian]
11. Zhuk S.I., Shchurevska O.D., Viter V.P. (2015). Prenatalnyi stres ta yoho naslidky (ohliad literatury) [Prenatal stress and its consequences]. Zdorovje zhenshchiny – Health of Woman, 1(97), 41-44 [in Ukrainian]
12. Iskandarova Sh.T., Mamedova G.B., Valiyeva T.A. (2012). Analiz vnedreniia partnerskikh rodov v praktiku rodovspomozheniia [Analysis of the implementation of partner childbirth in the practice of obstetrics]. Pediatriia – Pediatrics, 1-2, 5-7 [in Russian]
13. Sydorova Y.S. (2006). Fiziologhiia i patolohiia polohovoi diialnosti [Physiology and pathology of labor]. Naukovyi posibnyk. M: Med. inform. Ahentstvo – k: Scientific manual. M: Med. inform. Agency, p.240 [in Ukrainian]
14. Sharapova O.V., Sharakshane N.A., Baklayenko N.G. (2012). K gumanizatsii rodovspomozheniia «partnerskiie rody» [Towards the humanization of obstetrics “partner childbirth] Sprav. feldshera i akusherki – Ref. paramedic and midwife, 4, 64-67 [in Russian]
15. Shevchyk N.V., Zuiev V.M., Leonova A.B., Chubarovskiy V.V. (2002). Vplyv nervovo-psykhichnoho napruzhennia na reproduktyvnu funktsiiu zhinky molodoho viku [Influence of neuropsychological stress on the reproductive function of young women]. Akusherstvo i hinekologhiia – Obstetrics and gynecology, 4, 27-30 [in Ukrainian]
16. Behruzi R., Hatem M., Goulet L., Fraser W. (2014). Perception of humanization of birth in a highly specialized hospital: let’s think differently. Health Care Women Int., 35, 2, 127-148 [in English]
17. Carter M.W., Speizer I. (2005). Salvadoran fathers’ attendance at prenatal care, delivery, and postpartum care. Rev Panam Salud Publica, 18, 3, 149-156 [in English]
18. DeBaets A.M. (2017). From birth plan to birth partnership: enhancing communication in childbirth. Obstet. and Gynecol., 216, 1, 31. [in English]





19. Hoga L.A., Gouveia L.M., Manganiello A., Higashi A.B., De Souza Zamo Roth F. (2011). The experience and role of the companion during normal labor and childbirth: a systematic review of qualitative evidence. *JB Libr Syst Rev.*, 9, 64, 1-13 [in English]
20. Nonacs R., Wisborg K., Barklin A., Hedegaard M., Henriksen T.B. (2008). Psychological stress during pregnancy and stillbirth: prospective study. *BJOG*, 115, 7, 882–885 [in English]
21. Premberg A., Carlsson G., Hellström A.L., Berg M. (2011). First-time fathers' experiences of childbirth – a phenomenological study. *Midwifery*, 27, 6, 848-853 [in English]

Отримано 22.06.2020 р.



## ВІТАЄМО ЮВІЛЯРА!

2 жовтня 2020 року виповнюється **60 років** Мельнику Володимиру Семеновичу – кандидату медичних наук, доценту, завідувачу кафедри дитячої стоматології стоматологічного факультету Ужгородського національного університету.



Народився Володимир Семенович в с. Великий Раковець Іршавського району Закарпатської області. З 1967 по 1976 роки навчався у Великораковецькій середній школі. Після школи (1976 – 1979 рр.) навчався на зуботехнічному відділенні Львівського медичного училища, закінчивши яке працював зубним техніком в Іршавській ЦРЛ.

У 1982 році вступив на стоматологічний факультет Львівського державного медінституту, у 1987 році отримав диплом із відзнакою і спеціальність лікаря-стоматолога. У 1988 році закінчив інтернатуру на базі обласної стоматологічної поліклініки в м. Ужгород за спеціальністю «Терапевтична стоматологія».

Із 1988 по 2005 рік працював лікарем-стоматологом обласної стоматологічної поліклініки. Із 2005 по 2010 рік працював лікарем-стоматологом стоматологічного центру «Аполлонія» в м. Ужгород.

Із вересня 2010 року працював на посаді асистента кафедри дитячої стоматології Ужгородського національного університету. У 2013 році пройшов спеціалізацію зі стоматології дитячого віку в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Під науковим керівництвом професорки Казакової Р.В. у 2015 р. у м. Полтава успішно захистив кандидатську дисертацію на тему: «Оптимізація комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей 12–15 років із хронічним гіперацидним гастритом». Спеціальність 14.01.22 – стоматологія в ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».

У 2015 році очолив кафедру дитячої стоматології ДВНЗ «УжНУ», яка стала кузницею підготовки не лише висококваліфікованих кадрів, але й науково-педагогічних працівників. У 2018 році отримав вчене звання доцента кафедри дитячої стоматології. Наразі Мельник В.С. здійснює наукове керівництво низки нових дисертаційних досліджень з актуальних проблем стоматології.

Педагогічна діяльність: читає курс лекцій для студентів 2 курсу з «Пропедевтики дитячої терапевтичної стоматології» та 3 курсу з «Профілактики стоматологічних захворювань», проводить практичні заняття для студентів 4 та 5 курсів за спеціальністю «Дитяча терапевтична стоматологія» та «Дитяча хірургічна стоматологія».

Працює над докторською дисертацією на тему: «Комплексне клініко-лабораторне обґрунтування етіології, патогенезу, профілактики та лікування спадкових зубощелепних аномалій в умовах довготривалого компактного проживання груп осіб (на прикладі Закарпатської області)».

Володимир Семенович є активним та ініціативним, займається науковою, педагогічною та громадською роботою як на кафедрі, так і на факультеті. Користується повагою серед колег та студентів.

Лікар вищої категорії за спеціальністю «Терапевтична стоматологія», «Дитяча стоматологія». Основний напрямок роботи – профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей.

Автор понад 100 наукових та навчально-методичних праць.

*Із нагоди ювілею стоматологічний факультет, колектив кафедри дитячої стоматології ДВНЗ «УжНУ» щиро вітає ювіляра, бажаємо йому міцного здоров'я та людського щастя, сімейного добробуту і усіляких гараздів! Нехай кожен новий день буде щедрим на приємні події та корисні справи! Плідних дослідницьких пошуків і творчої наснаги в подальшій науково-педагогічній роботі!*

## 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 ДАК України, 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/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

## Editorial policies

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

### Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided. If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing - 1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file. The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1\_mykhtanyuk.ppt, ris2\_mykhtanyuk.xls). The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. Tables must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), 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 SAC (State Attestation Commission ) of Ukraine, 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.