

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

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

№ 2 (60) 2023

Ужгород – 2023

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

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

Члени редакційної ради

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

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
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 20.06.2023 р. протокол № 7.

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 28.06.2023 р.
Зам. № 2531. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

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

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475. 2023.60

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 20.06.2023, № 7.

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 28.06.2023.
Order №2531. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

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



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ефективність урсодезоксихолевої кислоти у поєднанні з антигелікобактерною терапією у хворих із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та спондилоартритом хребта

Сірчак Є.С., Цьока С.А. 6

Особливості вибору тактики лікування уролітіазу

Стрижак М.С. 13

Зміни кислотоутворюючої функції гастроєзофагеальної зони у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу після холецистектомії

Сірчак Є.С., Кидибиц С.С., Петричко О.І., Палапа В.Й., Лазур Я.В. 22

Психо-емоційний стан хворих на цукровий діабет 2 типу – на основі досвіду репрезентативного опитування в Угорщині

Рего О.Ю., Сикель А. (молодший), Рогач І.М., Сикель А. (старший), Шушанські Є., Пуребл Д. 29

Ентеровірусна інфекція (вірус Коксакі) (клінічний випадок)

Поляк-Товт В.М., Марошан М.Т., Поляк М.А., Галеева Є.В., Козутич А.І. 36

Недосконалий остеогенез у практиці лікаря-неонатолога (власне клінічне спостереження)

Колубакіна Л.В., Крецу Н.М., Ластівка І.В., Козьма О.М., Унгурян М.Д. 41

Маски вродженої патології травної системи: клінічні приклади проявів синдрому Ледда

Пасічний І.П., Няньковський С.Л., Бабік І.В., Слівінська-Курчак Х.Б. 47

Гормональний статус пацієнток із урогенітальними мікст-інфекціями

Бисага Н.Ю., Корчинська О.О. 53

pSOFA – предиктор виразності мультиорганної дисфункції при неонатальному сепсисі

Колоскова О.К., Крецу Н.М., Буринюк-Глов'як Х.П., Тіщенко О.С. 59

Вплив комплексної гепатопротекторної терапії на цитокіни фіброгенезу у хворих на ХГС із підвищеною масою тіла

Дербак М.А., Лізанець Н.В., Александрович Т.А., Головацький Т.А. 65

Коморбідність бронхіальної астми та целиакії (клінічний випадок)

Дербак М.А., Лазур Я.В., Прилипко Л.Б. 72

Механізми внутрішньоутробного інфікування та їх вплив на стан плода та новонародженого: аналіз TORCH патерну

Горленко О.М., Сірчак Є.С., Томей А.І. 77

Роль респіраторного мікробіому при запальній патології верхніх дихальних шляхів

Горленко О.М., Пікіна І.Ю. 87

Роль лептину та інших адипокінів у енергетичному гомеостазі людини, розвитку надмірної маси тіла та ожирінні (огляд літератури)

Яцула М.С. 93

Характеристика патологічних проявів у матерів-породіль з ідентифікованою TORCH-інфекцією з її негативними впливами на здоров'я новонародженого

Горленко О.М., Сірчак Є.С., Томей А.І. 102



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Efficacy of ursodeoxycholic acid in combination with antihelicobacter therapy in patients with gastro-esophageal reflux disease and spondyloarthritis of the spine

Sirchak Ye.S., Tsoka S.A. 6

Peculiarities of the choice of tactics for the treatment of urolithiasis

Stryzhak M.S. 13

Changes in the acid-forming function of the gastroesophageal zone in patients with Gastroesophageal Reflux disease after Cholecystectomy

Sirchak Ye.S., Kydybyts S.S., Petrychko O.I., Palapa V.Yo., Lazur Ya.V. 22

Psycho-emotional state of patients with type 2 diabetes mellitus - based on the experiences of a representative survey in Hungary

Reho O.Yu., Székely A.Jr., Rohach I.M., Székely A., Susánszky É., Purebl Gy. 29

Enterovirus infection (Coxsackie virus) (clinical case)

Polyak-Tovt V.M., Marohsan M.T., Polyak M.A., Haleieva E.V., Kohutykh A.I. 36

Osteogenesis imperfect in the practice of a neonatologist (own clinical case)

Kolyubakina L.V., Kretsu N.M., Lastivka I.V., Kozma O.M., Unhurian M.D. 41

Masks of congenital diseases of digestive system: clinical cases of Ladd syndrome manifestation

Pasichnyuk I.P., Nyankovskyy S.L., Babik I.V., Slivinska-Kurchak K.B. 47

Hormonal status of patients with urogenital mixt infections

Bysaha N.Y., Korchyńska O.O. 53

nSOFA - predictor of multiorgan dysfunction in neonatal sepsis

Koloskova O.K., Kretsu N.M., Buryniuk-Hlovyak H.P., Tishchenko O.S. 59

The effect of comprehensive hepatoprotective therapy on cytokines of fibrogenesis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and elevated body mass

Derbak M.A., Lizanets N.V., Aleksandrovykh T.A., Holovatskyi T.A. 65

Comorbidity of asthma and celiac disease (clinical case)

Derbak M.A., Lazur Y.V., Prylypko L.B. 72

Mechanisms of intra-uterine infection and their effects on the condition of the fetal and the newborn: torch pattern analysis

Horlenko O.M., Sirchak E.C., Tomey A.I. 77

The role of the respiratory microbiome in the development of inflammatory pathology of the upper respiratory tract

Horlenko O.M., Pikina I.Yu. 87

The role of leptin and other adipokines in human energy homeostasis, the development of overweight and obesity

Yatsula M. 93

Characteristics of pathological manifestations in parturient mothers with an identified TORCH infection with its negative effects on the health of the newborn

Horlenko O.M., Sirchak E.S., Tomey A.I. 102



УДК 616.329-002-008.17:616.711.11-002:615.244:547.932]-085-035
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.6-12

ЕФЕКТИВНІСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ У ПОЄДНАННІ З АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЮ ТЕРАПІЄЮ У ХВОРИХ ІЗ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА СПОНДИЛОАРТРИТОМ ХРЕБТА

Сірчак Є. С., Цьока С. А.

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

Резюме. *Вступ.* Незадовільні результати лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) при призначенні лише стандартних доз інгібіторів протонної помпи можуть бути пов'язані з тим, що часто не враховуються такі фактори, як персистенція гелікобактерної інфекції, а також прийом препаратів, що мають здатність впливати на стан слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, особливо нестероїдні протизапальні препарати.

Мета дослідження. Визначити ефективність використання урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у поєднанні з антигелікобактерною терапією (АГТ) у хворих на ГЕРХ та спонділоартрит (СА) хребта.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 74 хворих на ГЕРХ та СА шийного чи грудного відділів хребта, що інфіковані *Helicobacter pylori*. Хворих поділено на дві групи залежно від призначеного лікування, а саме: I групу склали 34 хворих, яким призначено стандартну потрійну АГТ; у II групу ввійшло 40 хворих на ГЕРХ та СА хребта, яким додатково до АГТ призначено препарат УДХК у поєднанні з комплексом альгілату і гіалуронової кислоти.

Результати досліджень. Проведена АГТ позитивно вплинула на динаміку клінічних ознак ГЕРХ в обох групах обстежуваних нами пацієнтів з СА хребта. У хворих II групи після курсу зазначеної терапії достовірно частіше зменшилось печія, відрижка кислим і дисфагія – на 13,1 %; 8,6 % та 6,6 % порівняно з пацієнтами I групи ($p < 0,05$). Комплексна терапія із використанням УДХК на фоні АГТ сприяла зникненню закидуванню жовчі у верхні відділи гастро-езофагеальної зони. На більш виражену ефективність призначеного лікування, що включало призначення препарату УДХК у хворих на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта вказує збільшення хворих після повторного ендоскопічного дослідження з РЕ LA-A (на 30,0 % – $p < 0,01$), тоді як серед хворих I групи кількість хворих із рефлюкс-езофагітом (РЕ), що відповідає LA-A, збільшилася лише на 14,7 % – $p < 0,05$.

Висновки. У хворих на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта АГТ у поєднанні з препаратом УДХК та комплексу альгілату і гіалуронової кислоти є ефективним методом для ерадикації *H. pylori*, що складає 92,4 %. Комплексна терапія, що включає препарат УДХК та комплекс альгілату і гіалуронової кислоти, у хворих на СА хребта є ефективним методом для зменшення клінічних проявів ГЕРХ, а також сприяє більш вираженій динаміці ендоскопічних зміни РЕ у даних пацієнтів, ніж стандартна АГТ.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, спонділоартрит, *Helicobacter pylori*, антигелікобактерна терапія, урсодезоксихолева кислота.

Efficacy of ursodeoxycholic acid in combination with antihelicobacter therapy in patients with gastro-esophageal reflux disease and spondyloarthritis of the spine

Sirchak Ye.S., Tsoka S.A.

Abstract. *Introduction.* The unsatisfactory results of treatment of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) when prescribing only standard doses of proton pump inhibitors may be due to the fact that such factors as persistence of helicobacter infection and taking drugs that can affect the state of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs, are often not taken into account.

The aim of the study. To determine the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in combination with antihelicobacter therapy (AHT) in patients with GERD and spondyloarthritis of the spine (SS).

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 74 patients with GERD and SS infected with *Helicobacter pylori* were examined. The patients were divided into two



groups depending on the treatment prescribed, namely: Group I consisted of 34 patients who were prescribed standard triple AHT; Group II included 40 patients with GERD and SS who, in addition to AHT, were prescribed UDCA in combination with a complex of alginate and hyaluronic acid.

Results of the study. The performed AHT had a positive effect on the dynamics of clinical signs of GERD in both groups of patients with spinal SS. In patients of group II, after the course of this therapy, heartburn, acid belching and dysphagia decreased significantly more often - by 13.1%, 8.6% and 6.6% compared with patients of group I ($p < 0.05$). Complex therapy with the use of UDCA on the background of AGT contributed to the disappearance of bile flow into the upper gastroesophageal zone. A more pronounced effectiveness of the prescribed treatment, including the administration of UDCA in patients with GERD in combination with spinal SS, is indicated by an increase in patients after repeated endoscopic examination with LA-A reflux (by 30.0% - $p < 0.01$), while among patients in group I the number of patients with reflux esophagitis (RE) corresponding to LA-A increased only by 14.7% - $p < 0.05$.

Conclusions. In patients with GERD in combination with SS, AHT in combination with UDCA and a complex of alginate and hyaluronic acid is an effective method for eradication of *H. pylori*, which is 92.4 %. Complex therapy, including UDCA and a complex of alginate and hyaluronic acid in patients with SS, is an effective method for reducing the clinical manifestations of GERD, and also contributes to a more pronounced dynamics of endoscopic changes in the RE in these patients than standard AHT.

Key words: gastroesophageal reflux disease, spondyloarthritis, *Helicobacter pylori*, antihelobacterial therapy, ursodeoxycholic acid.

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасної гастроентерології, що пов'язано з ростом кількості хворих із цією патологією в усьому світі. Аналіз сучасної літератури засвідчив: ГЕРХ є багатofакторним захворюванням, на її розвиток можуть впливати різноманітні внутрішні та зовнішні фактори. Вирішальними факторами ризику розвитку ГЕРХ вважають кислото-пептичний фактор, *H. pylori*, дисфункцію вегетативної нервової системи, швидке зростання, спадковість, обтяжений перинатальний анамнез, недиференційну дисплазію сполучнотканинних структур (НДСТ), а також фактори довкілля та способу життя: наявність надлишкової ваги, хибні харчові звички, відсутність регулярної фізичної активності, вживання алкогольних напоїв, паління [1].

Різнманіття симптомів і синдромів, що може мати місце при ГЕРХ призводить в клінічній практиці до багаточисельних діагностичних помилок, коли її приймають за стенокардію, пневмонію, анемію, тощо. Клінічна картина цього хронічного захворювання поліморфна, з безліччю «масок» інших захворювань [2], що затруднює діагностику і, відповідно – лікування.

Незадоволені результати лікування хворих на ГЕРХ при призначенні лише стандартних доз інгібіторів протонної помпи (ІПП) може бути пов'язано з тим, що часто не враховуються такі фактори, як персистенція гелікобактерної інфекції, а також прийом препаратів, що мають здатність впливати на стан

слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, особливо нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [3]. Окрім цього, до незадовільних результатів лікування хворих на ГЕРХ може призвести, якщо не враховувати можливість співіснування функціональних розладів з боку органів травлення, комплаєнс пацієнта та рефлюкс дуоденогастрального секрету в просвіт шлунка та стравоходу. Проведені дослідження показали, що секреція жовчі зростає у пацієнтів із ГЕРХ, коли хвороба прогресує від неускладненого рефлюксу до ускладненого стравоходу Баррета. Рефлюкс жовчі викликає різні ступені гістологічного гастриту та ахлоргідрії, що відповідає ступеню біліарного запального ефекту на шлунок [4].

Отже, поєднання декількох негативних чинників, що можуть мати місце при ГЕРХ, має бути обов'язково враховане при виборі тактик лікування даних пацієнтів, а саме – призначення ерадикаційної терапії, при виникненні питання тривалого застосування препаратів з групи НВЗП. Також слід врахувати високу ймовірність комбінованого рефлюксу, особливо у пацієнтів з позастравохідними ознаками ГЕРХ.

Мета дослідження

Визначити ефективність використання урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у поєднанні з антигелікобактерною терапією (АГТ) у хворих на ГЕРХ та СА хребта.

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при



захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) та «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 74 хворих із GERX у поєднанні з ураженням хребта запального генезу, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному, ревматологічному, неврологічному, травматологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР, та хворі, які знаходилися на амбулаторно-диспансерному спостереженні у лікаря загальної практики за місцем проживання, а також проходили лікування у лікаря стоматолога (клініка «Дентал Плюс») за 2019-2023 рр. У всіх хворих на GERX та СА хребта діагностовано *Helicobacter pylori* (HP) інфекція.

Серед обстежених хворих на GERX та СА шийного чи грудного відділів хребта чоловіків було 34 (45,9 %), жінок – 40 (54,1 %); середній вік становив 48,3±4,7 року. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0 %), жінок – 9 (45,0 %) без проявів ураження опорно-рухового апарату та верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Середній вік складав 43,2±4,6 року.

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

Діагноз GERX установлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943) із урахуванням скарг, даних ендоскопічного дослідження тощо. Для підтвердження діагнозу обстеженим хворим виконано фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС) за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором «Pentax» EPM-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми «Pentax» E-2430, GIF-K20, а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою проф. В.Н.Чернобрового). Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998

р.): ступінь А – поодинокі ерозії ≤5 мм; ступінь В – ≥1 ерозія довжиною >5 мм, не займають цілої відстані між 2 сусідніми складками стравоходу; ступінь С – ≥1 ерозія, що займає цілий простір між ≥2 складками стравоходу, займає ≤75% периметру стравоходу; ступінь D – ерозії або виразки, що займають ≥75% периметру стравоходу [5]. *Helicobacter pylori* інфекцію діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), а також C¹³-уреазного дихального тесту (C¹³-УДТ) (IZINTA, Угорщина).

Діагноз спондилоартриту (СА) встановлювали на основі діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology, ACR, 2018) Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism, EULAR, 2018). Ураження шийного та грудного відділів хребта діагностували на основі фізикальних, загальноклінічних методів обстеження, а також результатів комп'ютерної томографії вище наведених відділів хребта. Для дослідження рухової здатності хребта проводили функціональну оцінку рухливості хребта й м'язової сили спини та черевного преса (тест Шобера, розгинання хребта, тест «пальці-підлога», функціональні проби для визначення силової витривалості м'язів-розгиначів спини та черевного преса) відповідно рекомендацій Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS, 2018) [6, 7].

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність клінічних симптомів (типових та атипових) GERX, що підтверджено відповідними змінами слизової оболонки стравоходу при ФЕГДС, наявність HP-інфекції, спондилоартрит шийного та грудного відділів хребта.

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

Хворим на GERX у поєднанні з СА шийного чи грудного відділів хребта призначено стандартну антигелікобактерну терапію (АГТ), відповідно до існуючих протоколів протягом 14 днів, що включало – інгібітор протонної помпи (ІПП) – езомепразол по 40 мг 2 рази/добу за 30 хв. до їди + амоксицилін по 1000 мг 2 рази/добу за 30 хв. до їди+ кларитроміцин по 500 мг 2 рази/добу за 30 хв. до їди у по-



єднанні з препаратом *Saccharomyces boulardii* («Ентерол» фірми Біокодек) по 500 мг 2 рази на добу [8]. Лікування езомепразолом продовжили до 1 місяця.

Хворих розділено на дві групи залежно від призначеного лікування: в I групу ввійшло 34 хворих на GERX, інфікованих НР-інфекцією, які отримували лише вище наведену потрібну АГТ. В II групу ввійшло 44 хворих на GERX та СА хребта, яким додатково до АГТ призначено препарат УДХК («Урсіс», фірми Київський вітамінний завод, Україна) по 250 мг 1 раз/добу перед сном протягом 1 місяця. Також пацієнтам II групи додатково призначено комплекс альгінату і гіалуронової кислоти (Гіалера™, Альпіфлор с.р.л., Італія для ТОВ «Фармюніон БСВ Девелопмент», Україна) по 1 пакету після прийому УДХК протягом 1 місяця.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою ком-

п'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

До проведеного комплексного лікування GERX у пацієнтів обох груп із СА хребта проявлялося печією, відрижкою кислим, дисфагією, що розцінено як типові стравохідні прояви GERX. Також у значної частини обстежуваних пацієнтів (у 47,1 % хворих I та у 45,0 % пацієнтів II групи) GERX проявлялася позастравохідною симптоматикою (охриплість голосу, сухий кашель, ком у горлі, перебої у роботі серця, за груднинні болі – по ходу стравоходу тощо), переважно отоларингологічною, стоматологічною масками, а також кардіологічною та бронхо-легеневою атиповою симптоматикою – табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів GERX в обстежених хворих на СА хребта під впливом комплексного лікування

Клінічні симптоми GERX	Обстежені хворі			
	Хворі I групи (n=34)		Хворі II групи (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Стравохідні:	52,9 %		55,0 %	
- печія	77,8 %	22,2 % ^{^^}	77,3 %	9,1 % ^{^^^+}
- відрижка кислим	83,3 %	22,2 % ^{^^}	86,4 %	13,6 % ^{^^^+}
- дисфагія	44,4 %	11,1 % ^{^^}	45,5 %	4,5 % ^{^^^+}
Позастравохідні:	47,1 %		45,0 %	
<i>Стоматологічні</i>	37,4 %		38,9 %	
- карієс зубів	50,0 %	33,3 % [^]	57,1 %	28,6 % ^{^^}
- пародонтоз	66,7 %	33,3 % [^]	71,4 %	14,3 % ^{^^^++}
- стоматит	66,7 %	16,7 % ^{^^}	85,7 %*	-
<i>Отоларингологічні</i>	31,3 %		33,3 %	
- першіння у горлі	100,0 %	40,0 % ^{^^}	100,0 %	-
-охриплість голосу	80,0 %*	40,0 % ^{^^}	66,7 %	16,7 % ^{^^^++}
- клубок у горлі	80,0 %	20,0 % ^{^^}	83,3 %	-
- хронічне покахування	60,0 %	40,0 % [^]	66,7 %	16,7 % ^{^^^++}
<i>Кардіологічні</i>	18,8 %		16,7 %	
загрудинний біль по ходу стравоходу	66,7 %	33,3 % ^{^^}	66,7 %	33,3 % ^{^^}
перебої в роботі серця	100,0 %	66,7 % [^]	100,0 %	-



Продовження табл. 1

Бронхо-легеневі	12,5 %		11,1 %	
- сухий кашель	100,0 %	50,0 % ^{^^}	100,0 %	-
- напади нічного апное	50,0 %	50,0 %	100,0 %*	50,0 % ^{^^}

Примітка: різниця між показниками у хворих I і II груп у межах клінічної форми захворювання до лікування достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками у хворих I і II груп у межах клінічної форми захворювання після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих I та II груп до та після лікування достовірна: [^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; ^{^^^} – $p < 0,001$.

Проведена АТТ позитивно вплинула на динаміку клінічних ознак ГЕРХ в обох групах обстежуваних нами пацієнтів з СА хребта. Достовірно зменшились як стравохідні, так і позастравохідні прояви ГЕРХ на фоні АТТ. Слід зазначити більш високу ефективність комплексного лікування пацієнтів II групи, а саме – АТТ у поєднанні з препаратом УДХК та комплексу альгінату і гіалуронової кислоти. При цьому, у хворих II групи після курсу зазначеної терапії достовірно частіше зменшилось печія, відрижка кисли та дисфагія – на 13,1 %; 8,6 % та 6,6 % у порівнянні із пацієнтами I групи ($p < 0,05$). Після комплексного лікування у хворих II групи зникли повністю такі скарги, як першіння у горлі, клубок у горлі, ознаки стоматиту, сухий кашель і перебої у робо-

ті серця, тоді як у пацієнтів I групи, хоч і виявлено зменшення даних ознак, але повної їх відсутності у обстежуваних пацієнтів на фоні стандартної АТТ не досягнуто.

До проведеного комплексного лікування ФЕГДС дало змогу підтвердити діагноз ГЕРХ у хворих на СА хребта, що проявлялось гастро-езофагеальним рефлюксом (ГЕР), рефлюкс-езофагітом (РЕ) різного ступеня вираженості, а також діагностувати патологічний дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) та кандидозний езофагіт (КЕ). У хворих на СА хребта обох груп ГЕРХ при ФЕГДС частіше проявлялось РЕ, що відповідає LA-C (у 50,0 % та 52,5 % обстежених відповідно) та LA-B (у 32,3 % та 40,0 % обстежених відповідно) – табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка ендоскопічних ознак ГЕРХ в обстежених хворих на СА хребта

Ендоскопічні прояви ГЕРХ	Обстежені пацієнти			
	I група (n=34)		II група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Рефлюкс-езофагіт (ступінь важкості відповідно до LA класифікації):				
LA-A	11,8 %	26,5 % *	12,5 %	42,5 % ++, [^]
LA-B	32,3 %	29,4 %	40,0 %	25,0 % +
LA-C	50,0 %	38,2 % *	52,5 %	32,5 % +
LA-D	5,9 %	5,9 % [^]	7,5 %	-
КЕ	26,5 %	17,6 %	25,0 %	12,5 % +
ДГР	14,7 %	14,7 % [^]	20,0 %	-

Примітка: різниця між показниками у хворих I групи до та після лікування достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками у хворих II групи до та після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих I та II груп після лікування достовірна: [^] – $p < 0,05$.

Звертає увагу висока частота ДГР в обох групах пацієнтів на ГЕРХ та СА хребта. Комплексна терапія із використанням УДХК на фоні АТТ сприяло зникненню закидуванню жовчі у верхні відділи гастро-езофагеальної

зони, що ймовірно і є передумовою до зменшення вираженості РЕ у даних пацієнтів.

На більш виражену ефективність призначеного лікування, що включало окрім АТТ додаткове призначення препарату УДХК і комп-

лексу альгінату і гіалуронової кислоти у хворих на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта вказує збільшення хворих після повторного ендоскопічного дослідження з РЕ LA-A (на 30,0 % – $p < 0,01$), тоді як серед хворих I групи кількість хворих з РЕ, що відповідає LA-A збільшилось лише на 14,7 % – $p < 0,05$. У хворих II групи після комплексного лікування також на 20,0 % зменшилось кількість пацієнтів з РЕ ступеня LA-C, тоді як серед пацієнтів I групи – лише на 11,8 % ($p < 0,05$). Кандидозний езофагіт у хворих II групи після проведеного лікування зменшилось на 50,0 %, тоді як у хворих I групи виявлено лише незначна тенденція у зменшенні вираженості ознак КЕ у обстежуваних пацієнтів.

Отже, додаткове призначення препарату УДХК та комплексу альгінату і гіалуронової кислоти до АГТ у пацієнтів із *H.pylori* інфек-

цією при ГЕРХ та СА хребта виявилось високо-ефективним методом, що сприяє зменшенню вираженості не тільки типових стравохідних проявів рефлюксної хвороби, а також зменшенню проявів позастравохідних форм ГЕРХ (стоматологічна, отоларингологічна, бронхолегеневі, кардіологічні маски). Звертає увагу повна відсутність ДГР при повторному ендоскопічному дослідженні у пацієнтів, які додатково отримували препарат УДХК, що ймовірно є однією з умов, що сприяло більш вираженим позитивним змінам вираженості РЕ, а також ознак КЕ у даних пацієнтів.

Найбільш об'єктивним критерієм визначення ефективності лікування є дослідження кількості хворих, у яких ерадикаційна терапія призвела до елімінації НР-інфекції з організму – рис. 1.

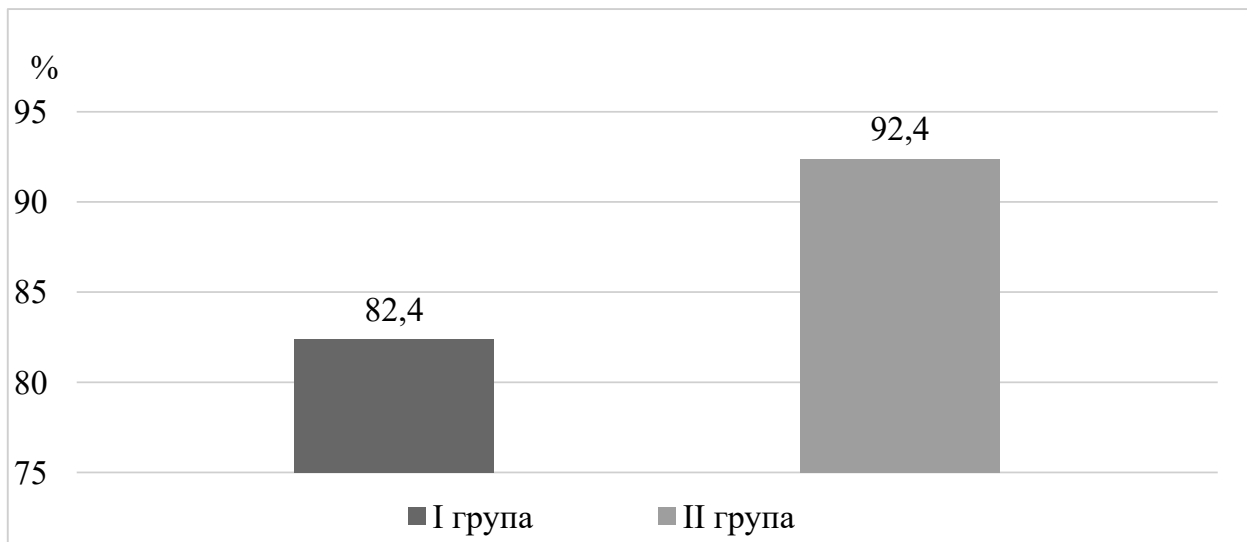


Рис. 1. Частота ерадикації *H.pylori* інфекції у обстежених пацієнтів.

Як вказано на рисунку 1, у хворих II групи на 10,0 % достовірно частіше після курсу проведеного лікування встановлено повна ерадикація *H.pylori* інфекції, що підтверджує доцільність додаткового призначення препарату УДХК у поєднанні з комплексом альгінату та гіалуронової кислоти пацієнтам на ГЕРХ і СА хребта.

Проведені нами дослідження дають змогу рекомендувати додаткове призначення препарату УДХК пацієнтам на ГЕРХ та СА хребта до АГТ. Також доведена доцільність призначення даним пацієнтам лікувального комплексу альгінату і гіалуронової кислоти мінімум на 1 місяць.

Висновки

У хворих на ГЕРХ у поєднанні з СА хребта АГТ у поєднанні з препаратом УДХК та комплексу альгінату і гіалуронової кислоти є ефективним методом для ерадикації *H.pylori*, що складає 92,4 %.

2. Комплексна терапія, що включає препарат УДХК та комплекс альгінату і гіалуронової кислоти, у хворих на СА хребта є ефективним методом для зменшення клінічних проявів ГЕРХ, а також сприяє більш вираженій динаміці ендоскопічних змін РЕ у даних пацієнтів, ніж стандартна АГТ.



ЛІТЕРАТУРА

1. Боярська ЛМ, Іванова КО. Прогностичні фактори ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей і підлітків із хронічною гастродуоденальною патологією. Запорозький медичинський журнал. 2013; 6 (81): 13-17.
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308-328. doi: 10.1038/ajg.2012.444
3. Чернобровий ВМ, Мелашенко СГ, Ксенчин ОО. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії. *Сучасна гастроентерологія.* 2015; 3 (83): 50-58.
4. Khayyat YM. Potential therapeutic benefit of ursodeoxycholic acid in the management of non hepato-biliary upper gastrointestinal disorders. *Saudi Med. J.* 2023; 44 (5): 431-439. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.5.20220886>
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999; 45 (2): 172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
6. Бабінець ЛС, Галабіцька ІМ. Оцінювання панкреатотропної і суглобової ефективності внутрішньоклітинного системного ензиму при остеоартрозі. *Сімейна медицина.* 2020; 5-6 (91-92); 66-69.
7. WHO (2011). World Health Organization, Global Recommendations on Physical Activity for Health. Retrieved from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf.
8. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; 71: 1724-1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.

REFERENCES

1. Boiarska LM, Ivanova KO. Prediction risk factors of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents with chronic gastroduodenal pathology. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* 2013; 6 (81): 13-17. (in Ukrainian)
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308-328. doi: 10.1038/ajg.2012.444
3. Chernobroviy VM. Gastroesophageal reflux disease: functional diagnosis, selection of proton pump inhibitors, and assessment of the effectiveness of their acid-suppressive action. *Modern gastroenterology.* 2015; 3 (83): 50-58. (in Ukrainian)
4. Khayyat YM. Potential therapeutic benefit of ursodeoxycholic acid in the management of non hepato-biliary upper gastrointestinal disorders. *Saudi Med. J.* 2023; 44 (5): 431-439. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.5.20220886>
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999; 45 (2): 172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
6. Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of pancreatotropic and joint efficiency of intracellular systemic enzyme in osteoarthritis. *Family medicine.* 2020; 5-6 (91-92): 66-69. (in Ukrainian).
7. WHO (2011). World Health Organization, Global Recommendations on Physical Activity for Health. Retrieved from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf.
8. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; 71: 1724-1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.

Отримано 29.05.2023 р.

УДК 616.617-003.7-089.878
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.13-21

ОСОБЛИВОСТІ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ УРОЛІТІАЗУ

Стрижак М.С.

ПП «Медичний центр «Гармонія», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Проведення уродинамічних досліджень у до- та післяопераційному періоді (електроміографія, профілактометрія сечоводу і т. д.), порівняння результатів залежно від тривалості знаходження каменю в сечоводі та від технічних аспектів виконання операції дозволили б відповісти на багато питань, що стосуються причин виникнення стриктур і порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів.

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел з метою аналізу сучасних методів хірургічного лікування уролітіазу.

Матеріали та методи. Здійснено науковий пошук за період з 2000 по 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією «лікування уролітіазу» (treatment of urolithiasis), «сечокам'яна хвороба» (urolithiasis), та комбінацією AND/OR у наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

Результати досліджень. Порівняння результатів нефростомії дренажем 28F і стентом 7F в сечоводі показало, що пігтейль-катетер після перкутанної нефролітолапаксії (ПНЛЛ) скорочує кількість ліжко-днів і знижує частоту сечових набряків через свищевий хід. Післяопераційний період протікає гладко, хворі відзначають значне зменшення болю і потребують менших доз анальгетиків. Антеградна ендопієлотомія є оптимальним малоінвазивним ендоскопічним методом при лікуванні стриктур та одночасному видаленні каменів нирок через нефростомічний перебіг. Аналіз причин рецидивного каменеутворення (хімічний склад каменів, анатомічні аномалії, функціональний стан нирок, інфекції) у хворих із коралоподібним каменням підтвердив вирішальне значення порушення уродинаміки внаслідок анатомічних аномалій.

Висновки. Таким чином, на основі аналізу літератури, присвяченої апробованим у даний час методам контактної літотрипсії, можна стверджувати, що, незважаючи на постійне вдосконалення приладів, руйнуюча енергія електрогідролітичних і ультразвукових літотрипторів продовжує своє використання в лікуванні пацієнтів з нефроуролітіазом, попри наявності надзвичайно ефективної лазерної літотрипсії.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, нефроуролітіаз, уретеролітотрипсія, конкремент.

Peculiarities of the choice of tactics for the treatment of urolithiasis

Stryzhak M.S.

Abstract. *Introduction.* Conducting urodynamic studies in the pre- and postoperative period (electromyography, prophylactic ureter, etc.), comparing the results depending on the duration of stone presence in the ureter and the technical aspects of the operation would allow us to answer many questions regarding the causes of strictures and disorders. urodynamics of the upper urinary tract.

Aim. To conduct an analysis of literary sources in order to analyze modern methods of surgical treatment of urolithiasis.

Materials and methods. A scientific search was carried out for the period from 2000 to 2022. according to the primary search strategy «treatment of urolithiasis», «urolithiasis», and the AND/OR combination in the scientific databases MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

Results. A comparison of the results of nephrostomy with a 28F drain and a 7F stent in the ureter showed that a pigtail catheter after percutaneous nephrolitholaxy (PNLL) reduces the number of bed days and reduces the frequency of urinary edema due to fistula. The postoperative period proceeds smoothly, patients note a significant decrease in pain and require smaller doses of analgesics. Antegrade endopyelotomy is the optimal minimally invasive endoscopic method in the treatment of strictures and simultaneous removal of kidney stones through a nephrostomy course. Analysis of the causes of recurrent stone formation (chemical composition of stones, anatomical anomalies, functional state of kidneys, infections) in patients with coral-like stones confirmed the crucial importance of urodynamic disturbances due to anatomical anomalies.

Conclusions. Thus, based on the analysis of the literature devoted to currently approved methods of contact lithotripsy, it can be stated that, despite the constant improvement of devices, the destructive energy of electrohydraulic and ultrasonic lithotripters continues to be used in the treatment of patients with nephrourolithiasis, despite the presence of extremely effective laser lithotripsy.

Key words: urolithiasis, nephrourolithiasis, ureterolithotripsy, calculus.



Вступ

Лікування нефролітіазу має два основні напрями. Один включає різні методи видалення сечових каменів – це симптоматичні методи лікування сечокам'яної хвороби (СКХ). Другий напрямок включає методи лікування самого нефролітіазу з урахуванням його різноманітних етіологічних факторів і складного патогенезу.

Консервативне лікування можливе за наявності факторів ризику каменеутворення з профілактичною метою, при кристалурії та каменеvidіленні, але особливо важливе значення воно має після видалення сечових каменів будь-яким способом як метафілактика 100% випадків [1].

Лікування СКХ – складне завдання. Висока травматичність традиційних оперативних втручань стала передумовою для пошуку нових способів видалення конкрементів. До кінця 70-х років ХХ століття основним методом лікування хворих на нефролітіаз були відкриті операції.

Нині лише в особливо складних випадках – повний кораловидний камінь, зниження функції нирки (понад 60%) і за наявності підгострого запального процесу – виконується відкрите оперативне втручання [2].

Велика різноманітність нових методів лікування хворих на нефролітіаз: дистанційна ударно-хвильова літотрипсія (ДУХЛ), контактна уретеролітотрипсія, черезшкірна нефролітолапаксія та ін. – відсунула на другий план відкриті методи лікування сечокам'яної хвороби [3].

Мета дослідження

Провести аналіз літературних джерел із метою аналізу сучасних методів хірургічного лікування уролітіазу.

Матеріали та методи

Здійснено науковий пошук за період з 2000 по 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією «лікування уролітіазу» (treatment of urolithiasis), «сечокам'яна хвороба» (urolithiasis), та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

Результати досліджень

Дистанційна літотрипсія (ДЛТ) з її високою ефективністю та малою інвазивністю набула широкого застосування в лікуванні сечокам'яної хвороби [4, 5].

Застосування ДЛТ при нирковій коліці дозволяє ефективно усунути ниркову коліку, відновити пасаж сечі, що у свою чергу є профілактикою оклюзійних ускладнень СКХ [3].

Найбільш складна дистанційна літотрипсія каменів сечоводів, оскільки найчастіше вони не омиваються сечею і здавлені стінками сечоводу. При каменях, що у сечоводі понад 3–4 місяці, проведення дистанційної літотрипсії не рекомендується [6].

Поєднання дистанційної літотрипсії з ендоскопічною хірургією значно розширює можливості лікування різних форм сечокам'яної хвороби. Правильне використання кожного із зазначених методів, а також їхнє вмiле поєднання дозволяє значно зменшити кількість відкритих оперативних втручань [7].

Впровадження у клінічну практику дистанційної ударно-хвильової літотрипсії призвело до значного скорочення кількості як відкритих, так і перкутанних операцій щодо каменів нирок невеликого розміру. За короткий час стало зрозуміло, що ДВЛ є методом вибору при лікуванні каменів діаметром до 2 см.

Створено апарати з електрогідравлічним, п'єзоелектричним мікровибуховим перетворювачами ударних хвиль, установки з рентгенотелевізійним та ультразвуковим визначенням каменю, пересувні установки для обслуговування хворих у різних медичних установах. При дистанційній літотрипсії великого каміння не завжди вдається досягти повного руйнування за один сеанс, проте така установка дозволяє провести з безпекою для хворого 2–3 сеанси повторного дроблення з інтервалом 8–10 днів.

Як одна зі складнощів на шляху ефективного дроблення багатьма авторами вказувалося зміщення каменю нирки з фокусу ударної хвилі внаслідок дихальної екскурсії нирки [7], коли більше УЗ ударів не потрапляє у камінь. У міру впровадження методу в клінічну практику та розробки нових апаратів показання до дистанційної літотрипсії розширюються, що уможливує лікування багатьох форм сечокам'яної хвороби.

Дистанційна літотрипсія з успіхом застосовується при аномаліях нирок, при рецидиві каменеутворення – тобто у випадках, коли оперативне втручання вкрай скрутне і великий ризик післяопераційних ускладнень [8].

При порівняльній оцінці ефективності традиційного оперативного видалення каме-



нів нирок із методами черезшкірної та дистанційної літотрипсії [9] встановлено, що лікування було успішним при оперативному втручанні у 78%, при черезшкірній ендоскопічній хірургії – у 94% хворих. Крім того, в останньому випадку значно рідше трапляються ускладнення, коротше термін перебування хворого в стаціонарі, менше потрібно лікарських препаратів, ніж при лікуванні хворого на сечокам'яну хворобу хірургічним та методами.

Простота лікування, неінвазивність, низький відсоток ускладнень, значне скорочення термінів лікування та реабілітації хворих – це переваги дистанційної літотрипсії.

Застосування ДУХЛ утруднено при клінічно складних випадках СКХ, таких як наявність конкрементів в єдиній нирці, що функціонує, множинних рентгеннегативних каменях, конкрементах на тлі органічних порушень уродинаміки [8].

У той же час застосування ДУХЛ при гострих запальних процесах, порушеннях уродинаміки, щільних каменях, «вколочених» каменях сечоводу, а також її використання в якості монотерапії при коралоподібних і великих каменях малоефективно і часто цей метод застосовували для руйнування фрагментів, що залишилися після нефролітолапаксії [10, 11].

При цьому перкутанна хірургія почала займати все більше місця в лікуванні інших складніших форм нефролітіазу. Впровадження цього привело до значного скорочення кількості відкритих операцій [12-14].

Широке застосування трансуретральна уретеропієлоскопія отримала у лікуванні каменів сечоводу. Проте порівняно з ДЛТ цей метод лікування вважається інвазивним, а застосування його для впливу на камені діаметром 1 см або більше і досі викликає розбіжності. Проведення контактної літотрипсії конкрементів сечоводу виправдане за неефективності 3-х сеансів ДЛТ в одній локалізації [8].

Створення жорсткого уретеропієлоскопа дозволяє виконувати як діагностичні, а й багато оперативні втручання на верхніх сечових шляхах завдяки наявності робочого каналу [15]. Удосконалення уретероскопів і можливостей контактних літотриптерів сприяє появі нових методів лікування й нових підходів у лікуванні каменів сечоводів.

За допомогою сучасних уретероскопів невеликого розміру, жорстких і гнучких, можна

провести ендоскопічне обстеження всієї сечовивідної системи. Найчастішим показанням до видалення каменів сечоводу є їх локалізація у дистальному фрагменті сечоводу [16]. Іноді жорсткі, але частіше гнучкі уретероскопи також застосовуються для видалення каменів із верхньої третини сечоводу й нирок.

Принцип ендоскопічної контактної літотрипсії полягає в тому, що за допомогою різних апаратів створюються ударно-хвильові імпульси, які доставляють до поверхні конкременту. Дрібне каміння та фрагменти до 5 мм у діаметрі найкраще видаляти за допомогою кошика або щипців [17], обов'язково під рентгентелевізійним та ендоскопічним контролем.

Трансуретральні ендоскопічні втручання мають ряд безперечних переваг порівняно з традиційними оперативними втручаннями, оскільки вони виключають травму м'яких тканин, нагноєння рани, виникнення сечоводових норіці. Крім того, при необхідності повторного трансуретрального ендоскопічного втручання на верхніх сечових шляхах його виконання не є труднощами, що вигідно відрізняє цей метод від відкритих оперативних втручань [18].

Різними авторами наводяться свідоцтва про переваги того чи іншого виду ендоскопічного обладнання. Прихильники застосування фіброскопів вважають, що вони зручніші для маніпуляцій у сечоводі, оскільки мають менший діаметр порівняно з жорсткими аналогами [19].

Інші автори віддають перевагу жорстким уретеропієлоскопам, оскільки останні мають ширший робочий канал, що дозволяє проводити в сечоводі різноманітний інструментарій для різних маніпуляцій [20].

У даний час у клініках накопичено певний досвід ендоскопічного втручання на верхніх сечових шляхах із приводу сечокам'яної хвороби з використанням трансуретрального доступу [18]. Контактна літотрипсія (КЛТ) може успішно застосовуватися як первинне лікувальне втручання при уретеролітіазі, ускладненому гострим пієлонефритом.

Запорука успіху – чіткі критерії при відборі пацієнтів. Протипоказаннями є: доведена гнійно-деструктивна форма пієлонефриту, бактеремічний шок, уремія, важка супутня патологія.

Використання одноетапної схеми лікування обструктивного пієлонефриту за до-



помогою КЛТ дозволяє скоротити термін перебування пацієнтів у стаціонарі та знизити економічні витрати на лікування [18]. Застосування коужа Flexog при трансуретральному доступі дозволяє досить атравматично здійснювати дроблення та евакуацію фрагментів каменів як ригідним, так і гнучким ендоскопом, уникаючи при цьому підвищення внутрішньолоханочного тиску за рахунок безперешкодної евакуації іригаційної рідини по коужу.

Для трансуретральної уретеролітотрипсії пропонуються різні варіанти фрагментації конкрементів із використанням контактних ультразвукових, електрогідролітичних, електроімпульсних, пневматичних і лазерних літотрипторів [21]. Кожен вид контактного літотриптора має свої переваги й недоліки.

Так, електрогідролітичні літотриптори, що відносяться до найбільш ефективних, є небезпечними щодо пошкодження навколишніх тканин і оптичних елементів ендоскопа [22].

Найбільший досвід накопичено щодо застосування ультразвукової уретеролітотрипсії [23, 24]. Так, A. Kostakopoulos і співавт. провів і ультразвукову уретеролітотрипсію у 1000 хворих із 85% ефективністю. При контрольному дослідженні через 3 місяці стриктури сечоводів виявлено у 12 хворих. Серед інтраопераційних ускладнень у 10 випадках відзначено перфорацію сечоводів, вилікувано консервативно [25].

Низка авторів, позитивно оцінюючи ультразвукове руйнування каменів, небезпідставно вважає за необхідне короточасне вплив ультразвукових коливань, оскільки тривалий вплив може призвести до термічного пошкодження сечоводу [26].

Аналіз літератури, присвяченої ультразвуковій уретеролітотрипсії, свідчить про те, що потужності цього літотриптора не завжди вистачає для дезінтеграції «твердих» каменів (цистинових, оксалатних та ін.), і саме цей фактор змушує хірурга, що оперує, збільшувати кількість імпульсів, а отже, і час операції, що, безсумнівно, підвищує ризик розвитку ускладнень.

Істотним недоліком описаних вище методів є також обмежена можливість дезінтеграції «твердих» каменів. Крім того, уретеролітотрипсія вищеописаними методами протипоказана за наявності протяжної стриктури сечоводу нижче локалізації каменю.

З цих позицій спеціально для уретероскопії та виконання інших уретероскопічних процедур розроблено лазерну технологію руйнування каменів [26]. У даний час широке застосування в практичній медицині отримали кольоровий пульсуючий, александритовий і гольмієвий (Ho:YAG) лазери [27].

Накопичено певний досвід клінічного застосування Ho:YAG-лазера в урології [27]. Першими виконали літотрипсію випромінюванням Ho:YAG-лазера WC Adkins та співавт. На підставі проведеного дослідження автори провели оцінку ефективності уретеролітотрипсії залежно від складу каменів. На їхню думку, літотрипсію краще виробляти, попередньо захопивши камінь у петлю, що дозволяє уникнути міграції каменю вище за місце знаходження і дає можливість точніше сфокусувати лазерний промінь [28].

Інші автори вказують на дуже малу рухливість каменю під час літотрипсії та не бачать необхідності у фіксації конкременту [27]. Webb DR і співавтори на підставі власного досвіду дійшли висновку, що велике каменів сечоводів краще спробувати роздробити іншими контактними літотрипторами, оскільки для дроблення Ho:YAG-лазером потрібно тривалий час [29].

Bagley D. H. і Erhard M. J. вважають, що удосконалюючи техніку виконання літотрипсії і поєднуючи контактний вид лазерного впливу з безконтактним, можна досягти успішного результату за більш короткий час [30].

Також немає єдиної думки щодо вибору оптимальних параметрів енергії та частоти, необхідних для успішного дроблення, що забезпечують мінімальний ризик пошкодження навколишніх тканин. Параметри енергії, необхідні отримання ефекту дроблення, за даними різних авторів, варіюються від 0,5 до 1,2 Дж, частоти – від 5 до 20 Гц [31].

Незважаючи на те, що всі автори відзначають високий відсоток успішних уретеролітотрипсій Ho:YAG-лазером, багато дослідників приділяють велику увагу можливим ускладненням, як інтраопераційним, так і післяопераційним [32]. Вочевидь, поява у літературі описів ускладнень цього припадає на більш пізній час, що пояснюється необхідністю накопичення певного досвіду.

Ускладнення у вигляді пошкодження стінки сечоводу, аж до її перфорації безпосередньо пов'язані з вибором параметрів енергії і частоти лазерного випромінювання.



На думку Schuster TG при грубому та небережному виконанні ендоскопічних операцій на верхніх сечовивідних шляхах виникають різні інтраопераційні або віддалені ускладнення, які можна розділити на дві основні групи [33]. Першу групу складають ускладнення, пов'язані з травмуючою дією на стінку сечоводу: перфорація сечоводу, пошкодження слизової оболонки сечоводу або його відрив при зведенні конкременту петлею, пошкодження сечоводу зондом або енергією літотриптора та стриктура сечоводу.

Друга група ускладнень пов'язані з інфекційним чинником. Серед них гострий пієлонефрит або загострення хронічного пієлонефриту.

Найбільш небезпечними ускладненнями ендouroлогічних операцій є бактеріотоксичний шок та уросепсис [34].

Перфорації у хворих з ускладненим перебігом СКХ: уретерит, знаходження конкрементів у сечоводі протягом 9–10 діб, великі розміри каменю (понад 8 мм) та висока міцність, що потребувало тривалого дроблення та маніпулювання ригідним уретероскопом у зоні набряку. У хворих із розривом сечоводу ендоскопічна операція припиняється та виконується уретеролітомія.

Міграція конкременту більш характерна для хворих із високим розташуванням конкременту (у верхній третині сечоводу). Хворим із каменем, що мігрував, і його фрагментами проводили ДЛТ або ендоскопічні операції [35].

Тактика ліквідації інтраопераційних ускладнень, викликаних використанням лазера, на наш погляд, не має принципових відмінностей від тієї, яка застосовується при ускладненнях, що виникли під час використання інших видів контактних літотрипторів. У той самий час одні автори вказують, що у виникненні перфорацій сечоводу необхідне відкрите оперативне втручання [31–34], інші вважають, що таке ускладнення можна ліквідувати встановленням сечоводового стенту чи пункційної нефростомією [36].

Поряд зі шкідливою дією контактних літотрипторів велике значення у виникненні стриктур має травматизація сечоводу уретероскопом і різними петлями [37].

У той же час [38] вважають, що причиною виникнення стриктур сечоводу є не введення інструменту в сечовід, а уретерит і періуретерит, що виникають у місці тривалого перебування каменю.

Проведення уродинамічних досліджень у до- та післяопераційному періоді (електроміографія, профілактометрія сечоводу і т. д.), порівняння результатів залежно від тривалості знаходження каменю в сечоводі та від технічних аспектів виконання операції дозволили б відповісти на багато питань, що стосуються причин виникнення стриктур і порушень уродинаміки верхніх сечових шляхів.

У даний час накопичено великий досвід трансуретральної контактної уретеролітотрипсії, який дозволив визначити показання та протипоказання до проведення таких операцій.

До абсолютних протипоказань деякі автори відносять гострі запальні захворювання верхніх і нижніх сечових шляхів, органічні перешкоди в сечоводі, розташовані нижче каменю (облітерація, стриктура, фіксований вигин сечоводу), до відносних – захворювання нижніх сечових шляхів, що викликають інстракцію, а також деякі аномалії розвитку верхніх сечових шляхів [27–30, 35].

Після КЛТ у зв'язку з можливим виникненням набряку в зоні розташування каменю, а також при запальних змінах стінки сечоводу, великому розмірі каміння, тривалому операційному часу, необхідно проводити дренажування верхніх сечових шляхів стентом [39].

Перкутанна ендоскопічна техніка в лікуванні СКХ почала застосовуватися завдяки впровадженню в 1953 р. Y. Yoodwin черезшкірної пункційної нефростомії (ЧПНС), яка по суті є першим етапом черезшкірної пункційної нефролітомії.

На сьогодні ЧПНС як мінімально інвазивний метод дуже широко застосовується в урологічній практиці, особливо у важких хворих, у яких відкрита операція нездійсненна. Детально вивчені та неодноразово описані анатомія пункційного каналу, методи пункції та їх модифікації, різні нефростомічні набори [40].

Накопичення достатнього досвіду антеградної нефроуретеро-літоекстракції поряд із розвитком методів контактної дезінтеграції каменів (ультразвукової, електрогідравлічної, лазерної) дозволило перейти від черезшкірної екстракції дрібних конкрементів гідронефротично зміненої нирки до видалення двосторонніх, множинних інших змін сечових шляхів, що стали причиною камнеутворення [41]. Описано успішні результати поєданого застосування перкутанної нефроліто-



лапаксії (ПНЛЛ) і ДЛТ та видалення каменів міні-перкутанним методом [42].

З'явилися повідомлення про видалення каміння без дренування нирок після операції. Накопичений досвід дозволяє урологам видаляти каміння одномоментно, що скорочує терміни госпіталізації хворих, одужання та повернення до звичайного життя.

Mareshwari P.N. і співавт. під місцевою анестезією виконали ПНЛЛ у 25 хворих із двостороннім камінням. Середня тривалість операції становила 122 хв [43]. Тільки 3 хворим у зв'язку з резидуальним камінням вироблено ДУХЛ. Автори відзначили високу ефективність і безпеку методу; вони рекомендують застосовувати його за сприятливого перебігу операції на протилежному боці.

Ahlawat R. та співавт. видаляли двосторонні камені у 14 хворих за 29 тракцій та 18 сеансів. Лише 3 хворих із резидуальним камінням, що залишилися, були піддані ДУХЛ [44].

Дренування нирки після перкутанного втручання є важливим етапом операції. Як правило, урологи встановлюють нефростому.

Порівняння результатів нефростомії дренажем 28F і стентом 7F у сечоводі показало, що пігтейль-катетер після перкутанної нефролітолапаксії (ПНЛЛ) скорочує кількість ліжок-днів і знижує частоту сечових набряків через свищевий хід. Післяопераційний період протікає гладко, хворі відзначають значне зменшення болю і потребують менших доз анальгетиків [45].

Антеградна ендопієлотомія є оптимальним малоінвазивним ендоскопічним методом при лікуванні стриктур та одночасному видаленні каменів нирок через нефростомічний перебіг [46].

Аналіз причин рецидивного каменеутворення (хімічний склад каменів, анатомічні аномалії, функціональний стан нирок, інфекції) у хворих із коралоподібним камінням підтвердив вирішальне значення пору-

шення уродінаміки внаслідок анатомічних аномалій [47].

Як показав порівняльний аналіз результатів лікування хворих на нефролітіаз перкутанним методом і ДЛТ, звільнення хворих від каменів склало 90 і 59% відповідно. При камені нижньої чашки більше 1 см автори рекомендують перкутанну нефролітоекстракцію (ПНЛЕ). У той же час у хворих із камінням діаметром менше 2 см кращі результати відзначені після ДЛТ [48].

Особливий інтерес становлять резидуальні камені та методи їх визначення після перкутанного видалення. Порівняльний аналіз чутливості різних методів показав, що резидуальні камені при звичайному рентгєнівському дослідженні виявлялися у 60% хворих, при томографії – у 58%, при КТ – у 95% та при УЗД – у 20% пацієнтів [46].

За даними порівняльного аналізу вартості та ефективності ДУХЛ та ПНЛЛ у 1000 та 133 хворих відповідно, відсоток звільнення від каменів при ПНЛЛ вище, ніж при ДЛТ (96% проти 70%). ПНЛЛ супроводжується найменшою кількістю додаткових втручань [49].

Останнім часом, крім електрогідролітичної та ультразвукової літотрипсії, застосовуються лазерні методи руйнування каменів, які, на думку авторів, виявилися більш ефективними [50].

Висновки

Таким чином, на основі аналізу літератури, присвяченої апробованим у даний час методам контактної літотрипсії, можна стверджувати, що, незважаючи на постійне вдосконалення приладів, руйнуюча енергія електрогідролітичних і ультразвукових літотрипторів продовжує використовуватися в лікуванні пацієнтів із нефроуролітіазом, попри наявності надзвичайно ефективною лазерної літотрипсії.

ЛІТЕРАТУРА

1. LeRoy AJ. Diagnosis and treatment of nephrolithiasis: current perspectives. *AJR. American journal of roentgenology*. 1994 Dec;163(6):1309-13.
2. Graham SD, Keane TE, Glenn JF, editors. *Glenn's urologic surgery*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 209p
3. Hochreiter WW, Danuser H, Perrig M, Studer UE. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve. *The Journal of urology*. 2003 Mar;169(3):878-80.
4. Mogensen P, Andersen JT. Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculi. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*. 1994 Jan 1;157:159-63.



5. Sheir KZ, Madbouly K, Elsobky E, Abdelkhalek M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in anomalous kidneys: 11-year experience with two second-generation lithotripters. *Urology*. 2003 Jul 1;62(1):10-5.
6. Cui HW, Silva MD, Mills AW, North BV, Turney BW. Predicting shockwave lithotripsy outcome for urolithiasis using clinical and stone computed tomography texture analysis variables. *Scientific Reports*. 2019 Oct 11;9(1):1-0.
7. Reesink DJ, Scheltema JM, Barendrecht MM, Boeken Kruger AE, Jansonius A, Wiltink J, van der Windt F. Extracorporeal shock wave lithotripsy under intravenous sedation for treatment of urolithiasis. *Scandinavian journal of urology*. 2018 Nov 2;52(5-6):453-8.
8. Guler Y, Erbin A, Kafkasli A, Ozmerdiven G. Factors affecting success in the treatment of proximal ureteral stones larger than 1 cm with extracorporeal shockwave lithotripsy in adult patients. *Urolithiasis*. 2021 Feb;49(1):51-6.
9. Carr LK, John RA, Jewett MA, Ibanez D, Ryan M, Bombardier C. New stone formation: a comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *The Journal of urology*. 1996 May 1;155(5):1565-7.
10. MERHEJ S, JABBOUR M, SAMAHA E, CHALOUHI E, MOUKARZEL M, K HOUR R, CHAIBAN R. Treatment of staghorn calculi by percutaneous nephrolithotomy and SWL: the Hotel Dieu de France experience. *Journal of endourology*. 1998 Feb;12(1):5-8.
11. Segura JW, Patterson DE, Leroy AJ, Williams Jr HJ, Barrett DM, Benson Jr RC, May GR, Bender CE. Percutaneous removal of kidney stones: review of 1,000 cases. *The Journal of urology*. 1985 Dec 1;134(6):1077-81.
12. Stackl W, Marberger M. Late sequelae of the management of ureteral calculi with the ureterorenoscope. *The Journal of urology*. 1986 Aug 1;136(2):386-9.;
13. Miller RA, Ramsay JW, Crocker PR, Carter S, Eardley I, Whitfield HN, Wickham JE. Ureterorenal endoscopy: which instrument, what cost?. *British journal of urology*. 1986 Dec;58(6):610-6.;
14. MOKULIS JA, PERETSMAN SJ. Retrograde percutaneous nephrolithotomy using the Lawson technique for management of complex nephrolithiasis. *Journal of endourology*. 1997 Apr;11(2):125-30.
15. Politis G, Griffith DP. Ureteroscopy in management of ureteral calculi. *Urology*. 1987 Jul 1;30(1):39-42.;
16. Akkaş F, Culha MG, Ayten A, Danacıoğlu YO, Yildiz Ö, İnci E, Guner E, Şahin S. A novel model using computed tomography parameters to predict shock wave lithotripsy success in ureteral stones at different locations. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2022 Mar 1;46(2):114-21.
17. Hirsch B, Abt D, Güsewell S, Langenauer J, Betschart P, Pratsinis M, Vetterlein MW, Schmid HP, Wildermuth S, Zumstein V. Outcome groups and a practical tool to predict success of shock wave lithotripsy in daily clinical routine. *World journal of urology*. 2021 Mar;39:943-51.
18. Itami Y, Miyake M, Owari T, Iwamoto T, Gotoh D, Momose H, Fujimoto K, Hirao S. Optimal timing of ureteroscopic lithotripsy after the initial drainage treatment and risk factors for postoperative febrile urinary tract infection in patients with obstructive pyelonephritis: a retrospective study. *BMC urology*. 2021 Dec;21(1):1-1.
19. Morita J, Naoe M, Fuji K, Hiramatsu A, Unoki T, Matsui Y, Shimoyama H, Nakasato T, Oshinomi K, Saito K, Maeda Y. Indications for ureteropyeloscopy in the detection of upper urinary tract tumors. *Urological Science*. 2018 Jul 1;29(4):186.
20. Davis NF, Quinlan MR, Browne C, Bhatt NR, Manecksha RP, D'Arcy FT, Lawrentschuk N, Bolton DM. Single-use flexible ureteropyeloscopy: a systematic review. *World Journal of Urology*. 2018 Apr;36:529-36.
21. Zolhavarieh SM, Mousavi-Bahar SH, Mohseni M, Emam AH, Poorolajal J, Majzoubi F. Effect of intravenous acetaminophen versus fentanyl on postoperative pain after transurethral lithotripsy. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2019 Apr 25;69:131-6.
22. Detsyk O, Solomchak D, Bugro V. Patient pathways as a tool of improvement in management of urgent and scheduled health care for kidney stone disease. *Wiad Lek*. 2019 Jan 1;72:2128-34.
23. Chen YC, Chen HW, Juan YS, Lo S, Shih MC, Wu WJ, Jhan JH, Huang TY. Management of large proximal ureteral calculi: a three-year multicenter experience of simultaneous supine percutaneous nephrolithotomy and retrograde ureterolithotripsy. *Urology Journal*. 2019 Oct 21;16(5):433-8.;
24. Taguchi K, Hamamoto S, Osaga S, Sugino T, Unno R, Ando R, Okada A, Yasui T. Comparison of antegrade and retrograde ureterolithotripsy for proximal ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. *Translational Andrology and Urology*. 2021 Mar;10(3):1179.



25. Kostakopoulos A, Makrychoritis K, Deliveliotis C, Nazlidou I, Picramenos D. Contribution of transcutaneous ultrasonography to the evaluation of urethral strictures. *International urology and nephrology*. 1998 Jan;30:85-9.
26. Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, Sarica K, Somani BK. Predictors of urinary infections and urosepsis after ureteroscopy for stone disease: a systematic review from EAU section of urolithiasis (EULIS). *Current urology reports*. 2020 Apr;21:1-8.
27. Ventimiglia E, Pauchard F, Gorgen AR, Panthier F, Doizi S, Traxer O. How do we assess the efficacy of Ho: YAG low-power laser lithotripsy for the treatment of upper tract urinary stones? Introducing the Joules/mm³ and laser activity concepts. *World journal of urology*. 2021 Mar;39:891-6.
28. Adkins WC, Dulabon DA, Chorazy ZJ, Lund PS, Johnson LM, Jones WV. Consider Ho: YAG for low-cost, effective laser lithotripsy. *Clinical Laser Monthly*. 1994 Sep 1;12(9):139-41.
29. Harewood LM, Webb DR, Pope AJ. Laparoscopic ureterolithotomy: the results of an initial series, and an evaluation of its role in the management of ureteric calculi. *British journal of urology*. 1994 Aug;74(2):170-6.
30. ERHARD MJ, BAGLEY DH. Urologic applications of the holmium laser: preliminary experience. *Journal of endourology*. 1995 Oct;9(5):383-6.
31. Becker B, Gross AJ, Netsch C. Ho: YaG laser lithotripsy: recent innovations. *Current opinion in urology*. 2019 Mar 1;29(2):103-7.
32. Lee SH, Jeon SH. Lasers for the treatment of urinary stone disease. *Investigative and Clinical Urology*. 2021 May;62(3):241.; Becker B, Gross AJ, Netsch C. Ho: YaG laser lithotripsy: recent innovations. *Current opinion in urology*. 2019 Mar 1;29(2):103-7.
33. Schuster TG, Hollenbeck BK, FAERBER GJ, WOLF JS. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. *The Journal of urology*. 2001 Aug;166(2):538-40.
34. Zisman A, Assadi A, Goldin O, Malshy K, Nativ O, Meretyk S, Amiel GE, Mullerad M, Livne PM. Shock Wave Lithotripsy in Pediatric Stone Disease: A 15-Year Single-Center Experience with 2 Types of Lithotripters. *Urologia Internationalis*. 2022;106(12):1260-4.
35. Yang SW, Hyon YK, Na HS, Jin L, Lee JG, Park JM, Lee JY, Shin JH, Lim JS, Na YG, Jeon K. Machine learning prediction of stone-free success in patients with urinary stone after treatment of shock wave lithotripsy. *BMC urology*. 2020 Dec;20(1):1-8.
36. Ivashchenko DM, Dudchenko MO, Kravtsiv MI. Evaluation of the role of application of contact lithotripsy in large occluding ureteral stones. *World of Medicine and Biology*. 2020 Sep 16;16(74):59-63.; Kamila S, Dilafruz Q. KIDNEY STONES (UROLITHIASIS). *Conferencea*. 2023 Mar 1:77-9.
37. Martov AG, Ergakov DV, Guseinov MA, Andronov AS, Dutov SV, Vinnichenko VA, Kovalenko AA. Initial experience in clinical application of thulium laser contact lithotripsy for transurethral treatment of urolithiasis. *Urologiia*. 2018 Feb 15(1):112-20.
38. Liu Y, Chen Y, Liao B et al: Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol* 2018; 5:205
39. Breda A, Territo A and Lopez-Martinez JM: Benefits and risks of ureteral access sheaths for retrograde renal access. *Curr Opin Urol* 2016; 26:70.
40. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG et al: Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014; 192: 316
41. Assimos D, Krambeck A, Miller NL et al: Surgical management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol* 2016;196:1153
42. NICE Guideline - Renal and Ureteric Stones: Assessment and Management: NICE (2019) Renal and ureteric stones: assessment and management. *BJU Int* 2019;123:220.
43. MAHESHWARI PN, ANDANKAR MG, BANSAL M. Nephrostomy tube after percutaneous nephrolithotomy: large-bore or pigtail catheter?. *Journal of endourology*. 2000 Nov;14(9):735-8.
44. Ahlawat R, Kumar Banerjee G, Dalela D. Bilateral simultaneous percutaneous nephrolithotomy. *European urology*. 1995 Feb 1;28(2):116-8.; Jiang P, Xie L, Arada R, Patel RM, Landman J, Clayman RV. Qualitative review of clinical guidelines for medical and surgical management of urolithiasis: consensus and controversy 2020. *The Journal of urology*. 2021 Apr;205(4):999-1008.
45. Turk C, Petrik A, Sarica K et al: EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69:475.; Ordon M, Andonian S, Blew B et al: CUAGuideline: management of ureteral calculi. *Can Urol Assoc J* 2015;9:E837.



46. Taguchi K, Cho SY, Ng AC et al: The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. *Int J Urol* 2019;26:688.
47. Jiang P, Xie L, Arada R, Patel RM, Landman J, Clayman RV. Qualitative review of clinical guidelines for medical and surgical management of urolithiasis: consensus and controversy 2020. *The Journal of urology*. 2021 Apr;205(4):999-1008.
48. Pradère B, Doizi S, Proietti S, Brachlow J, Traxer O. Evaluation of guidelines for surgical management of urolithiasis. *The Journal of urology*. 2018 May 1;199(5):1267-71.
49. Tekgül S, Stein R, Bogaert G, Nijman RJ, Quaedackers J, Silay MS, Radmayr C, Doğan HS. European association of urology and European society for paediatric urology guidelines on paediatric urinary stone disease. *European Urology Focus*. 2022 May 1;8(3):833-9.
50. Ludwig WW, Matlaga BR. Urinary stone disease: diagnosis, medical therapy, and surgical management. *Medical Clinics*. 2018 Mar 1;102(2):265-77.

Отримано 31.05.2023 р.



УДК 616.379-008.64:616.366-089.87:616.329-002008.17-008.8"34"]-036
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.22-28

ЗМІНИ КИСЛОУТВОРЮЮЧОЇ ФУНКЦІЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Сірчак Є. С., Кидибиц С. С., Петричко О. І., Палапа В. Й., Лазур Я. В.

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

Резюме. *Вступ.* Через втрату скорочувальної функції жовчного міхура порушується гастродуоденальна моторика у хворих після холецистектомії (ХЕ), розвивається дуоденостаз і дискоординація гастродуоденального моторного комплексу із формуванням гастроєзофагеального (ГЕР), дуоденогастрального (ДГР) і навіть дуоденогастроєзофагеального рефлюксу.

Мета дослідження – вивчити особливості добового рН-моніторингу стравоходу залежно від клінічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих після ХЕ.

Матеріали та методи. Обстежено 88 хворих після ХЕ та ГЕРХ, яких розподілено на дві групи: в I групу увійшло 54 хворих зі стравохідними проявами ГЕРХ, а II групу склали 34 пацієнти з атиповими клінічними проявами ГЕРХ. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, визначення гелікобактерної (НР) інфекція, фіброєзофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) та добовий рН-моніторинг стравоходу.

Результати досліджень. У хворих після ХЕ ГЕРХ часто проявляється позастравохідною симптоматикою (у 38,6 % обстежених). Також діагностовано високу частоту НР-інфекцію, особливо серед хворих після ХЕ з стравохідними ознаками ГЕРХ. ФЕГДС дало змогу встановити, що у хворих після ХЕ ГЕРХ частіше проявляється ступенем ураження слизової оболонки стравоходу, що відповідає LA-B LA-C. При цьому, ДГР, що визначається у переважній більшості хворих, залежить від положення тіла пацієнтів та вплива на показники добового рН-моніторингу стравоходу.

Висновки. У хворих після ХЕ ГЕРХ часто проявляється атиповою позастравохідною симптоматикою (у 38,6 % обстежених). У хворих після ХЕ встановлено високу частоту інфікування *H.pylori*, особливо серед пацієнтів із типовою клінічною симптоматикою ГЕРХ (81,5 %). При ФЕГДС у хворих I групи ГЕРХ частіше проявляється рефлюкс-езофагітом (РЕ), що відповідає ступеню важності LA-B (40,8% обстежених хворих), тоді як у обстежених II групи достовірно частіше діагностовано важкість РЕ LA-C (у 47,1 % хворих – $p < 0,05$). У хворих після ХЕ зі стравохідною формою ГЕРХ при добовому рН-моніторингу час з $pH < 4$ у стравоході частіше визначається у пацієнтів стоячи, тоді як у хворих з позастравохідною формою ГЕРХ – в лежачому положенні. При цьому, у хворих II групи показник $pH < 4$ у стравоході при горизонтальному положенні тіла корелює із вираженістю ДГР ($r = 0,92$; $p < 0,01$).

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; холецистектомія; кислотоутворююча функція гастроєзофагеальної зони; *Helicobacter pylori*.

Changes in the acid-forming function of the gastroesophageal zone in patients with Gastroesophageal Reflux disease after Cholecystectomy

Sirchak Ye.S., Kydybyts S.S., Petrychko O.I., Palapa V.Yo., Lazur Ya.V.

Abstract. *Introduction.* Due to the loss of the gallbladder contractile function, gastroduodenal motility is impaired in patients after cholecystectomy (CE), duodenostasis and discoordination of the gastroduodenal motor complex develop with the formation of gastroesophageal (GE), duodenogastral (DG) and even duodenogastroesophageal reflux.

The aim is to investigate the features of daily esophageal pH monitoring depending on the clinical course of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients after CE.



Materials and Methods. We examined 88 patients after CE and GERD, who were divided into two groups: group I included 54 patients with esophageal manifestations of GERD, and group II included 34 patients with atypical clinical manifestations of GERD. All the examined patients underwent general clinical examinations, helicobacter pylori (HP) infection, fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS) and daily esophageal pH monitoring.

Results. In patients after CE, GERD often manifests itself with extra-esophageal symptoms (in 38.6% of the subjects). A high frequency of HP infection was also diagnosed, especially among patients after CE with esophageal signs of GERD. FEGDS made it possible to establish that in patients after CE, GERD is more often manifested by the degree of damage to the esophageal mucosa, corresponding to LA-B LA-C. At the same time, GERD, which is determined in the vast majority of patients, depends on the position of the patient's body and affects the indicators of daily pH monitoring of the esophagus.

Conclusions. In patients after CE, GERD often manifests itself with atypical extra-esophageal symptoms (in 38.6 % of the subjects). In patients after CE, a high frequency of H.pylori infection was found, especially among patients with tic clinical symptoms of GERD (81.5 %). In FEGDS, patients in group I of GERD more often manifest reflux esophagitis (RE), which corresponds to the severity of LA-B (40.8 % of the examined patients), while in group II patients, the severity of RE LA-C was significantly more often diagnosed (in 47.1 % of patients - $p < 0.05$). In patients after CE with esophageal GERD during daily pH monitoring, the time with $pH < 4$ in the esophagus is more often determined in patients standing, while in patients with extra-esophageal GERD - in a supine position. At the same time, in patients of group II, the $pH < 4$ in the esophagus in a horizontal body position correlates with the severity of GERD ($r=0.92$; $p < 0.01$).

Key words: gastroesophageal reflux disease; cholecystectomy; acid-forming function of the gastroesophageal zone; Helicobacter pylori.

Вступ

Найпоширенішими симптомами в клінічній практиці гастроентеролога і лікаря загальної практики, з якими звертаються пацієнти, є печія та регургітація. Серед дорослого населення Європи і США печія як основний клінічний симптом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) спостерігається у 20–40%. Характерним є те, що це захворювання виникає в осіб молодого працездатного віку (середній вік чоловіків становить від 35 до 44 років, жінок – від 25 до 34 років) та значно погіршує якість життя таких пацієнтів [1].

Ускладнюють діагностику ГЕРХ наявністю як типових, так і атипових (бронхолегеневих, кардіологічних, стоматологічних, отоларингологічних) клінічних проявів захворювання. Різноманіття симптомів і синдромів призводить у практиці до багаточисельних діагностичних помилок, коли ГЕРХ приймають за стенокардію, пневмонію, анемію тощо. Клінічна картина цього хронічного захворювання поліморфна, з безліччю «масок» інших захворювань [2].

Патогенез розвитку ГЕРХ на сьогодні пов'язують із функціональною недостатністю нижнього стравохідного сфінктера, причиною якої є низка факторів. Але на сьогодні є важливим розглядати проблему розвитку ГЕРХ у комплексному розумінні проблем клапанного апарату верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [3].

Дуоденогастральний рефлюкс (ДГР), гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) у ряді випадків можна вважати фізіологічними, але дуоденогастроєзофагеальний рефлюкс завжди є патологічним станом. При патологічному ДГР розвивається жовчний рефлюкс-гастрит (гастрит типу С), а при дуоденогастроєзофагеальному рефлюксі – ще і жовчний рефлюкс-езофагіт. Факторами ризику розвитку ДГР є дуоденальна дисмоторика. Частою причиною ДГР стає дуоденостаз і пов'язана з ним дуоденальна гіпертензія. Це пояснює високу частоту розвитку ДГР і дуоденогастроєзофагеального рефлюксу після холецистектомії (ХЕ). Через втрату скорочувальної функції жовчного міхура порушується гастродуоденальна моторика. Справа в тому, що ЖМ виконує роль своєрідного «насоса», при скороченні якого відбувається не лише викид жовчі, але й підтримка нормального інтрадуоденального тиску. За відсутності цього «насоса» розвивається дуоденостаз і дискоординація гастродуоденального моторного комплексу, тому для постхолецистектомічного синдрому характерні ГЕР, ДГР і навіть дуоденогастроєзофагеальний рефлюкс [4].

Отже, дослідження особливостей клінічного перебігу ГЕРХ у хворих після ХЕ вимагає подальших досліджень для розуміння процесів, що лежать в основі поєданого перебігу даних захворювань органів травлення для розробки ефективних методів лікування та профілактики.



Мета дослідження

Вивчити особливості добового рН-моніторингу стравоходу залежно від клінічного перебігу ГЕРХ у хворих після ХЕ.

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

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне, хірургічне відділення № 1 КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР) за 2019 – 2023 рр. обстежено 88 хворих після ХЕ. У всіх обстежених хворих діагностовано ГЕРХ (після проведення ендоскопічного дослідження). Серед обстежених хворих після ХЕ чоловіків було 31 (35,2 %), жінок – 57 (64,8 %). Середній вік становив 44,8±6,4 року. Холецистектомія в середньому проводилась 7,9±2,6 року тому. У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (36,7 %), жінок – 19 (63,3 %). Середній вік складав 43,2±5,8 року.

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

Усі обстежені пацієнти підлягали антропометричним, загальноклінічним, лабораторно-інструментальним методам дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання.

Діагноз ГЕРХ установлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943) із урахуванням скарг, даних ендоскопічного дослідження. Всіх хворим після ХЕ для підтвердження діагнозу ГЕРХ виконано фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором «Pentax» ЕРМ-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми «Pentax» Е-2430, GIF-K20,

а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою проф. В.Н. Чернобрового).

Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998 р.): ступінь А – поодинокі ерозії ≤5 мм; ступінь В – ≥1 ерозія довжиною >5 мм, не займають цілої відстані між 2 сусідніми складками стравоходу; ступінь С – ≥1 ерозія, що займає цілий простір між ≥2 складками стравоходу, займає ≤75 % периметру стравоходу; ступінь D – ерозії або виразки, що займають ≥75 % периметру стравоходу [5].

При аналізі рН-грам у стравоході враховували наступні показники (T.R. DeMeester et al, 1980): 1) відсоток часу, протягом якого рН<4; 2) відсоток часу, протягом якого рН<4 при вертикальному положенні тіла пацієнта; 3) відсоток часу, протягом якого рН<4 при горизонтальному положенні тіла пацієнта; 4) загальна кількість рефлюксів з рН<4 за добу; 5) кількість рефлюксів з рН<4 тривалістю більше 5 хвилин за добу; 6) час найбільш тривалого рефлюксу з рН<4 [6].

Helicobacter pylori (Hр) інфекцію діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test) з отриманого біопсійного матеріалу під час ФЕГДС, а також C¹³ – уреазного дихального тесту (IZINTA, Угорщина).

Хворих розділено на дві групи залежно від клінічної форми ГЕРХ: в I групу ввійшло 54 хворих з типовими стравохідними ознаками ГЕРХ; II групу склали 34 хворих після ХЕ з атипovими позастрavохідними клінічними проявами ГЕРХ.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: проведення ХЕ (в анамнезі), наявність клінічних та ендоскопічних ознак ГЕРХ.

Критерії виключення з дослідження: неерозивна форма ГЕРХ, функціональні захворювання стравоходу, стравохід Баррета, хворі з психіатричними та онкологічними захворюваннями.

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

Результати досліджень

Скарги, характерні для ГЕРХ, встановлено у 54 (61,4 %) обстежених нами пацієнтів

після ХЕ – вони склали I групу обстежуваних пацієнтів. Основними клінічним проявом ураження верхніх відділів травного тракту у обстежених хворих I групи була відрижка кислим, печія, та дисфагія. Після детального аналізу скарг виявлено, що у 15,9 % хворих, які проконсультовані кардіологом, нами виявлено скарги на за грудинний біль (по ходу стравоходу), перебої в роботі серця, що час-

тіше виникає після вживання жирної, смаженої їжі, газованих напоїв, кави, алкоголю. У 11,4 % хворих встановлено першіння у горлі, осиплість голосу, а також скаржаться на сухий кашель (табл.1). Відповідно до мети дослідження, вони були віднесені до II групи обстежених, а саме – хворі з позастравохідною симптоматикою ГЕРХ (n=34).

Таблиця 1

Клінічні прояви ГЕРХ в обстежених хворих після ХЕ

Симптоми ГЕРХ	Хворі на ЦД II типу n=88, (%)
Стравохідні прояви	54 (61,4 %)
Позастравохідні прояви:	34 (38,6 %)
- кардіологічні	14 (41,2 %)
- отоларингологічні	10 (29,4)
- стоматологічні	6 (17,6 %)
- бронхо-легеневі	4 (11,8)

Отже, ГЕРХ у хворих після ХЕ часто проявляється атиповою клінічною симптоматикою, переважно під маскою кардіологічної симптоматики, а також ураження ЛОР-органів, сто-

матологічними проявами (стоматит, пародонтоз, карієс зубів).

Виявлено високу частоту інфікування *H.pylori* у хворих після ХЕ та ГЕРХ – рис. 1.

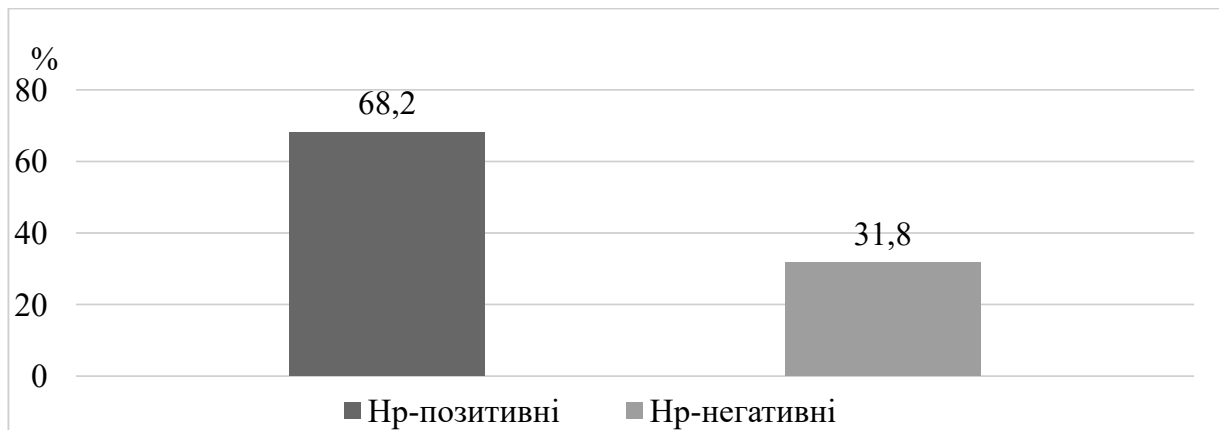


Рис. 1. Частота інфікування *H.pylori* у обстежених хворих після ХЕ та ГЕРХ.

Як вказують результати отриманих даних – у 68,2 % обстежених пацієнтів на ГЕРХ, після ХЕ діагностовано НР-інфекція.

Проведений аналіз вказує на переважне інфікування *H.pylori* хворих після ХЕ, у

яких ГЕРХ проявляється типовою клінічною симптоматикою, а саме – у 81,5 % обстежених I групи – рис. 2.

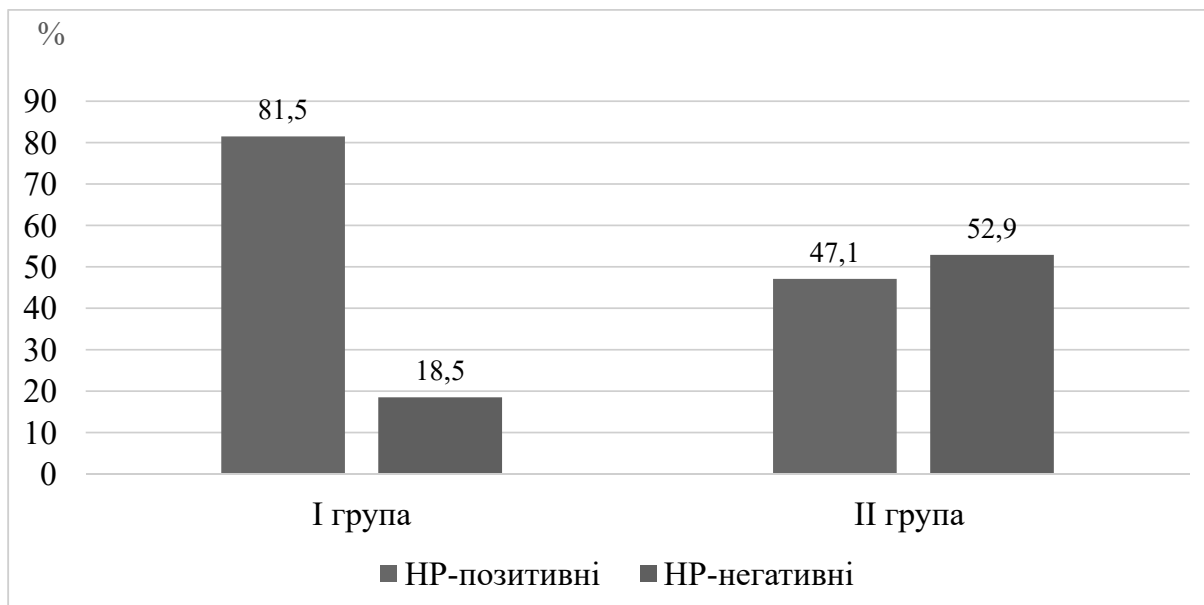


Рис. 2. Частота інфікування *H. pylori* у обстежених хворих після ХЕ.

У хворих з атиповою клінічною симптоматикою (II група обстежених пацієнтів) у 1,7 рази рідше діагностовано гелікобактерна інфекція – $p < 0,01$. При цьому, *H. pylori*-позитивними виявилися всі пацієнти з бронхо-легеневою та стоматологічною формами ГЕРХ, а також 5 пацієнтів з маскою ураження ЛОР-органів та один пацієнт із кардіологічними атиповими проявами рефлюксної хвороби.

Проведення ендоскопічного дослідження у всіх обстежених хворих після ХЕ підтвердив діагноз ГЕРХ. У всіх хворих як I групи (пацієнти після ХЕ з стравохідними проявами ГЕРХ), так і II групи (хворі з позастравохідними проявами ГЕРХ) спостерігали GER та рефлюкс-езофагіт (PE) різного ступеня вираженості (табл. 2).

Таблиця 2

Характер ендоскопічних змін в обстежених хворих після ХЕ та ГЕРХ

Ендоскопічні прояви ГЕРХ	Хворі після ХЕ	
	Стравохідні прояви ГЕРХ I група, (n=54)	Позастравохідні прояви ГЕРХ I група, (n=34)
Рефлюкс-езофагіт (ступінь важкості відповідно до LA класифікації):		
LA-A	7,4 %	11,8 %
LA-B	40,8 %	35,2 %
LA-C	37,0 %	47,1 % *
LA-D	14,8 % *	5,9 %
ДГР	77,8 %	85,3 %

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

У хворих після ХЕ з стравохідними проявами ГЕРХ частіше виявлено PE, що відповідає ступеню важкості LA-B, тоді як у обстежених II групи – з позастравохідною симптоматикою ГЕРХ – достовірно частіше діагностовано LA-C важкість PE ($p < 0,05$). Слід зауважити, що у пацієнтів I групи на 8,9 % частіше встановлено LA-D ($p < 0,05$), тоді як у хворих II гру-

пи – частіше виявлено на 4,4 % LA-A. Проведення ФЕГДС дало змогу виявити високу частоту ДГР в обох групах обстежуваних пацієнтів

У хворих після ХЕ з ГЕРХ діагностовано достовірно підвищення всіх показників доброго рН-моніторингу стравоходу у порівнянні із такими показниками контрольної групи.

Таблиця 3

Показники добового рН-моніторингу стравоходу у хворих після ХЕ та ГЕРХ

Показник	Контрольна група	Хворі після ХЕ	
		I група (n=54)	I група (n=34)
Час з рН<4, загальний, %	4,48±0,21	30,61±0,56*	31,44±0,85*
Час з рН<4, стоячи, %	8,54±0,26	38,60±1,85*,+	25,16±1,77*
Час з рН<4, лежачи, %	4,71±0,34	25,33±1,06*	38,93±1,42*,+
Кількість ГЕР з рН<4	48,2±1,71	127,05±2,65*	122,34±1,89*
Кількість ГЕР більше 5 хв.	3,77±0,18	12,44±0,51*	11,34±0,45*
Найбільш тривалий ГЕР, хв.	22,34±0,67	81,76±2,15*	93,20±1,84*
Показник DeMeester	15,12±0,44	88,57±4,66*	87,62±3,86*

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

Загальний відсоток часу, протягом якого рН у стравоході становив < 4 майже в однаковій ступені перевищував такий показник у контрольної групи. Виявлена відмінність між хворими після ХЕ залежно від клінічної форми ГЕРХ, а саме – при вертикальному положенні тіла час з рН<4 частіше встановлено у пацієнтів з стравохідними проявами ГЕРХ (38,60±1,85 % – $p<0,05$), тоді як у хворих з позастравохідними ознаками ГЕРХ частіше діагностовано збільшення часу з рН<4 в лежачому положенні тіла (38,93±1,42 % – $p<0,05$).

Кореляційний аналіз встановив сильну залежність між часом з рН<4 лежачи та ДГР у хворих II групи ($r=0,92$; $p<0,01$) та зворотний зв'язок між зазначеними параметрами у хворих I групи ($r= -0,74$; $p<0,05$).

Таким чином, у хворих після ХЕ ГЕРХ часто проявляється позастравохідною симптоматикою (переважно під маскою ураження серцево-судинної системи, ЛОР органів). Також у даного контингенту пацієнтів встановлено висока частота інфікування *H.pylori*, переважно при стравохідних проявах ГЕРХ.

Результати добового рН-моніторингу стравоходу дали змогу виявити відмінність між рефлюксами залежно від положення тіла пацієнта, а також особливості клінічної форми ГЕРХ. Висока частота ДГР у хворих після ХЕ, що залежить також від положення тіла пацієнтів та клінічної форми ГЕРХ дає змогу припускати, що саме патологічне закидування жовчі у верхні відділи гастроєзофаге-

альної зони може бути причиною формування клінічних проявів рефлюксної хвороби у даних пацієнтів. Отже, визначення персистування гелікобактерної інфекції, проведення ФЕГДС та добового рН-моніторингу стравоходу у хворих після ХЕ є необхідним елементом алгоритму дослідження даних пацієнтів та вибору оптимальних методів їх профілактики та лікування.

Висновки

1. У хворих після ХЕ ГЕРХ часто проявляється атиповою позастравохідною симптоматикою (у 38,6 % обстежених).

2. У хворих після ХЕ встановлено висока частота інфікування *H.pylori*, особливо серед пацієнтів тиковою клінічною симптоматикою ГЕРХ (81,5 %).

3. При ФЕГДС у хворих I групи ГЕРХ частіше проявляється РЕ, що відповідає ступеню важності LA–B (40,8 % обстежених хворих), тоді як у обстежених II групи достовірно частіше діагностовано важкість РЕ LA–C (у 47,1 % хворих – $p<0,05$).

4. У хворих після ХЕ з стравохідною формою ГЕРХ при добовому рН-моніторингу час з рН<4 у стравоході частіше визначається у пацієнтів стоячи, тоді як у хворих з позастравохідною формою ГЕРХ – в лежачому положенні. При цьому, у хворих II групи показник рН < 4 у стравоході при горизонтальному положенні тіла корелює із вираженістю ДГР ($r=0,92$; $p<0,01$).



ЛІТЕРАТУРА

1. Свінцицький АС. Особливості психологічного статусу та якість життя пацієнтів із неерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Практикуючий лікар. 2016; 4 (5): 42-46.
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 308-328. doi: 10.1038/ajg.2012.444
3. Мосійчук ЛМ, Кушніренко ІВ, Демешкіна ЛВ та ін. Особливості клінічної симптоматики у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою при поєднанні з дисфункцією сфінктера Одді. Гастроентерологія. 2015; 3 (57): 34-39.
4. Губергірц НБ, Агібалов ОМ, Стешенко АО. Коморбідний пацієнт із хронічним панкреатитом. Здоров'я України. 2021; 3: 19-21.
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999; 45(2): 172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
6. Чернобровий ВМ, Мелашченко СГ, Ксенчин ОО. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії. Сучасна гастроентерологія. 2015; 3 (83): 50-58.

REFERENCES

1. Svintsitsky AS, Bondarenko NO, Korendovych IV. Peculiarities of psychological status and quality of life of patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease. Practitioner doctor. 2016; 4 (5): 42-46. (in Ukrainian)
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 308-328. doi: 10.1038/ajg.2012.444
3. Mosiychuk LM, Kushnirenko IV, Demeshkina LV et al. Features of clinical picture in patients with GERD combined with Oddi's sphincter dysfunction. Gastroenterology. – 2015; 3(57): 34-39. (in Ukrainian)
4. Gubergric NB, Agibalov OM, Steshenko AO. Comorbid patient with chronic pancreatitis. Health of Ukraine. 2021; 3: 19-21. (in Ukrainian)
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999; 45(2): 172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
6. Chernobrovy VM, Melashchenko SG, Ksenchyn OO. Gastroesophageal reflux disease: functional diagnostics, selection of proton pump inhibitors and evaluation of the effectiveness of their acid-suppressive action. Modern gastroenterology. 2015; 3 (83): 50-58. (in Ukrainian)

Отримано 01.07.2023 р.



УДК 616.679-008.64:614.212
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.29-35

PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS - BASED ON THE EXPERIENCES OF A REPRESENTATIVE SURVEY IN HUNGARY

Reho O. Yu.¹, Székely A. Jr.², Rohach I. M.¹, Székely A.³, Susánszky É.⁴, Purebl Gy.⁴

¹ *Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Social Medicine and Hygiene*

² *Végeken Egészségpszichológiai Alapítvány (Végeken Health Psychology Foundation)*

³ *Maria Kopp Institute for Demography and Families (KINCS)*

⁴ *Institute of Behavioral Sciences, Semmelweis University*

Abstract. *Introduction.* Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common chronic diseases in the world. Its metabolic etiology and the multicomponent nature of its manifestations provoke the emergence of various complications, one of which is the risk of psychoemotional and cognitive changes. By modern reforms and the expansion of primary care functions, family doctors should be primarily responsible for the prevention and early detection of both the disease and its complications. However, this raises a number of problems that need to be scientifically addressed: insufficient staffing of family doctors, unclear hierarchy and distribution of treatment and prevention functions between primary and secondary care, unclear distribution of financial and technical support, insufficient number of sensitive and specialized screening methods for early diagnosis and clear algorithms for further management and routing of patients with complicated type 2 diabetes. That is why we consider it expedient to constantly analyze the current state of the current problems and ways to overcome them on the example of different countries, namely, in this article on the example of Hungary.

Aim. To introduce the work of a primary care physician in the quality of medical care for patients with type 2 diabetes mellitus in Hungary. Furthermore to assess the relationship between type 2 diabetes and its psychoemotional aspects, factors that have a potential impact on the quality of life of patients by processing the results of the Hungarostudy-2021 national survey.

Materials and methods. We conducted a literature review and statistically processed the database of the Hungarostudy 2021 (HS2021), a study of the Hungarian adult population, which included a sample of 7000 respondents aged 18 to 97 years, including a subgroup of 333 patients with type 2 diabetes. We used IBM SPSS Statistics 26 statistical software to analyze the data.

Results. After analyzing the data from the HS2021, a national large-scale population survey of Hungary, we found the relationship between the influence of various medical and social factors and the manifestations of type 2 diabetes, namely that: patients diagnosed with type 2 diabetes had a significantly higher body mass index (BMI) and were less physically active compared to people without diabetes. They also had higher levels of depressive symptoms, lower levels of subjective well-being, and more somatic symptoms. They had lower coping skills, lower life satisfaction, however lower emotional eating. They also had lower levels of education and tended to be older.

Conclusions. The association of type 2 diabetes mellitus and psychoemotional complications, which reduce patient satisfaction and quality of life, complicating the entire treatment process, was found to be significant. According to the experience of European countries, the primary healthcare level is the first point of contact where it is possible to effectively influence this problem. And since the expansion of its functions, the family doctor has become a key person in improving the provision of medical care to patients with type 2 diabetes and its psycho-emotional complications in accordance with the priority areas of prevention and early diagnosis, integration of the latest technologies, individualized and patient-centered care and an integrated approach to solving medical and social issues, freeing up more opportunities for high-quality and innovative work of endocrinologists.

Key words: type 2 diabetes mellitus, Hungarostudy2021 survey, Hungarian health care system, psycho-emotional complications of diabetes, quality of life of diabetes patients, primary care, socio-medical impact of diabetes



Психо-емоційний стан хворих на цукровий діабет 2 типу – на основі досвіду репрезентативного опитування в Угорщині

Рего О.Ю., Сикель А. (молодший), Рогач І.М., Сикель А. (старший), Шушанські Є., Пуребл Д.

Резюме. *Вступ.* Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань в Світі. Його метаболічна етіологія та полікомпонентність його проявів, провокує появу різноманітних ускладнень, одними з яких є ризик прояву психоемоційних та когнітивних змін. Першочергово профілактикою та раннім виявленням як і самого захворювання так і його ускладнень, відповідно до сучасних реформ та розширення функцій первинної ланки, має займатись сімейний лікар. Однак це викликає ряд проблем, які потребують науково обґрунтованого вирішення: недостатність кадрового забезпечення сімейними лікарями, не зрозумілість ієрархії та розподілу лікувально-профілактичних функцій між первинною та вторинною ланкою, нечіткість розподілу фінансового та технічного забезпечення, не достатня кількість чутливих та спеціалізованих скринінгових методів ранньої діагностики та чітких алгоритмів подальшого менеджменту та маршрутизації пацієнтів з ускладненим цукровим діабетом 2 типу. Саме тому вважаємо доцільним постійно аналізувати сучасний стан актуальних проблем та шляхів їх подолання на прикладі різних країн, а саме в цій статті на прикладі Угорщини.

Мета дослідження. Ознайомити з роботою лікарів первинної ланки по якісному наданню медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу в Угорщині; а також, оцінити взаємозв'язок між цукровим діабетом 2 типу та його психоемоційними аспектами, факторами, що мають потенційний вплив на якість життя пацієнтів, шляхом опрацювання результатів загальнонаціонального дослідження Hungarostudy-2021.

Матеріали та методи. Було проведено огляд літератури, статистично опрацьовано базу даних дослідження Hungarian Study 2021 (HS2021), проведеного серед дорослого населення Угорщини, що включала вибірку із 7000 респондентів віком від 18 до 97 років, серед яких була підгрупа хворих на цукровий діабет 2 типу чисельністю 333 особи. Для аналізу даних ми використовували статистичне програмне забезпечення IBM SPSS Statistics 26.

Результати досліджень. Після аналізу даних з бази національного широкомасштабного опитування населення Угорщини Hungarian study - 2021 виявили взаємозв'язки впливу різних медико-соціальних факторів з проявами діабету 2 типу, а саме, що: пацієнти з діагнозом діабету II типу мали значно вищий індекс маси тіла (ІМТ) і займалися меншою фізичною активністю порівняно з особами без діабету. Вони також мали вищий рівень депресивних симптомів, нижчий рівень суб'єктивного благополуччя та більше функціональних соматичних симптомів. Мали нижчу здатність до подолання труднощів, нижчу задоволеність життям і нижчий рівень емоційного харчування. Вони також мали нижчий рівень освіти і, як правило, були старшого віку.

Висновки. Вагомим виявився зв'язок цукрового діабету 2 типу та психоемоційних ускладнень, що знижують задоволеність та якість життя пацієнтів, ускладнюючи весь процес лікування. Згідно з досвідом європейських країн, першочерговою ланкою де є можливість ефективно вплинути на цю проблему є – первинна ланка. А сімейний лікар, з моменту розширення його функцій, став ключовою особою в сфері покращення надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу та його психоемоційних ускладнень відповідно до пріоритетних напрямків профілактики та ранньої діагностики, інтеграції новітніх технологій, індивідуалізованої та пацієнтоорієнтованої допомоги та комплексного підходу до вирішення медико-соціальних питань, вивільнивши більше можливостей для якісної та новітньої роботи ендокринологів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, дослідження Hungarostudy2021, система охорони здоров'я Угорщини, психоемоційні ускладнення діабету, якість життя хворих на діабет, первинна медична допомога, соціально-медичні наслідки діабету

Introduction

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is growing rapidly, with 10.5% of the world's adults currently living with diabetes, which threatens not only the health and lives of individuals but also the sustainability of public health and economic development (1). Since

diabetes is a global problem, we believe it is appropriate to analyze the state of its prevalence and experience in combating the disease and its complications in different countries in order to create scientifically sound and effective recommendations in the future. The current state of diabetes prevalence is presented in Table 1 (1).

Table 1.

Prevalence of diabetes in Europe, Hungary and Ukraine according to IDF Atlas 2021

	Europe	Hungary	Ukraine
Number of adults 20–79 years with diabetes in 1,000s (95% confidence interval)	61,425.1 (47,459.9- 69,888.4)	661.4 (523.3- 865.6)	2,325.0 (2,101.7- 2,492.6)
Diabetes prevalence (%) in adults 20–79 years (95% confidence interval)	9.2 (7.1-10.4)	9.1 (7.2-11.8)	7.1 (6.4-7.6)

According to the Hungarian Central Statistical Office (KSH), in 2019, over 1.1 million adults and 5,000 children in Hungary were diagnosed with diabetes. Additionally, in the same year, the mortality rate attributable to diabetes was

62.7 per 100,000 individuals, with 29.3 among men and 33.4 among women. Figure 1 shows the dynamics of growth of diabetes patients registered with family doctors (2, 3).

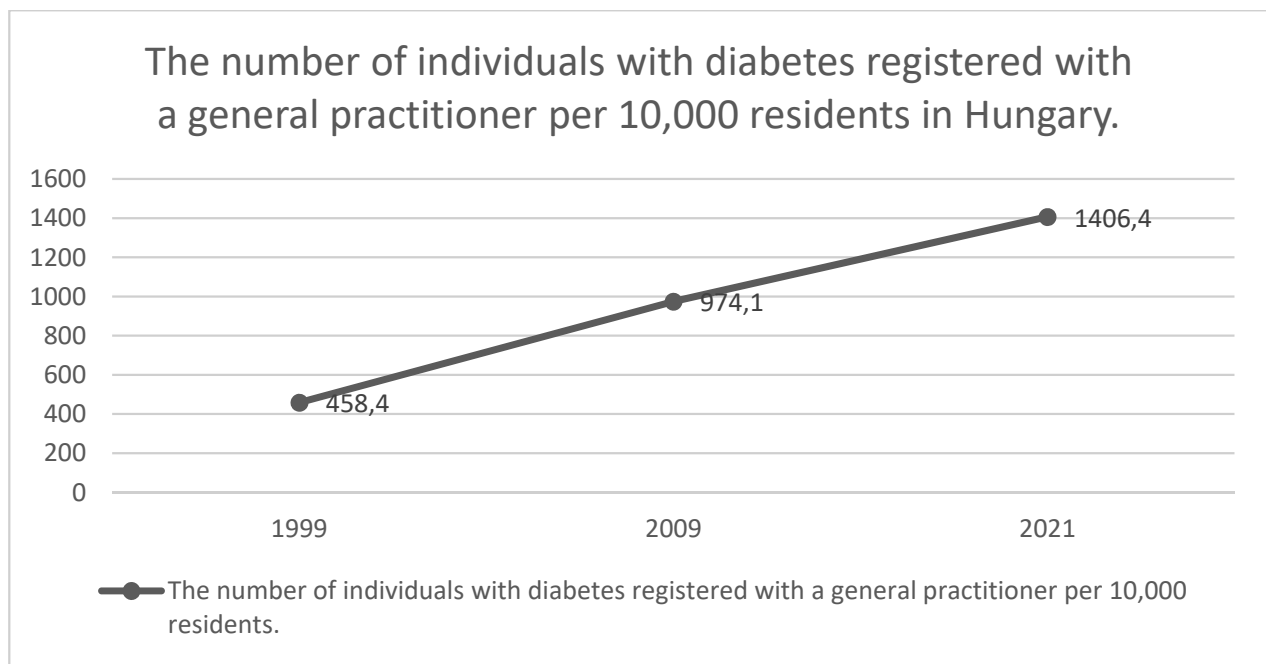


Figure 1. Dynamics of the number of people with diabetes registered with a general practitioner per 10,000 residents in Hungary.

Undoubtedly, the high level of morbidity (Figure 1) from diabetes causes an increased burden on the country's health care system, which, in the context of modern reforms and functioning of health care, requires attention and effective action primarily from family doctors. However, this raises a new problem - the shortage of family doctors, which significantly complicates the provision of effective, continuous and accessible primary health care. While the number of cases is rising, the number of people per GP remains the same. As of 2021, there are 5807 general practitioners (pediatric and adult)

in Hungary, and the number of people per family doctor is 1669 (4).

Treatment of T2DM and its complications is multifaceted and requires a comprehensive approach. The importance of primary care in the management of T2DM cannot be overemphasized. General practitioners (GPs) are often the first point of contact for patients and play a crucial role in early detection, treatment and referral to specialized services when necessary. In Hungary, the need to strengthen the role of GPs in the management of T2DM has led to several initiatives, including an EU-funded



pilot program to establish GP clusters (EFOP 1.8.0.-VEKOP 17.-2017-00 001 B). The result of this program was the development of a model of chronic care for adult patients with diabetes within the clusters of GPs. This model was based on both Hungarian and ADA-EASD (American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes) consensus guidelines for diabetes care. It aimed to provide family physicians with practical tools for implementing evidence-based medicine in the prevention and treatment of type 2 diabetes (5).

In this pilot study, general practitioners in Hungary formed clusters to provide preventive services. These clusters were responsible for screening, health education, and chronic care of patients with type 2 diabetes and prediabetes. Standardized, evidence-based services were provided during prevention consultation hours. These services included: routine screening for T2DM in high-risk groups; health education with a focus on lifestyle modifications such as diet and physical activity; regular monitoring and control of blood glucose levels; timely detection and treatment of complications; and referrals to specialists when necessary (6).

Despite the structured approach, several challenges faced by GPs were found at the general practice level. These include limited resources and staffing; patients' non-compliance with recommendations for lifestyle changes and medication; coordination between different levels of care. Continuous evolution and adaptation of the chronic care model can further improve the effectiveness of T2DM treatment in general practice. Telemedicine, patient-centered care, and strengthening of multidisciplinary approaches are some of the areas that require special attention (5, 6).

It is scientifically proven that type 2 diabetes mellitus is a multicomponent metabolic disease with a high risk of developing various micro- and macrovascular complications in all body systems. (7-13). However, psycho-emotional and cognitive complications are among the least studied, but no less important. (14-16) In a study conducted in Hungary, found that individuals with diabetes have significantly poorer quality of life indicators compared to the non-diabetic population, highlighting the importance of incorporating behavioral medicine methods to improve quality of life in diabetes care (17).

The aim of one Hungarian study was to investigate the relationship between diabetes

complications and depressive and anxiety symptoms among patients with type 2 diabetes in the practice of family physicians. The study found a significant association between diabetes complications and various factors, such as older age, less physical activity, higher BMI, insulin therapy, higher HbA1c levels, higher creatinine and urea concentrations, and worse depressive and anxiety symptoms. Multivariate analysis revealed that diabetes complications, along with certain socio-demographic factors (female gender, lower education level, and rural residence), were determinants of higher BDI (Beck Depression Inventory) and HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) scores. This suggests that patients with diabetes complications have a higher prevalence and severity of depressive and anxiety symptoms. The results support the recommendation that patients with type 2 diabetes should be screened for mood disorders, especially in the presence of complicated forms of diabetes (18).

The aim of the paper

To introduce the work of a primary care physician in the quality of medical care for patients with type 2 diabetes mellitus in Hungary. Moreover, to assess the relationship between type 2 diabetes and its psychoemotional aspects, factors that have a potential impact on the the quality of life of patients by processing the results of the Hungarian study-2021 national survey.

Materials and methods

The research involved a review of the literature of foreign sources, a systematic approach and analysis, bibliosemantic, medical and statistical, and social methods. The Hungarostudy 2021 (HS2021) database was used to find the relationship between type 2 diabetes and psychoemotional complications among the Hungarian adult population. A representative sample of 7000 people, weighted by sex, age, and county, participated in the HS2021 study. The age range of participants was from 18 to 97 years, with an average age of 48.42 (SD=17.44). In terms of gender, 3279 participants (46.8%) were male, and 3721 participants (53.2%) were female. Data collection was conducted via face-to-face interviews during the summer of 2021 using specialized questionnaires. The sample was selected using a two-stage, proportionally stratified, probability sampling design and is representative of the Hungarian population in terms of sociodemographic characteristics. The



study was conducted in collaboration between Semmelweis University's Behavioral Sciences Institute and the Kopp Mária Institute for Population and Families (KINCS) (19). Among the participants included in the Hungarostudy 2021 sample, a subset of 333 individuals had Type II Diabetes. The average age in this subgroup was 63.68 (SD=11,86) years, with an age range from 20 to 97 years. The gender distribution within this subset included 115 males (34.6%), and 218 females (65.4%). The non-diabetic sample had 6592 individuals, with the average age of 47.66 (SD=17.32), and the age range from 18 to 97. The non-diabetic sample included 3146 males (47.7%) and 3447 females (52.3%).

During the data collection process, any distortions that occurred were corrected using a multi-criteria, iterative weighting procedure. The multi-criteria weighting process involved adjusting distortions related to major socio-demographic variables by comparing the collected data with the 2016 Mikrocensus data for the population aged 18 and above. This allowed for corrections to be made based on the socio-demographic characteristics such as gender, age, type of settlement, and educational attainment (19). For the analyses, we used IBM SPSS Statistics 26 software. To compare the type 2 diabetic and non-diabetic samples, we used the Mann-Whitney U test. The reason for using the non-parametric Mann-Whitney test was that in some cases the variable was ordinal and in no instance did the scale scores show a normal distribution. For the same reason we interpreted the results of the Mann-Whitney tests by comparing the medians of the groups. This helped us understand the main tendencies and see if there were any significant differences.

Results and discussion

As expected, individuals diagnosed with Type II diabetes showed a significantly elevated Body Mass Index (BMI), with a median of 28.96 compared to 25.39 in the non-diabetic cohort ($U = 625,743.5, p < 0.001$). This finding suggests a noteworthy association between Type II diabetes and higher BMI. Furthermore, individuals with Type II diabetes engaged in significantly less physical activity. The median physical activity score stood at 1 for this group, as opposed to 2 among the non-diabetic individuals ($U=858,977, p<0.001$), highlighting a possible connection between reduced physical activity and the onset of Type II diabetes.

Moving to mental health parameters, self-reported depressive symptoms were found to be more prevalent among individuals with Type II diabetes. This was shown by a median Beck Depression Inventory (BDI) score of 4.44, which contrasts sharply with a median score of 0 among non-diabetic individuals ($U = 955,478.5, p < 0.001$). Additionally, the Well-Being Index-5 (WBI-5) results indicated a lower sense of subjective well-being in the diabetic cohort. The median WBI-5 score was 10 among individuals with Type II diabetes, compared to 11 among non-diabetic individuals ($U = 734,107, p < 0.001$), suggesting a potential psychological burden associated with the disease.

Next, it is important to address the findings from the PHQ-14 scale, which demonstrated that individuals with Type II diabetes experience a higher prevalence and severity of functional somatic symptoms. The median score was 8 for individuals with Type II diabetes, as opposed to 2 for non-diabetic individuals ($U=540,015, p<0.001$), which may reflect the physical strain and stress associated with managing the condition.

In terms of coping capacities and sense of coherence, as measured by the Sense of Coherence Scale (19), individuals with Type II diabetes recorded significantly lower scores, with a median score of 9, compared to 10 for non-diabetic individuals ($U=864,655, p<0.001$). This shows a diminished ability to perceive life as comprehensible, manageable, and meaningful, which may be impacted by the challenges of living with a chronic condition. Notably, life satisfaction showed a significant difference between the groups, with non-diabetic individuals reporting higher levels of life satisfaction compared to those with Type II diabetes ($U=879,893, p<0.001$).

In terms of eating behavior, the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ-R6) revealed a lower propensity towards emotional eating among individuals with Type II diabetes, with significantly lower scores on this measure ($U = 1,021,831, p < 0.001$).

Regarding educational attainment, individuals with Type II diabetes had significantly lower levels ($U=1,016,352.5, p<0.001$). Furthermore, the age demographic demonstrated that the median age among individuals with Type II diabetes was significantly higher at 65 years, compared to 47 years among non-diabetic individuals ($U=540,015, p<0.001$).



Conclusions

Expanding the functions of family physicians has become a primary challenge for the health care system, as they are the main managers of human health and play a crucial role in the prevention and treatment of various chronic diseases, including type 2 diabetes and its complications. The aging of the population, rising levels of obesity and physical inactivity, non-compliance with the basic principles of healthy and balanced nutrition, and an increased level of stress impulses in the daily routine actively contribute to the growth of type 2 diabetes mellitus and are also among the main factors in the occurrence of psycho-emotional complications in this cohort of patients (20, 21). The fact that there is a high risk of developing such complications in patients with type 2 diabetes is confirmed by the analysis of the Hungarian study-2021 survey results.

The experience of Hungary, as one of the neighboring European countries where the Hungarian Family Physicians' Cluster pilot program

was implemented (5, 6), which contributed to the development of a new model of chronic treatment of type 2 diabetes, is very important for the further formation and development of effective and accessible recommendations to address problematic issues in the process of providing medical care to patients with type 2 diabetes in the primary care setting.

Overall, these findings provide valuable insights into the multifaceted nature of type 2 diabetes and its impact on various aspects of physical and mental well-being. They emphasize the importance of integrated approaches to treatment, the correctness of the direction of movement towards expanding the preventive and therapeutic functions of the family doctor, which will further reduce the consulting workload of endocrinologists, and expand their resources and prospects for development towards the latest and most technologically advanced, highly specialized methods of treating diabetes and its complications.

REFERENCES

1. Magliano D, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas. 2021.
2. KSH. 4.1.1.24. A háziiorvosi és a házi gyermekorvosi szolgálatokhoz bejelentkezettek egyes betegségei [tízezer megfelelő korú lakosra jutó megbetegedés] [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 23]. Available from: https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0024.html
3. KSH. Egészségügyi helyzetkép, 2019 [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 23]. Available from: https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/pdf/egeszsegugyi_helyzetkep_2019.pdf
4. KSH. Egészségügy, baleset [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 23]. Available from: <https://www.ksh.hu/egeszsegugy-baleset>.
5. Oláh, I. Diabéteszgondozási program a háziiorvosi gyakorlatban. A cukorbetegség klinikai irányelven alapuló krónikus gondozási programjának bemutatása.
6. Dózsa, K., Mezei, F., Tóth, T., Perjés, Á., & Pollner, P. (2021). Countrywide survey on utilization of medical devices by GPs in Hungary: advantages of the cluster-practice model. *Primary Health Care Research & Development*, 22, e34.)
7. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 2022;65(1):3-13.
8. Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, La Grotta R, Franzén S, Svensson AM, et al. HbA1c variability predicts cardiovascular complications in type 2 diabetes regardless of being at glycemic target. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):13.
9. Dhanya R. Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112560.
10. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med*. 2022.
11. Toropova VO, Kosyachenko YI. Prevalence of risk factors for ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes. In: The 13th International Scientific and Practical Conference "Information Activity as a Component of Science Development". Edmonton, Canada: International Science Group; 2023. p. 206.
12. Shishkan-Shishova KO, Zinych OV. Modulation of the gut microbiota against the background of the use of hypoglycemic therapy. Literature review. *Clin Endocrinol Endocrine Surg*. 2022;(1):68-79.



13. Karádi I, Jermendy G, Gaál Z, Gerő L, Hidvégi T, Kempler P, et al. Health professional guideline: About the diagnosis of diabetes mellitus, the antihyperglycemic treatment and care of adult patients. *Diabetologia Hungarica*. 2020;28(3):119-204.
14. Rizzo MR, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus on SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res*. 2022;106062.
15. Lei H, Hu R, Luo G, Yang T, Shen H, Deng H, et al. Altered structural and functional MRI connectivity in type 2 diabetes mellitus related cognitive impairment: A review. *Front Hum Neurosci*. 2022;15:819.
16. Luo A, Xie Z, Wang Y, Wang X, Li S, Yan J, et al. Type 2 diabetes mellitus-associated cognitive dysfunction: advances in potential mechanisms and therapies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;104642.
17. Sal I, Susánszky É, Papp I. Quality of life in diabetes mellitus assessed on the basis of Hungarostudy Health Panel survey. *Orv Hetil*. 2013;154(14):531-7. doi:10.1556/oh.2013.29579.
18. Hargittay C, Vörös K, Eőry A, Márkus B, Szabó G, Rihmer Z, et al. The association between diabetes complications and symptoms of depression and anxiety. *Orv Hetil*. 2023;164(3):79-87.
19. Susánszky Éva, Székely B. András, Székely András. A Hungarostudy 2021 felmérés célkitűzései és módszertana. In: Engler Á, Purebl Gy, Susánszky É, Székely A, editors. *Magyar Lelkiállapot 2021. Család- egészség - közösség: Hungarostudy 2021 tanulmányok*. Budapest, Magyarország: Kopp Mária Intézet a Családokért KINCS; 2022. p. 11-18.
20. International Diabetes Federation. Type 2 diabetes [Internet]. [cited 2023 April 23]. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/type-2-diabetes/>
21. American Diabetes Association. Diabetes [Internet]. [cited 2023 April 23]. Available from: <https://diabetes.org/diabetes>

Отримано 02.06.2023 р.



УДК 616.34-002:578.835.17

DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.36-40

ЕНТЕРОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ (ВІРУС КОКСАКІ) (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Поляк-Товт В. М., Марошан М. Т., Поляк М. А., Галеєва Є. В., Козутич А. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з дитячими інфекційними хворобами, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОР, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Ентеровірусна інфекція – група гострих захворювань інфекційної природи, які викликаються ентеровірусами, що характеризуються розмаїттям клінічних проявів – від легких гарячкових станів і простого носійства до менінгоенцефалітів, міокардитів та інших тяжких станів. Поліморфізм клінічних ознак, обумовлений поліорганністю уражень – центральної нервової, серцево-судинної і м'язової систем, ШКТ, легень, печінки, нирок.

Мета дослідження. Описати клінічний випадок ентеровірусної інфекції.

Матеріали та методи. Огляд літератури та аналіз клініко-епідеміологічних і лабораторно-інструментальних методів дослідження дорослого пацієнта, 45 років.

Результати досліджень. Наведено клінічний випадок вірусу Коксакі у жінки 45 років.

Висновки. Рекомендується проведення комплексного серологічного обстеження пацієнта у випадку появи характерної симптоматики або сукупності клінічних проявів для можливості своєчасної постановки діагнозу та призначення лікування.

Ключові слова: ентеровірусна інфекція, вірус Коксакі.

Enterovirus infection (Coxsackie virus) (clinical case)

Polyak-Tovt V.M., Marohsan M.T., Polyak M.A., Haleieva E.V., Kohutyach A.I.

Abstract. Introduction. Enterovirus infection is a group of acute infectious diseases caused by enteroviruses, characterized by a variety of clinical manifestations - from mild febrile conditions and simple carriage to meningoencephalitis, myocarditis and other serious conditions. Polymorphism of clinical signs, due to the multiorganism of lesions - central nervous, cardiovascular and muscular systems, gastrointestinal tract, lungs, liver, kidneys.

The aim of the study. Describe a clinical case of enterovirus infection.

Materials and methods. Review of the literature and analysis of clinical-epidemiological and laboratory-instrumental methods of research of an adult patient, 45 years old.

Research results. A clinical case of Coxsackie virus in a 45-year-old woman is presented.

Conclusions. It is recommended to carry out a complex serological examination of the patient in the event of the appearance of characteristic symptoms or a set of clinical manifestations for the possibility of timely diagnosis and the appointment of treatment.

Key words: enterovirus infection, Coxsackie virus.

Вступ

Ентеровірусна інфекція – група гострих захворювань інфекційної природи, які викликаються ентеровірусами, що характеризуються розмаїттям клінічних проявів – від легких гарячкових станів і простого носійства до менінгоенцефалітів, міокардитів та інших тяжких станів [1]. Поліморфізм клінічних ознак, обумовлений поліорганністю уражень – центральної нервової, серцево-судинної і м'язової систем, ШКТ, легень, печінки, нирок [2].

Група ентеровірусів на сьогодні містить понад 100 небезпечних типів ентеровірусів

для людини, які поширені повсюдно. Масові міграції людей, широке розповсюдження туризму призводять до поширення в колективах нових штамів ентеровірусів, до яких у людей немає імунітету. Також відмічено підвищення вірулентності окремих штамів вірусу в результаті їхньої природної циркуляції. Здатність вірусу до тривалої персистенції в організмі, можливість вертикальної передачі з вкрай негативними наслідками, доведена участь у виникненні соматичної патології обумовлюють актуальність проблеми ентеровірусних інфекцій [2].



Ентеровіруси відносяться до родини *Picornaviridae*. У людини прояви спричиняють три підгрупи ентеровірусів: поліовіруси, віруси Коксакі й еховіруси. Віруси Коксакі розділяють на групи А (виділяють 23 серотипи) і В (6 серотипів). Відомо 34 серотипи вірусів ЕСНО. Крім вірусів Коксакі та ЕСНО є ще 4 типи ентеровірусів: 68 і 69 є збудниками респіраторних і кишкових захворювань, тип 70 – геморагічного кон'юнктивіту, тип 71 виділений від хворих на менингіт і енцефаліт [1,3].

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, виділяють такі клінічні форми:

A85.0 (G05.1) Ентеровірусний енцефаліт, мієліт та енцефаломієліт;

A87.0 (G02.0) Ентеровірусні менингіти, що спричинені вірусом Коксакі/ЕСНО;

A88.0 Ентеровірусна екзантематозна гарячка (Бостонська екзантема);

B08.4 Ентеровірусний везикулярний стоматит з екзантемою (HFMD);

B08.5 Ентеровірусний везикулярний фарингіт (герпангіна);

B30.3 (H13.1) Гострий епідемічний геморагічний кон'юнктивіт (ентеровірусний);

B33.0 Епідемічна міалгія (плевродинія, хвороба Борнхольма);

B34.1 Ентеровірусна інфекція, неуточнена;

B97.1 Ентеровірус як причина хвороб, класифікованих в інших рубриках.

Високий рівень захворюваності зумовлений як великим прошарком у популяції неімунного до ентеровірусів контингенту населення, так і тривалим вірусоносійством (вірус може виділятися з організму людини до 5 міс), яке сприяє розповсюдженню збудника серед осіб різних вікових груп. Ентеровірусні інфекції поширені в усіх регіонах планети. У країнах із помірним кліматом пік захворюваності припадає на літо й початок осені, хоча деякі збудники можуть циркулювати в популяції упродовж усього року. Людина виступає єдиним резервуаром збудників, вірус поширюється від особи до особи респіраторним чи фекально-оральним шляхом, описано випадки вертикальної трансмісії від матері до дитини – протягом антенатального чи інтранатального періодів [4].

За всесвітніми даними, 90% ентеровірусних захворювань перебігають безсимптомно, 6–7% мають середньоважкий перебіг, 3–4% – важкий, з ускладненнями [5].

Інкубаційний період триває від 2 до 7 днів. При всіх клінічних варіантах захворювання починається гостро. Температура тіла підвищується до 38–40 °С, хворі скаржаться на головний біль, запаморочення, загальну слабкість.

Ураження нервової системи пов'язані з тропністю ентеровірусів до неї і характеризуються різноманіттям клінічних форм: серозними менингітами, енцефалітами, полірадикулоневритами.

Ентеровірусна гарячка (мала хвороба) характеризується підвищенням температури тіла протягом 2–4 днів. Можуть з'являтися біль у животі, риніт, фарингіт, міалгії.

Ентеровірусна екзантема характеризується підвищенням температури тіла до 39 °С тривалістю до 7 днів, появою на 2–3 день хвороби рясного дрібноплямистого або плямисто-папульозного висипу.

При *герпангіні*, загальний стан задовільний, турбує біль у горлі. Характерними є зміни в ротоглотці: на тлі гіперемованої слизової оболонки на передніх дужках, язичку, піднебінних мигдаликах з'являються папули, що швидко перетворюються на везикули. Через 1–2 дні везикули лопаються й на їхньому місці утворюються поверхневі ерозії. Збільшуються підщелепні лімфатичні вузли.

Геморагічний кон'юнктивіт. На сьогодні відомо 2 етіологічні агенти – ентеровірус типу 70 та Коксакі А-24. Це висококонтагіозна інфекція з досить коротким інкубаційним періодом (24–48 год) і тривалістю клінічного перебігу 3–7 днів. Вона характеризується дуже болючим кон'юнктивітом і субкон'юнктивальними геморагіями. Турбують світлобоязнь і сльозотеча.

При *епідемічній міалгії* на тлі гарячки й загальної інтоксикації виникають напади сильного болю у м'язах живота, грудної клітки, кінцівках, що зумовлено розвитком гострого міозиту. При локалізації процесу в м'язах живота пальпаторно визначають виражену болючість, що може бути розлитою по всьому животі. Напади можуть імітувати клінічну картину гострого живота, ниркової кольки.

Хвороба «рот-рука-нога» характеризується везикулярними макулопапульозними висипаннями на передніх поверхнях рук, ніг та слизовій рота. Етіологічними агентами є ентеровірус типу 71 та Коксакі А16.

Герпетичний тонзиліт може спостерігатися як окрема нозологічна форма, а може



бути синдромом хвороби «рот-рука-нога». У першу добу захворювання з'являються червоні папули, які розташовуються на помірно гіперемованій слизовій оболонці піднебінних дужок, язичка, м'якому і твердому піднебінні, швидко перетворюються у везикули; через 1–2 дні пухирці тріскаються з утворенням ерозій або безслідно зникають. Болючі при пальпації шийні та підщелепні збільшені лімфовузли.

Кишкова (гастроентеритна форма) перебігає з водянистою діареєю, випорожненнями до 5–10 разів на добу, болями в животі, метеоризмом, нечасто блюванням.

Інші клінічні форми ентеровірусної інфекції не мають специфічної клінічної картини. Діагноз, як правило, встановлюють тільки після проведення специфічної діагностики [4,6,7].

Значний поліморфізм клінічних проявів, відсутність чіткої залежності від серологічного типу збудника, часті безсимптомні форми, тривалий вірусносій, відсутність специфічних методів профілактики роблять ентеровірусну інфекцію неконтрольованою хворобою як за поширенням та можливістю епідемічних спалахів, так і клінічно малопрогнозованою, що значно ускладнює діагностику [3,5].

Базовими методами лабораторної діагностики є виділення ентеровірусів у культурі клітин і виявлення вірусної РНК методом ПЛР. Виділення культури вірусів вважають стандартом у діагностиці ентеровірусних захворювань. Чутливість цього методу коливається в межах 50–75%, а може бути і вищою при заборі матеріалу з різних місць організму (наприклад, культура ліквору, мазка з горла, випорожнень). Ідентифікація серотипу збудника з використанням нейтралізуючих антисироваток проводиться в референт-лабораторіях. Визначення вірусних нуклеїнових кислот методом ПЛР у режимі реального часу дозволяє виявити більшість ентеровірусів у крові, лікворі, фекаліях, мазках із горла, прямої кишки, пунктатах печінки, тканинах міокарду. Дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції засноване на безпосередньому виявленні РНК вірусу і може бути використано для виявлення ентеровірусу на ранніх етапах хвороби, що вигідно відрізняє його від серологічних (непрямих) методик, які вимагають близько 2–4 тижні для оцінки динаміки рівня специфічних антитіл. Цей діагностичний метод має високу чутливість і специ-

фічність. Однак ПЛР не дозволяє розрізнити гостру і хронічну форми ентеровірусної інфекції. Серологічні методи (наростання нейтралізуючих чи типоспецифічних антитіл, фіксація комплементу, ELISA, визначення сероспецифічних IgM антитіл) придатні для використання лише у випадках, коли є висока ймовірність захворювання, спричиненого певним серотипом збудника. Чутливість серологічних методів є значно нижчою від ПЛР чи методів виділення культури збудника. Важливе значення у діагностиці мають парні серологічні дослідження – визначення наростання титру специфічних антитіл у 4 і більше разів [3,6].

Мета дослідження

Описати клінічний випадок ентеровірусної хвороби.

Матеріали та методи

Огляд літератури та аналіз клініко-епідеміологічних і лабораторно-діагностичних методів дослідження дорослого пацієнта, 45 років.

Результати досліджень

Пацієнтка П., 45 років, була госпіталізована до інфекційної лікарні м. Ужгород із діагнозом гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, неуточнена. З анамнезу захворювання відомо, що впродовж 3-х днів простежувалися підвищення температури до 38–39°C, пітливість, загальна слабкість, ломота в тілі, біль у животі без чіткої локалізації, розріджені випорожнення, які пов'язує з прийомом диклофенаку та мільгами, з приводу загострення коксартрозу; нудота та блювота, у зв'язку з чим звернулася до хірурга. Хірург виключив гостру хірургічну патологію і скерував на лікування в інфекційний стаціонар. При зборі анамнезу з'ясовано, що пацієнтка подорожувала Західною Європою (Чехія).

При госпіталізації загальний стан середньої важкості, температура тіла 38,3°C; шкіра та видимі слизові звичайної вологості, чисті, висипу немає; язик сухий, обкладений білим нальотом, помірна гіперемія дужок, мигдалики не збільшені, субкон'юнктивальний крововилив обох очей, крововиливи в склери, гематоми і набряки повік, пастозність обличчя. Аускультативно: дихання везикулярне. Серцева діяльність ритмічна, тони ясні, шуми не вислуховуються. Живіт при пальпації м'який,



болючий в епігастрії, більше справа. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Печінка, селезінка при пальпації не збільшені. Периферичні набряки відсутні. Стілець розріджений з прожилками слизу та крові, 6 разів на добу.

За час перебування в стаціонарі клінічні симптоми наростали: температура тіла коливалася в межах 37,5–38,5 °С; загальна слабкість, пітливість, нудота, багаторазова блювота, розріджені випорожнення 2–5 разів на добу, з прожилками крові та слизу; біль у м'язах, особливо під час ходьби; гематоми повік, більш виражено зліва, виражений набряк повік, крововиливи у склери, субкон'юнктивальні крововиливи; на 4-й день перебування в стаціонарі з'являється плямисто-папульозна висипка, місцями зливного характеру, в ділянці шиї та верхньої частини грудної клітки на гіперемованому фоні.

Під час перебування на лікуванні було проведено такі клініко-лабораторні та інструментарні методи обстеження та консультації суміжних спеціалістів:

ЗАК (при поступленні): Нв 121г/л, ер. $3,76 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити $144 \cdot 10^9$ л, L $9,47 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ 52 мм/год, с 90,7%, л 7,3%, м 2,0%;

ЗАК (в динаміці): Нв 101г/л, ер. $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити $203 \cdot 10^9$ л, L $14,13 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ 32 мм/год, с 74%, л 8%, м 5,6%;

ЗАС (при поступленні) кількість – 70,0; колір – жовтий; прозорість – прозора; питома вага – 1025; реакція – 5,5; білок - +/-; глюкоза – не виявлено; ацетон – не виявлено; лейкоцити – 8–10; слиз - +; грибки - ++; бактерії - +++;

ЗАС (в динаміці) кількість – 50,0; колір – світло-жовтий; прозорість – прозора; питома вага – 1030; реакція – 6,0; білок - (+); глюкоза – не виявлено; ацетон – відсутні; лейкоцити – 1-2; слиз - (+); солі – відсутні; бактерії – відсутні;

Біохімічний аналіз крові (при поступленні): загальний білірубін 72,3 мкмоль/л, білірубін прямий 15,0 мкмоль/л, тимолова проба 0,3 од, АлАТ 43,9 од/л, АсАТ 26,9 од/л, ГГТ 55,8 од/л, сечовина 9,78 ммоль/л, креатинін 77,3 мкмоль/л, глюкоза 6,49 ммоль/л, лужна фосфатаза 254,9 од/л, загальний білок 51,3 г/л, альбумін 33,1 г/л;

Біохімічний аналіз крові (в динаміці): загальний білірубін 13,4 мкмоль/л, білірубін прямий 6,8 мкмоль/л, тимолова проба 1,9 од, АлАТ 36,1 од/л, АсАТ 33,6 од/л,

ГГТ 45,6 од/л, сечовина 6,43 ммоль/л, креатинін 86,8 мкмоль/л, глюкоза 6,45 ммоль/л, лужна фосфатаза 219,4 од/л, загальний білок 49,5 г/л, альбумін 32,5 г/л;

Коагулограма (при поступленні): ПТЧ 18,88 с, ПТІ 72%, фібриноген 6,27 г/л, гематокрит 0,43 г/л, МНВ 1,36;

Коагулограма (в динаміці): ПТЧ 20,36 с, ПТІ 67%, фібриноген 4,12 г/л, гематокрит 0,34 г/л, МНВ 1,45;

Швидкий тест (кал) на рота- та аденовірус – негативний результат;

Мазок із зіву та кон'юнктивату з ока – на РНК аденовірусу не виявлено;

Аналіз крові на маркери вірусних гепатитів: Anti-HAV-IgM – негативний; HBsAg – негативний; HBeAg-негативний; Anti-HBe-IgG – негативний; Anti-HDV – негативний; Anti-HCV – негативний;

БІОЧІП «Респіраторні інфекції, Ig G» – Вірус Коксаки тип А7 різкопозитивний (+++);

РМА з діагностичним набором лептоспир – отримано негативний результат; в динаміці отримано негативний результат;

Cito-test Covid-19 Ag – негат;

УЗД ОЧП - гострої патології з боку органів черевної порожнини та нирок не виявлено; дифузні зміни паренхіми печінки неспецифічного характеру (інтоксикаційний с-м).

ФГДС: еритематозна гастродуоденопатія.

Рентгенографія ОГК: вогнищево-інфільтративні зміни паренхіми легень відсутні. Консультація офтальмолога: вірусний кон'юнктивіт, геморагічна форма, гематома повік обох очей.

Консультація отоларинголога: гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, не уточнена.

Консультація невролога: на момент огляду гострої вогнищевої патології та ознак менингіту не виявлено.

Враховуючи поліморфізм клінічних проявів, за результатами лабораторних та інструментальних методів обстежень виставлено діагноз: ентеровірусна інфекція (вірус Коксаки тип А7), гострий епідемічний геморагічний кон'юнктивіт, ентерит.

Пацієнтка провела в стаціонарі 14 діб, виписана в задовільному стані.

Висновки

1. Ентеровірусні інфекції характеризуються поліморфізмом клінічних проявів із переважанням таких клінічних форм (у нашо-



му випадку), як епідемічна міалгія, ентеровірусна гарячка, геморагічний кон'юнктивіт, гастроентеритна форма.

2. Діагноз ентеровірусної інфекції потребує лабораторного підтвердження (у зв'язку з воєнним станом ПЛР-діагностика є немож-

ливою). Основне значення мають серологічні методи дослідження.

3. Специфічне етіотропне лікування не розроблено.

4. Специфічну профілактику не розроблено.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голубовська ОА, Андрейчин МА, Шкурба АВ та ін. Інфекційні хвороби: підручник. Київ: Медицина. 2022: 464.
2. Андрейчин МА, Малий ВП, Асоян ІМ та ін. Інфекційні хвороби: підручник. Т2. Львів: Магнолія 2006. 2018: 726.
3. Усачова ОВ. Ентеровірусні інфекції: сучасні уявлення про етіологію, епідеміологію, підходи до діагностики та лікування ентеровірусних екзантем у дітей. Сучасна педіатрія. 2017; 4 (84): 29-34.
4. Возіанова ЖІ. Інфекційні і паразитарні хвороби. К.: Здоров'я. Т1. 2008: 884.
5. Усачова ОВ. Ентеровірусна інфекція: сучасний погляд на проблему. Педіатрія. 2019; 4 (51): 25-28.
6. Крамарьов СО. Особливості клініки та діагностики ентеровірусних захворювань у дітей в сучасних умовах. Педіатрія. 2016; 2 (37): 24-27.
7. Крамарьов СО, Голубовська ОА. Інфекційні хвороби: енциклопедичний довідник. К.: Гармонія. 2019: 712.

REFERENCES

1. Golubovska OA, Andreychyn MA, Shkurba AV and others. Infektsiini khvoroby: pidruchnyk. [Infectious diseases: a textbook.] Kyiv: Medical University Medicine. 2022: 464 [in Ukrainian].
2. Andreychyn MA, Malyu VP, Asoyan IM and others. Infektsiini khvoroby: pidruchnyk.T2 [Infectious diseases: a textbook. T2.] Lviv: Magnolia 2006. 2018: 726 [in Ukrainian].
3. Usachova OV. Enterovirusni infektsii: suchasni uivlennia pro etiologiiu, epidemiologiiu, pidkhody do diahnostryky ta likuvannia enterovirusnykh ekzantem u ditei. Suchasna pediatriia. [Enterovirus infections: modern concepts of etiology, epidemiology, approaches to diagnosis and treatment of enterovirus exanthems in children. Modern pediatrics.] 2017; 4 (84): 29-34 [in Ukrainian].
4. Vozianova ZI. Infektsiini i parazytarni khvoroby. K.: Zdorovia. T1 [Infectious and parasitic diseases. K.: Health. T1.] 2008: 884 [in Ukrainian].
5. Usachova OV. Enterovirusna infektsiia: suchasnyi pohliad na problemu. Pediatriia. [Enterovirus infection: a modern view of the problem. Pediatrics.] 2019; 4 (51): 25-28 [in Ukrainian].
6. Kramarev SO. Osoblyvosti kliniky ta diahnostryky enterovirusnykh zakhvoriuvan u ditei v suchasnykh umovakh. Pediatriia. [Features of the clinic and diagnosis of enterovirus diseases in children in modern conditions. Pediatrics.] 2016; 2 (37): 24-27 [in Ukrainian].
7. Kramarev SO, Golubovska OA. Infektsiini khvoroby: entsyklopedychnyi dovidnyk. K.: Harmoniia. [Infectious diseases: an encyclopedic guide. K.: Harmony] LLC. 2019: 712 [in Ukrainian].

Отримано 05.06.2023 р.



УДК 616.71-007.235-036.1-079-08-053.31
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.41-46

НЕДОСКОНАЛИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-НЕОНАТОЛОГА (ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Колюбакіна Л. В.¹, Крецу Н. М.¹, Ластівка І. В.², Козьма О. М.³, Унгурян М. Д.³

Буковинський державний медичний університет, ¹кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб; ²кафедра педіатрії та медичної генетики; ³ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці

Резюме. *Вступ.* Недосконалий остеогенез – це група спадкових захворювань сполучної тканини, які характеризуються дефектом синтезу або структури колагену I типу, що спричиняє підвищену ламкість кісток.

Мета дослідження. На прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання лікарів-педіатрів та неонатологів щодо клініко-параклінічних особливостей перебігу недосконалого остеогенезу з маніфестацією в неонатальному віці.

Матеріали та методи. У статті наведено клінічний випадок щодо клініко-параклінічних та молекулярно-генетичних особливостей перебігу незавершеного остеогенезу II типу.

Результати досліджень. За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену COL1A1, а саме патогенний варіант c.2533G>A (p.Gly845Arg) у гетерозиготному стані, що підтвердило діагноз незавершеного остеогенезу.

Висновки. Представлений клінічний випадок недосконалого остеогенезу демонструє необхідність міждисциплінарного підходу в діагностиці та лікуванні. Вирішальним у постановці остаточного діагнозу все ж залишається медико-генетичне обстеження.

Ключові слова: незавершений остеогенез, новонароджений, молекулярно-генетичне дослідження.

Osteogenesis imperfecta in the practice of a neonatologist (own clinical case)

Kolyubakina L.V., Kretsu N.M., Lastivka I.V., Kozma O.M., Unhurian M.D.

Abstract. *Introduction.* Osteogenesis imperfecta is a group of hereditary connective tissue diseases characterized by a defect in the synthesis or structure of type I collagen, which causes increased bone fragility.

The aim: Using the example of a clinical case from one's own practice, to expand the knowledge of pediatricians and neonatologists regarding the clinical and paraclinical features of the course of osteogenesis imperfecta with manifestation in the neonatal age.

Materials and methods: The article presents clinical-paraclinical and molecular-genetic features of the course of osteogenesis imperfecta II type.

Research results. According to the results of the conducted molecular genetic research, a mutation of the COL1A1 gene, namely the pathogenic variant c.2533G > A (p.Gly845Arg) was found in a heterozygous state, which confirmed the diagnosis of incomplete osteogenesis.

Conclusion. The presented clinical case of osteogenesis imperfecta demonstrates the need for an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment. The medical and genetic examination remains decisive in making the final diagnosis.

Key words: osteogenesis imperfecta, newborn, molecular genetic testing.

Вступ

Недосконалий остеогенез (НО, недосконале кісткоутворення, osteogenesis imperfecta, хвороба «кришталеві людини») відноситься до груп рідкісних фенотипово та генетично гетерогенних спадкових дисплазій сполуч-

ної тканини та скелету, яке проявляється підвищеною ламкістю кісток, деформацією скелету, низькорослістю, блакитними склерами, прогресуючим зниженням слуху та аномалією дентину [1, 2]. НО з однаковою частотою трапляється серед дівчат і хлопчиків та пред-



ставників різноманітних рас [3]. Частота захворювання достименно невідома, проте, за даними різних авторів, захворюваність становить приблизно 1 випадок на 10 000-25 000 живонароджених [4].

Унаслідок упровадження в клінічну практику нових генетичних методів дослідження виявлено більше 1500 мутацій, які внесені до бази даних варіабельності НО [5]. На сьогоднішній день відомо, що у 85–90% випадків НО обумовлені автосомно-домінантними мутаціями, хоча можливі й спонтанні мутації, які виникають у генах COL1A1 та/ або COL1A2. Це призводить до кількісних і якісних змін колагену 1-го типу, який є головним компонентом матриксу кістки, зв'язок та шкіри. При цьому відзначається або дефект первинної структури білка, або його недостатнє вироблення. Решта 10–15 % захворювань обумовлені мутаціями в генах білків, які приймають участь у біосинтезі молекули колагену. За наявності таких мутацій клітини виробляють суміш нормального та аномального колагену, внаслідок чого фенотип захворювання варіює від легко до несприятливого перебігу [6].

На підставі клінічних та рентгенологічних даних у 1976 році запропоновано класифікацію НО [7], яка охопила чотири типи захворювання, які на даний момент найчастіше трапляються в клінічній практиці. I-й тип – легка форма, яка характеризується блакитними склерами, частими переломами та порушенням слуху. II тип – перинатально-летальний, який є найбільш важким, із різними деформаціями кісткової тканини, множинними переломами, які можуть виникати ще внутрішньоутробно, та летальними наслідками, у зв'язку з розвитком дихальної недостатності. Для III типу характерна прогресуюча деформуюча форма з частими переломами впродовж життя, грубими дифузними деформаціями кісток та розвитком сколіозу. IV тип перебігає з частими переломами, притаманний незавершений дентиногенез, блакитні склери, порушення слуху та варіабельність зросту.

Згідно з генетичною класифікацією НО, тривалий час виділяли 13 типів захворювання: I–V типи мають переважно аутосомно-домінантний тип успадкування, VI–XIII – аутосомно-рецесивний [8]. При аутосомно-домінантному типі успадкування дефект знаходиться в генах COL1A1 та/ або COL1A2.

НО I типу характеризується наявністю дефекту в гені COL1A1, що призводить до зниження кількості вироблення колагену I типу; при II–IV типах – до його якісних змін призводять мутації в генах COL1A1 та COL1A2. Мутація в гені IFITM5 при НО V типу призводить до порушення регуляції мінералізації кісток [9,10]. З рецесивних форм НО – тип VI виникає внаслідок мутації у гені SERPINF1, що призводить до дефекту мінералізації кісткової тканини [11]; типи VII (ген CRTAP), VIII (ген LEPRE1) та IX (ген PPIB) є результатом дефекту процесу 3-гідроксилування колагену [12]. Причиною НО X та XI типів є мутація в генах SERPINH1 та FKBP10. Мутація в гені SP7 відповідає за прояви НО XIII типу, що відрізняється порушенням диференціювання остеобластів [13]. Однак, враховуючи велику генетичну гетерогенність, ця класифікація була розширена до 20 різних типів [14], розділених на п'ять груп залежно від метаболічного шляху, що стосується синтезу, структури, процесингу, посттрансформації, трансляційної модифікації, фолдингу, гідроксилування, мінералізації та диференціювання колагену I типу [15,16].

Клінічний поліморфізм обумовлений характером мутації та проявляється широким спектром проявів. Для всіх типів захворювання притаманні остеопенія та схильність до прогресуючої деформації скелету. Основні скелетні прояви – часті переломи, прогресуючі деформації трубчастих кісток, ребер і хребта, порушення зросту, гіпереластичність суглобів, м'язова слабкість і наявність вормієвих (додаткових) кісток в ділянці черепа [17]. До екстраскелетних симптомів відносяться блакитні склери, порушення утворення дентину зубів, руйнування зубів («бурштинові зуби»), прогресуюча приглухуватість в юнацькому віці, підвищена частота пупкових і пахових кил, вроджені вади серця (пролапси аортального та мітрального клапанів, дилатація кореня аорти), нефролітіаз [18]. При летальному типі множинні переломи та внутрішньочерепні кровотечі можуть призводити до смерті як в анте-/інтранатальному, так і в неонатальному періоді. Так, II тип (синдром Вролика) є найрідкісним, бо переважна більшість дітей гинуть внутрішньоутробно, при цьому найчастіше причина антенатальної загибелі плода залишається нез'ясованою. Проте, типові змі-



ни з боку кісток можна виявити ще пренатально при проведенні ультразвукового дослідження починаючи з 13–14 тижнів [19]. Вже при народженні можна спостерігати наявність множинних кісткових мозолів в місцях переломів, викривлення та вкорочення кінцівок, деформація грудної клітки. Окрім того, дуже рано розвивається макроцефалія. Найчастіше такі діти помирають в перші дні, або тижні після народження, рідко доживаючи до року. Найпоширенішими причинами смерті є дихальна та серцево-судинна недостатність.

Діагноз НО ґрунтується на даних сімейного анамнезу, клінічних даних, результатів рентгенологічного дослідження; можливе проведення гістоморфометричного дослідження при біопсії здухвинної кістки; структури колагену I типу, синтезованого дермальними фібробластами *in vitro* (біопсія шкіри), молекулярно-генетичного аналізу, точність якого на сьогодні сягає 97% [20].

На сьогодні лікування НО є персоніфікованим і залежить від важкості перебігу, проте метою є покращення мінералізації кісток, запобігання розвитку переломів, максимально можливе відновлення працездатності та покращення якості життя хворого [21]. Необхідною умовою успішної терапії у даній когорти пацієнтів є мультидисциплінарний підхід, який потребує спостереження педіатра, травматолога-ортопеда, ендокринолога, генетика, стоматолога, сурдолога, психолога та реабілітолога [22]. Що стосується фармакологічних підходів, використання бісфосфонатів сьогодні вважається золотим стандартом. Деякі дослідження показали, що бісфосфонати сприяють зниженню болю в кістках [23]. Однак досить суперечливі дані наведені у нещодавньому мета-аналізі стосовного того, що вплив бісфосфонатів на профілактику переломів є непереконливим [24]. Сучасні методи лікування НО також включають використання моноклональних антитіл, остеопорозних гормональних засобів, аналогів паратиреоїдного гормону, трансформуючого ростового фактору бета, клітинної терапії, яка включає трансплантацію кісткового мозку або мезенхімальних стовбурових клітин [25].

Мета дослідження

На прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання лікарів-педіатрів та неонатологів щодо клініко-параклінічних особливостей перебігу недосконалого остеогенезу з маніфестацією в неонатальному віці.

Матеріали та методи

Клінічний випадок щодо клініко-параклінічних і молекулярно-генетичних особливостей перебігу незавершеного остеогенезу II типу.

Дослідження виконані із дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Результати досліджень

Дівчинка М., народився від 4-ї вагітності, яка перебігала без особливостей. Перша та друга вагітність закінчились народженням здорових дівчат. III вагітність закінчилася самовільним викиднем на ранніх термінах. Під час даної вагітності за даними антенатальної УЗ-діагностики в терміні гестації 33–34 тижні запідозрили ваду розвитку опорно-рухової системи. Генеалогічний анамнез не обтяжений. Пологи III, природним шляхом у головному передлежанні, у терміні гестації 38 тижнів. Дівчинка народилася з вагою 2300 грамів, довжиною тіла 43 см. Оцінка за шкалою Апгар – 6–7 балів.

Дитина народилася маловагова до терміну гестації, з ознаками диспропорційного розвитку. Загальний стан дитини при народженні оцінений як середньої важкості за рахунок дихальної недостатності та синдрому пригнічення ЦНС, у зв'язку з чим дитина була переведена до палати інтенсивної терапії, де отримувала проведення кисневу дотацію.

На третю добу життя дитина була переведена у відділення інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». При огляді звертали на себе увагу особливості фенотипу: диспропорційна тілобудова, вкорочені та деформовані кінцівки, брахіцефалія, трикутна форма лицевого черепа, вузька грудна клітка. Активні рухи обмежені, пасивні – болючі (рис.1).



Рис. 1. Зовнішній вигляд дитини з НО при поступленні у ВІТН (3 доба життя).

Запідозрено ваду розвитку опорно-рухового апарату, дитині проведено рентгенологічне обстеження: поперечні розміри грудної клітини зменшені, ребра остеопорозні. Структура усіх кісток змінена. Констатова-

но патологічні перелом лівої ключиці, переломи обох плечових кісток, кісток передпліччя, обох стегнових кісток та лівої гомілкової кістки, що зрослися. Кістки гомілки у вигляді шаблеподібної деформації.

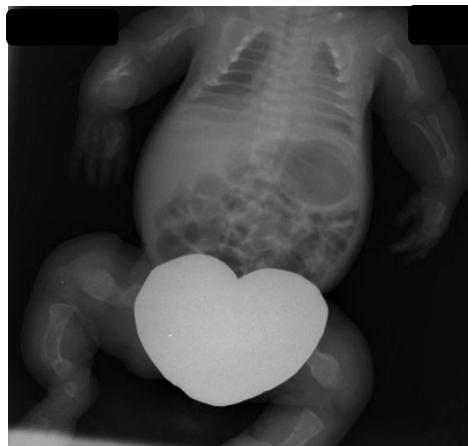


Рис. 2. Оглядова рентгенографія дитини з НО на 4 добу життя.

Дитина була оглянута ортопедом, генетиком, неврологом, окулістом, отоларингологом. Після проведеного дообстеження та з урахуванням клінічної картини встановлено попередній діагноз: Вроджена вада розвитку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: недосконалий остеогенез II типу(?), важкий перебіг. Переломи ключиці зліва, переломи обох плечових кісток, кісток передпліччя, обох стегнових кісток та лівої гомілкової кістки, що зрослися.

За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену COL1A1, а саме – патогенний варіант c.2533G>A (p.Gly845Arg) у гетерозигот-

ному стані, що підтвердили діагноз недосконалого остеогенезу, аутосомно-домінантний шлях успадкування. Молекулярно-генетичне обстеження батьків і сестер обстежуваної новонародженої не виявило наявності патологічного гену.

Для узгодження тактики лікування проведено онлайн-консультацію з інститутом патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка (м. Харків), заключення: недосконалий остеогенез II типу, важкий перебіг. Введення біфосфонатів на даний час протипоказано.

За час перебування у ОКНП «ОДКЛ» м. Чернівці дитині проведено лікування: респіратор-

на підтримка (пСРАР), інфузійна терапія з використанням часткового парентерального харчування за схемою гіпералімедації з переходом у подальшому на зондове вигодовування високоадаптованими молочними сумішами, антибактеріальна терапія у зв'язку з розвитком пневмонії та призначення нестероїд-

них протизапальних засобів зі знеболюючою метою (парацетамол).

У віці 3,5 місяця за наполяганням батьків дитина була виписана додому. Батькам були надані рекомендації з догляду та про необхідність медико-генетичного консультування при плануванні наступних вагітностей.



Рис. 3. Зовнішній вигляд дитини на момент виписки (3,5 місяця, вага 3380 г).

На даний час дитині виповнилось 1,5 року, п'ять разів дитина отримала за схемою інфузії біфосфонатів (динатрію памідронат - «Паміфос» 0,25 мг/кг), двічі знаходилася на стаціонарному лікуванні, у зв'язку з позагоспітальною пневмонією.

Наведений клінічний кейс НО 2 типу має практичне значення внаслідок вкрай рідкісного випадку, повного генетичного обстеження дитини і батьків та збереження життя дитини, оскільки більшість хворих помирає антенатально або в перші дні/тижні після народження.

Висновки

Представлений клінічний випадок недосконалого остеогенезу демонструє типові клі-

нічні прояви, необхідність міждисциплінарного підходу в діагностиці та лікуванні. Вирішальним у постановці остаточного діагнозу все ж залишається медико-генетичне обстеження хворих і батьків. Враховуючи, що виникнення НО можливе внаслідок спонтанної мутації, для його своєчасної верифікації необхідно особливу увагу приділяти пренатальній діагностиці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Джерело фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9(2):153-160. doi:10.1007/s11154-008-9074-4.
2. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. Eur J Med Genet. 2010;53(1):1-5. doi:10.1016/j.ejmg.2009.10.007.
3. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. Genet Med. 2009;11(6):375-385. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1ff7b
4. Marom R, Rabenhorst BM & Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. European journal of endocrinology.2020;183:95-R106. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0299>



5. Chetty M, Roomaney IA, Beighton P. The evolution of the nosology of osteogenesis imperfecta. *Clin Genet.* 2021 Jan;99(1):42-52. doi: 10.1111/cge.13846. Epub 2020 Nov 3. PMID: 32901963
6. Lehmann HW, Herbold M, Bodman JV et al. Osteogenesis imperfect. *Aktuelles Therapiekonzert Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148: 1024–1029
7. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16(2):101-116. doi:10.1136/jmg.16.2.101
8. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.*2016;14(1):1–9. doi: 10.1007/s11914-016-0299-y
9. Cho TJ, Lee KE, Lee SK. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005;
10. Semler O, Garbes L, Keupp K et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):349–357. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011.
11. Becker J, Semler O, Gilissen C et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2011;88(3):362–371. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.015.
12. Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE et al. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2011;20(8):1595–1609. doi: 10.1093/hmg/ddr037.
13. Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(4):500–507. doi: 10.1097/MOP.0000000000000117.
14. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F & Murakami T. (2021). Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 464. <https://doi.org/10.3390/medicina57050464>
15. Leali PT, Balsano M, Maestretti G, et al. Efficacy of teriparatide vs neridronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: a prospective randomized international clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):153-156. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.1.153.
16. Marginean O, Tamasanu RC, Mang N, Mozos I, Brad GF. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2507-2515. Published 2017 Aug 28. doi:10.2147/DDDT.S141075.
17. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(9):540-557. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>.
18. Michell C, Patel V, Amirfeyz R, Gargan M. Osteogenesis imperfecta. *Curr Orthop.* 2007;21:236–241. doi: 10.1016/j.cuor.2007.04.003.
19. Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev.* 2010 Nov;86(11):743-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.002. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20846798
20. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int.* 2016 Dec;27(12):3607-3613. doi: 10.1007/s00198-016-3709-1. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27509835
21. Baldrige D, Schwarze U, Morello R et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* 2008;29(12):1435-1442. doi:10.1002/humu.20799
22. Messineo D, Luzzi V, Pepe F, Celli L, Turchetti A, Zambrano A, Celli M, Polimeni A, Ierardo G. New 3D Cone Beam CT Imaging Parameters to Assist the Dentist in Treating Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Healthcare.* 2020;8:546. doi: 10.3390/healthcare8040546
23. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* 2008;22:85–100. doi: 10.1016/j.berh.2007.12.012
24. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30:929–933. doi: 10.1002/jbmr.2410.
25. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016 Dec;172(4):367-383. doi: 10.1002/ajmg.c.31532. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27813341



УДК 616.34-007.1-053.3-039-036
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.47-52

МАСКИ ВРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ: КЛІНІЧНІ ПРИКЛАДИ ПРОЯВІВ СИНДРОМУ ЛЕДДА

Пасічнюк І. П.¹, Няньковський С. Л.¹, Бабік І. В.¹, Слівінська-Курчак Х. Б.²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії №1, м. Львів;

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, м. Львів

Резюме. *Вступ.* Мальротация є найбільш поширеною вродженою аномалією тонкого кишківника. Одним із її варіантів є синдром Ледда (СЛ), який при несвоєчасному наданні допомоги може призвести до масивного некрозу тонкої кишки з необхідністю її подальшої резекції. Латентний СЛ складний для діагностики і часто є причиною помилкових діагнозів, що веде до незадовільних результатів лікування у пацієнтів різних вікових груп.

Мета дослідження. На прикладах клінічних випадків акцентувати увагу лікарів різних спеціальностей до нетипових загально-клінічних проявів СЛ для запобігання діагностичних помилок і ранньої діагностики цієї патології.

Матеріали та методи. Проведено літературний огляд статей, що описують клінічні випадки СЛ. Здійснено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на лікуванні в Львівській обласній клінічній лікарні Охматдит та міській дитячій клінічній лікарні.

Результати досліджень. Описано і наведено особливості клінічного перебігу СЛ як у дитячому віці, підлітковому, так і в дорослих на основі клінічних випадків. Висвітлено основну діагностичну цінність анамнезу, клінічної картини, інструментальних методів дослідження. Показано, що для латентного перебігу СЛ характерними є різноманітні соматичні прояви. Частіше це стани рецидивного блювання, абдомінального болю, синдрому мальабсорбції. Ускладнюють вчасну діагностику СЛ можливі тривалі періоди «повного благополуччя».

Висновки. Наведені клінічні приклади вродженої патології системи травлення у дітей СЛ вказують, що дана патологія цілком ймовірно може траплятися у клінічній практиці педіатрів і сімейних лікарів. Опис різноманітної клінічної симптоматики, що характерний для СЛ, потребує осмислення і відповідних знань. Вбачається необхідність рекомендувати лікарям при проявах розладів травної системи у дітей раннього і старшого віку, особливо – дорослих пацієнтів надання кваліфікованої медичної допомоги.

Ключові слова: синдром Ледда, мальротация кишківника, клінічні випадки, діти, дорослі.

Masks of congenital diseases of digestive system: clinical cases of Ladd syndrome manifestation

Pasichnyuk I.P., Nyankovsky S.L., Babik I.V., Slivinska-Kurchak K.B.

Abstract. *Introduction.* Malrotation is the most common congenital anomaly of the small intestine. One of its variants is Ladd syndrome (LS), which, if not treated in time, can lead to massive necrosis of the small intestine with the need for its subsequent resection. Latent SL is difficult to diagnose and is often the cause of false diagnoses, which leads to unsatisfactory treatment results in patients of various age groups.

The aim of the study. On the examples of clinical cases, focus the attention of doctors of various specialties on atypical general clinical manifestations of SL in order to prevent diagnostic errors and early diagnosis of this pathology.

Materials and methods. A literature review of articles describing clinical cases of SL was conducted. A retrospective analysis of the medical histories of patients who were treated at the Lviv Okhmatdyt Regional Clinical Hospital and the City Children's Clinical Hospital was carried out.

Research results. The features of the clinical course of SL both in childhood, adolescence and adults are described and given on the basis of clinical cases.

The main diagnostic value of the history, clinical picture, instrumental methods of research is highlighted. It is shown that the latent course of SL is characterized by various somatic manifestations. More often, these are states of recurrent vomiting, abdominal pain, and malabsorption syndrome. Possible long periods of «complete well-being» complicate the timely diagnosis of SL.



Conclusions. The given clinical examples of congenital pathology of the digestive system in children - SL indicate that this pathology is quite likely to be encountered in the clinical practice of pediatricians and family doctors. The description of various clinical symptoms characteristic of SL requires understanding and relevant knowledge. It is considered necessary to recommend to doctors the provision of qualified medical care in case of manifestations of disorders of the digestive system in young and older children, especially adult patients.

Key words: Ladd syndrome, intestinal malrotation, clinical cases, children, adults.

Вступ

Частота народження дітей із вродженими вадами розвитку, за даними ВООЗ, сягає 4–6 % від загальної кількості новонароджених, а в 15 % дітей вади розвитку виявляються протягом перших 5–10 років життя. Щорічно вроджені вади стають причинами смерті близько 2,7 млн дітей у світі [1].

Особливе місце серед усіх вроджених вад органів травлення посідає мальротация кишківника. Частота її складає від 1:500 до 1:6000 живих новонароджених. Попри це справжню частоту мальротации з'ясувати проблематично, оскільки ця вада виявляється не тільки у новонароджених і дітей раннього віку, а й у дітей старшого віку та дорослих пацієнтів [1]. Вважається, що в однієї з 200 живонароджених осіб є безсимптомна ротаційна аномалія, яка клінічно може маніфестувати в будь-якому віці. За статистичними даними відзначається переважання в дитячому віці цієї вади у хлопчиків, ніж у дівчат у співвідношенні 2:1. З віком співвідношення змінюється до 1:1 у дорослих [2, 3, 4].

Одним із варіантів мальротации кишківника є синдром Ледда (СЛ). Його частота становить 0,8 на 1000 народжених дітей. Також хлопчики хворіють вдвічі частіше, ніж дівчата [5].

Поєднання двох вроджених патологічних станів – здавлювання дванадцятипалої кишки ембріональними тяжами очеревини і вродженого завороту тонкої і правої половини товстої кишок внаслідок незавершеного повороту кишечника детально описав В. Ледд (W. Ladd) у 1932 р., і патологія отримала назву «синдром Ледда» [6].

Виникає СЛ внутрішньоутробно в терміни від 10 до 12 тижня ембріогенезу та обумовлений порушенням другого періоду нормального процесу обертання кишківника [6].

У літературі є достатня кількість повідомлень про синдром Ледда, що свідчить про актуальність цієї проблеми протягом не одного десятиліття [7, 8, 9, 10]. Проте частіше описані гострі випадки. Зокрема, стадії ембріогенезу цієї аномалії, анатомічна класифікація, методика діагностики та хірургічної корекції детально викладені у підручниках з хі-

рургії [3]. Проте латентний перебіг СЛ може супроводжуватися тяжким діагностичним пошуком, великою кількістю діагностичних помилок, ускладнень і незадовільних наслідків лікування як у дитячому віці, так і в дорослих.

Діагностика віддаленої маніфестації СЛ вимагає ширшого ознайомлення лікарів із варіантами проявів даної патології [6, 7, 11, 12].

Мета дослідження

На прикладах клінічних випадків акцентувати увагу лікарів різних спеціальностей до нетипових загально-клінічних проявів СЛ для запобігання діагностичних помилок і ранньої діагностики цієї патології.

Матеріали та методи

Проведено літературний огляд статей, що описують клінічні випадки СЛ. Здійснено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на лікуванні в Львівській обласній клінічній лікарні Охматдит та міській дитячій клінічній лікарні.

Результати досліджень

При підозрі на СЛ стандартними методами обстеження є оглядова рентгенографія черевної порожнини, рентгенографія верхніх відділів ШКК із барієм, іригографія та УЗД органів черевної порожнини.

При СЛ рентгенографія органів черевної порожнини з барієм виявляє спіралеподібний перебіг тонкої кишки та високе підпечінкове розташування купола сліпої кишки.

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини визначається спіралеподібний перебіг петель тонкої кишки, верхньої брижової вени, розширені вени брижі тонкої кишки, порушення венозного відтоку від верхньої вени брижової з тенденцією до артеріалізації.

При СЛ діагностична цінність ехографічно виявленого завороту (whirlpool sign) дуже велика [13].

Однак більшість клініцистів вважають, що складність даної вродженої патології полягає в тому, що вона, як правило, діагностується лише за клінічними проявами [14, 15, 16].



У клінічному перебігу СЛ виділяють гостру і хронічну або латентну форми.

Найчастіше (у 35–40% випадків) діагноз СЛ встановлюють на 1-му тижні, або (50–60% випадків) на 1-му місяці життя дитини. Це так звані гострі форми СЛ, для яких характерні часті зригування, блювання з домішками жовчі, кишкова непрохідність, тромбоз верхньої артерії брижі з розвитком гангрени кишківника. Такі стани у дітей раннього віку зазвичай не становлять труднощів для діагностики та вчасної оперативної корекції [1, 3].

Проте трапляються випадки хронічного або латентного перебігу СЛ, які маніфестують у дітей дошкільного та шкільного віку, дітей-підлітків і дорослих, коли думки про вроджену патологію травної системи вже втратили актуальність.

Хронічний перебіг кишкової непрохідності спостерігається при неповному здавленні дванадцятипалої кишки або інтермітуючому завороті кишок при СЛ. Клінічні ознаки обумовлені вторинними порушеннями функції травної системи, а саме: порушенням перистальтики кишківника, стазом вмісту тонкої кишки з ураженням її епітелію, вторинним порушенням біоценозу з формуванням ентеропатії та мальабсорбції [7, 11, 12].

Для хронічного варіанту перебігу СЛ характерні короткочасні епізоди погіршення стану з тривалими (від декількох місяців до декількох років) світлими проміжками. Описані дані, що у 25–50 % 18-річних підлітків, яким під час оперативного втручання було встановлено діагноз СЛ, попередні скарги взагалі були відсутні [17, 18, 19].

Перші ознаки при цій формі СЛ – періодичні зригування або блювання в перші місяці життя, в подальшому змінюються на періодичні приступи болю в животі. Під час загострення спостерігається нападopodobний біль у животі із затримкою газів і випорожнення, багаторазове блювання, здуття живота в епігастрії з можливим западанням нижніх відділів [1, 17, 20].

Такі прояви латентного перебігу СЛ, як короткочасні епізоди болю в животі, періодичне блювання, нудота, діарея, болюча пальпація та здуття живота, можуть розцінюватися як функціональні, так й органічні захворювання ШКК (синдром циклічного блювання, дискінезії жовчних ходів, дисбактеріоз кишечника, ентеропатія та синдром мальабсорбції, реактивний панкреатит, неспецифічний коліт та ін.) [1, 7, 17].

Зміна мікробіоти кишківника, що супроводжує СЛ, сприяє довчасній декон'югації жовчних кислот, що призводить до посилення моторики товстої кишки та викликає діарею та стеаторею, порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів, зв'язуванню вітаміну В12, що викликає розвиток анемії. Руйнація щіткової облямівки токсинами патологічних мікроорганізмів приводить до розвитку дисахаридазної недостатності [17].

Тяжкість стану та прогноз для пацієнтів із СЛ також обумовлені супутніми вродженими вадами, такими як спільна брижа тонкого та товстого кишківника, мегадуоденум, гіпоплазія нирок і гіпоплазія легень, вади серця та судин та асоційованими генетичними захворюваннями [3].

Опрацювавши дані наукової літератури, подаємо найбільш цікаві клінічні випадки латентного варіанту СЛ у дітей і дорослих.

У 2012 році S. K. Sahu та співавторами описаний випадок у дівчинки 2-х років із проявами білково-енергетичної недостатності незрозумілого генезу, яка народилася доношеною здоровою дитиною. З перших днів життя спостерігалися незначні зригування, кашкоподібні, потім водянисті випорожнення до 6 разів на добу. З 4-го місяця життя почалося відставання у фізичному розвитку, розвинулася анемія. У віці одного року дефіцит маси тіла складав 17,1%. Дитина відмовлялася від споживання твердої їжі, не з'їдала всю порцію. У 1,5 року спостерігалось три епізоди підйому температури до фебрильних цифр із респіраторними та кишковими розладами. Дитину консультували педіатр, гематолог, імунолог. Діагноз – ентеровірусна інфекція, гіповітаміноз.

Під час лабораторного обстеження дитини виявлені кишковий дисбактеріоз (лактобактерії 10^4), гіпопротеїнемія, підвищення активності трансаміназ, анемія I ст., моноцитоз, ШОЕ 35 мм/год. Виключалася патологія печінки вірусної етіології, гельмінтози.

На другому році життя стан дитини продовжував погіршуватися. Утримувалися зригування, блювання, розлади випорожнень. Дефіцит маси у 2 роки складав 31,7%. Спостерігалася затримка психомоторного розвитку, негативізм у поведінці.

Проводилася диференційна діагностика між вродженими вадами, пухлинними процесами в грудній та черевній порожнинах, головному мозку мітохондріальними хвороба-



ми. Верифікувати діагноз СЛ вдалося за даними ЕФГДС, УЗД органів черевної порожнини. Проведено оперативне втручання [7].

Ще раніше автор M. Bruijn (2004) описав клінічний випадок у дівчинки 5-ти років із затримкою розвитку, рецидивуючим блюванням, періодичними колькоподібними болями в животі, що спостерігалися з 45-денного віку [20].

Автор P. C. Guzzetta (2009) описав кілька випадків СЛ. Перший – у хлопчика з частими, майже щоденними блювотами з однорічного віку, діагноз СЛ було верифіковано у 14 років. І другий – у дівчинки 8 років, в якій з 1-року відмічалася ацетонемічне блювання, болі в животі, які знімалися спазмолітиками, ферментами, оральною та пероральною регідратацією. З 6-ти до 8-ми років блювання пов'язували з порушенням дієти, діагностували гастродуоденіт, реактивний панкреатит, перегин жовчного міхура, холецистохолангіт, лактазну недостатність. Світлий проміжок тривав 16 міс., і у віці 8 років 3 місяці під час поступлення було діагностовано СЛ. Третій випадок описано автором також у дівчинки, яка з 1-го року спостерігалася з діагнозом: синдром мальабсорбції, неспецифічний коліт, імунодефіцитний стан, затримка фізичного розвитку. І лише у 8 років 9 місяців хвора була прооперована з приводу СЛ [17].

Автор A. Lamichhane (2020) описав цікавий випадок – під спостереженням лікаря перебувала дівчинка 15-ти років із нападами важкого блювання із домішками жовчі протягом 5 днів, закрепом, розлитим болем у животі [21].

У науковій літературі все частіше трапляються повідомлення про пізню діагностику СЛ. Так, у 2013 році Собко О. І. описано випадок СЛ у дорослого пацієнта, зокрема у хворого 46-ти років, який звернувся зі скаргами на загальну слабкість, нудоту, відрижку повітрям, багаторазове блювання, запаморочення, болі в животі та здуття живота, невідходження газів та відсутність випорожнення протягом 2 діб, та з підозрою на гостру кишкову непрохідність. Пацієнт був госпіталізований у хірургічне відділення. Під час оперативного втручання були виявлені ознаки СЛ [1].

Аналогічно C. Crassi (2020) повідомлено про 44-річну жінку, яка поступила з приводу гострого болю в животі, на комп'ютерній томографії черевної порожнини в правій здух-

винній частині виявлені конгломератні петлі клубової кишки з потовщеними стінками, заповненими рідиною. Успішно виконано лапаротомічну операцію з приводу СЛ [22].

D.W. Dietz (2002) описав 68-річного чоловіка, якого госпіталізували з сильним болем у животі. Комп'ютерна томографія показала ненормальне розташування петель тонкої кишки та перекручення брижі тонкої кишки. Пацієнт пройшов лапароскопічну процедуру, яка виявила внутрішню грижу через бандаж Ледда. Було призначено планову процедуру Ледда [23].

За статистичними даними Львівської обласної клінічної лікарні Охматдит спостерігалось 20 випадків СЛ за останні 10 років.

Один із цих випадків був дуже складним проявом СЛ. Зокрема, у 17-річного Максима С. з одного із селищ Львівської області довелося видалити майже весь кишківник, в зв'язку з чим пацієнт-підліток потребував і потребує до теперішнього часу трансплантації кишківника. Дана операція за багатьма параметрами є складнішою за трансплантацію інших органів. З анамнезу дитини з'ясувалося, що з раннього віку були епізоди нудоти та болю в животі. Згодом настав світлий проміжок. У 16 років розвинувся напад гострого болю в животі, потім ще три. Знеболюючі середники ефекту не давали. При госпіталізації в районну лікарню був поставлений діагноз хронічного гастриту. Після лікування спостерігалось покращення, але під час наступного фізичного навантаження відбувся рецидивний напад болю, який у районній лікарні не змогли лікувати, і хлопчика ургентно доставили в лікарню м. Львів. Саме там під час оперативного втручання було діагностовано СЛ, але некроз кишківника вимагав радикального видалення.

Наступний цікавий випадок спостерігали у Львівській міській дитячій клінічній лікарні. Хлопчик Володимир Л. підліткового віку (15 років) тричі за один рік був госпіталізований у Львівську міську клінічну лікарню з приводу гострої ниркової недостатності (ГНН) на тлі нападів блювання та болю в животі. Двічі отримувал консервативну терапію ГНН із позитивним результатом. При третьому епізоді ГНН було проведено поглиблене обстеження, при якому верифіковано СЛ.

Таким чином, підсумовуючи та узагальнюючи наведені клінічні випадки, можна сказати, що для латентного перебігу СЛ харак-



терними є різноманітні соматичні прояви. Частіше це стани рецидивного блювання, абдомінального болю, синдрому мальабсорбції. Ускладнюють вчасну діагностику СЛ можливі тривалі періоди «повного благополуччя».

Висновки

Наведені у роботі клінічні приклади вродженої патології системи травлення у дітей СЛ вказують, що дана патологія цілком ймо-

вірно може траплятися в клінічній практиці педіатрів і сімейних лікарів. Опис різноманітної клінічної симптоматики, що характерний для СЛ, потребує осмислення і відповідних знань. Вбачається необхідність рекомендувати лікарям при проявах розладів травної системи у дітей раннього і старшого віку, особливо – дорослих пацієнтів, не виключати ймовірність діагностики СЛ для вчасного надання кваліфікованої медичної допомоги.

ЛІТЕРАТУРА

1. Добровольська ЛМ, Ліхачов ВК, Тарановська ОО. Вроджені вади розвитку [Інтернет]. Велика українська енциклопедія; 2020 [цитовано 2023 Лип 20]. Доступно: https://vue.gov.ua/Вроджені_вади_розвитку
2. Сопко ОІ, Козубович РМ, Заря ІЛ, Верещако РІ, Молнар ІМ, Пироженко АВ. Випадок успішного лікування пацієнта із синдромом Ледда. *Хірургія України*. 2013;2:120-22.
3. Переяслова АА, Рибальченка ВФ, Лосєва ОО. Мальотація кишечника у дітей: від ембріогенезу до наслідків: монографія. Київ: ПП «ІНПОЛ ЛТМ» Друкарня «000000000»; 2019. 226 с.
4. Millar A, Rode H, Cywes S. Malrotation and volvulus in infancy and childhood. *Semin Pediatr Surg*. 2003;12:229-36.
5. Ladd WE. Surgical diseases of the alimentary tract in infants. *New Engl J Med*. 1936;215:705-08.
6. Ladd WE. Congenital obstruction of the duodenum in children. *New Engl J Med*. 1932;206:277-83.
7. Sahu SK, Raghuvanshi S, Sinha A, Sachan PK, Surg J. Adult intestinal malrotation presenting as midgut volvulus: case report. *Arts*. 2012;(1):18-21.
8. Bogoch A. *Surgery and gastroenterology*. New York: Oxford University Press; 2008. 230 p.
9. Lee HC, Pickard SS, Sridhar S, Dutta S. Intestinal malrotation and catastrophic volvulus in infancy. *J Emerg Med*. 2012;43(1):49-51.
10. Nehra D, Goldstein AM. Intestinal malrotation: varied clinical presentation from infancy through adulthood. *Surgery*. 2011;149(3):386-93.
11. Durkin ET, Lund DP, Shaaban AF, et al. Age related differences in diagnosis and morbidity of intestinal malrotation. *J. Am Coll Surg*. 2008;206:658-63.
12. Pickhardt PJ, Bhalla S. Intestinal malrotation in adolescents and adults: spectrum of clinical and imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:1429-35.
13. Kotobi H, Tan V, Lefèvre J, et al. Total midgut volvulus in adults with intestinal malrotation. Report of eleven patients. *J Visc Surg*. 2016;79:429-35.
14. Nagdeve NG, Qureshi AM, Bhingare PD, Shinde SK. Malrotation beyond infancy. *J Pediatr Surg*. 2012;47(11):2026-32.
15. Wanjari AK, Deshmukh AJ, Tayde PS, Lonkar Y. Midgut malrotation with chronic abdominal pain. *N Am J Med Sci*. 2012;4(4):196-98.
16. Wallberg SV, Qvist N. Increased risk of complication in acute onset intestinal malrotation. *Dan Med J*. 2013;60:44-47.
17. Guzzetta PC. Malrotation, Volvulus and Bowel Obstruction. *Surgical Pitfalls*. 2009;1:53-56.
18. Cohen Z, Kleiner O, Finaly R, et al. How much of a misnomer is “asymptomatic” intestinal malrotation? *Isr Med Assoc J*. 2003;5:172-74.
19. Powell DM, Biemann O, Smith CD. Malrotation of the intestine in children: the effect of age on presentation and therapy. *J Pediatr Surg*. 1989;24:770-80.
20. Bruijn M, Wolf BH, Smets AM, et al. Biliary vomiting due to malrotation, also in older children. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148:553-56.
21. Lamichhane A, Sharma R, Rajkarnikar R, Awale R, Shrestha P. A Five Years Old Child with Failure To Thrive and Vomiting Presenting as a Diagnostic Dilemma: A Case Report [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 01]; 58(228):600-603. Available from: <https://doi.org/10.31729/jnma.5134>
22. Grassi C, Conti L, Palmieri G, Banchini F, et al. Ladd's band in the adult, an unusual case of occlusion: Case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020;71:45-49.
23. Dietz DW, Walsh RM, Grundfest-Broniatowski S, et al. Intestinal malrotation: a rare but important cause of bowel obstruction in adults. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1381-86.



REFERENCES

1. Dobrovolska LM, Likhachev VK, Taranovska OO. Vrodzheni vady rozvytku [Congenital malformations] [Internet]. Velyka ukrainska entsyklopediia [Great Ukrainian Encyclopedia]; 2020 [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://vue.gov.ua/Вроджені вади розвитку>. [in Ukrainian].
2. Sopko OI, Kozubovich RM, Zaria IL, Vereshchako RI, Molnar IM, Pyrozhenko AV. Vypadok uspishnoho likuvannia patsiienta iz syndromom Ledda [A case of successful treatment of a patient with Ladd syndrome]. *Khirurgiia Ukrainy [Surgery of Ukraine]*. 2013; 2:120-22. [in Ukrainian].
3. Pereiaslova AA, Rybalchenka VF, Losieva OO. Malrotatsiia kyshechnyka u ditei:vid embriogenezu do naslidkiv:monograph [Intestinal malrotation in children: from embryogenesis to consequences]. K:PP «INPOL LTM» Drukarnia«00000000», [Monograph. Edited by: Pereyaslova AA, Rybalchenko VF, Loseva OO. K:PP “INPOL LTM” Printing House “00000000”], 2019. 226 s. [in Ukrainian].
4. Millar A, Rode H, Cywes S. Malrotation and volvulus in infancy and childhood. *Semin Pediatr Surg*. 2003;12:229-36.
5. Ladd WE. Surgical diseases of the alimentary tract in infants. *New Engl J Med*. 1936; 215:705-08.
6. Ladd WE. Congenital obstruction of the duodenum in children. *New Engl J Med*. 1932;206:277-83.
7. Sahu SK, Raghuvanshi S, Sinha A, Sachan PK, Surg J. Adult intestinal malrotation presenting as mid-gut volvulus:case report. *Arts*. 2012;(1):18-21.
8. Bogoch A. *Surgery and gastroenterology*. New York: Oxford University Press; 2008. 230 p.
9. Lee HC, Pickard SS, Sridhar S, Dutta S. Intestinal malrotation and catastrophic volvulus in infancy. *J Emerg Med*. 2012;43(1): 49-51.
10. Nehra D, Goldstein AM. Intestinal malrotation: varied clinical presentation from infancy through adulthood. *Surgery*. 2011;149(3):386-93.
11. Durkin ET, Lund DP, Shaaban AF, et al. Age related differences in diagnosis and morbidity of intestinal malrotation. *J. Am Coll Surg*. 2008;206:658-63.
12. Pickhardt PJ, Bhalla S. Intestinal malrotation in adolescents and adults: spectrum of clinical and imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:1429-35.
13. Kotobi H, Tan V, Lefèvre J, et al. Total midgut volvulus in adults with intestinal malrotation. Report of eleven patients. *J Visc Surg*. 2016;79:429-35.
14. Nagdeve NG, Qureshi AM, Bhingare PD, Shinde SK. Malrotation beyond infancy. *J Pediatr Surg*. 2012;47(11):2026-32.
15. Wanjari AK, Deshmukh AJ, Tayde PS, Lonkar Y. Midgut malrotation with chronic abdominal pain. *N Am J Med Sci*. 2012;4(4):196-98.
16. Wallberg SV, Qvist N. Increased risk of complication in acute onset intestinal malrotation. *Dan Med J*. 2013;60:44-47.
17. Guzzetta PC. Malrotation, Volvulus and Bowel Obstruction. *Surgical Pitfalls*. 2009;1:53-56.
18. Cohen Z, Kleiner O, Finaly R, et al. How much of a misnomer is “asymptomatic” intestinal malrotation? *Isr Med Assoc J*. 2003;5:172-74.
19. Powell DM, Biemann O, Smith CD. Malrotation of the intestine in children:the effect of age on presentation and therapy. *J Pediatr Surg*. 1989;24:770-80.
20. Bruijn M, Wolf BH, Smets AM, et al. Biliary vomiting due to malrotation, also in older children. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004; 148:553-56.
21. Lamichhane A, Sharma R, Rajkarnikar R, Awale R, Shrestha P. A Five Years Old Child with Failure To Thrive and Vomiting Presenting as a Diagnostic Dilemma: A Case Report [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 01]; 58(228):600-603. Available from: <https://doi: 10.31729/jnma.5134>.
22. Grassi C, Conti L, Palmieri G, Banchini F, et al. Ladd’s band in the adult, an unusual case of occlusion: Case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020;71:45-49.
23. Dietz DW, Walsh RM, Grundfest-Broniatowski S, et al. Intestinal malrotation: a rare but important cause of bowel obstruction in adults. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1381-86.

Отримано 07.06.2023 р.



УДК 616.63-022.7-055.2:612.621.31
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.53-58

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТОК ІЗ УРОГЕНІТАЛЬНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

Бисага Н. Ю., Корчинська О. О.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Численні дослідження останніх років показали, що в основі частини вагітностей, що не розвиваються, самовільних викиднів, передчасних пологів містяться вогнища інфекційного процесу у слизовій оболонці і шийці матки, збудниками якого є хламідії, мікоплазми, вірус простого герпесу, цитомегаловірус та ін. Найбільшу небезпеку становить той факт, що у 80% випадків урогенітальна інфекція перебігає приховано (латентно), а її наявність жінка може навіть не підозрювати [1–3]. Серед захворювань вагітної, що призводять до інфекції плода і новонародженого, на найбільшу увагу заслуговують урогенітальні інфекції, які клінічно проявляються у вигляді кольпіту, цервіциту, хронічного сальпінгоофориту, циститу, безсимптомної бактеріурії, хронічного і гестаційного пієлонефриту, а також екстрагенітальних вогнищ інфекцій, які у свою чергу спричиняють тяжкі перинатальні ускладнення та наслідки, якщо вчасно їх не виявити і не лікувати. Тому ця проблема має велике значення, оскільки інфікування може бути не тільки під час вагітності, а й до вагітності при значному зниженні імунітету [4, 5].

Мета дослідження. Вивчення гормонального статусу пацієнток із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи. Усього було обстежено 61 жінку з урогенітальними мікст-інфекціями. Для порівняльного аналізу отриманих результатів паралельно було аналогічно обстежено 50 клінічно здорових жінок, яких ми включили в контрольну групу. У процесі досліджень проводилось вивчення анамнезу життя та соматичного стану обстежених, особливостей менструальної функції, сексуальної функції, гормонального статусу та стану репродуктивного здоров'я.

Результати досліджень. Відповідно до наміченої програми досліджень, нами обстежено 61 жінку віком від 18 до 42 років із урогенітальними мікст-інфекціями в динаміці спостереження. У жіночу консультацію пацієнтки основної групи зверталися на 1–3-й день хвороби (середня кількість – $2,16 \pm 0,08$ дня). З анамнезу відомо, що 33 (54%) пацієнтки основної групи мали обтяжений гінекологічний анамнез і раніше зверталися за медичною допомогою з приводу запальних захворювань (кольпіт, цервіцит, хронічний сальпінгоофорит, цистит), у порівнянні з контрольною, де анамнез не був обтяжений. При вивченні преморбідного фону в 47 (77%) пацієнток основної групи відзначався перенесений двосторонній сальпінгоофорит із проведенням в амбулаторних умовах антибактеріальної, протизапальної терапії, у 27 (44%) хворих на тлі перенесеного запального процесу органів малого тазу спостерігалось порушення менструального циклу за типом дисменореї. У пацієнток контрольної групи запальних процесів органів малого тазу (ОМТ) не спостерігалось, так само, як порушення оваріально-менструального циклу (збережена нормальна менструальна функція). Слід зазначити, що ризики загострення запальних захворювань статеві та сечовивідної систем зростають з 25-го до 6-го дня менструального циклу. Даний період перед менструацією та протягом менструації слід розглядати як критичний та сприятливий для поширення інфекції у верхні відділи статевих органів, сечівник, сечовий міхур, нирки. Менструальні виділення, що накопичуються у піхві, зумовлюють створення пасивного середовища для активації умовно-патогенної флори та реалізації агресивних властивостей збудників. Дефекти ендометрію та рефлюкс менструальної крові спричинюють поширення аеробних та анаеробних бактерій у верхні відділи статевого тракту та сечової системи [10].

Висновки. Враховуючи підвищення прозапальних цитокінів, спостерігаємо зниження овуляції, що, зі свого боку, веде до відносної гіперестрогенемії та недостатності лютеїнової фази.

Ключові слова: урогенітальні мікст-інфекції, мікробіота, запальні захворювання органів малого тазу, гормональний статус.

Hormonal status of patients with urogenital mixt infections

Bysaha N.Y., Korchynska O.O.

Abstract. Introduction. Numerous studies in recent years have shown that at the root of part of non-developing pregnancies, spontaneous miscarriages, and premature births there are foci of the infectious process in the mucous membrane and cervix, the causative agents of which are chlamydia, mycoplasma, herpes simplex virus,



cytomegalovirus, etc. The greatest danger is the fact that in 80% of cases, urogenital infection is hidden (latent), and a woman may not even suspect its presence [1-3]. Among the diseases of a pregnant woman that lead to infection of the fetus and newborn, urogenital infections deserve the most attention, which are clinically manifested in the form of colpitis, cervicitis, chronic salpingo-oophoritis, cystitis, asymptomatic bacteriuria, chronic and gestational pyelonephritis, as well as extragenital foci of infections, which in their first cause serious perinatal complications and consequences if they are not detected and treated in time. Therefore, this problem is of great importance, since infection can occur not only during pregnancy, but also before pregnancy with a significant decrease in immunity [4, 5].

The aim of the study. Study of the hormonal status of patients with mixed urogenital infections.

Materials and methods of research. A total of 61 women with mixed urogenital infections were examined. For the comparative analysis of the obtained results, 50 clinically healthy women, who were included in the control group, were similarly examined. In the course of the research, the life history and somatic condition of the subjects, peculiarities of menstrual function, sexual function, hormonal status and state of reproductive health were studied.

Research results and their discussion. In accordance with the planned research program, we examined 61 women aged 18 to 42 years with mixed urogenital infections during follow-up. Patients of the main group visited the women's consultation on the 1st-3rd day of illness (average number – 2.16 ± 0.08 days). It is known from the anamnesis that 33 (54%) patients of the main group had a heavy gynecological history and had previously sought medical help for inflammatory diseases (colpitis, cervicitis, chronic salpingo-oophoritis, cystitis), compared to the control group, where the history was not heavy. When studying the premorbid background, 47 (77%) patients of the main group had bilateral salpingo-oophoritis with outpatient antibacterial and anti-inflammatory therapy, and 27 (44%) patients had menstrual cycle disorders such as dysmenorrhea against the background of the pelvic inflammatory process. In patients of the control group, inflammatory processes of the pelvic organs (PIL) were not observed, as well as a violation of the ovarian-menstrual cycle (preserved normal menstrual function). It should be noted that the risks of exacerbation of inflammatory diseases of the genital and urinary systems increase from the 25th to the 6th day of the menstrual cycle. This period before menstruation and during menstruation should be considered as critical and favorable for the spread of infection in the upper parts of the genital organs, urethra, bladder, kidneys. Menstrual secretions accumulating in the vagina lead to the creation of a passive environment for the activation of opportunistic flora and the realization of the aggressive properties of pathogens. Endometrial defects and reflux of menstrual blood cause the spread of aerobic and anaerobic bacteria in the upper parts of the genital tract and urinary system [10].

Conclusions: given the increase in pro-inflammatory cytokines, we observe a decrease in ovulation, which, in turn, leads to relative hyperestrogenemia and luteal phase insufficiency.

Key words: mixed urogenital infections, microbiota, pelvic inflammatory disease, hormonal status.

Вступ

У відповідності до заключення експертів ВООЗ, у 60% випадків причиною запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ) є інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), провідну позицію у даному переліку займають хламідіоз, гонорея, трихомоніаз (65–70% всіх випадків ЗЗОМТ) [1]. ЗЗОМТ спостерігаються серед 38–67% жінок репродуктивного віку і часто характеризуються латентним перебігом, що зумовлює труднощі їхньої своєчасної діагностики. Значні анатомо-функціональні зміни з боку органів малого тазу формуються через 1–2 роки з моменту виникнення запального захворювання статевих органів і традиційно не діагностуються на початкових етапах їхнього розвитку, у більшості випадків супроводжуючись порушеннями репродуктивного та сексуального здоров'я [2].

Типовим для «мовчазних» запальних захворювань статевих органів є залучення у па-

тологічний процес всіх органів малого тазу з високим ступенем ймовірності формування злуквих змін, що потребують адекватної корекції та проведення реабілітаційної терапії. ЗЗОМТ становлять узагальнену проблему, пов'язану із спектром порушень репродуктивного та сексуального здоров'я жінок [5].

Медико-соціальне значення інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), обумовлене цілим рядом притаманних для них особливостей. Зокрема, їх значним поширенням та здатністю спричиняти запальний процес в урогенітальному бар'єрному епітелії, що негативно позначається на сечовипусканні, сексуальній і репродуктивній функціях та якості життя.

До цього часу накопичено достатньо доказів того, що саме особливості перебігу імунної реакції в урогенітальному тракті у відповідь на проникнення бактеріальних антигенів визначають як тип клінічного перебігу інфекційного процесу (симптомний/без-



симптомний), так і характер патологічних наслідків, і навіть клінічну та мікробіологічну ефективність антимікробної терапії (АМТ) [36, 46, 47].

Мета дослідження

Вивчення гормонального статусу пацієнток із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи

Всього було обстежено 61 жінку з урогенітальними мікст-інфекціями. Для порівняльного аналізу отриманих результатів паралельно було аналогічно обстежено 50 клінічно здорових жінок, яких ми включили в контрольну групу.

У процесі досліджень проводилось вивчення анамнезу життя та соматичного стану обстежених, особливостей менструальної функції, сексуальної функції, гормонального статусу та стану репродуктивного здоров'я. При вивченні даних анамнезу було встановлено причини виникнення та передумови формування запальних процесів органів малого тазу. Проаналізовано характер і термін клінічного перебігу запалення, частоту загострень даного захворювання впродовж року, особливостей проведеної терапії та її ефективності. Щодо дообстеження гормонального статусу, був врахований день менструального циклу (МЦ), підготовка до проведення здачі аналізів. На 3–5 день МЦ дообстежувалися гормони щитовидної залози (ТТГ, Т4 вільний, Т3 вільний), естрадіол, індекс НОМА, віт. Д, пролактин. На 21–22 день МЦ – пролактин, прогестерон, естрадіол. Матеріал: венозна кров, метод тестування: імунохімічний із електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA), аналізатор і тест-система: Cobas 6000/ Cobas 8000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

Враховували попередньо перенесені соматичні захворювання та хірургічні втручання на органах малого тазу і черевної порожнини. Звертали увагу на проведення переривання вагітності в анамнезі, використання різних методів контрацепції (особливо внутрішньоматкової), як з метою попередження небажаної вагітності, так і запобігання інфекцій, що передаються статевим шляхом. Враховували термін початку менархе, особливості менструальної функції, відповідно до етапів розвитку та дебюту статевих стосунків, сексуальний анамнез. Комплексне мікробіологічне, ві-

русологічне, серологічне дослідження щодо визначення етіологічної природи запалення органів малого тазу проводилось у всіх обстежених у динаміці спостереження. Імунологічні дослідження були проведені у всіх групах у динаміці спостереження.

Матеріалом для дослідження у жінок були зішкрібки із цервікального каналу, уретри, піхви, шийки матки, кон'юнктиви ока за умови нетрадиційних сексуальних стосунків – із мигдалин, прямої кишки. Для індикації збудника проводилось обстеження за допомогою метода ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК), а саме полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати досліджень

Відповідно до наміченої програми досліджень, нами обстежено 61 жінку віком від 18 до 42 років із урогенітальними мікст-інфекціями в динаміці спостереження. Вік пацієнток, які брали участь в дослідженні, був: основна група – середній вік склав $24 \pm 1,2$ року; контрольна група – середній вік становив $23 \pm 1,1$ року. У жіночу консультацію пацієнтки основної групи зверталися на 1–3-й день хвороби (середня кількість – $2,16 \pm 0,08$ дня). З анамнезу відомо, що 33 (54%) пацієнтки основної групи мали обтяжений гінекологічний анамнез і раніше зверталися за медичною допомогою з приводу запальних захворювань (кольпіт, цервіцит, хронічний сальпінгофорит, цистит), у порівнянні з контрольною, де анамнез не був обтяжений. При звертанні пацієнтки основної групи пред'являли скарги на виділення з піхви – 55 (90%) жінок; свербіж, печіння в області статевих органів – 56 (92%); прискорене сечовипускання – 54 (89%); дизурію – 58 (95%); біль, пов'язаний із статевим актом – 61 (100%) пацієнтки. Спостерігалася особливість серед пацієнток основної групи, у порівнянні з контрольною щодо наступного: більшість пацієнток основної групи були самотніми – 47 жінок (77%), через наявність безконтрольних статевих відносин, велика кількість партнерів; пацієнтки контрольної групи – 43 заміжні (86%), один статевий партнер; соціально-економічний статус жінок основної групи був нижчий, ніж у контрольній групі.

Необхідно відзначити підвищену вірулентність мікроорганізмів, які є пусковим механізмом у виникненні ЗЗМОТ. Поширенню інфекційного процесу можуть сприяти неупо-



рядковані статеві відносини (з партнерами, сперма яких є джерелом інфекції), внутрішньоматкові втручання, післяпологові гнійно-септичні ускладнення. На стан жінок із цією патологією часто впливають так звані фактори ризику, що не тільки викликають загострення інфекційного процесу, але і беруть безпосередню участь у патогенезі. До них належать: шкідливі звички (30–43%), несприятлива екологічна ситуація у місці проживання (до 12%), небезпечний вплив визначених професійних моментів (8%). Відомо, що різноманітні фактори навколишнього середовища, міжособисті відносини, порушення біологічних режимів можуть викликати стрес [8, 9].

При вивченні преморбідного фону в 47 (77%) пацієток основної групи відзначався перенесений двосторонній сальпінгоофорит із проведенням в амбулаторних умовах антибактеріальної, протизапальної терапії, у 27 (44%) хворих на тлі перенесеного запального процесу органів малого тазу спостерігалось порушення менструального циклу за типом дисменореї. У пацієток контрольної групи запальних процесів органів малого тазу (ОМТ) не спостерігалось, так само, як порушення оваріально-менструального циклу (збережена нормальна менструальна функція).

Слід зазначити, що ризики загострення запальних захворювань статевої та сечовивідної систем зростають з 25-го до 6-го дня менструального циклу. Даний період перед менструацією та протягом менструації слід розглядати як критичний та сприятливий для поширення інфекції у верхні відділи статевих органів, сечівник, сечовий міхур, нирки. Менструальні виділення, що накопичуються у піхві, зумовлюють створення пасивного середовища для активації умовно-патогенної флори та реалізації агресивних властивостей збудників. Дефекти ендометрію та рефлюкс менструальної крові спричинюють поширення аеробних та анаеробних бактерій у верхні відділи статевого тракту та сечової системи [10].

Під час дослідження гормонального статусу вищевказаних груп спостерігалася наступна картина: у пацієток основної групи був наявний рівень ТТГ (тиреотропного гормону) у межах 2,4–3,2 мкМО/мл (норма), Т4 вільного (тироксину вільного) – 0,98–1,4 нг/дл (норма), Т3 вільного (трийодтироніну вільного) – 2,2–3,8 пг/мл (норма); рівень естрадіолу був підвищений – 256,0 пг/мл; індекс НОМА теж спосте-

рігався у межах 3,2–3,5 (збільшений) у 50% пацієток основної групи; рівень вітаміну Д – у межах 10–16 нг/мл (дефіцит); рівень пролактину – 10,2–18,0 нг/мл (норма). Ці всі обстеження проводилися у I фазу МЦ (на 3–5 день). Щодо пацієток контрольної групи – дані показники були у межах норми. При проведенні досліджень у II фазі МЦ (на 21–22 день): рівень пролактину в пацієток основної групи був трохи підвищений – у межах 25,4–27,9 нг/мл, у пацієток контрольної групи зберігався у межах норми і на далі (8,8–16,7 нг/мл); рівень прогестерону – 0,8–1,1 нг/мл (знижений) у пацієток основної групи і 4,6–19,2 нг/мл (норма) у пацієток контрольної групи; рівень естрадіолу так само був підвищений, як і у I фазу МЦ – 360,2 пг/мл у пацієток основної групи, у порівнянні з контрольною групою, де був норма (у межах 130,4–183,5 пг/мл).

Склад урогенітальної мікробіоти здорової жінки може мати особливості залежно від фази менструального циклу і вікового періоду [5, 6]. Оптимальна кількість та видовий склад лактобактерій забезпечує кислотність вагінального секрету в межах 4–4,5, формування бар'єра для фіксації умовно-патогенної та патогенної флори до вагінальних епітеліоцитів, приймає участь у низці імунних механізмів [5, 7]. Склад мікробіому міцно взаємопов'язаний зі станом слизової оболонки піхви, який залежить, у першу чергу, від рівнів статевих гормонів, зокрема естрогенів. Останні стимулюють проліферацію багат шарового плоского епітелію і продукцію у поверхневих клітинах глікогену, який є субстратом для життєдіяльності лактобактерій [5, 8]. Під впливом естрогенів слизова пробка каналу шийки матки насичується бактерицидними ферментами і здатна виконувати функцію бар'єру, своєрідного фільтра, що перешкоджає поширенню патогенних збудників (специфічної або неспецифічної інфекції) у верхні відділи урогенітального тракту і генералізації запального процесу. Аналогічно до естрогенів проліферативний вплив на епітелій піхви мають андрогени.

Прогестерон уповільнює дозрівання багат шарового плоского епітелію. У разі збільшення концентрації даного гормону в крові клітини дозрівають тільки до проміжного шару. Під впливом прогестерону відбувається цитоліз та десквамація багат шарового плоского епітелію з вивільненням у просвіт піхви глікогену. З глікогену під впливом клітинних ферментів утворюються цукри, мальтоза



і глюкоза, представляючи собою живильне середовище для молочнокислих бактерій (лактобацил).

Під час дослідження урогенітальної мікрофлори вищевказаних груп спостерігалася наступна картина: у пацієток основної групи було наявне порушення співвідношення резидентної та факультативної флори (дисбіоз) на тлі пограничних змін слизової оболонки піхви, зумовлених переважно гормональним дисбалансом, що проявлялося патологічними вагінальними виділеннями, а також дизуричними явищами; натомість, у пацієток контрольної групи, урогенітальна флора була насичена значною кількістю лактобактерій (90%). Відомо, що вагінальний дисбіоз збільшує вірогідність колонізації облігатно-патогенною флорою. Нещодавно отримано дані про можливий вплив домінування певних видів факультативної вагінальної флори на персистенцію вірусу папіломи людини та його канцерогенний потенціал [9, 10].

При порушенні мікробіоти даних екосистем у вагінальному біотопі зростає концентрація бактерій родів *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Mobiluncus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticus*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, що викликає урогенітальний запальний процес [1, 3, 7].

При бактеріоскопічному дослідженні виділень із піхви: лейкоцитоз визначали у 55 (90%) пацієток основної групи, кокову і змішану мікрофлору – у 37 (61%) жінок, специфічна патогенна мікрофлора виявлена у 23 (38%) жінок. Необхідно відзначити, що специфічна патогенна мікрофлора піхви була представлена трихомонадами у 5 (8%) пацієток, хламідіями – у 4 (7%) жінок, дріжджовими клітинами і спорами грибів – у 8 (13%) пацієток. У пацієток контрольної групи бактеріоскопія виділень – без особливостей, нормофлора піхви у всіх випадках.

Під час первинного візуального і кольпоскопічного огляду виявлено гіперемію і набряк слизової оболонки піхви у 61 (100%) пацієтки основної групи, ектопія циліндричного епітелію візуалізувалася в 27 (44%) випадків, незакінчена зона трансформації – у 23 (38%) випадках. Цитологічна картина у даних жінок відзначалася тільки II типу (61 пацієтка/100%), чистота піхви – III–IV типу. У жінок контрольної групи кольпоцитологія

була без зауважень, нормальна кольпоскопічна картина.

При бактеріологічному дослідженні виділень цервікального каналу і піхви в обстежених хворих основної групи до проведення лікування була виявлена поєднана неспецифічна мікст-інфекція урогенітального біотопу на тлі пригнічення лактобацилярної мікрофлори. У всіх пацієток мікробний пейзаж був представлений Гр- і Гр+ – мікроорганізмами різного ступеню колонізації: *St. aureus* $\geq 10^5$ КУО/мл – в 36 (59%) випадках, *St. epidermidis* $\geq 10^5$ КУО/мл – в 22 (36%), *Bacteroides fragilis* $\geq 10^4$ КУО/мл – в 15 (25%), *Peptostreptococcus* spp. $\geq 10^4$ КУО/мл – в 20 (33%), *Escherichia coli* $\geq 10^4$ КУО/мл – у 44 (72%) хворих на тлі зниження кількості *Lactobacillus* spp. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* spp. $\geq 10^4$ КУО/мл виявлені лише в 10 (16%) випадках. У жінок контрольної групи урогенітальна мікробіота була представлена нормальною кількістю *Lactobacillus* spp.

Інфекції, що передаються статевим шляхом, – гостра медико-соціальна проблема також в Україні. Серед найбільш актуальних інфекцій – хламідіоз та мікоплазмоз. Захворюваність на хламідіоз в Україні становить 43,6 на 100 тис. населення (18571 випадок); урогенітальний мікоплазмоз – 25704 (60,4 на 100 тис.) [53]. Схильність до латентного перебігу не тільки сприяє розповсюдженню, але й обмежує своєчасну діагностику та лікування цих інфекцій [44]. Завдяки статево-му шляху передачі та спорідненості до циліндричного і перехідного типів епітелію, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* спроможні спричиняти запальний процес у різних відділах урогенітального тракту жінок (уретрит, цистит, цервіцит, ендометрит, сальпінгіт, аднексит) і чоловіків (уретрит, цистит, простатит, епідидиміт). Важливо, що його наслідками можуть стати синдром хронічного тазового болю та порушення репродуктивної функції, що у жінок проявляється позаматковою вагітністю або трубноперитонеальним та імунологічним безпліддям [45, 189].

Висновки

1. Спостерігається ураження сечостатевого тракту жінок кількома збудниками одночасно.

2. Враховуючи підвищення прозапальних цитокінів, спостерігаємо зниження овуляції,



що, зі свого боку, веде до відносної гіперестрогенемії та недостатності лютеїнової фази.

Перспективи подальших досліджень: незважаючи на досягнуті протягом останніх років успіхи у запобіганні гестаційної патології, проблема ранньої профілактики урогенітальних мікст-інфекцій залишається актуаль-

ною. При обстеженні гормонального статусу спостерігається тенденція до дефіциту вітаміну Д, гіперпролактинемії (транзиторної) у II фазу МЦ, що призводить до гіпопрогестеронемії і гіперестрогенемії, підвищеного індексу НОМА, зокрема у пацієнток із урогенітальними мікст-інфекціями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Руденко АВ, Ромащенко ОВ, Романенко АМ, Білоголовська ВВ, Кузьменко АЄ. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї. ПАГ. 2013 лют.; 2:83-6.
2. Johannisson A, Festin R. Phenotype transition of CD4+ T cells from CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. *Cytometry*. 2013;19:343-52.
3. Албота ОМ, Бербець АМ. Можливість використання вагінальної таблетки мікронізованого прогестерону при бактеріальному вагінозі у вагітних. *Жіночий лікар*. К. 2016 трав.; 5 (67):48-50.
4. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Кондратюк ВК та ін. Оптимізація комплексного лікування запальних захворювань геніталій у жінок репродуктивного віку. *ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. Інформаційний лист* 2015;8:12.
5. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4:118-121. DOI: 10.1128.
6. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013;346:3140. DOI: 10.1136.
7. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.). *Infection*. 2017;45:33-40. DOI: 10.1007-s15010-016-0910-2.

REFERENCES

1. Rudenko AV, Romashchenko OV, Romanenko AM, Biloholovska VV, Kuzmenko AYe. Rol infektsiinykh faktoriv u formuvanni porushen reproduktivnoho zdorovia simi [The role of infectious factors in the formation of family reproductive health disorders]. *Ped.Obst.Gynec*. 2013; 2:83-6 (in Ukrainian).
2. Johannisson A, Festin R. Phenotype transition of CD4+ T cells from CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. *Cytometry*. 2013;19:343-52.
3. Albota OM, Berbets AM. Mozhlyvist vykorystannia vahinalnoi tabletky mikronizovanoho prohesteronu pry bakterialnomu vahinozi u vahitnykh [The possibility of using a vaginal tablet of micronized progesterone in bacterial vaginosis in pregnant women.]. *Female doctor*. K. 2016; 5 (67):48-50 (in Ukrainian).
4. Vovk IB, Horban NIE, Kondratiuk VK ta in. Optyimizatsiia kompleksnoho likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan henitalii u zhinok reproduktivnoho viku. *DUInstytut pediatrii, akusherstva i hinekolohii NAMN Ukrainy*. [Optimization of complex treatment of inflammatory diseases of the genitals in women of reproductive age. SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Sciences of Ukraine]. *Information letter*. 2015;8:12 (in Ukrainian).
5. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016;4:118-121. DOI: 10.1128.
6. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 346 (2013):3140. DOI: 10.1136.
7. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.). *Infection*. 2017; 45: 33-40. DOI: 10.1007-s15010-016-0910-2.

Отримано 07.06.2023 р.

УДК 616.94-053.3-06:616.1/8-008.64]-036.1-07-08
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.59-64

nSOFA - ПРЕДИКТОР ВИРАЗНОСТІ МУЛЬТИОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ СЕПСИСІ

Колоскова О. К.¹, Крецу Н. М.¹, Буринюк-Глов'як Х. П.¹, Тіщенко О. С.²

Буковинський державний медичний університет, ¹кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб;

²ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці

Резюме: Вступ. Наявність загрозової для життя мультиорганної дисфункції – предиктор несприятливого наслідку в неонатальній практиці. Тому вкрай актуальною залишається проблема оцінки ступеня ризику та прогнозування летальності при критичних станах із використанням прогностичних інтегральних оцінюючих шкал.

Мета дослідження: проаналізувати оцінку мультиорганної дисфункції у новонароджених за допомогою констеляційної бальної шкали nSOFA протягом 72 годин після поступлення як предиктора несприятливого наслідку при неонатальному сепсисі.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці знаходилися 87 новонароджених із діагнозом «Неонатальний сепсис». Залежно від часу маніфестації септичного процесу всі новонароджені були розподілені на дві клінічні групи: до I групи увійшло 25 (28,7 %) новонароджених, яким було виставлено діагноз «Ранній неонатальний сепсис», II групу склали 62 (71,3 %) дітей, яким верифіковано діагноз «Пізній неонатальний сепсис». Оцінка ступеня виразності мультиорганної дисфункції проводилась одразу на момент поступлення та через 72 години перебування за інтегральною бальною шкалою nSOFA.

Результати досліджень. Прояви мультиорганної дисфункції при поступленні спостерігалися у I групі – у 56% новонароджених, а в II групі – у 53,2% ($p>0,05$).

Тяжкий перебіг септичного процесу у представників II групи підтверджувався поступовим зростанням загального балу мультиорганної дисфункції, згідно зі шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище, із 39,4% при поступленні до 57,6% на третю добу стаціонарного лікування (у новонароджених I групи – 57,1% та 28,6% відповідно) із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику.

Висновки. Оцінка за шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище в динаміці під час стаціонарного лікування ймовірно підвищує ризик розвитку тяжкого перебігу септичного процесу внаслідок наростання проявів мультиорганної дисфункції із наступним зростанням шансів даної події: ВШ – 3,39, ВР – 1,79, АР = 29,6%.

Ключові слова: новонароджені, неонатальний сепсис, мультиорганна дисфункція.

nSOFA - predictor of multiorgan dysfunction in neonatal sepsis

Koloskova O.K., Krets N.M., Buryniuk-Hlovyak H.P., Tishchenko O.S.

Abstract. Introduction. The presence of life-threatening multiorgan dysfunction is a predictor of an adverse outcome in neonatal practice. Therefore, the problem of assessing the degree of risk and predicting mortality in critical conditions using prognostic integral rating scales remains extremely relevant.

The aim is to analyze multiorgan dysfunction score in neonates using the nSOFA constellation score within 72 hours of admission as a predictor of adverse outcome in neonatal sepsis.

Materials and methods: To realize the goal, 87 newborns with a diagnosis of «Neonatal sepsis» were under our observation at the neonatal intensive care unit of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital in Chernivtsi. Depending on the time of manifestation of the septic process, all newborns were divided into two clinical groups: group I included 25 (28,7%) newborns who were diagnosed with «Early-onset neonatal sepsis», group II consisted of 62 (71,3%) children, which verified the diagnosis of «Late-onset neonatal sepsis». The degree of severity of multiorgan dysfunction was assessed immediately at the time of admission and after 72 hours of stay using the nSOFA integrated scoring scale.

Research results. Manifestations of multiorgan dysfunction upon admission were noted in group I - in 56% of newborns, and in group II - in 53.2% ($p>0,05$). The severe course of the septic process in representatives



of group II was confirmed by a gradual increase in the total score of multiorgan dysfunction according to the nSOFA scale in the range of 3 points and above, from 39,4% at admission to 57,6% on the third day of inpatient treatment (in newborns of group I – 57,1 % and 28,6%, respectively) with corresponding indicators of clinical and epidemiological risk.

Conclusion. The score on the nSOFA scale in the range of 3 points and higher in the dynamics during inpatient treatment probably increases the risk of developing a severe course of the septic process due to the increase in manifestations of multiorgan dysfunction with the subsequent increase in the chances of this event: OR – 3,39, RR – 1,79, AR = 29.6%.

Key words: newborns, neonatal sepsis, multiorgan dysfunction.

Вступ

Неонатальний сепсис (НС) і надалі залишається однією з найважливіших причин підвищених рівнів захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) у всьому світі. Так, захворюваність НС у світі становить приблизно 22 новонароджених на 1000 живонароджених і рівень смертності – 11–19 %, залежно від досліджуваної популяції та визначення випадків [1].

Наразі під сепсисом розуміють стан, індукований інфекцією, при цьому визначальними для так званого важкого сепсису є мультиорганна дисфункція (МОД) або гіперперфузія тканин [2]. Хоча клінічні прояви НС, як правило, неспецифічні, проте його швидкий розвиток і потенційна загроза життю вимагають надійних маркерів для раннього його виявлення [3]. Чітко встановлено, що перебіг септичного процесу в новонароджених різко загострюється, а його прогноз погіршується за наявності синдрому МОД [4]. І саме оцінка тяжкості захворювання новонароджених є важливою темою у ВІТН. Зокрема, складною проблемою залишається оцінка тяжкості дисфункції органів у немовлят із дуже низькою вагою при народженні, середня смертність яких становить 11% у розвинених країнах світу [5].

На сьогоднішній день у клінічній практиці не встановлено жодної надійної або валідованої діагностичної оцінки НС [6]. Для прогнозування смертності та важкого перебігу захворювання розроблено низьку оцінюючих систем. Згідно з даними, найбільш часто використовується оновлений індекс клінічного ризику для немовлят (CRIB II) і спрощена версія Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE II). Однак ці схеми базуються на статичних змінних у поєднанні з біохімічними параметрами при надходженні або кількох клінічних змінних незабаром після народження [7,8]. Проте їх здатність у прогнозуванні смертності є неоптимальною, згідно з останніми когортними дослідженнями. Так, артеріальний тиск, насичення киснем крові,

частота серцевих скорочень і частота дихання представляють змінні параметри, включені в моделі великих даних, які використовуються в підході машинного навчання [9]. Добрим потенціалом у неонатальній практиці стосовно передбачення несприятливого наслідку володіє шкала nSOFA, проте її валідність при різних варіантах МОД поки що перебуває у стадії становлення. Деякі автори підкреслюють, що nSOFA потребує подальшого розвитку та включення додаткових параметрів, що дозволять покращити точність прогнозування шкали [10].

Тому й надалі в сучасній неонатальній практиці актуальним залишається проблема верифікації новонароджених із проявами генералізованої інфекції, які мають підвищений ризик смертності на основі об'єктивної оцінки дисфункції органів, що є необхідною умовою для проведення своєчасних терапевтичних заходів.

Мета дослідження

Проаналізувати оцінку мультиорганної дисфункції у новонароджених за допомогою констеляційної бальної шкали nSOFA впродовж 72 годин після поступлення як предиктора несприятливого наслідку при НС.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці спостерігалися 87 новонароджених із діагнозом «Неонатальний сепсис». Критеріями входження у дослідження були: діагноз «Неонатальний сепсис»; вік 0–28 днів позаутробного життя; поінформована згода батьків. Критеріями виключення були: інші патологічні стани періоду новонародженості, іншого (неінфекційного) походження. Залежно від часу маніфестації септичного процесу всі новонароджені були розподілені на дві клінічні групи: до I групи увійшло 25 (28,7 %) новонароджених, яким



виставлено діагноз «Ранній неонатальний сепсис» (РНС), II групу склали 62 (71,3 %) дітей, яким верифіковано діагноз «Пізній не-

онатальний сепсис» (ПНС). Загальна характеристика клінічних груп порівняння представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика груп

Показник		I група (n=25)	II група (n=62)	p
Вага при народженні, г		2266,4±174,38	2680,1±122,89	>0,05
Довжина тіла при народженні, см		45,1±1,34	48,3±0,82	<0,05
Стать	хлопчики	13 (52%)	40 (64,5%)	>0,05
	дівчатка	12 (48%)	22 (35,5%)	>0,05
Термін гестації, тиж.		33,9±0,78	35,8±0,44	<0,05
Шлях полого-розрішення кесарів розтин	природним шляхом	13 (52%)	37 (59,7%)	>0,05
		12 (48%)	25 (40,3%)	>0,05
Вік матері, роки		28,7±1,41	29,9±0,78	>0,05
Місце проживання село	місто	7 (28%)	18 (29%)	>0,05
		18 (72%)	44 (71%)	>0,05

Як показано у таблиці, серед новонароджених II клінічної групи хлопчики страждали на сепсис вірогідно частіше. Спосіб полого-розрішення, середній вік матерів хворих новонароджених, місце проживання в групах порівняння значущих відмінностей не мав.

Обстеження та лікування хворих на НС здійснювалося у відповідності до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [11,12]. Оцінка ступеня виразності МОД проводилась одразу на момент поступлення до ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» та через 72 години перебування за інтегральною бальною шкалою nSOFA. Дана констеляційна шкала використовує суму категоріальних балів (загальний діапазон балів 0–15) для об'єктивного опису динамічних змін: 1) потреби в штучній вентиляції легень і потреби в кисні (діапазон балів 0–8), 2) потреби в інотропній підтримці, включаючи використання кортикостероїдів (діапазон балів 0–4) і 3) наявність і виразність ступеня тромбоцитопенії (діапазон балів 0–3).

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладе-

них у Белмонтській доповіді. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта поінформованої згоди затверджені етичною комісією БДМУ (Протокол № 7 від 19.04.2018).

Дослідження проводилося за поінформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювали за обчисленням відношення шансів події (ВШ) та відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку фактичних даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 6.0, при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали при p < 0,05.

Результати досліджень

За даними медичної документації полого-допоміжних закладів, тяжкість порушення загального стану при народженні обстежених новонароджених оцінювалася як важка у 72% новонароджених I групи та у 59,7% випадків у II групі (p>0,05). Важкість стану обумовлювалася наявністю проявів дихальної недостатності II–III ступенів



та нестабільністю гемодинаміки. Показано, що у пологовій залі потребували проведення заходів первинної реанімації новонароджених 72% I групи та 43,5% новонароджених II групи відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, відносно новонароджених II групи ризик даного вагомому постнатального чинника НС вірогідно зростав для представників I групи:

ВШ – 3,33 (95% ДІ 1,85–6,02), ВР – 1,88 (95% ДІ 1,46–2,42), АР=29%.

Одним із важливих прогностичних критеріїв є стан дитини одразу після народження, виражений оцінкою за шкалою Апгар. У таблиці 2 наведені порівняльні показники адаптації новонароджених за оцінкою шкали Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя.

Таблиця 2

Результати оцінки за шкалою Апгар (у балах) стану хворих клінічних груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи та підгрупи	Кількість дітей	Оцінка на 1-й хвилині	Оцінка на 5-й хвилині
I група	25	5,8±0,35	6,12±0,50
II група	62	6,25±0,37	6,38±0,96
Pt		>0,05	>0,05

Примітка: Pt – критерій Стьюдента.

Таким чином, новонароджені з пізнім дебютом септичного процесу дещо краще адаптувалися до умов позаутробного життя, ніж новонароджені з РНС, у яких ці процеси були гіршими.

Новонароджені I групи були переведенні ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» на 5,76±0,65 добу після народження, представники II групи – на 4,0±1,26 добу життя ($p > 0,05$). Таким чином, виявлені відмінності відображали необхідність тривалішого періоду стабілізації на етапі пологодопоміжних закладів для подальшого переведу і транспор-

тування дітей із РНС. При поступленні важкий стан констатовано у 96% новонароджених I групи та у 83,4% II групи відповідно ($p < 0,05$). Водночас прояви мультиорганної дисфункції простежувалися у I групи – у 56% новонароджених, а в II групі – у 53,2% ($p > 0,05$).

Саме із розвитком МОД асоціювало погіршення стану новонароджених, поточний стан виразності якої оцінювалася одразу при поступленні та в динаміці через 72 години з використанням бальної шкали nSOFA. На рисунку 1 наведено результати оцінки МОД у групах порівняння при поступленні.

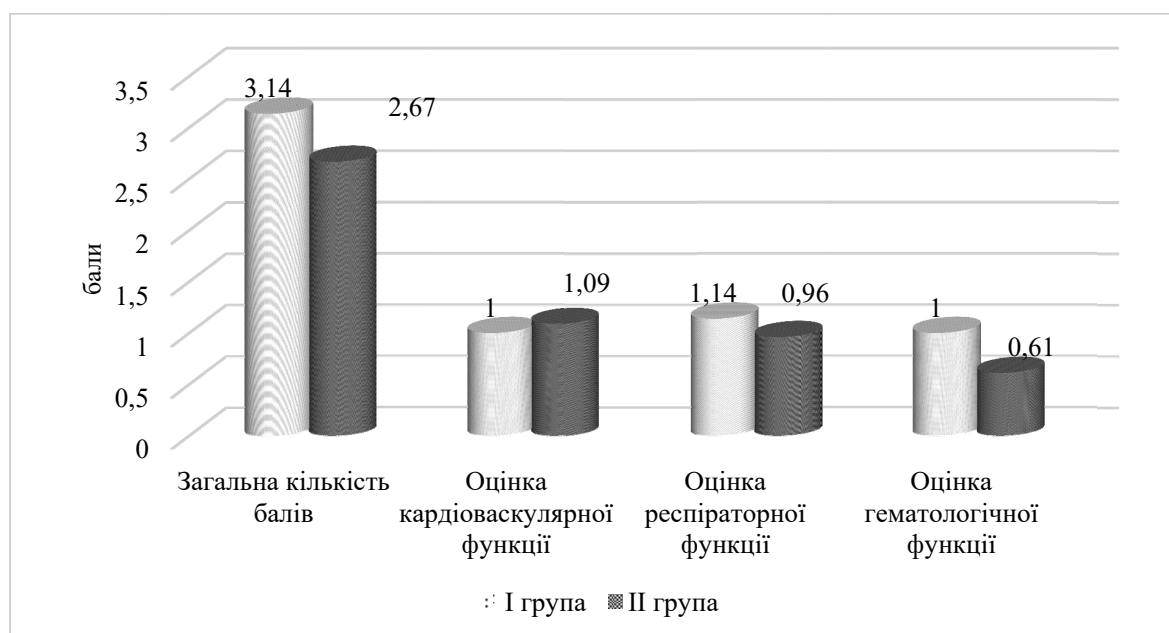


Рис. 1. Результати оцінки виразності МОД за шкалою nSOFA при поступленні (в балах).

Як видно з наведених даних, важкість стану новонароджених при поступленні, згідно з інтегральною констеляційною бальною оцінкою nSOFA, обумовлювалася переважно проявами респіраторного дистресу та кардіоваскулярної дисфункції.

Оцінка виразності МОД у новонароджених клінічних груп порівняння на 3 добу стаціонарного лікування наведена на рисунку 2.

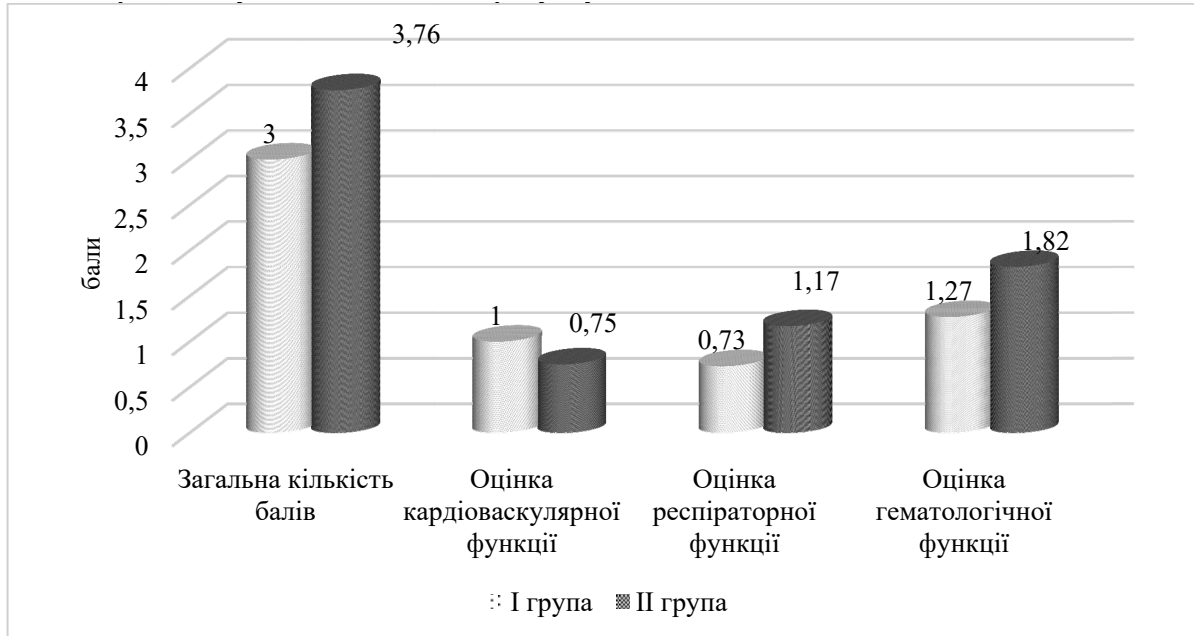


Рис. 2. Результати оцінки виразності МОД за шкалою nSOFA через 72 години після госпіталізації (в балах).

Отже, отримані дані з використанням орієнтовно-ймовірнісної діагностичної шкали nSOFA продемонстрували погіршення стану представників II групи в динаміці переважно за рахунок наростання проявів респіраторного дистресу й гематологічних порушень у вигляді наростання тромбоцитопенії. Переважання за загальним балом і за оцінкою респіраторної та гематологічної компонентів шкали nSOFA ймовірно свідчило про рефрактерність цих хворих до призначеної терапії. Тяжкий перебіг септичного процесу у представників II групи підтверджувався і поступовим зростанням загального балу МОД, згідно зі шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище, із 39,4% при поступленні до 57,6% на третю добу стаціонарного лікування (у новонароджених I групи – 57,1% та 28,6% відповідно) із наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ – 3,39 (95% ДІ 1,88–6,1), ВР – 1,79 (95% ДІ 1,26–2,55), АР=29,6%.

Висновки

1. Сучасні інтегрально-діагностичні бальні шкали, які використовуються для оцінки виразності МОД, містять сукупність клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів, через обмежену доступність яких повсякчас виникають труднощі у використанні їх у неонатальній практиці.

2. Оцінка за шкалою nSOFA в діапазоні 3 бали і вище в динаміці під час стаціонарного лікування ймовірно підвищує ризик розвитку тяжчого перебігу септичного процесу за рахунок наростання проявів МОД із наступним зростанням шансів даної події: ВШ – 3,39, ВР – 1,79, АР=29,6%.

Перспективи для подальших досліджень: своєчасна діагностика проявів мультиорганної дисфункції при неонатальному сепсисі є однією з неодмінних умов раціональної терапії, спрямованої на запобігання летального наслідку серед новонароджених.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



ЛІТЕРАТУРА

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(3):223–30. doi:10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
3. Cao I, Lippmann N, Thome UH. The Value of Perinatal Factors, Blood Biomarkers and Microbiological Colonization Screening in Predicting Neonatal Sepsis. *J Clin Med.* 2022;11(19):5837. Published 2022 Oct 1. doi:10.3390/jcm11195837
4. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010; 37(2):439–79. doi:10.1016/j.clp.2010.04.002.
5. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, Buzas JS. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017;171:e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396.
6. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni.* 2020;54(2):142–58. doi:10.14744/SEMB.2020.00236 .
7. Baker S., Xiang W., Atkinson I. Hybridized Neural Networks for Non-invasive and Continuous Mortality Risk Assessment in Preterm Infants. *Comput. Biol. Med.* 2021;134:104521. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104521.
8. Harsha S.S. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in Predicting Mortality and Morbidity in NICU. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9:SC10–SC12. doi: 10.7860/JCDR/2015/14848.6677.
9. Jaskari J., Myllarinen J., Leskinen M., Rad A.B., Hollmen J., Andersson S., Sarkka S. Machine Learning Methods for Neonatal Mortality and Morbidity Classification. *IEEE Access.* 2020;8:123347–123358. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3006710.
10. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020;88(1):85–90. PMID: 31394566. PMCID: PMC7007331. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0517-2>
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
12. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat [Internet]. WHO Executive Board; 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf.

Отримано 08.06.2023 р.



УДК 616.36-002.2-022.6:578.833.2+616.36-003.826:616-056.52:615.244:577.245]-085
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.65-71

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦИТОКІНИ ФІБРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ХГС ІЗ ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Дербак М. А.¹, Лізанець Н. В.¹, Александрович Т. А.², Головацький Т. А.²

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹медичний факультет,
кафедра факультетської терапії, ²стоматологічний факультет, м. Ужгород*

Резюме. *Вступ.* Останнім часом лікування хронічного гепатиту С (ХГС) зазнало суттєвого прогресу. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації вірусу ГС за допомогою DAAs може спостерігатися прогресування фіброзу печінки та/або розвиток ГЦК. Темпи прогресування фіброзу пов'язують із різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), підвищена маса тіла (ПМТ).

Мета дослідження. Вивчити вплив гепатопротекторної терапії на цитокіни фіброгенезу у хворих на ХГС із підвищеною масою тіла.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилось 82 хворих на ХГС, із яких у 56 (68,3%) осіб діагностовано ПМТ та НАЖХП. Хворі розділені на групи: 1 гр. (n=23) ХГС+ПМТ+стеатоз печінки, 2 гр. (n=33) – ХГС+ПМТ+НАСГ, 3-тя гр. (n=26) – ХГС+нормальна маса тіла (НМТ). Усі 82 хворі отримували препарати прямої противірусної дії (DAAs): софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг х 1 раз на добу протягом 12 тижнів. Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клінічних та біохімічних показників, рівнем РНК HCV та специфічних маркерів фіброгенезу – Ang-2, TGF-β1, лептину, адипонектину. Ступінь фіброзу печінки діагностували неінвазивним методом ФіброМакс. Після 12 тижнів лікування хворі, у яких зберігалися підвищені рівні цитокінів фіброгенезу, продовжили лікування, що включало адеметіонін по 1000 мг в/в х 1 раз на день протягом 10 днів із подальшим його прийомом перорально по 500 мг х 2 рази в день протягом 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч протягом 6 міс. Контроль ефективності проведеної гепатотропної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних показників та спеціальних лабораторних – Ang-2, TGF-β1, лептину, адипонектину.

Результати досліджень. Із 82 пацієнтів F₃₋₄ мали 31 хворий, F₁₋₂ – 25, F₀₋₁ – 11, F₀ – 15 осіб. Прогресуючий фіброз печінки (F₃₋₄) та виразний стеатоз печінки S_{2,3} (p<0,05) частіше був у хворих 2 гр. (ХГС+НАСГ). Сироваткові рівні Ang-2 були вищими (p<0,05) у хворих 2 гр. із F₃₋₄, ніж у хворих із F₀₋₂. Рівні лептину у хворих 2 гр. підвищено у 4,2 разу, а у хворих 1 гр. – у 2,9 разу, порівняно з групою контролю. Через 24 тижні з моменту завершення успішної DAAs у 54 із 82 хворих на ХГС зареєстровано регрес фіброзу печінки, що супроводжувалося зниженням рівня Ang-2. За регресу фіброзу печінки прийнято зменшення фіброзу більш ніж на одну стадію для пацієнтів із даними від F3 до F4, а у пацієнтів з фіброзом печінки F0-2, якщо стадія фіброзу печінки не погіршувалася. Частіше (p<0,001) регресу фіброзу відбувався у пацієнтів 1 та 3 гр. із меншими його початковими стадіями, а ніж у хворих 2 гр. та вищими стадіями фіброзу. Також у цих 54 хворих на тлі регресу фіброзу зареєстровано зменшення некрозапальної активності процесу та достовірне зниження рівнів TGF-β1 та лептину. Після проведення гепатопротекторної терапії у 23 хворих рівні TGF-β, Ang-2, та лептину мали тенденцію до нормалізації, хоча стадії фіброзу печінки залишалися без змін. Також у всіх хворих на ХГС+НАСГ+ПМТ, під впливом проведеної гепатопротекторної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу (АлАТ, АсАТ). Однак у 10 із 16 (62,5%) хворих на ХГС+НАСГ із стадією фіброзу F₃₋₄ після успішної DAAs та гепатопротекторної терапії регресу фіброзу печінки не зареєстровано, а показники цитокінів фіброгенезу залишалися високими.

Висновки. 1. У 62,5% хворих на ХГС із супутнім неалкогольним стеатогепатитом, підвищеною масою та стадією фіброзу F₃₋₄ тіла після успішної противірусної терапії сироваткові рівні ангіопоетину-2 та трансформуючого фактору росту – β1 залишаються високими та позитивно корелюють із ступенем стеатозу та стадією фіброзу печінки.

2. Хворим на ХГС+НАСГ+ПМТ, що мають прогресуючий фіброз печінки (F₃₋₄) та виразний стеатоз печінки S_{2,3}, після завершення лікування ПППД для усунення цитокінового дисбалансу рекомендовано призначення гепатопротекторної терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, НАЖХП, підвищена маса тіла, цитокіни, гепатопротектори.



The effect of comprehensive hepatoprotective therapy on cytokines of fibrogenesis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and elevated body mass

Derbak M.A., Lizanets N.V., Aleksandrovykh T.A., Holovatskyi T.A.

Abstract. Introduction. Recently, the treatment of chronic hepatitis C (HCV) has made significant progress. However, in some patients after successful eradication of the HCV virus using direct-acting antiviral agents (DAAs), progression of liver fibrosis and/or the development of hepatocellular carcinoma (HCC) may be observed. The rate of fibrosis progression is associated with various factors, including other liver diseases, such as alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and elevated body mass (BMI).

The aim. The aim of this study was to investigate the effect of hepatoprotective therapy on cytokines of fibrogenesis in patients with HCV and elevated BMI.

Materials and Methods. The study included 82 patients with HCV, of whom 56 (68.3%) had elevated BMI and NAFLD. Patients were divided into groups: group 1 (n=23) – HCV+BMI+steatosis of the liver, group 2 (n=33) – HCV+BMI+NASH, and group 3 (n=26) – HCV+normal body mass (NBM). All 82 patients received direct-acting antiviral agents (DAAs): sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once daily for 12 weeks. The effectiveness of the treatment was evaluated based on the dynamics of clinical and biochemical indicators, HCV RNA levels, and specific markers of fibrogenesis – Ang-2, TGF- β 1, leptin, and adiponectin. The degree of liver fibrosis was diagnosed by the using of the non-invasive FibroMax method. Patients with persistently elevated cytokine levels after 12 weeks of treatment received additional therapy, which included intravenous ademetionine 1000 mg once daily for 10 days followed by oral administration of 500 mg twice daily for 20 days, and ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dosage of 15 mg/kg of body weight at night for 6 months. The effectiveness of the hepatotropic therapy was assessed based on the dynamics of clinical, biochemical, and special laboratory parameters – Ang-2, TGF- β 1, leptin, and adiponectin.

Results. Out of 82 patients, 31 had fibrosis stages F3-4, 25 had F1-2, 11 had F0-1, and 15 had F0. Progressive liver fibrosis (F3-4) and severe liver steatosis (S2-3) ($p < 0.05$) were more common in patients of Group 2 (HCV+NASH). Serum levels of Ang-2 were higher ($p < 0.05$) in patients of Group 2 with F3-4 compared to those with F0-2. Levels of leptin in patients of group 2 were elevated by 4.2 times, and in patients of group 1 by 2.9 times compared to the control group. After 24 weeks from the completion of successful DAAs treatment, 54 out of 82 HCV patients showed regression of liver fibrosis, accompanied by a decrease in Ang-2 levels. Regression of liver fibrosis was considered to be a decrease in fibrosis by more than one stage for patients with F3 to F4 and if the stage of liver fibrosis did not worsen for patients with F0-2. Regression of fibrosis more frequently occurred in patients of group 1 and 3 with lower initial fibrosis stages compared to patients of group 2 with higher fibrosis stages. Among these 54 patients with regression of fibrosis, a decrease in necroinflammatory activity and a significant decrease in the levels of TGF- β 1 and leptin were also registered. After hepatoprotective therapy, 23 patients had a tendency towards normalization of TGF- β , Ang-2, and leptin levels, although the stages of liver fibrosis remained unchanged. Additionally, in all patients with HCV+NASH+BMI, hepatoprotective therapy resulted in normalization of necroinflammatory activity indicators (ALT, AST). However, in 10 out of 16 (62.5%) patients with HCV+NASH and fibrosis stage F3-4, regression of liver fibrosis was not registered after successful DAAs and hepatoprotective therapy, and cytokine markers of fibrogenesis remained high.

Conclusions. 1. In 62.5% of patients with HCV and concomitant nonalcoholic steatohepatitis, elevated BMI, and fibrosis stage F3-4, serum levels of angiopoietin-2 and transforming growth factor- β 1 remain elevated and positively correlate with the degree of steatosis and liver fibrosis. 2. For patients with HCV+NASH+BMI who have progressive liver fibrosis (F3-4) and severe liver steatosis (S2-3) after completing DAA therapy, hepatoprotective therapy is recommended to correct cytokine imbalance.

Key words: chronic hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease, elevated body mass, cytokines, hepatoprotectors.

Вступ

Останнім часом лікування хронічного гепатиту С (ХГС) зазнало суттєвого прогресу [1,2]. Противірусні засоби прямої дії (DAAs) зробили прорив у лікуванні ХГС із можливістю стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) більше ніж у 95% хворих [3]. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації вірусу ГС за допомогою DAAs може спостерігатися прогресування фіброзу печінки та/або розвиток ГЦК [4]. Довготривала персистенція ВГС у ткани-

ні печінки із наступним запаленням веде до ангиогенезу, фіброзу, цирозу та ГЦК [5]. Темпи прогресування фіброзу пов'язують із різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), підвищена маса тіла, інфікування вірусом гепатиту В та ВІЛ-інфекція. Процес фіброгенезу при ХГС є відповідною реакцією організму на ушкодження печінки, що ініціюється та



підтримується хронічним запальним процесом [6, 7]. Цитокіни беруть участь у регуляції розвитку запальної реакції печінкової тканини, апоптозу і некрозу клітин печінки, розвитку холестаза та фіброзу [8]. Прогресування фіброзу печінки супроводжується ангиогенезом, незалежно від етіології захворювання печінки [9,10]. Одним із ключових у розвитку фіброгенезу є трансформуючий фактор росту β (TGF- β 1), який є головним профіброгенним цитокіном, що сприяє активації міофібробластів печінки [11]. TGF- β також має проангіогенну здатність та регулює диференціацію, проліферацію та міграцію перицитів [12]. Ангиогенез при ураженні печінки пов'язують із підвищенням рівнів фактора росту ендотелію судин (VEGF) та ангиопоетинів [13]. Ангіопоетини – це група судинних факторів росту, причому найбільш добре вивчені ангиопоетин-1 (Ang-1) і Ангіопоетин-2 (Ang-2) [14]. Ang-1 допомагає підтримувати судинну сітку, діючи як фактор збереження ендотелію. Ang-2 є біологічним антагоністом Ang-1, який сильно експресується в місцях ремоделювання судин. Він знижує стабільність судин і робить VEGF більш доступним для ендотеліальних клітин [15]. Прогнозування фібротичних змін у печінці після лікування ВГС є вирішальною клінічною проблемою [16].

Оскільки питання прогресування НАЖХП у хворих на ХГС, які завершили лікування DAAs, остаточно не вивчені, а дані наукових досліджень є суперечливі, це зумовило актуальність наших досліджень.

Мета дослідження

Вивчити вплив гепатопротекторної терапії на цитокіни фіброгенезу у хворих на ХГС із підвищеною масою тіла.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на кафедрі факультетської терапії за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол №6/2 від 07.09.2021), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС генотип 1b з та без НАЖХП, що погодилися на спостереження.

Критерії вилучення хворих із дослідження: наявність маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, Д) маркерів аутоімунного гепатиту, прийом кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних, імуносупресивних препаратів.

З урахуванням вказаних критеріїв до дослідження залучено всього 82 хворих з верифікованим діагнозом ХГС, з яких 56 осіб мали ХГС поєднаний з НАЖХП та 26 хворих на ХГС без НАЖХП. Чоловіків було 53,7% (44), жінок 46,3% (38). Середній вік пацієнтів – $58,5 \pm 1,5$ року. Всі 82 хворі отримували препарати прямої противірусної дії (DAAs): софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів. Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клінічних та біохімічних показників, рівнем РНК HCV та специфічних маркерів фіброгенезу – Ang-2, TGF- β 1, лептину, адипонектину. Ступінь фіброзу печінки діагностували неінвазивним методом ФіброМакс. Після 12 тижнів лікування хворі, у яких зберігалися підвищені рівні цитокінів фіброгенезу, продовжили лікування, що включало адеметіонін по 1000 мг в/в x 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим його прийомом перорально по 500 мг x 2 рази в день протягом 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч протягом 6 міс. Контроль ефективності проведеної гепатотропної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних показників та спеціальних лабораторних – Ang-2, TGF- β 1, лептину, адипонектину після завершення лікування. Контрольну групу (n=25, середній вік $33,2 \pm 1,5$ р.) склали практично здорові особи. Діагноз ХГС був встановлений, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, та підтверджений виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-PCR) із визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994). Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).



У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів сироваткового Ангіопоетину-2 (Ang-2), трансформуючого фактору росту – $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) та лептину і адипонектину, згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін, загальний білок, активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) проводились у лабораторіях («Діла» та «Сінево»).

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест що проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у комерційних лабораторіях «Діла» та «Сінево». Усім учасникам проводили УЗД органів черевної порожнини та визначали кількість РНК HCV, ангіопоетину-2, TGF- $\beta 1$, лептин, адипонектин. Ступінь фіброзу печінки визначали до та через 24 і 48 тижнів після закінчення лікування. Усім хворим проведено визначення індексу маси тіла (ІМТ). Нормальна маса тіла (НМТ) була ІМТ 18,5– 24,9 кг/м². Значення ІМТ>24,9 кг/м² розцінювали, як підвищена маса тіла (ПМТ).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Під спостереженням знаходилось 82 хворих на ХГС, серед яких у 56 (68,3%) осіб діагностовано різного ступеня жирову інфільтрацію печінки (НАЖХП) та ПМТ. Згідно з поставленими завданнями усі хворі розділені на три групи: 1 група (n=23) – ХГС+ПМТ+ стеатоз печінки, 2 група (n=33) – ХГС+ПМТ +неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), 3-тя гру-

па (n=26) – ХГС+НМТ. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Усі хворі завершили 12-тижневе лікування DAAs.

З 82 пацієнтів прогресуючий фіброз печінки (F₃₋₄) мали 31 (37,8%) хворий, помірний фіброз (F₁₋₂) – 25 (30,5%), мінімальний фіброз (F₀₋₁) – 11 (13,4%), а 15 осіб (18,3%) не мали фіброзу (F₀). Порівнюючи групи хворих необхідно відзначити, що прогресуючий фіброз печінки F₃₋₄ частіше зареєстровано у хворих на ХГС, поєднаний із НАСГ. Також встановлено, що у хворих 2 групи (ХГС+НАСГ) достовірно частіше, ніж у хворих 1 та 3 груп був виразний стеатоз печінки S 2-3 (45,5% проти 30,4 % та 3,9% хворих; $p < 0,05$).

При дослідженні сироваткового рівня TGF- $\beta 1$ у хворих на ХГС встановлено підвищений рівень у 60 (73,2%) хворих, знижений – у 8 (9,8 %) і відповідав показникам норми – у 14 (17,0%) хворих. Сироваткові рівні Ang-2 значно вищі зареєстровано у пацієнтів з ХГС + НАСГ + ПМТ, ніж у пацієнтів із ХГС + стеатоз + ПМТ та ХГС без стеатозу (у 1,8 та у 2,3 разу відповідно; $p < 0,05$). Необхідно відмітити, що сироваткові рівні Ang-2 були достовірно вищими ($p < 0,05$) у хворих на ХГС +НАСГ із ІМТ>24,9 кг/м² та прогресуючими ступенями фіброзу (F₃₋₄), ніж у хворих із ступенем фіброзу до F₂ та нормальною масою тіла.

Середні показники Ang-2 та TGF- $\beta 1$ були підвищені у всіх хворих на ХГС з найвищими значеннями у 2 групі, що достовірно ($p < 0,01$) відрізнялося від відповідних значень хворих у групах 1 і 3. Із збільшенням рівня лептину в крові зростала ступінь стеатозу печінки, що відповідало більш високим рівням Ang-2. Сироваткові рівні лептину та адипонектину були значно вищими у пацієнтів з ХГС+НАЖХП, ніж у пацієнтів із ХГС. Концентрація лептину у хворих на ХГС+НАСГ була підвищена у 4,2 разу, а у хворих на ХГС із простим стеатозом – у 2,9 разу, порівняно з групою контролю. При цьому сироватковий рівень адипонектину у хворих 2 та 1 груп був знижений у 2,5 разу та у 1,4 разу відповідно у порівнянні із хворими групи 3 (табл.1).



Таблиця 1

Рівні цитокінів фіброгенезу та ангіогенезу у обстежених хворих

Група	Показник			
	TGF-β1, пг/мл	Ang-2, пг/мл	Лептин (нг/мл)	Адипонектин (мкг/мл)
1 (n=23)	224,3±36,3*	325,4±22,5*	19,4±1,7**	52,4±12,3**
2 (n=33)	457,2±28,7***	573,2±45,8***	27,5±2,2**	30,5±2,7**
3 (n=26)	176,2±15,3*	254,6±27,5*	12,3±1,5	68,5±7,2
Контрольна (n=20)	134,0±14,5	128,5,0±5,2	6,5±0,7	77,4±9,5

Примітка. Достовірність різниці: * – з групою контролю; ** – з 3 групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

У результаті проведеного лікування через 12 тижнів повну ерадикацію вірусу гепатиту С досягнуто у 95,1% (78/82) хворих та у 4,9% (4) пацієнтів відповіді не отримано. Хворі, які не відповіли на терапію, мали ХГС+НАГС+ПМТ F₃₋₄.

На основі результатів Фібромаксу, через 24 тижні з моменту завершення успішної противірусної терапії (DAAs) у 65,6% (54/82) хворих зареєстровано регрес стадій фіброзу печінки, що супроводжувалося зниженням рівня Ang-2. За регрес фіброзу печінки прийнято зменшення фіброзу більш ніж на одну стадію для пацієнтів із даними від F3 до F4, а у пацієнтів з фіброзом печінки F0-2, якщо стадія фіброзу печінки не погіршувалася. Частіше ($p < 0,001$) регрес фіброзу відбувався у пацієнтів 1 та 3 гр. з меншими його початковими стадіями, а ніж у хворих 2 гр. та вищими стадіями фіброзу. Також у цих 54 хворих на тлі регресу фіброзу зареєстровано зменшення некрозапальної активності процесу та достовірне зниження рівнів TGF-β1 та лептину. Після проведення гепатопротекторної терапії у 23 хворих рівні TGF-β, Ang-2, та лептину мали тенденцію до нормалізації, хоча стадії фіброзу печінки залишалися без змін. Також в усіх хворих на ХГС+НАГС+ПМТ, під впливом проведеної гепатопротекторної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу (АлАТ, АсАТ). Однак у 10 із 16 (62,5%) хворих на ХГС+НАГС із стадією фіброзу F₃₋₄ після успішної DAAs та гепатопротекторної терапії регресу фіброзу печінки не зареєстровано, а показники цитокінів фіброгенезу залишалися високими. Через 12 тижнів після успішної елімінації вірусу гепатиту С у 97,6% (80/82) хворих з НАЖХП від-

мічено нормалізацію маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу (білірубін, ЛФ, ГТП). Подібні дані отримані групою вчених під керівництвом Van der Meer AJ (2016) [17], які виявили, що АЛТ, АСТ і лужна фосфатаза значно знизилася через 12 тижнів після успішного лікування ДАА.

Через 24 тижні після ерадикації ВГС встановлено значне зниження активності некрозапального процесу у 96,3% (79/82) хворих. Виявлено, що регрес фіброзу печінки достовірно частіше ($p < 0,001$) є у пацієнтів з ХГС без стеатозу та з меншими стадіями фіброзу до лікування, а ніж у хворих на ХГС у сполученні із стеатозом або з НАСГ.

Вивчення динаміки рівня Ang-2 у хворих на ХГС після лікування DAAs показало значне його зниження (значення $p < 0,001$) у осіб, що зазнали регресу фіброзу печінки, та незначне зниження у пацієнтів без регресу фіброзу (значення $p = 0,072$). Ці дані перегукуються з даними отриманими Makhlof M.M. та ін. (2016) [18]. У хворих на ХГС+НАГС+ПМТ, що мали вищі початкові стадії фіброзу печінки, після проведеного лікування DAAs рівні сироваткового Ang-2 зменшувались не значно та регресу фіброзу печінки у них не зареєстровано. Отримані нами результати узгоджуються з даними Osawa et al. (2021), які виявили значне зниження Ang-2 серед пацієнтів F₀₋₃ (значення $p < 0,001$), та незначне (значення $p = 0,136$) у пацієнтів F₄ [19]. Подібні дані отримали Lefere et al. [20], які виявили, що сироваткові рівні Ang-2 значно вищі у пацієнтів з НАСГ, ніж у пацієнтів із простим стеатозом печінки, але без ХГС.

Виявлено позитивну кореляцію значень лептину та Ang-2 ($r = 0,49$; $p < 0,05$) із ступенем



жирової інфільтрації печінки, тоді як аналогічний взаємозв'язок співвідношення адипонектин/лептин мав негативний характер ($r = -0,34$; $p < 0,05$). Із збільшенням рівня лептину в крові та зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин зростає ступінь стеатозу печінки, що відповідало більш високим рівням Ang-2. Очевидно, що на ангиогенез впливають цитокіни, що беруть участь у формуванні НАЖХП. Лептин є адипокіном, який регулює відчуття ситості, має ключову роль у ожирінні й стимулює ангиогенез [21].

У хворих на ХГС з низькими стадіями фіброзу ($\leq F_2$) після лікування зареєстровано достовірне зниження рівнів TGF- $\beta 1$ на тлі регресу фіброзу та зменшення некрозапальної активності процесу за даними Фібромакс. Однак у 10 із 16 (62,5%) хворих на ХГС+НАГС з стадією фіброзу F_{3-4} після успішної DAAs регресу фіброзу печінки не зареєстровано, а показники TGF- $\beta 1$ залишались високими, що підтвер-

джує участь TGF- $\beta 1$ у фіброгенезі. Високий рівень TGF- $\beta 1$ у хворих на ХГС асоційований із ризиком розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, про що повідомляють Radwan MI та співавтори [22].

Висновки

1. У 62,5% хворих на ХГС із супутнім неалкогольним стеатогепатитом, підвищеною масою тіла та стадією фіброзу F_{3-4} після успішної противірусної терапії сироваткові рівні ангиопоетину-2 та трансформуючого фактору росту – $\beta 1$ залишаються високими та позитивно корелюють із ступенем стеатозу та стадією фіброзу печінки.

2. Хворим на ХГС+НАГС+ПМТ, що мають прогресуючий фіброз печінки (F_{3-4}) та виразний стеатоз печінки S_{2-3} після завершення лікування ПППД для усунення цитокінового дисбалансу рекомендовано призначення гепатопротекторної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. El-Shabrawi MH, Kamal NM, Mogahed EA *et al.* Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. Arch Med Sci. 2020; 16(6):1360–1369. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.83644>
2. Salomone F, Petta S, Micek A *et al.* Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents abates oxidative stress in patients with advanced liver fibrosis. Liver Int. 2020 Nov;40(11):2820–2827. doi: 10.1111/liv.14608. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32666695.
3. Suda G, Sakamoto N. Recent advances in the treatment of hepatitis C virus infection for special populations and remaining problems. J Gastroenterol Hepatol. 2021 May;36(5):1152–1158. doi: 10.1111/jgh.15189. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32667068.
4. Tachi Y, Hirai T, Miyata A *et al.* Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. Hepatol Res. 2015 Jan;45(2):238–46. doi: 10.1111/hepr.12331. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24655233.
5. Hernández-Bartolomé Á, López-Rodríguez R, Borque MJ *et al.* Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2016 Nov 28;22(44):9744–9751. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9744. PMID: 27956798; PMCID: PMC5124979.
6. Che Noh I, Avoi R, Abdullah Nurul A, Ahmad I, Abu Bakar R. Analysis of serum and gene expression profile of cytokines (IL-6, TNF- α and TGF- $\beta 1$) in chronic hepatitis C virus infection. PeerJ. 2022 Apr 20;10:e13330. doi: 10.7717/peerj.13330. PMID: 35469194; PMCID: PMC9034700.
7. Isaac, A., El Sakaty, T.M., Hussein, S.H. *et al.* Angiopoietin-2 as a predictor of fibrosis regression in chronic hepatitis C virus patients after direct-acting antiviral drugs. Egypt J Intern Med 2021;33: 53. <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00086-5>
8. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. Indian J Clin Biochem. 2011 Apr;26(2):202–9. doi: 10.1007/s12291-011-0121-7. Epub 2011 Apr 7. PMID: 22468051; PMCID: PMC3107419.
9. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. Liver Int. 2011 Feb;31(2):146–62. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21073649.
10. Zadorozhna M, Di Gioia S, Conese M, Mangieri D. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment. Mol Biol Rep. 2020 Mar;47(3):2279–2288. doi: 10.1007/s11033-020-05290-0. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040707.
11. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker AN. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. Cells. 2019 Nov 11;8(11):1419. doi: 10.3390/cells8111419. PMID: 31718044; PMCID: PMC6912224.



12. Van Meeteren LA, Goumans MJ, ten Dijke P. TGF- β receptor signaling pathways in angiogenesis; emerging targets for anti-angiogenesis therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Dec;12(12):2108-20. doi: 10.2174/138920111798808338. PMID: 21619534.
13. Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ *et al*. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? *Mod Pathol*. 2003 Jun;16(6):552-7. doi: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69. PMID: 12808060.
14. Abd-El-Moety HA, Magour GH, Maharem DA *et al*. Evaluation of serum angiopoietin-II in HCV related glomerulonephritis. *Alexandria J Med* 2011; 47:97–103 <https://rdcu.be/cSH1e>
15. Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Exp Cell Res*. 2006 Mar 10;312(5):630-41. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.002. Epub 2005 Oct 12. PMID: 16225862.
16. Mauro E, Crespo G, Montironi C *et al*. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1683-1694. doi: 10.1002/hep.29557. Epub 2018 Mar 24. PMID: 28960366.
17. Van der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ *et al*. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;31(6):1168-76. doi: 10.1111/jgh.13252. PMID: 26647353.
18. Makhlof MM, Osman MA, Saleh SA *et al*. Serum angiopoietin-2 as a noninvasive diagnostic marker of stages of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Egypt J Intern Med*. 2016;28:140–148 <https://ejim.springeropen.com/articles/10.4103/1110-7782.203293>
19. Osawa Y, Yoshio S, Aoki Y *et al*. Blood angiopoietin-2 predicts liver angiogenesis and fibrosis in hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01633-8>
20. Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A *et al*. Angiopoietin-2 Promotes Pathological Angiogenesis and Is a Therapeutic Target in Murine Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019 Mar;69(3):1087-1104. doi: 10.1002/hep.30294. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30259536.
21. She Y, Mangat R, Tsai S, Proctor SD, Richard C. The Interplay of Obesity, Dyslipidemia and Immune Dysfunction: A Brief Overview on Pathophysiology, Animal Models, and Nutritional Modulation. *Front Nutr*. 2022 Feb 17;9:840209. doi: 10.3389/fnut.2022.840209. PMID: 35252310; PMCID: PMC8891442.
22. Radwan MI, Pasha HF, Mohamed RH, Hussien HI, El-Khshab MN. Influence of transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor- α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):271-6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.010. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22682513.

Отримано 08.06.2023 р.



УДК [616.34-008.6:616-056.11:664.236]-042:616.248+616-074+613.24
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.72-76

КОМОРБІДНІСТЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЦЕЛІАКІЇ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Дербак М. А.¹, Лазур Я. В.², Прилипко Л. Б.²

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

Резюме. Вступ. Широке поширення дієт, що містять глютен, швидко призвело до різкого зростання поширеності целіакії (Ц). Бронхіальна астма (БА) посідає провідне місце в структурі алергічної і респіраторної патології і згідно з останніми даними ВООЗ діагностується у 235-300 мільйонів мешканців планети. Враховуючи високу поширеність БА, можна припустити часте поєднання цих двох захворювань у одного пацієнта.

Мета дослідження – ознайомити спеціалістів-практиків із проблематикою діагностики та лікування поєданого перебігу целіакії у пацієнтки з діагнозом бронхіальної астми.

Матеріали та методи. Наведено клінічний випадок спостереження за особливостями перебігу целіакії, та її впливу на перебіг БА. Дослідження передбачало аналіз даних амбулаторної карти, результатів клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень, зокрема рентгенографія органів грудної клітки, спірографії, УЗД ОЧП. Спостереження за хворою, діагностику та лікування здійснили на клінічній базі ЗОКЛ ім. А. Новака.

Результати досліджень. Під час клінічного дослідження випадку виявлено взаємообтяжуючий вплив целіакії на клінічний перебіг бронхіальної астми. Встановлено, що Ц є діагностичною проблемою, яка відображає системний характер захворювання, оскільки має поліморфну клінічну картину, що зумовлює ширший діагностичний пошук у ситуаціях із тривало неуточненою патологією бронхо-легеневої системи. З 2-х річного віку хвора відмічала задишку при фізичному навантаженні з тенденцією до прогресування та епізодами свистячого дихання на висоті кашлю, що зумовлювало неодноразові стаціонарні лікування та верифіковано діагноз БА (у 2007 році). Верифікація діагнозу целіакії у 2017 році, після ряду лабораторних обстежень, а саме визначення в крові рівня тканинної трансглутамінази – а/т IgG ЕМА та ІgА ЕМА. З моменту встановлення діагнозу БА хвора отримувала сальбутамол, фліксотид та відмічала періодичне покращення стану. Протягом останніх 6 років при дотриманні безглютенової дієти напади бронхіальної астми турбують рідше. У зв'язку з покращенням стану останній рік бронходилататори застосовувала тільки за потребою, яка виникала при порушенні дієти. Госпіталізація внаслідок погіршення стану у зв'язку з недотриманням безглютенової дієти.

Висновки. Встановлено, що целіакія спричиняє обтяжливий вплив на клінічний перебіг БА. Діагностичний алгоритм тривало неуточненої патології бронхо-легеневої системи має передбачати виключення чи підтвердження целіакії. Дотримання безглютенової дієти веде до зменшення числа нападів бронхіальної астми.

Ключові слова: целіакія, бронхіальна астма, обтяжуючий вплив, безглютенова дієта.

Comorbidity of asthma and celiac disease (clinical case)

Derbak M.A., Lazur Y.V., Prylypko L.B.

Abstract. Introduction. The widespread adoption of gluten-containing diets quickly led to a dramatic increase in the prevalence of celiac disease. Asthma occupies a leading place in the structure of allergic and respiratory pathology and according to the latest WHO data, it is diagnosed in 235-300 million inhabitants of the planet. Given the high prevalence of asthma, we can assume a frequent combination of these two diseases in the same patient.

The aim. to acquaint practitioners with the problems of diagnosis and treatment of the combined course of celiac disease in a patient with a diagnosis of bronchial asthma.

Materials and methods. A clinical case of observing the peculiarities of the course of celiac disease and its influence on the course of asthma is presented. The study involved the analysis of the data of the outpatient card, the results of clinical and laboratory-instrumental examinations, in particular, radiography of the chest organs, spirometry, and ultrasound of the abdominal cavity. Observation of the patient, diagnosis and treatment were carried out at the clinical base of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak.



Results. During the clinical study of the case, the mutually aggravating effect of celiac disease on the clinical course of asthma was revealed. It was established that celiac disease is a diagnostic problem that reflects the systemic nature of the disease, as it has a polymorphic clinical picture, which leads to a wider diagnostic search in situations with long-term unspecified pathology of the bronchopulmonary system. From the age of 2, the patient noticed shortness of breath during physical exertion with a tendency to progress and episodes of wheezing at the height of coughing, which led to repeated inpatient treatment and the diagnosis of asthma was verified (in 2007). Verification of the diagnosis of celiac disease in 2017, after a number of laboratory tests, namely the determination of the level of tissue transglutaminase in the blood – antibodies IgG EMA and IgA EMA. Since the diagnosis of asthma, the patient has been receiving salbutamol, flixotide and noted periodic improvement in her condition. During the last 6 years, when following a gluten-free diet, attacks of bronchial asthma are less frequent. In connection with the improvement of her condition, in the last year she used bronchodilators only as needed, which arose when the diet was violated. Hospitalization due to deterioration of the condition due to non-compliance with the gluten-free diet.

Conclusions. Celiac disease has been found to have an aggravating effect on the clinical course of asthma. The diagnostic algorithm for long-unspecified pathology of the bronchopulmonary system should provide for the exclusion or confirmation of celiac disease. Adherence to a gluten-free diet leads to a decrease in the number of asthma attacks.

Key words: celiac disease, asthma, aggravating influence, gluten-free diet.

Вступ

Пшениця та інші зерна, що містять глютен, широко споживаються, забезпечуючи приблизно 50% споживання калорій як у промислово розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються. Широке поширення дієт, що містять глютен, швидко призвело до різкого зростання поширеності целиакії (Ц). В недалекому минулому Ц вважалася рідкісним захворюванням, вона стає серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі [1].

Ц (Celiac disease) глютеніт ентеропатія – це хронічне захворювання, що характеризується запальним ураженням тонкої кишки, порушенням процесів мембранного травлення та всмоктування поживних речовин у генетично схильних дітей та дорослих у результаті невідповідної імунної відповіді, опосередкованої Т-клітинами [1,2,3]. Епідеміологія Ц добре відома, поширеності в усьому світі 0,6%-1% загального населення [4]. У західних країнах поширеність Ц становить близько 0,6% при гістологічному підтвердженні та 1% при серологічному скринінгу населення загалом. Співвідношення жінок та чоловіків коливається від 1:3 до 1,5:1. Проте Ц залишається в основному недостатньо діагностованою в країнах, що розвиваються, і має більший вплив на дітей ніж дорослих [2,5].

Ц є діагностичною проблемою, оскільки вона може розвинути в будь-якому віці (навіть у літніх людей) і має поліморфну клінічну картину [6]. Клінічний спектр Ц включає як симптоматичні, так і тихі безсимптомні форми, які виявляються лише за допомогою серологічного скринінгу [3,7]. Симптоми хвороби можуть бути як кишковими, так і позакишко-

вими, що відображає системний характер захворювання.

Не існує «золотого стандарту» для діагностики Ц. Доведено асоціацію цього захворювання з антигенами головного комплексу гістосумісності людини (MCH II) HLA-DQ2.5 (DQA1*05, DQB1*02) та HLA-DQ8 (DQA1*03, DQB1*0302), розташованими на 6p21 хромосомі. Гаплотип HLA-DQ2.5 виявляється у 90-95% пацієнтів, HLA-DQ8 — у решти 5-10%. Відсутність у генотипі типових для целиакії алелей унеможливає розвиток захворювання.

Максимально інформативним вважається підвищення рівня тканинної трансглютамінази (tTg) – основного антигену ендомізію, що характеризується чутливістю 95–98% та специфічністю 94–95% [2,7,8]. У випадку паралельного визначення та позитивного результату антитіл до ендомізію (IgG EMA, IgA EMA) діагностична цінність серологічних досліджень зростає до 100% [2,5]. В якості скринінгу целиакії доцільно проводити визначення антигенів HLA DQ2, DQ7, DQ8 [3,9]. Водночас, нормальний рівень tTg чи EMA не корелює з відновленням ворсин при безглютеновій дієті, тому стандартом якості є проведення біопсії слизової оболонки дванадцятипалої кишки на всіх етапах діагностики та лікування целиакії [9,10].

Бронхіальна астма (БА) посідає провідне місце в структурі алергічної і респіраторної патології і згідно з останніми даними ВОЗ діагностується у 235-300 мільйонів мешканців планети. Існує прогноз, що у 2025 році даний показник може скласти 400 мільйонів. Протягом останніх років в різних країнах світу показники захворюваності на БА коливаються



від 1 до 18% [11]. Враховуючи високу поширеність БА, можна припустити часте поєднання цих двох захворювань у одного пацієнта.

Мета дослідження

Ознайомити спеціалістів-практиків із проблематикою діагностики та лікування поєданого перебігу целиакиї у пацієнтки з діагнозом бронхіальної астми.

Матеріали та методи

Наведено клінічний випадок спостереження за особливостями перебігу целиакиї та її впливу на перебіг БА. Дослідження передбачало аналіз даних амбулаторної карти, результатів клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень, зокрема рентгенографія органів грудної клітки, спірографії, УЗД ОЧП. Спостереження за хворою, діагностику та лікування здійснили на клінічній базі ЗОКЛ ім.А. Новака.

Результати досліджень

Хвора С., 2005 року народження, 18 років.

Клінічний діагноз: Целиакия, атипична змішана форма із значною ферментативною недостатністю на безглютеновій дієті (K90.0). Синдром мальабсорбції та мальдигестії. Втрата ваги II ст. Реактивний панкреатит (K86.1). Порушення всмоктування внаслідок непереносимості глютену (K90.4). Помірна білково-енергетична недостатність (E 44.0).

Супутний діагноз: Бронхіальна астма інфекційно-алергічна форма, персистуючий перебіг середньої важкості, частково контрольована, фаза н. ремісії (J45.0). Хронічний бронхіт ф. ремісії (J41.0). Емфізема легень (J43.8). ЛН I (J96.11).

Скарги: біль у череві при порушенні безглютенової дієти, здуття черева, головні болі, головокружіння, порушення сну, зниження сили у кінцівках, пітливість, загальна слабкість, зниження толерантності до фізичного навантаження, нудота, послаблений стілець при порушенні дієти, епізоди дихального дискомфорту, свистяче дихання, задишка змішаного характеру при розмові, нападopodobний сухий кашель.

Анамнез захворювання: Вважає себе хворою з дитинства. З 2-х річного віку хвора відмічала задишку при фізичному навантаженні з тенденцією до прогресування та епізодами свистячого дихання на висоті кашлю, що зумовлювало неодноразові стаціонарні лікування та верифіковано діагноз Бронхіальна астма (БА) у 2007 році. У віці від 2-х до 17-ти років

мала недостатню вгодованість, постійне здуття черева і напади бронхіальної астми 2-3 рази на тиждень. З моменту встановлення діагнозу БА хвора отримувала сальбутамол, фліксотид та відмічала періодичне покращення стану. Верифікація діагнозу целиакиї у 2017 році, після ряду лабораторних обстежень, а саме визначення в крові рівня тканинної трансглутамінази - а/т Ig G та Ендомізіум, IgA. Протягом останніх 6 років при дотриманні безглютенової дієти напади бронхіальної астми турбують рідше. У зв'язку з покращенням стану останній рік бронходилататори застосовувала тільки за потребою, яка виникала при порушенні дієти. Госпіталізація внаслідок погіршення стану у зв'язку з недотриманням безглютенової дієти. Хвора є інвалідом дитинства з приводу целиакиї та бронхіальної астми. За весь час спостереження клінічних проявів БА не було.

Анамнез життя: вірусні гепатити, туберкульоз заперечує. Шкідливі звички: заперечує. Спадковість – не обтяжена. Алергологічний анамнез обтяжений - до застосування безглютенових продуктів відмічала atopічний дерматит.

Об'єктивні дані: стан хворої середньої тяжкості. Свідомість збережена. Поведінка спокійна. Вага –51 кг, зріст –168см. ІМТ – 18,7. Шкірні покриви чисті, акроціаноз. Зниженого харчування. Температура тіла 36,8°C. ЧДР 20 в хвилину. Грудна клітка незначно бочкоподібна, обидві половини симетрично беруть участь в акті дихання. Перкуторно над легеньями – коробковий звук. Дихання жорстке, дифузно сухі розсіяні хрипи, що виявляються тільки на форсованому видохи. Тони серця ритмічні, артеріальний тиск до 120/70 мм рт. ст., пульс 70 уд. за хв. Периферичні набряки відсутні. Язик вологий, обкладений білим нальотом з відбитками зубів. Живіт – м'який, болючий в пілородуоденальній ділянці та по ходу петель тонкого та товстого кишківника. Печінка пальпується по краю реберної дуги. Зі слів пацієнтки – послаблений стілець. З боку сечостатевої системи - патології не виявлено.

Результати проведених опитувань: Опитувальник SF-91, Опитувальник SGRQ- 42 бали, Опитувальник EQ-5D-7 балів. Виразність задишки за Шкалою mMRC – 1 бал.

Інструментальні дані. Спірографія: ЖЄЛ 84% ФЖЕЛ – 85% від належного, ОФВ1 – 98% від належного, ОФВ1/ФЖЕЛ – 121%. ЕКГ – в нормі. Рентгенографія органів грудної клітки: легеневий фон емфізематозний, посилений, деформований легеневий малюнок на всьо-



му протязі, підвищення прозорості верхніх відділів легень. Підкреслена міждолева щільна справа. Тіні коренів – підсилені, розширені з периваскулярними включеннями, в каудальних відділах – фіброзно тяжисті. В нижньочасткових частинах коренів - легеневий малюнок згущений, перибронхіальні зміни. Склепіння діафрагми – чіткі уплощені. Заключення: RO ознаки хронічного неспецифічного захворювання легень. Доза опромінення 0.25 мзб.

УЗД органів черевної порожнини та нирок. Жовчний міхур - форма типова, грушовидна, розміри - 65x22 мм, стінки незмінені, товщиною - 2 мм. Вміст - анехогенний, конкременти не визначаються. Печінка - розміщення звичайно, не збільшена, межі чіткі, контури рівні. Розміри не збільшені, ехоструктура - дрібнозерниста, об'ємні утвори не визначаються. Внутрішньопечінкові жовчні протоки нерозширені. Холедох – 6 мм; ворітна вена – 8 мм; печінкові вени не розширені; підшлункова залоза – форма типова – не потовщена; голівка – 23 мм; тіло – 11 мм; хвіст – 17 мм; паренхіма дифузно однорідна, панкреатична протока не розширена, додаткові утвори не визначаються, відмічається здуття кишківника. Селезінка – 101x34 мм; форма незмінена – бобоподібна; паренхіма однорідна – структурна; V. Lienals – 6 мм. Нирки: Права – 102x34 мм; ліва – 98x34 мм; Розміщення звичайне, паренхіма – 14–15 мм; Заключення: патології з боку внутрішніх органів не виявлено.

Лабораторні дані: ер. – $4,92 \times 10^{12}/л$, Hb – 145 г/л, лейко – $5,47 \times 10^9/л$; формула: п – 2,2%, с – 62,4%, л – 28,7%, м – 6,1%, е – 2,5%; ШОЕ – 2 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: Білок заг 70,2 г/л, білірубін заг. 9,0 мкмоль/л, білірубін прямий 2,3 мкмоль/л, білірубін непрямої 6,7

мкмоль/л, АЛТ 24 О/л АСТ 30 О/л, луж. фосфатаза 85 О/л, альфа амілаза 70 О/л, глюкоза 4,3 ммоль /л, сечовина 4,4 мМоль/л, азот сечовини 2,05 мМоль/л, креатинін 62,7 мкмоль/л, тригліцериди 1,3 мМоль /л, холестерин 3,5 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності 0,59 мМоль/л, IgA 107 мг/дл, IgG 1360 мг/дл, IgM – 122 мг/д.

Коагулограма: активний частковий тромбoplastиновий час – АЧТЧ 21 с., протромбінований час 11 с, тромбіновий час 15 с, міжнародне нормалізоване співвідношення (МНО) – 0,99, фібриноген – 2,3 г/л. СРП – 2 мг/л. Прокальцитонін – 0,1 нг/мл, ФНП-α – 4,5 пг/мл; ІЛ-4 – 0,77 пг/мл, Інтерферон гамма (IFNγ) – 5,2 пг/мл, ІЛ-6п – 3,9 пг/мл.

Загальний аналіз сечі (ЗАС) – кількість – 100 мл, колір – жовта, прозора, пит. вага – 1015, реакція Ph 5.0. Білок, глюкоза, кетони тіла – не виявлено. Лейкоцити 2–3 у п/з.

Лікування: Безглютенова дієта, креон 36000 1 капс. 3 р/д, тримспа (тримебутин) – 200мг при болях у череві, езолонг 40 мг зранку за 30 хв до їди, протягом 2-х тижнів із переходом на терапію «на вимогу», Симбікорт інгаляційно 160/4,5 – 1 вдих 2 р/д. постійно та на вимогу, Б2 агоністи короткої дії – сальбутамол 100 мкг при потребі.

Висновки

Встановлено, що целиакія спричиняє обтяжливий вплив на клінічний перебіг БА. Діагностичний алгоритм тривало неуточненої патології бронхо-легеневої системи має передбачати виключення чи підтвердження целиакії. Дотримання безглютенової дієти веде до зменшення числа нападів бронхіальної астми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2022 Jan 1;28(1):154. DOI: 10.3748/wjg.v28.i1.154
2. Хижняк О, Ніколаєв Р, Манська К, Олексик О, Плехова О. Захворювання щитоподібної залози та целиакія: огляд літератури та власні дослідження. *Проблеми ендокринної патології*. 2023 Березень 15;80(1):73-81. DOI: 10.21856/j-PEP.2023.1.09
3. Степанов ЮМ, Саленко АВ. Целиакія: сучасний погляд на діагностику та лікування. *Гастроентерологія*. 2018;4:249-53. DOI: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154145
4. Catassi C, Fasano A. Clinical practice: Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419-6. DOI: 10.1056/NEJMcpr1113994
5. Poddighe D, Abdulkhakimova D. Celiac Disease in Asia beyond the Middle East and Indian subcontinent: Epidemiological burden and diagnostic barriers. *World Journal of Gastroenterology*. 2021 May 5;27(19):2251. DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2251
6. Whitburn J, Rao SR, Paul SP, Sandhu BK. Diagnosis of celiac disease is being missed in over 80% of children particularly in those from socioeconomically deprived backgrounds. *European Journal of Pediatrics*. 2021 Jun;180:1941-6. DOI: 10.1007/s00431-021-03974-8



7. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, Mäki M, Collin P. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC gastroenterology*. 2009 Dec;9(1):1-5. DOI: 10.1186/1471-230X-9-49
8. D'Avino P, Serena G, Kenyon V, Fasano A. An updated overview on celiac disease: from immunopathogenesis and immuno-genetics to therapeutic implications. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021 Mar 4;17(3):269-84. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1880320
9. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 №59 Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям з целиакією. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#n983>
10. Biagi F, Schiepatti A, Maiorano G, Fraternali G, Agazzi S, Zingone F, Ciacci C, Volta U, Caio G, Tortora R, Klersy C. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Digestive and Liver Disease*. 2018 Jun 1;50(6):549-52. DOI: 10.1016/j.utgld.2017.12.001
11. Наказ МОЗ України від 23.12.2021 №2856 Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21#Text>

REFERENCES

1. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2022 Jan 1;28(1):154. DOI: 10.3748/wjg.v28.i1.154
2. Khyzhnyak O, Nikolaiev R, Manska K, Oleksyk O, Plekhova E. Zakhvoriuvannia shchytopydibnoi zalozy ta tseliakii: ohliad literatury ta vlasni doslidzhennia [Tyroopathies and celiac disease: review of literature and own data] *Problems of Endocrine Pathology*. 2023 Mar 15;80(1):73-81. [in Ukrainian] DOI: 10.21856/j-PEP.2023.1.09
3. Stepanov Y, Salenko A. Tseliakii: suchasnyi pohliad na diahnostryku ta likuvannia [Celiac disease: modern view on the diagnosis and treatment] *Gastroenterology*. 2018;4:249-53. [in Ukrainian] DOI: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154145
4. Catassi C, Fasano A. Clinical practice: Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419-6. DOI: 10.1056/NEJMcpr1113994
5. Poddighe D, Abdukhakimova D. Celiac Disease in Asia beyond the Middle East and Indian subcontinent: Epidemiological burden and diagnostic barriers. *World Journal of Gastroenterology*. 2021 May 5;27(19):2251. DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2251
6. Whitburn J, Rao SR, Paul SP, Sandhu BK. Diagnosis of celiac disease is being missed in over 80% of children particularly in those from socioeconomically deprived backgrounds. *European Journal of Pediatrics*. 2021 Jun;180:1941-6. DOI: 10.1007/s00431-021-03974-8
7. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, Mäki M, Collin P. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC gastroenterology*. 2009 Dec;9(1):1-5. DOI: 10.1186/1471-230X-9-49
8. D'Avino P, Serena G, Kenyon V, Fasano A. An updated overview on celiac disease: from immunopathogenesis and immuno-genetics to therapeutic implications. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021 Mar 4;17(3):269-84. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1880320
9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.01.2013 №59 Pro zatverdzhennia unifikovanykh klinichnykh protokoliv medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoriuvanniamy orhaniv travlennia. Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy ditiam z tseliakiiu. [On the approval of unified clinical protocols for medical care for children with diseases of the digestive organs. Unified clinical protocol of medical care for children with celiac disease] [in Ukrainian] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#n983>
10. Biagi F, Schiepatti A, Maiorano G, Fraternali G, Agazzi S, Zingone F, Ciacci C, Volta U, Caio G, Tortora R, Klersy C. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Digestive and Liver Disease*. 2018 Jun 1;50(6):549-52. DOI: 10.1016/j.utgld.2017.12.001
11. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.12.2021 №2856 Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Bronkhialna astma u ditei». [On the approval of the Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care «Bronchial asthma in children»] [in Ukrainian] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21#Text>



УДК 616.24-002-053.3:612.017.11
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.77-86

МЕХАНІЗМИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТАН ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО: АНАЛІЗ TORCH ПАТЕРНУ

Горленко О. М.¹, Сірчак Є. С.², Томей А. І.¹

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, ²кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Результати наукових досліджень, проведених у сфері акушерської-гінекології та неонатології, підтверджують, що умовно-патогенні мікроорганізми, окрім того, що спричиняють гострі та хронічні запальні процеси в органах малого тазу вагітних жінок, можуть призводити до формування серйозних вроджених вад у плода та новонародженого, та сприяти формуванню патології, що безпосередньо не пов'язана з розвитком запального процесу.

Мета дослідження. Встановити зв'язок між TORCH-інфікуванням матерів та ризиком розвитку неонатальної патології у новонароджених на основі аналізу актуальної наукової літератури.

Матеріали та методи. Для дослідження наукової літератури були відібрані статті та публікації з відповідним ключовим словом у базах даних PubMed, Google Scholar та інших академічних ресурсах. Критерії включення в літературний огляд включали наявність повних текстів, статус публікації у рецензованих наукових журналах та актуальність статей до теми огляду.

Результати досліджень. Інфекції, набуті внутрішньоутробно або під час процесу народження, є значною причиною внутрішньоутробної та неонатальної смертності та важливим чинником ранньої та пізньої дитячої захворюваності. Взаємодія господар-патоген при вроджених інфекціях – це тонко дисрегульований процес, який включає триаду мати-плід-патоген. На прогресування захворювання і тяжкість інфекції впливає багато факторів, наприклад, імунний статус матері.

TORH інфікування у матері з наступним розвитком патології у новонародженого потребує постійного аналізу науково-практичних досліджень та розробок оптимальних методів лікування матері. Незважаючи на численні спроби вирішити цю проблему, наприклад, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної і імунозамісної терапії, за останні десятиліття досягнуто мінімальних успіхів. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису.

Висновки. При TORCH інфікуванні матері плід розвивається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері і це є чинником ризику розвитку тяжкого патологічного стану плода і новонародженого. Серед етіопатогенетичних чинників внутрішньоутробного інфікування треба враховувати порушення балансу між імунною системою матері та плода, і як результат – розвиток ВУІ. Незважаючи на численні спроби вирішити проблему терапії запальних захворювань новонароджених, зокрема сепсису, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної і імунозамісної терапії, потребують додаткових оптимізацій та корекцій. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису.

Ключові слова: TORCH-інфекція, вагітні, новонароджені, передчасно народжені, ВУІ, сепсис, лікування.

Mechanisms of intra-uterine infection and their effects on the condition of the fetal and the newborn: torch pattern analysis

Horlenko O.M., Sirchak E.C., Tomey A.I.

Abstract. *Introduction.* The results of scientific research conducted in the field of obstetrics and gynecology and neonatology were confirmed that opportunistic microorganisms, in addition to causing acute and chronic inflammatory processes in the pelvic organs of pregnant women, can lead to the formation of serious birth defects in the fetus and newborn and contribute to the formation of pathology that is not directly related to the inflammatory process development.



The aim. To establish the relationship between TORCH-infection of mothers and the risk of developing neonatal pathology in newborns based on the analysis of current scientific literature.

Materials and methods. The research of scientific literature, articles and publications with the appropriate keyword in PubMed, Google Scholar and other academic resources were selected. Inclusion criteria in the literature review were availability of full texts, publication status in peer-reviewed scientific journals and relevance of articles to the review topic.

Results. Infections acquired in intrauterine or during the labor are a significant cause of intrauterine and neonatal mortality and an important factor in early and late childhood morbidity too. The host-pathogen interaction in Congenital infections is a subtly deregulated process that involves the mother-fetus-pathogen triad. The progression of the disease and the severity of the infection are influenced by many factors, for example, the immune status of the mother.

TORH infection in the mother with the subsequent development of pathology in the newborn requires the permanent analysis of scientific and practical research. This pathological process requires the development of optimal methods for the treatment of the mother. Despite numerous attempts to solve this problem, for example, by using an extended spectrum of antibacterial and immunoreplacement therapy, minimal success has been achieved in recent decades. The Intrauterine infection or infection during labor, long hospital stays and the need for invasive procedures increase the risk of developing neonatal sepsis – this is especially pronounced in premature babies.

Conclusions. The fetus develops in difficult conditions of interaction with the mother's organism in the case of TORCH infection in the mother. This is a risk factor for the severe pathological condition for the development in the fetus and newborn. Among the etiopathogenetic factors of Intrauterine infection is necessary to take into the imbalance between the immune system of the mother and the fetus, and as a result - the development of Intrauterine infection. The problem of inflammatory diseases of newborns therapy, in particular sepsis, by using an extended spectrum of antibacterial and immunoreplacement therapy, additional optimizations and corrections are needed. The Intrauterine infection or infection during labor, long hospital stays and the need for invasive procedures lead to increase the developing neonatal sepsis risk, especially pronounced in premature babies

Key words: TORCH-infection, pregnant women, newborns, prematurely born, intrauterine infection, sepsis, treatment.

Вступ

Результати наукових досліджень, проведених у сфері акушерської-гінекології та неонатології, підтверджують, що умовно-патогенні мікроорганізми, окрім того, що спричиняють гострі та хронічні запальні процеси в органах малого тазу вагітних жінок, можуть призводити до формування серйозних вроджених вад у плода та новонародженого, та сприяти формуванню патології, що безпосередньо не пов'язана з розвитком запально-процесу [1,2,3].

Частота ВУІ остаточно не встановлена, проте, за даними наукової літератури, поширеність ВУІ може досягати 10–15 % усіх вагітностей, а внутрішньоутробне інфікування коливається в межах від 6 до 55 %, досягаючи 80 % серед недоношених дітей. Частота внутрішньоутробного інфікування пов'язана з високими показниками репродуктивних втрат: в їх структурі приблизно 10-30 % всіх мертвонароджених мають інфекційну етіологію [4,5]. Враховуючи, що плід розвивається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері, якщо у матері існує інфекція, це є чинником ризику розвитку тяжкого патологічного стану плода та новонародженого [6].

Терміни материнської інфекції є ключовим епідеміологічним фактором, оскільки пошкодження плода зазвичай залежить від гестаційного віку. Відповідно сучасним уявленням, інфікування плода в I триместрі вагітності призводить до розвитку мікро-, гідроцефалії, вад серця, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), сечостатевої системи, скелета, катаракти, глухоти. Інфікування в II і III триместрах викликає у плода гепатоспленомегалію, анемію, жовтяницю, гіпотрофію, пневмонію, менінгоенцефаліт, сепсис [7].

Отже, початкові ознаки інфекції можна побачити у внутрішньоутробний період, при народженні та в подальшому під час розвитку дитини. Патологічний процес може призвести до певних клінічних наслідків, таких як смерть плода, ЗВУР, формування аномалій розвитку, передчасних пологів, або ж реалізуватися у ранню або пізню неонатальну інфекційну хворобу або безсимптомну персистуючу інфекцію з можливими віддаленими наслідками.

Проблема TORCH комплексу полягає у вирішенні складних, які впливають на управління, аспектів – це ризик передачі інфекції плоду, діагностика інфекції у плода, втручання для профілактики/лікування внутрішньоу-



тробних інфекцій, діагностика інфекції у новонародженого та, нарешті, післяпологове ведення новонародженого [8].

Мета дослідження

Встановити зв'язок між TORCH-інфікуванням матерів та ризиком розвитку неонатальної патології у новонароджених на основі аналізу актуальної наукової літератури.

Матеріали та методи

Для дослідження наукової літератури були відібрані статті та публікації з відповідним ключовим словом у базах даних PubMed, Google Scholar та інших академічних ресурсах. Критерії включення в літературний огляд включали наявність повних текстів, статус публікації у рецензованих наукових журналах та актуальність статей до теми огляду.

Результати досліджень

Інфекції, набуті внутрішньоутробно або під час процесу народження, є значною причиною внутрішньоутробної та неонатальної смертності та важливим чинником ранньої та пізньої дитячої захворюваності. Інфіковане новонароджене немовля може демонструвати аномальний ріст, аномалії розвитку або множинні клінічні та лабораторні відхилення. Абревіатура TORCH добре відома в галузі неонатальної / перинатальної медицини [9]. У нього входять токсоплазмоз, інші інфекції (включає віруси сифілісу, ВІЛ, гепатиту, вірус вітряної віспи, парвовірус В19 тощо), краснуха, цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус простого герпесу (ВПГ). Абревіатура TORCH позначає патогенів, які, як відомо, долають материнсько-фетальний бар'єр і викликають вроджені захворювання плода [10, 11].

Ці інфекції можуть мати короткострокові та довгострокові наслідки. Багато вроджених інфекцій протікають безсимптомно при народженні. Деякі вроджені інфекції можна успішно запобігти за умови своєчасного впровадження адекватних стратегій [12].

Симптоми переданих інфекцій та їх тяжкість залежать від терміну вагітності на момент зараження через унікальні імунологічні зміни в жінок, що відбуваються на різних термінах гестації, та виду збудника. Наприклад, *Treponema pallidum* у 50 % випадків спричиняє втрату вагітності або загибель плода [9], тоді як інфекція парвовірусу В19 зумовлює

втрату вагітності або мертвонародженість у <3 % випадків [11].

При зараженні *Toxoplasma gondii* плід інфікується трансплацентарно. Токсоплазма долає плацентарний бар'єр в 40–50 % випадків інфікування матері під час вагітності. Ризик вродженого токсоплазмоза і його тяжкість залежать від терміну вагітності: чим раніше сталося зараження, тим вище ризик захворювання, більш вираженими є його прояви [13, 14, 15]. Лише 9 % жінок з сероконверсією наприкінці вагітності народжують дітей із затримкою нервового розвитку (у порівнянні з 25 % жінок із сероконверсією в II триместрі). Первинні прояви вродженого токсоплазмозу включають внутрішньоутробне обмеження росту і низьку масу тіла при народженні, гепатоспленомегалію, жовтяницю, хоріоретиніт, внутрішньопаренхіматозні кальцифікації і анемію. Рідше можна зустріти петехії, гідроцефалію та мікроцефалію [16].

Тератогенний вплив вірусу краснухи на 1 місяці вагітності складає 35–50 %, на 2 місяці – 25 %, на 3 – 7–10 %, на 4 місяці – 1,4–5,7 %, на 5 місяці і пізніше – лише 0,4–1,7 %. Найнебезпечнішими є випадки зараження плода між 16–20 тижнями вагітності [17, 18]. Синдром вродженою краснухи включає низьку вагу при народженні, гепатоспленомегалію, катаракту, вроджену ваду серця (артеріальна протока та дефект міжшлуночкової перегородки), петехіальний висип та вроджену нейросенсорну приглухуватість.

ЦМВ є членом сімейства *Herpesviridae* і є однією з найпоширеніших причин вертикальних інфекцій у всьому світі. Як й інші віруси герпесу, ЦМВ переходить у латентний стан після гострої інфекції і згодом може бути реактивованим. При первинному інфікуванні матері існує приблизно 40 % ризик передачі ВУІ. Ризик передачі ЦМВ плоду після реактивації становить <0,05 %, але викликає більшість клінічних захворювань. Активація ЦМВ у вагітних відбувається, як правило, в II і III триместрах [19, 20, 21]. Описані специфічні для гестаційного віку варіації інфекційності та наслідків для плода, які засвідчують, що зміни в інтерфейсі мати-плід під час вагітності регулюють механізми вертикальної ЦМВ інфекції [22]. За оцінками Е. Мestas (2016), вроджений ЦМВ є провідною вірусною ВУІ в США, що викликає більше випадків затримки розвитку плода (СЗРП) та інші несприятливі наслідки, ніж синдром Дауна, дефекти нер-



вової трубки або алкогольний синдром плода разом узяті [23]. Він може проявитись обмеженням внутрішньоутробного росту та низькою вагою при народженні, гепатоспленомегалією, жовтяницею, паравентрикулярними кальцифікатами, катарактою, нейросенсорною втратою слуху та пригніченням кісткового мозку, що призводить до тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів часто з'являється петехіальний висип при народженні.

Частота неонатального герпесу за останні 25 років збільшилася у 10-20 разів, водночас, внутрішньоутробна передача ВПГ від матері до плода зустрічається досить рідко (5 % випадків). У дітей частіше зустрічаються ВПГ 1 і 2 типів, ЦМВ, вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), вірус герпесу людини 6 типу [24]. За різними оцінками, ризик передачі ВПГ дитині, народженій матір'ю, яка перенесла первинну інфекцію під час вагітності, становить від 25 до 60 %, а ризик для новонародженого при реактивації ВПГ інфекції у матері, особливо протягом першої половини вагітності, становить менше 2 %, тобто жінки з первинним зараженням ВПГ під час вагітності у 10-30 разів частіше передають вірус новонародженим, ніж жінки з рецидивуючою інфекцією [25, 26].

Частота виділення *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) у вагітних складає 50–70 %, *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) – 20–25 %. Висівання уреоплазм і мікоплазм під час вагітності зростає в 1,5–2 рази, що пояснюється зміною імунного і гормонального статусу жінки [27]. Хоріоамніоніт, спонтанні передчасні пологи та передчасні розриви плодових оболонок, викликані *M. hominis* та/або *U. urealyticum*, зумовлюють значну захворюваність та смертність новонароджених, проте поодинокі присутності цих мікроорганізмів частіше недостатньо для формування патологічних наслідків, в той час їх поєднання з іншими факторами може додатково стимулювати ускладнення вагітності [28, 29].

ВУІ супроводжується ушкодженням плацентарних мембран з відкладанням імунних комплексів, що призводить до дезінтеграції у фетоплацентарному комплексі (ФПК), порушення окислювальних процесів і формування плацентарної дисфункції (ПД) [30, 31].

Плацента також може бути залучена в інфекційний процес вторинно, через інфіковані навколоплідні води. При цьому плацента стає не стільки бар'єром, скільки резервуаром для інфекції. Плацентарні цитотрофобласти ди-

ференціюються, приймають ендотеліальний фенотип, змінюють кровеносні судини матки та утворюють гібридну судинну систему, яка посилює кровопостачання матері для розвитку плода. Розвиток плацентиту у випадках ВУІ характеризується типовим порушенням структури і функції, мікроциркуляції, гемостазу, гемореології та трофіки плода [32].

Морфологічні особливості плацент матерів, які народили дітей з ВУІ, мають чіткі ознаки переважання вірусного чи бактеріального ураження. При переважанні бактеріальної інфекції у посліді виявлено ознаки гострого плацентиту: децидуїт, і хоріоамніоніт при посиленні дистрофічних, інволютивних і склеротичних процесів в різних функціональних зонах плаценти. Посилення колагеноутворення в стромі і судинах ворсин зумовило склеротичні зміни у ворсинчастому хоріоні, що, в свою чергу, проявлялось зниженням васкуляризації плаценти [33].

Оскільки більша частина захворювань вагітних, що призводять до ВУІ, перебігає в субклінічній, латентній формі з активізацією процесу при будь-якому порушенні гомеостазу, це утрудняє клінічну діагностику. При цьому діагностика по клінічних проявах, без залучення специфічних мікробіологічних досліджень, призводить до діагностичних помилок в 90–95 % випадках [34, 35]. Таким чином, діагностика внутрішньоутробного інфікування новонароджених залишається досить проблематичною внаслідок відсутності специфічних клінічних ознак на ранніх стадіях патологічного процесу і низьку діагностичну цінність існуючих методів обстеження. При цьому, діагностика лише по клінічних проявах зумовлює численні діагностичні помилки, що потребує обов'язкового використання лабораторних, мікробіологічних, молекулярно-генетичних, морфологічних досліджень.

Серед етіопатогенетичних чинників внутрішньоутробного інфікування, як відомо, провідне місце займає порушення балансу між імунною системою матері та плодом.

Взаємодія господар-патоген при вроджених інфекціях - це тонко дисрегульований процес, який включає тріаду мати-плід-патоген. На прогресування захворювання і тяжкість інфекції впливає багато факторів, наприклад, імунний статус матері. Під час вагітності відбуваються різкі зміни рівня прогестерону, естрадіолу і глюкокортикоїдів, які є гормонами, що безпосередньо модулюють



імунну систему. Еволюційно вигідно зменшити запальні реакції, оскільки вони можуть призвести до відторгнення плода та посилення протизапальних подій, які стимулюють пасивну передачу антитіл від матері до плода. Вплив антигенів плода сприяє протизапальним реакціям з боку імунної системи матері, що призводить до зниження сприйнятливості до розвитку аутоімунних захворювань, але безпосередньо впливає на здатність контролювати інфекційні захворювання. Протягом трьох триместрів вагітності змінюються про- і протизапальні реакції [36].

Вроджена імунна система виробляє негайну імунологічну відповідь і здатна робити це без попереднього впливу конкретного патогена. Розпізнавання патогенів відбувається шляхом ідентифікації консервативних біологічних областей, відомих як молекулярні патерни, пов'язані з патогенами (PAMPs). Рецептори розпізнавання, такі як TOLL-подібні рецептори, NOD-подібні рецептори та RIG-подібні рецептори, ідентифікують та реагують на PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) з виробництвом цитокінів та прозапальних реакцій, які активують адаптивну імунну систему. Дослідження, що порівнюють вроджені імунні функції новонароджених та дорослих, показують, що неонатальні клітини мають знижену здатність продукувати запальні цитокіни, особливо фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-6. Крім того, вони індукують вироблення інтерлейкіну-10, який сам по собі здатний пригнічувати синтез прозапальних цитокінів. Функції нейтрофілів і дендритних клітин також знижені, нейтрофіли показують знижену експресію адгезійних молекул, а також знижену реакцію на хемотаксичні фактори, а дендритні клітини мають знижену здатність продукувати інтерлейкін-12 та гамма інтерферон (IFN γ). Загальне зниження продукції цитокінів у новонароджених також призводить до зниження активації природних клітин-кілерів. Порушення вродженої імунної системи призводить до підвищеної сприйнятливості до бактеріальних і вірусних інфекцій у цій популяції. У новонароджених адаптивна імунна система повільно збільшує свою функцію відповідно до дорослої відповіді, мінімізуючи в іншому випадку переважну запальну реакцію, яка виникне, коли немовлята переходять від стерильного середовища до колонізованого. Зниження цитотоксичної функції (сильна поляризація Т-хелпера 2 зі зниженням продукції IFN γ),

відсутність перемикання ізотипів, загальна незрілість і зниження пам'яті (через обмежений вплив патогена на момент народження) знижують здатність новонародженого ефективно реагувати на інфекції. Наприклад, зниження клітинно-опосередкованого імунітету збільшує ризики інфекцій через внутрішньоклітинних патогенів, таких як лістерія, сальмонела, вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус і ентеровіруси [37].

TORH інфікування у матері з наступним розвитком патології у новонародженого потребує постійного аналізу науково-практичних досліджень та розробок оптимальних методів лікування матері. Незважаючи на численні спроби вирішити цю проблему, наприклад, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної та імунозамісної терапії, за останні десятиліття досягнуто мінімальних успіхів. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису [38, 39, 40].

На відміну від затверджених критеріїв для інших руйнівних захворювань, що зустрічаються у відділенні інтенсивної терапії (наприклад, бронхолегенева дисплазія), спостерігається відсутність консенсусного визначення сепсису, а значна варіативність критеріїв, що використовуються для обґрунтування діагнозу неонатального сепсису, перешкоджає зусиллям щодо покращення діагностичних, лікувальних та прогностичних заходів [41, 42, 43]. Third International Consensus Definitions Task Force з визначення консенсусу визначила сепсис як «загрозову для життя дисфункцію органів через дисрегульовану відповідь господаря на інфекцію» [44]. Сформульована концепція гіпо- і гіперергічного педіатричного сепсису. При гіпоергічному варіанті при народженні, як правило, виявляють патологію, що вимагає активних, тривалих реанімаційних втручань, клінічні ознаки інфекції розвиваються поступово, але часто є клінічно скудними. Дітям властиві тяжка асфіксія змішаного генезу, млявість і гіподинамія, гіпотермія і тяжка гіпотензія. Летальність досягає 30-50 %. При гіперергічному варіанті при народженні має місце гостра інтранатальна асфіксія середньої тяжкості. Сепсис характеризується раннім, гострим початком, ознаками глибокого пригнічення або корот-



кчасним збудженням ЦНС, можливий енцефаліт. Летальність досягає 10–20 %. Можливий перехід однієї форми сепсису в іншу при неадекватній антибактеріальній, гормональній та імунній терапії. Для розвитку обох варіантів характерними є клінічні ознаки ВУІ [45]. Імунологічна незрілість новонародженого може призвести до порушення реакції на збудників інфекції. Різні інфекційні збудники є своєрідним «первинним афектом» сепсису як комплексного патологічного процесу, що охоплює організм, і кожна з інфекцій відрізняється своїми особливостями розвитку патологічного процесу, а сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги для дослідження [46]. Водночас, сучасне лікування дитячого сепсису багато в чому ґрунтується на протоколах лікування дорослого сепсису; проте певні анатомо-фізіологічні особливості новонароджених вимагають адаптування і протоколювання лікування сепсису для педіатричної популяції [47, 48]. С. К. Shaw та співавт. (2007) розглядають неонатальні інфекції як вторинні імунодефіцити, що формуються у процесі розвитку імунної системи дитини. Ці порушення включають кількісний та якісний дефіцит фагоцитів, компонентів комплементу, цитокінів та імуноглобулінів. Терапія, що модулює або посилює імунну систему новонароджених, може послабити вірулентність збудників неонатальних інфекцій.

Автори розглядають імунотерапію, що модулює імунну систему новонароджених, включаючи: внутрішньовенні імуноглобуліни, мієлоїдні гемопоетичні фактори росту та переливання гранулоцитів. Майбутні дослідження мають зосередитись на комбінованих підходах в імунотерапії з врахуванням незрілості імунної системи новонародженого [49,50].

Висновки

При ТОРЧ інфікуванні матері плід розвивається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері і це є чинником ризику розвитку тяжкого патологічного стану плода і новонародженого.

Серед етіопатогенетичних чинників внутрішньоутробного інфікування треба врахувати порушення балансу між імунною системою матері та плода, і як результат – розвиток ВУІ.

Незважаючи на численні спроби вирішити проблему терапії запальних захворювань новонароджених, зокрема сепсису, шляхом використання розширеного спектру антибактеріальної і імунозамісної терапії, потребують додаткових оптимізацій та корекцій. Особливо виражено це проявляється у недоношених немовлят, коли ВУІ або зараження при пологах, тривале перебування в лікарні та потреба в інвазивних процедурах підвищує ризик розвитку неонатального сепсису.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol*. 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.
2. Ткаченко АК, Романова ОН, Марочкина ЕМ. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». *Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та*. 2017;(1):103-9.
3. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015 Mar 7;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3.
4. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F391-4. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595.
5. Page JM, Bardsley T, Thorsten V, Allshouse AA, Varner MW, Debbink MP, et al. Stillbirth associated with infection in a diverse u.s. cohort. *obstet Gynecol*. 2019 Dec;134(6):1187-96. doi: 10.1097/AOG.0000000000003515.
6. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections. *BiochimBiophysActaMolBasisDis*. 2021 Oct 1;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166198.
7. Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2016 Jun;36(2):407-19. doi: 10.1016/j.cl.2016.01.011.
8. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809363.
9. Kremenová S, Zákoucká H, Kremen J. Issues of congenital syphilis in the past twenty years. II. Clinical picture]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2006 Apr;12(2):51-7.
10. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe*. 2017 May 10;21(5):561-7. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007.



11. Mladina N, Mehikić G, Pasić A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity. *Med Arh.* 2000;54(5-6):273-6.
12. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):77-103, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.11.001. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25677998.
13. Fallahi S, Rostami A, Nourollahpour Shiadeh M, Behniafar H, Paktinat S. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Mar;47(3):133-40. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.12.003.
14. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1099-101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3.
15. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Aug;40(8):e687-93. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036.
16. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999 May 29;353(9167):1829-33. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08220-8.
17. Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Feb;30(3):274-8. doi: 10.3109/14767058.2016.1169526.
18. Thompson KM, Simons EA, Badizadegan K, Reef SE, Cooper LZ. Characterization of the risks of adverse outcomes following rubella infection in pregnancy. *Risk Anal.* 2016 Jul;36(7):1315-31. doi: 10.1111/risa.12264.
19. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:97-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005.
20. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res.* 2018 Mar 1;7:255. doi: 10.12688/f1000research.12517.1.
21. Berger A, Doerr HW. Preventing vertical virus infections: the role of serologic screening of pregnant women. *Med Microbiol Immunol.* 2018 Nov;207(5-6):249-53. doi: 10.1007/s00430-018-0549-y.
22. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011 Nov;52(3):244-6. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005.
23. Mestas E. Congenital Cytomegalovirus. *Adv Neonatal Care.* 2016 Feb;16(1):60-5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000242.
24. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol.* 2007;31:19-25.
25. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.s4>.
26. Robinson JL, Vaudry WL, Forgie SE, Lee BE. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):675-85. doi: 10.1586/eri.12.55.
27. Murtha AP, Edwards JM. The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Dec;41(4):615-27. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.010.
28. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis.* 2013 Jun;26(3):231-40. doi: 10.1097/QCO.0b013e328360db58.
29. Chu A, De St Maurice A, Sim MS, Kallapur SG. Neonatal mycoplasma and ureaplasma infections. *Pediatr Ann.* 2020 Jul 1;49(7):e305-12. doi: 10.3928/19382359-20200625-01.
30. Pereira L, Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta.* 2017 Nov;59 Suppl 1:S8-16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020.
31. Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J, Zydek M, Pereira L. Persistent Cytomegalovirus Infection in Amniotic Membranes of the Human Placenta. *Am J Pathol.* 2016 Nov;186(11):2970-86. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.07.016.
32. Costa ML, De Moraes Nobrega G, Antolini-Tavares A. Key infections in the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):133-46. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.003.
33. Куца ОМ, Макачук ОМ. Оцінка ультразвукових та морфологічних маркерів внутрішньоутробного інфікування у вагітних високого інфекційного ризику. *Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2012;(2):127-9.
34. Spadola A. Primary prenatal care: screening, prevention, and treatment of viral infections. *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Mar;61(1):95-105. doi: 10.1097/GRF.0000000000000344.



35. Vossen AC. Viral infections in pregnancy bearing a risk for the child. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014;158:A7418.
36. Macedo-da-Silva J, Marinho CRF, Palmisano G, Rosa-Fernandes L. Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. *Genes (Basel).* 2020 Aug 5;11(8):894. doi: 10.3390/genes11080894. PMID: 32764347; PMCID: PMC7464470.
37. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Apr;60(2):367-89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23481106; PMCID: PMC4405627.
38. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017 Oct 14;390(10104):1770-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
39. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):195-206, x. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.007.
40. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2019;7(3):83-90. doi: 10.1007/s40138-019-00188-z.
41. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Apr;28(2):135-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000315.
42. Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A. Precision medicine for neonatal sepsis. *Front Mol Biosci.* 2018 Jul 26;5:70. doi: 10.3389/fmolb.2018.00070.
43. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, Van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2020 Jul;88(1):14-26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x.
44. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
45. Кривицкая ЛВ, Кравчук ЖП, Струповец ИН. Внутритробные инфекции. Сепсис новорожденных: учеб.-метод. пособ. Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет»; 2009. 64 с.
46. Багнюк В. Умовно патогенні інфекції: як їм протидіяти. *Вісн. Нац. акад. наук України.* 2006;(4):52-63.
47. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Jun;28(3):380-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000337.
48. Zawistowski CA. The management of sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013 Nov-Dec;43(10):285-91. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.10.005.
49. Shaw CK, Thapalial A, Shaw P, Malla K. Intravenous immunoglobulins and haematopoietic growth factors in the prevention and treatment of neonatal sepsis: ground reality or glorified myths? *Int J Clin Pract.* 2007 Mar;61(3):482-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01162.x.
50. Чухран ЮЮ. Клініко-морфологічні особливості внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених, поліморфність, варіабельність перебігу, корекція. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2021; 3: 35-41. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkp_2021g_3_8.. DOI 10.24144/1998-6475.2021.53.35-41

REFERENCES

1. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol.* 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.
2. Tkachenko AK, Romanova ON, Marochkina YEM. К ponyatiyu "vnutriutrobnoye infitsirovaniye i vnutriutrobnaya infektsiya" [To the concept of «intrauterine infected and intrauterine infection»]. *Journal Grodno. state med. univ.* 2017;(1):103-109.(in Russian).
3. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 7;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3.
4. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jul;103(4):F391-4. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595.
6. Page JM, Bardsley T, Thorsten V, Allshouse AA, Varner MW, Debbink MP, et al. Stillbirth associated with infection in a diverse u.s. cohort. *obstet Gynecol.* 2019 Dec;134(6):1187-96. doi: 10.1097/AOG.00000000000003515.
7. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Oct 1;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.



8. Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med.* 2016 Jun;36(2):407-19. doi: 10.1016/j.cl.2016.01.011.
9. Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809363.
10. Kremenová S, Zákoucká H, Kremen J. Issues of congenital syphilis in the past twenty years. II. [Clinical picture]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2006 Apr;12(2):51-7.
11. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe.* 2017 May 10;21(5):561-7. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007.
12. Mladina N, Mehikić G, Pasić A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity. *Med Arh.* 2000;54(5-6):273-6.
13. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):77-103, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.11.001. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25677998.
14. Fallahi S, Rostami A, Nourollahpour Shiadeh M, Behniafar H, Paktinat S. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Mar;47(3):133-40. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.12.003.
15. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1099-101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3.
16. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Aug;40(8):e687-93. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036.
17. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999 May 29;353(9167):1829-33. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08220-8.
18. Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Feb;30(3):274-8. doi: 10.3109/14767058.2016.1169526.
19. Thompson KM, Simons EA, Badizadegan K, Reef SE, Cooper LZ. Characterization of the risks of adverse outcomes following rubella infection in pregnancy. *Risk Anal.* 2016 Jul;36(7):1315-31. doi: 10.1111/risa.12264.
20. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:97-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005.
21. Berger A, Doerr HW. Preventing vertical virus infections: the role of serologic screening of pregnant women. *Med Microbiol Immunol.* 2018 Nov;207(5-6):249-53. doi: 10.1007/s00430-018-0549-y.
22. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011 Nov;52(3):244-6. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005.
23. Mestas E. Congenital Cytomegalovirus. *Adv Neonatal Care.* 2016 Feb;16(1):60-5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000242.
24. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol.* 2007;31:19-25.
25. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.s4>.
26. Robinson JL, Vaudry WL, Forgie SE, Lee BE. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):675-85. doi: 10.1586/eri.12.55.
27. Murtha AP, Edwards JM. The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Dec;41(4):615-27. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.010.
28. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis.* 2013 Jun;26(3):231-40. doi: 10.1097/QCO.0b013e328360db58.
29. Chu A, De St Maurice A, Sim MS, Kallapur SG. Neonatal mycoplasma and ureaplasma infections. *Pediatr Ann.* 2020 Jul 1;49(7):e305-12. doi: 10.3928/19382359-20200625-01.
30. Pereira L, Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta.* 2017 Nov;59 Suppl 1:S8-16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020.
31. Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J, Zydek M, Pereira L. Persistent Cytomegalovirus Infection in Amniotic Membranes of the Human Placenta. *Am J Pathol.* 2016 Nov;186(11):2970-86. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.07.016.
32. Costa ML, De Moraes Nobrega G, Antolini-Tavares A. Key infections in the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):133-46. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.003.



33. Куца ОМ, Макаручук ОМ. Оцінка ультразвукових та морфологічних маркерів внутрішньоутробного інфікування у вагітних високого інфекційного ризику. *Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2012;(2):127-9.
34. Spadola A. Primary prenatal care: screening, prevention, and treatment of viral infections. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Mar;61(1):95-105. doi: 10.1097/GRF.0000000000000344.
35. Vossen AC. Viral infections in pregnancy bearing a risk for the child. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A7418.
36. Macedo-da-Silva J, Marinho CRE, Palmisano G, Rosa-Fernandes L. Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. *Genes (Basel)*. 2020 Aug 5;11(8):894. doi: 10.3390/genes11080894. PMID: 32764347; PMCID: PMC7464470.
37. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):367-89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23481106; PMCID: PMC4405627.
38. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1770-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
39. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):195-206, x. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.007.
40. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2019;7(3):83-90. doi: 10.1007/s40138-019-00188-z.
41. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):135-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000315.
42. Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A. Precision medicine for neonatal sepsis. *Front Mol Biosci*. 2018 Jul 26;5:70. doi: 10.3389/fmolb.2018.00070.
43. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, Van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2020 Jul;88(1):14-26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x.
44. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
45. Krivitskaya LV, Kravchuk ZHP, Strupovets IN. Vnutriutrobnyye infektsii. Sepsis novorozhdennykh: ucheb.-metod. Posob [Intrauterine infections. Sepsis of newborns: educational method. Allowance] Gomel: EE «Gomel State Medical University»; 2009. 64 p.(in Russian)
46. Bahnyuk V. Umovno patohenni infektsiyi: yak yim protydiyaty[Conditionally pathogenic infections: how to counteract them]. *Bul. National Acad. of Sciences of Ukraine*. 2006;(4):52-63.(in Ukrainian)
47. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Jun;28(3):380-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000337.
48. Zawistowski CA. The management of sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 Nov-Dec;43(10):285-91. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.10.005.
49. Shaw CK, Thapalial A, Shaw P, Malla K. Intravenous immunoglobulins and haematopoietic growth factors in the prevention and treatment of neonatal sepsis: ground reality or glorified myths? *Int J Clin Pract*. 2007 Mar;61(3):482-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01162.x.
50. Chukhran YUYU. Kliniko-morfolohichni osoblyvosti vnutrishn'outrobnykh infektsiy u novonarodzhenykh, polimorfnist', variabel'nist' perebihu, korektsiya.[Clinical and morphological features of intrauterine infections in newborns, polymorphism, course variability, correction]. *Problems of clinical pediatrics*. 2021; 3:35-41.http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkp_2021g_3_8.doi 10.24144/1998-6475.2021.53.35-41.(in Ukrainian).

Отримано 12.06.2023 р.



УДК 616.321/.322-002.1-022.7:578]-053.2-085
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.87-92

РОЛЬ РЕСПІРАТОРНОГО МІКРОБІОМУ ПРИ ЗАПАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Горленко О. М., Пікіна І. Ю.

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

Резюме. Вступ. Патогенетичні особливості гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) пов'язані з клінічною презентацією обумовленою респіраторним мікробіомом верхніх дихальних шляхів. ГРІ, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто зустрічається у дітей дошкільного віку [1].

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати мікробіом назофарингіальної зони при ГРІ та його роль при патології верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 112 хворих дітей (10-14р.р.) на гострі захворювання верхніх дихальних шляхів (ГРІ), які знаходилися на лікуванні в КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня». Група контролю складала 25 здорових дітей ідентичних за віком та параметрами обстеження. Мікробіологічне дослідження включало виділення збудників патологічного процесу, ідентифікацію за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями на основі проведення аналізів змивів з носоглотки.

Результати досліджень. Виділено 114 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, із них 33 штамів (29,0%) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) та 81 штамів (71,0%) грамнегативних бактерій (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). Біоматеріал включав виявлення групи ферментів, таких як цукраза (n-69), мальтаза (n-87), лактопероксидази (n-89). Отриманий рівень глюкози у аналізі дітей (n-84) свідчить про функціональність системи деструктуризації та утворення моносахаридів. Наявність спиртів – сорбітолу (шестиатомний спирт, n-102), маніту (шестиатомний спирт, n-84), ксиліту (п'ятиатомний спирт, n-86) свідчить про можливість дезінтоксикації дитячим організмом. Також були виявлені фактори інтоксикаційного плану: ацетон (n-105), який свідчить про надмірну реплікацію бактерій у ротовій порожнині Ідентифікація індолу у 72 випадках вказує впливи у регуляції різних аспектів фізіології бактерій рівень вірулентності.

Висновки. Найчастіше виявлення мікроорганізмів *Escherichia coli* (37,0%). Біоматеріал включав групи ферментів таких як - цукраза (n-69), мальтаза (n-87), лактопероксидази (n-89). Найвищий рівень у наших дослідженнях визначався лактопероксидази.

Ідентифіковано негативні кореляційні взаємозв'язки *Staphylococcus aureus* із рівнями ферменту лактопероксидази ($r = -0,20$, $p = 0,04$) та Acetone ($r = -0,21$, $p = 0,03$).

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції, назофарингеальна зона, мікробіологічне та біохімічне дослідження біоматеріалу, респіраторний мікробіом, мікроорганізми, діти.

The role of the respiratory microbiome in the development of inflammatory pathology of the upper respiratory tract

Horlenko O.M., Pikina I.Yu.

Abstract. Introduction. Pathogenetic features of acute respiratory infections (ARIs) are related to the clinical presentation caused by the respiratory microbiome of the upper respiratory tract. ARI, mainly of the upper respiratory tract, is especially common in preschool children [1].

The aim. To investigate and analyze the microbiome of the nasopharyngeal zone in HRI and its role in the pathology of the upper respiratory tract.

Materials and methods. 112 sick children (10-14 years old) with Acute Respiratory Infection (ARI) were examined, who were being treated at the Uzhhorod City Clinical Children Hospital. The control group consisted of 25 healthy children identical in age and examination parameters. Microbiological research included the selection of pathogens of the pathological process, identification by morphological, cultural and biochemical properties based on analyzes of nasopharynx swabs.



Results. 114 strains of opportunistic microorganisms were isolated, of which 33 strains (29.0%) of gram-positive bacteria (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) and 81 strains (71.0%) of gram-negative bacteria (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). The biomaterial investigation included the detection of a enzyme groups, such as - sucrase (n=69), maltase (n=87), lactoperoxidase (n=89). The obtained level of glucose in the analysis of children (n=84) testifies to the functionality of the destructuring and formation of monosaccharides system. The presence of alcohols, as sorbitol (hexahydric alcohol, n=102), mannitol (hexahydric alcohol, n=84), xylitol (pentahydric alcohol, n=86), indicates the possibility of detoxification of the child's organism. Factors of the intoxication direction were also found: acetone (n=105), which indicates excessive replication of bacteria in the oral cavity. Identification of indole in 72 cases indicates effects in the regulation of various aspects of bacterial physiology and the level of virulence.

Conclusions. The most frequent identifications of *Escherichia coli* microorganisms (37.0%) were founded. The biomaterial investigations were included groups of enzymes, such as - sucrase (n=69), maltase (n=87), lactoperoxidase (n=89). The highest level of lactoperoxidase was in our studies. Negative correlations of *Staphylococcus aureus* with lactoperoxidase enzyme levels ($r = -0.20$, $p = 0.04$) and Acetone ($r = -0.21$, $p = 0.03$) were identified.

Key words: acute respiratory infections, nasopharyngeal zone, microbiological and biochemical study of throat swab, respiratory microbiome, germs, children.

Вступ

Патогенетичні особливості гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) пов'язані з клінічною презентацією обумовленою респіраторним мікробіомом верхніх дихальних шляхів. ГРІ, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто зустрічається у дітей дошкільного віку [1].

У здорових дітей гострі запалення слизової оболонки і лімфоїдних структур носоглотки зазвичай є самолімітуючими захворюваннями, окрім епізодів, спричинених GAS. Через недостатньо розвинену імунну систему діти в першу чергу страждають від ГРВІ і схильні до розвитку ускладнень, включаючи бронхіт, пневмонію, синусит, отит. Щороку в однієї дитини може виникати до 12 випадків ГРЗ, а частота ускладнень досягає 30 % і призводить до випадків, коли розглядається застосування антибіотиків [2,3].

Колонізація назофарингіальної зони є першим етапом у розвитку патології. Наступним етапом первинної колонізації відбувається передача інфекції у середовищі. Назофарингіальне носійство мікроорганізмів може відігравати провідну роль у розвитку і поширенні респіраторних інфекцій, а так зване «здорове» носійство під впливом різних патологічних впливів може трансформуватися в інфекційний процес [4].

Під час гострих респіраторних вірусних інфекцій відбувається активне розмноження мікроорганізмів. Під впливом інфекційних чинників та інших факторів супресивної дії на

імунітет, бактеріальний процес набуває розвитку [5,6].

Мета дослідження

Вивчити та проаналізувати мікробіом назофарингіальної зони при ГРІ та його роль при патології верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи

Було проведено обстеження 112 хворих дітей (10–14 рр.) на гострі захворювання верхніх дихальних шляхів, які знаходилися на лікуванні в КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня». Група контролю складала 25 здорових дітей ідентичних за віком та параметрами обстеження.

Мікробіологічне дослідження включало виділення збудників патологічного процесу, ідентифікацію за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями на основі проведення аналізів мазків із носоглотки.

Результати досліджень

При аналізі мікрофлори носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів було виділено 114 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, із них 33 штамів (29,0 %) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) та 81 штамів (71,0%) грамнегативних бактерій (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) (рис. 1, 2).

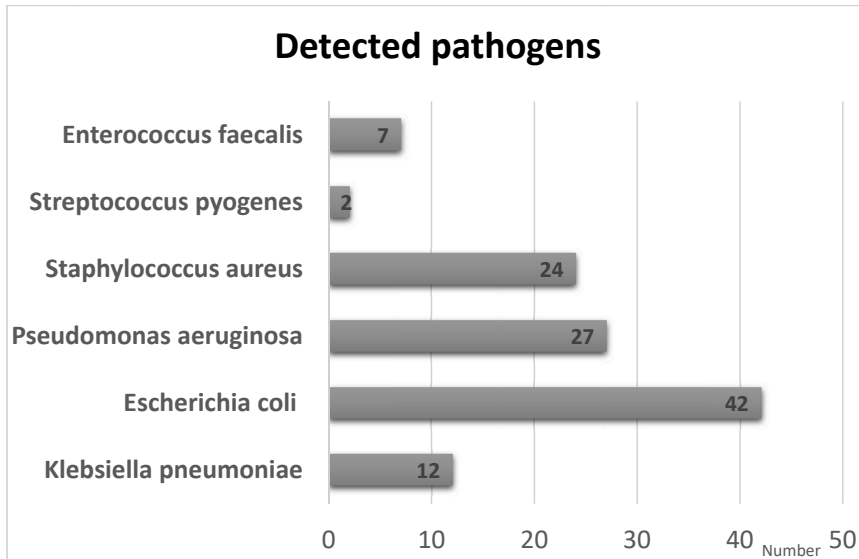


Рис. 1. Характеристика виявлених патогенів у дітей (абсолютні значення).

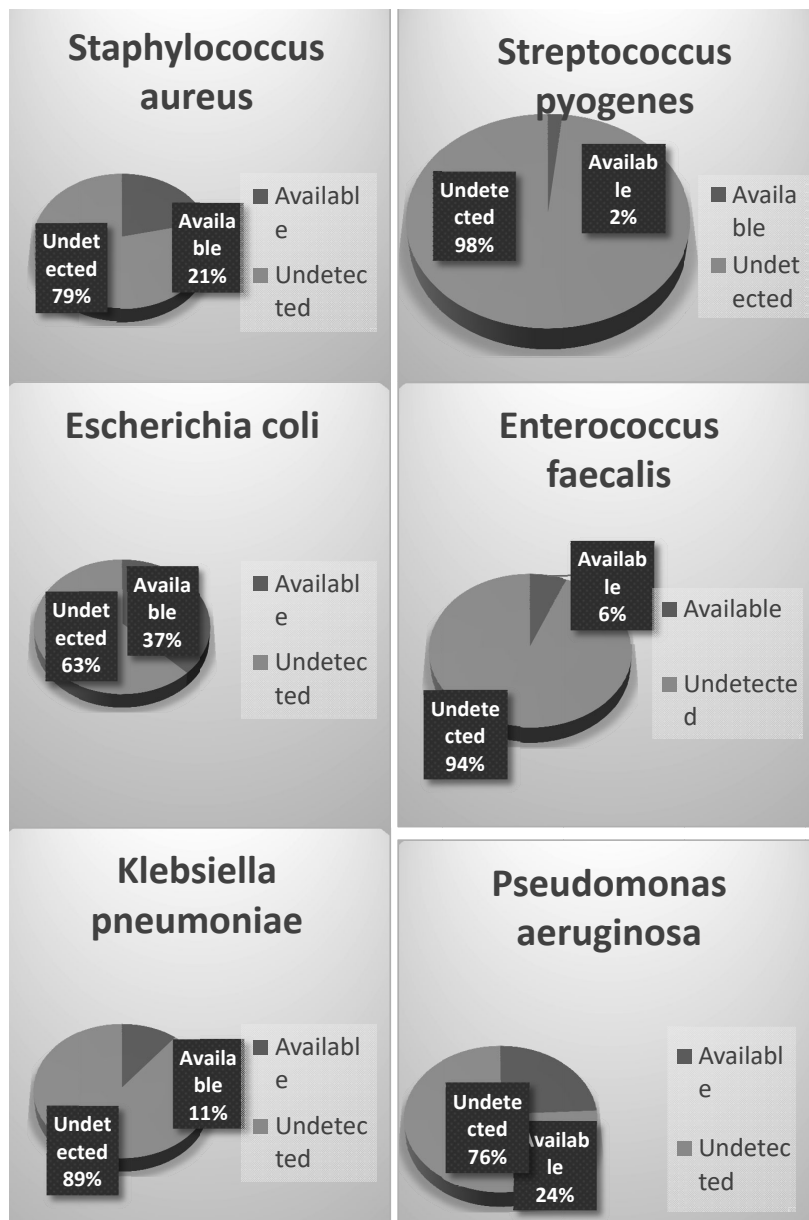


Рис. 2. Структура представників мікрофлори носоглотки у дітей з ГРІ.



За даними отриманих досліджень спостерігається переважання штамів грамнегативних бактерій 81 (71,0%), зокрема, *Klebsiela pneumoniae* (11%), *Pseudomonas aeruginosa* (24%), *Escherichia coli* (37,0%) та грампозитивних бактерій 33 (29,0%) – *Streptococcus pyogenes* (2,0%), *Staphylococcus aureus* (21,0%), *Enterococcus faecalis* (6,0%). Відповідно за гру-

пами провідними збудниками були *Escherichia coli* (37,0%) та *Staphylococcus aureus* (21,0%). Склад мікрофлори носоглотки здорових дітей залежить від багатьох чинників, як від вікової категорії, так і від гормонального статусу та патології [4].

При біохімічному обстеженні біоматеріалу спостерігалися наступні складники (рис. 3).

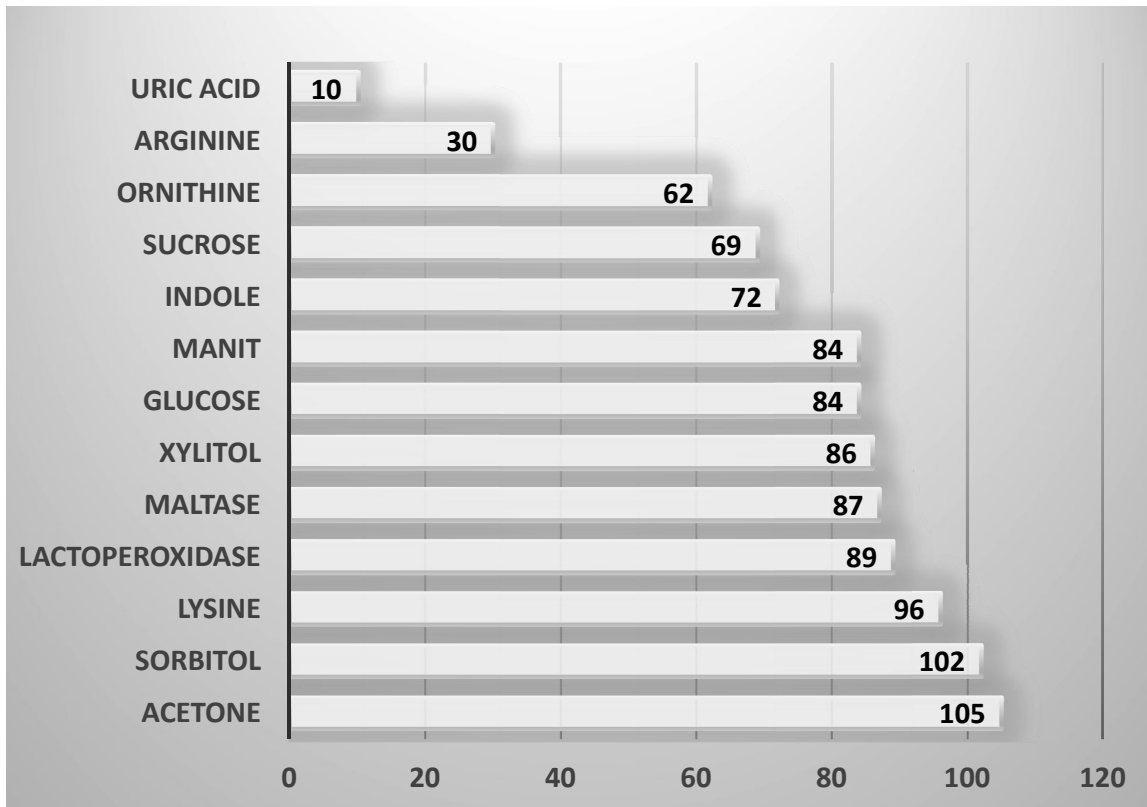


Рис. 3. Біохімічні складники біоматеріалу із носоглотки у дітей з ГПІ.

Дизайн дослідження біоматеріалу включав вивчення групи ферментів, таких як – цукраза (n-69), мальтаза (n-87), лактопероксидаза (n-89).

Найвищий рівень у наших дослідженнях лактопероксидази, яка є геммічним глікопротеїном. Її функцією є використання H_2O_2 для синтезу гіпотіоціаната ($OSCN^-$). Який має здатність пригнічувати реплікації бактерій, гриби, вірусів, паразитів, нейтралізації кишечних патогенів у немовлят. Фермент мальтаза (α -глюкозидаза) - розщеплює дисахарид мальтозу з утворенням глюкози. Цукраза розщеплює цукрозу і мальтозу теж [4]. Отриманий рівень глюкози у аналізі дітей (n-84) свідчить про функціональність системи деструктуризації та утворення моносахаридів. У біоматеріалі також були виявлені

амінокислоти-Лізин (n-96), Орнітин(n-62), Аргінін (n-30).

Наявність спиртів – сорбітолу (шестиатомний спирт, n-102), маніту (шестиатомний спирт, n-84), ксиліту (п'ятиатомний спирт, n-86) свідчить про можливість дезінтоксикації дитячим організмом. Також були виявлені фактори інтоксикаційного плану: ацетон (n-105), який свідчить про надмірну реплікацію бактерій у ротовій порожнині Ідентифікація індолу у 72 випадках вказує впливи у регуляції різних аспектів фізіології бактерій рівень вірулентності. Триптофан є похідним індолу і попередником нейротрансмітера серотоніну та може спричиняти блювоту та ангіоспазм у пацієнта [5].

Розглянемо характер кореляційних взаємозв'язків мікрофлори носоглотки (табл. 4).



Таблиця 4

Кореляційні взаємозв'язки мікрофлори носоглотки

Параметри		Коефіцієнт кореляції (r)	Статистична достовірність (p)
Staphylococcus aureus	Lactoperoxidase	-0,20	0,04
	Acetone	-0,21	0,03

Згідно таблиці 4 розглянемо кореляційні взаємозв'язки між частотою виявлення мікроорганізмів та показниками запальної відповіді дитячого організму. Значення *Staphylococcus aureus* має негативні кореляційні взаємозв'язки із рівнями ферменту Lactoperoxidase ($r=-0,20$, $p=0,04$) та Acetone ($r=-0,21$, $p=0,03$). Респіраторний мікробіом відіграє провідну роль у захворюваннях дихальних шляхів. Порушення мікрофлори та носійство спричиняє клінічну презентацію гострих респіраторних хвороб. Розлади балансу та наявність хвороботворних мікроорганізмів ініціює запальну реакцію у слизовій оболонці респіраторного тракту. Зміни у ферментативних, дезінтоксикаційних та характерологічних особливостях мікробного пейзажу презентують запальну відповідь дитячого організму. Респіраторна патологія-найпоширеніша проблема клінічної педіатрії і актуальність її в дитячому віці пов'язана з поширеністю, прогнозованим важким перебігом і ускладненнями та потребує подальшої оптимізації лікування та вирішення питання етіопатогенетичного плану для розуміння хвороби та її превенції.

Висновки

1. Виділено 114 штамів умовно- патогенних мікроорганізмів, із них 33 штамів (29,0 %) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) та 81 штамів (71,0 %) грамнегатив-

них бактерій (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). Провідними збудниками були *Escherichia coli* (37,0%) та *Staphylococcus aureus* (21,0%).

2. Дослідження біоматеріалу включали виявлення групи ферментів, таких як цукраза (n-69), мальтаза (n-87), лактопероксидаза (n-89) Найвищий рівень у наших дослідженнях відмічався у рівні лактопероксидази.

3. Цукраза розщеплює цукрозу і мальтозу. Отриманий рівень глюкози у аналізі дітей (n-84) свідчить про функціональність системи деструктуризації та утворення моносахаридів. Наявність спиртів – сорбітолу (шестиатомний спирт, n-102), маніту (шестиатомний спирт, n-84), ксиліту (п'ятиатомний спирт, n-86) свідчить про можливість дезінтоксикації дитячим організмом. Також були виявлені фактори інтоксикаційного плану, зокрема ацетону (n=105), який свідчить про надмірну реплікацію бактерій у ротовій порожнині Ідентифікація індолу у 72 випадках вказує на його впливи у регуляції різних аспектів фізіології бактерій, рівня вірулентності. Триптофан є похідним індолу і попередником нейротрансмітера серотоніну та може спричиняти блювоту та ангіоспазм у пацієнта.

4. Найчастіші виявлення таких мікроорганізмів: *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. Останній негативні кореляційні взаємозв'язки із рівнями ферменту Lactoperoxidase ($r = -0,20$, $p=0,04$) та Acetone ($r = -0,21$, $p=0,03$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гавриленко АО, Сміян ОІ, Мошич ОП, Резніченко ЮГ, Васильєва ОГ, Сміян КО, Романюк ОК, Манько ЮА, Сядриста ЮО. Клінічні особливості та характер перебігу гострого бронхіту в дітей дошкільного віку у поєднанні із синдромом еутиреоїдної патології та без нього. 1 Modern pediatrics. Ukraine 8(120)/2021: 47-54. doi 10.15574/SP.2021.120.47
2. Фесенко МЄ, Фастовець ММ, Зюзіна ЛС, Калюжка ОО, Мелащенко ОІ. Гострі респіраторні рекурентні інфекції у дітей. Вісник Української Медичної стоматологічної академії, том 19, вип 4(68):34-38. <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/17879>
3. Луценко ОІ, Рудишин СД, Боровик ТС. Медико-соціальний моніторинг захворюваності у дітей на гострий бронхіт і пневмонію (на прикладі мікробіологічної лабораторії містя Глухова, Сумська область. Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021, том 21 вип 3(75): 74-82. doi: 10.31718/2077-1096.21.3.74-82



4. Мінухін ВВ, Коваленко Ні, Ткаченко ВЛ, Замазій ТМ, Самусенко СО, Немчинович НД, Шибалева ІБ. Нормальна мікрофлора носоглотки як резервуар полірезистентних штамів збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів. *Annals of Mechnikov Institute*, N 2, 2015: 191-199 www.imiamn.org.ua/journal.htm
5. Коляда КД, Фоменко РС, Дзиза АВ, Лупир АВ. Мікробіом носоглотки та його роль у патогенезі хвороб. Збірник праць ЛОГОΣ. 26 November, 2021 Wien, Republik Österreich:101-104. doi:10.36074/logos-26.11.2021.v3.33. <https://doi.org/10.36074/logos-26.11.2021.v3.33>
6. Nima Rezaei. *Pediatric Immunology. A Case-Based Collection with MCQs, Volume 2* Publisher: [Springer; 1st ed. 2019 edition (October 22, 2019),863.
7. Катілов ОВ, Дмитрієв ДВ, Дмитрієва КЮ. Клінічна пульмонологія дитячого віку. *Медицина*, 2020, 320.
8. De Luca R, Davis PJ, Lin Hung-Yun, Fabio Gionfra, Zulema A. Percario, Elisabetta Affabriset al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome *Front. Cell Dev. Biol.*, 21 January 2021. Sec. Signaling. Volume 8 – 2020:1-9 | <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.614030>

REFERENCES

1. Havrylenko AO, Smiian OI, Moshchych OP et al. Klinichni osoblyvosti ta kharakter perebihu hostroho bronkhitu v ditei doshkilnoho viku u poiednanni iz syndromom eutyroidnoi patolohii ta bez noho 1 *Modern pediatrics. Ukraine*. [Clinical features and nature of the course of acute bronchitis in preschool children in combination with the syndrome of euthyroid pathology and without it]. 2021;8(120):47-54. doi 10.15574/SP.2021.120.47. (in Ukrainian)
2. Fesenko M Ie, Fastovets MM, Ziuzina LS, Kalyuzhka OO, Melashenko OI. Hostri respiratorni rekurentni infektsii u ditei. *Visnyk Ukrainskoi. Medychnoi stomatolohichnoi akademii*. [Acute respiratory recurrent infections in children] 2019;19,4(68):34-38. <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/17879>(in Ukrainian)
3. Lutsenko OI, Rudyshyn SD, Borovyk TS. Medyko-sotsialnyi monitorinh zakhvoriuvanosti u ditei na hostryi bronkhiti i pnevmoniiu (na prykladi mikroiolohichnoi laboratorii mistia Hlukhova, Sumska oblast. *Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. [Medical and social monitoring of the incidence of acute bronchitis and pneumonia in children (on the example of the microbiological laboratory of the city of Glukhova, Sumy region)]. 2021; 21,3(75):74-82. doi: 10.31718/2077-1096.21.3.74-82 (in Ukrainian)
4. Minukhin VV, Kovalenko NI, Tkachenko VL, Zamaziy TM, Samusenko SO, Nemchynov ND, Shybayeva IB. Normalna mikroflora nosohlotky yak rezervuar polirezystentnykh shtamiv zbudnykiv infektsii verkhnikh dykhalnykh shliakhiv. *Annals of Mechnikov Institute*. [Normal microflora of the nasopharynx as a reservoir of polyresistant strains of causative agents of upper respiratory tract infections]. 2015;2:191-199. www.imiamn.org.ua/journal.htm(in Ukrainian)
5. Koliada KD, Fomenko RS, Dzyza AV, Lupyr A V. Mikrobiom nosohlotky ta yoho rol u patohenezi khvorob. [The microbiome of the nasopharynx and its role in the pathogenesis of diseases]. Abstracts book ЛОГОΣ. 26 November, 2021 Wien, Republik Österreich: 101-104. DOI 10.36074/logos-26.11.2021.v3.33 <https://doi.org/10.36074/logos-26.11.2021.v3.33> (in Ukrainian)
6. Nima Rezaei. *Pediatric Immunolog. A Case-Based Collection with MCQs, Vol. 2*. Springer. 2019. 863 p.
7. Katilov OV, Dmytriiev DV, Dmytriieva KYu. Klinichna pulmonolohiia dytiachoho viku. [Clinical pulmoomology of childhood]. *Medytsyna*. 2020. 320 p. (in Ukrainian)
8. De Luca R, Davis PJ, Lin Hung-Yun, Fabio Gionfra, Zulema A. Percario, Elisabetta Affabriset al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome *Front. Cell Dev. Biol.*, 21 January 2021. Sec. Signaling. Volume 8 – 2020:1-9 | <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.614030>

Отримано 14.06.2023 р.



УДК 616-056.5-092:612.018
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.93-101

РОЛЬ ЛЕПТИНУ ТА ІНШИХ АДІПОКІНІВ У ЕНЕРГЕТИЧНОМУ ГОМЕОСТАЗІ ЛЮДИНИ, РОЗВИТКУ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА ТА ОЖИРІННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Яцула М. С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. *Вступ.* Стаття присвячена дослідженню важливості лептину та інших адипокінів у підтримці оптимального енергетичного балансу та їхньому впливі на процеси набору надмірної маси тіла та розвиток ожиріння.

Мета дослідження: збір і аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо ролі лептину та інших адипокінів в енергетичному гомеостазі, розкриття молекулярних механізмів, за якими лептин та інші адипокіни впливають на регуляцію апетиту та метаболізм енергії в організмі; оцінка взаємодії лептину з іншими гормонами, та їх вплив на енергетичний обмін, клінічні наслідки порушень в роботі лептину та адипокінів у виникненні ожиріння та визначення потенційних можливостей для лікування цього стану.

Матеріали та методи. У статті були використані наукові дослідження та клінічні спостереження, що базуються на аналізі функцій лептину та інших адипокінів у людей. Були проведені літературний аналіз, систематичний огляд літератури, огляд вітчизняних та закордонних дослідників. У ході дослідження використано бібліосемантичний метод і структурно-логічний аналіз.

Результати досліджень. Доведена важлива роль лептину та інших адипокінів у енергетичному балансі, розвитку надмірної маси тіла та ожирінні. Показано, що погляд на основні причинні фактори ожиріння в останні роки зазнав кардинальних змін. Змінилися розуміння процесів поліфакторіального генезу ожиріння, механізмів регуляції накопичення жирової тканини в організмі людини. Порушення регуляції адипокінів збільшує ризик розвитку ожиріння, сприяючи підвищенню апетиту, зниженню витрат енергії та резистентності до інсуліну. Розглянуті фази жирового обміну, різновиди ліпідів, функції адипоцитів, процеси регуляції їх диференціювання. Представлено два типи ожиріння, пов'язаних із розподілом жирової тканини в організмі, їх метаболічна активність. Проаналізовано роль лептину, резистину, адипонектину у метаболічних процесах, важливість співвідношення лептину до адипонектину. Наведені інші приклади біологічно активних сполук, що мають вплив на енергетичний обмін.

Висновки. Лептин, гормон, що виробляється адипоцитами, виконує ключову роль у регулюванні апетиту. Зменшення чутливості до лептину може призвести до збільшення споживання їжі та, відповідно, надмірної маси тіла. Лептин взаємодіє з іншими адипокінами, що також впливають на апетит та енергетичний обмін, змінюючи споживання та витрати енергії в організмі. Розуміння цих процесів може сприяти розробці більш ефективних методів профілактики та лікування ожиріння, що є актуальною проблемою сучасного суспільства.

Ключові слова: енергетичний баланс, жирова тканина, надмірна маса тіла, ожиріння, лептин, адипокіни.

The role of leptin and other adipokines in human energy homeostasis, the development of overweight and obesity.

Yatsula M.

Abstract. *Introduction.* The article is devoted to the study of the importance of leptin and other adipokines in maintaining optimal energy balance and their influence on the processes of gaining excess body weight and the development of obesity.

The aim: collection and analysis of data from domestic and foreign literature on the role of leptin and other adipokines in energy homeostasis, revealing the molecular mechanisms by which leptin and other adipokines affect appetite regulation and energy metabolism in the body; evaluation of the interaction of leptin with other hormones, and their influence on energy metabolism, clinical consequences of disorders in the work of leptin and adipokines in the occurrence of obesity and determination of potential opportunities for the treatment of this condition.



Materials and methods. The article used scientific research and clinical observations based on the analysis of the functions of leptin and other adipokines in humans. A literary analysis, a systematic literature review, and a review of domestic and foreign researchers were conducted. In the course of the research, the bibliosemantic method and structural-logical analysis were used.

Research results. The important role of leptin and other adipokines in energy balance, the development of excess body weight and obesity has been proven. It is shown that the view on the main causal factors of obesity has undergone drastic changes in recent years. The understanding of the processes of the multifactorial genesis of obesity, the mechanisms of regulation of the accumulation of adipose tissue in the human body have changed. Dysregulation of adipokines increases the risk of obesity, contributing to increased appetite, decreased energy expenditure, and insulin resistance. Considered phases of fat metabolism, types of lipids, functions of adipocytes, processes of regulation of their differentiation. Two types of obesity related to the distribution of adipose tissue in the body and their metabolic activity are presented. The role of leptin, resistin, adiponectin in metabolic processes, the importance of the ratio of leptin to adiponectin was analyzed. Other examples of biologically active compounds affecting energy metabolism are given.

Conclusions. Leptin, a hormone produced by adipocytes, plays a key role in appetite regulation. Decreased sensitivity to leptin can lead to increased food intake and, consequently, excess body weight. Leptin interacts with other adipokines that also affect appetite and energy metabolism, altering the body's energy intake and expenditure. Understanding these processes can contribute to the development of more effective methods of prevention and treatment of obesity, which is an urgent problem of modern society.

Key words: energy balance, adipose tissue, excess body weight, obesity, leptin, adipokines.

Вступ

Енергетичний баланс означає баланс між енергією, яка споживається з їжею, та енергією, яка витрачається під час фізичної активності та інших метаболічних процесів організму людини. Коли споживання енергії перевищує витрати енергії протягом тривалого періоду часу, це може призвести до збільшення маси тіла та, зрештою, до ожиріння. Ожиріння часто може бути спричинене поєднанням генетичних факторів, факторів навколишнього середовища та способу життя, але в основі є результат енергетичного дисбалансу, коли споживається більше калорій, ніж витрачається. В подальшому, надлишок енергії зберігається в організмі у вигляді жиру [1, 2].

Мета дослідження

Збір і аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо ролі лептину та інших адипокінів в енергетичному гомеостазі, розкриття молекулярних механізмів, за якими лептин та інші адипокіни впливають на регуляцію апетиту та метаболізм енергії в організмі; оцінка взаємодії лептину з іншими гормонами, та їх вплив на енергетичний обмін, клінічні наслідки порушень в роботі лептину та адипокінів у виникненні ожиріння та визначення потенційних можливостей для лікування цього стану.

Матеріали та методи

У статті були використані наукові дослідження та клінічні спостереження, що базуються на аналізі функцій лептину та інших

адипокінів у людей. Були проведені літературний аналіз, систематичний огляд літератури, огляд вітчизняних та закордонних дослідників. У ході дослідження використано бібліосемантичний метод і структурно-логічний аналіз.

Результати досліджень

У роботі з ожирінням важливо зосередитися на відновленні енергетичного балансу, шляхом поєднання дієтичних рекомендацій, фізичної активності та зміни поведінки. Відповідно, зменшення споживання калорій, збільшення фізичної активності та стійкі зміни способу життя можуть допомогти людям досягти та підтримувати здорову масу тіла [3].

Окрім, зазначених складових, існують і медичні варіанти лікування ожиріння. До них відносяться ліки, які пригнічують апетит, зменшують засвоєння поживних речовин або прискорюють метаболізм, а також хірургічні процедури, які змінюють травну систему, щоб обмежити кількість їжі, яку можна споживати або засвоювати. Отже, запорукою роботи з ожирінням є досягнення та підтримка енергетичного балансу, шляхом рівноваги споживання калорій із витратами енергії за допомогою здорового харчування та регулярної фізичної активності [1, 4].

Погляд на основні причинні фактори ожиріння зазнав кардинальних змін за останні десятиріччя. Знання, розуміння процесів, поліфакторіальний генез ожиріння були достатньо поверхневими, особливо, серед медич-



них фахівців, коли призначались дієтичні та лікувальні рекомендації, відповідно, корекція маси тіла була недостатньо ефективною, тривала недовго. Ключові висновки науковців, які займаються вивченням ожиріння, стосуються здебільшого механізмів регуляції накопичення жирової тканини в організмі людини [5, 6].

Сукупність процесів біосинтезу і перетворення нейтральних жирів в організмі людини називається жировим обміном. Жировий обмін проходить декілька фаз: надходження жирів з їжею, їх розпад та всмоктування продуктів розпаду в шлунково-кишковому тракті, перетворення продуктів розпаду жирів у тканинах (окислення жирних кислот і вивільнення активної енергії), виділення продуктів жирового обміну з організму. Біологічно важливими ліпідами є жирні кислоти та їхні похідні, нейтральні жири (тригліцериди), фосфоліпіди та їх сполуки, стерини. Жирні кислоти природного походження містять парну кількість атомів вуглецю. Насичені жирні кислоти не мають подвійних зв'язків, тоді коли ненасичені (дегідрогенізовані) мають різну кількість подвійних зв'язків. Тригліцериди складаються з жирних кислот, приєднаних до гліцерину. Фосфоліпіди входять в склад клітинних мембран. Стерини утворені з різних стероїдних гормонів та холестерину [7, 8]. Всі ліпіди в клітинах поділяються на: структурні ліпіди (складові мембран) та нейтральний жир, що нагромаджується в адипоцитах. Слід зазначити, що під час голодування нейтральний жир окислюється, а структурні ліпіди зберігаються. Ще одним різновидом ліпідів є бурий жир, який становить незначний відсоток від загальної кількості ліпідів організму і знаходиться між лопатками, на потилиці, вздовж великих судин у грудній клітці та черевній порожнині. Зберігання калорій у формі тригліцеридів енергетично краще для організму, ніж у вигляді білків та вуглеводів. Оскільки, окислення вуглеводів і білків дає 4 Ккал/г, а окислення жирних кислот - 9 Ккал/г. А також, зберігання білків і вуглеводів всередині клітини вимагає внутрішньоклітинної рідини, тоді як тригліцериди займають близько 90% від маси адипоцитів [9].

Жирова тканина – це особливий різновид сполучної тканини зі спеціальними властивостями, яка представлена в організмі людини у вигляді білої (БЖТ) та бурої жирових тканин (БрЖТ). Клітини жирової тканини пред-

ставлені адипоцитами. На сьогоднішній день, за морфологічними і функціональними характеристиками розрізняють чотири типи жирових клітин: білі, рожеві, бурі та бежеві адипоцити [1].

Хоча адипоцити займають основну частину об'єму жирової тканини, вони складають, за різними оцінками, лише 20-60 % числа її клітин. Інша частина припадає на клітини-попередники адипоцитів, макрофаги, клітини судин і лейкоцити крові. Хімічна будова жирової тканини на 60-85% представлена ліпідами, на 5-30% – водою і на 2-3% – білками. Білі адипоцити представлені округлими клітинами, що містять одну велику краплю жиру (понад 90% об'єму) і здатні продукувати адипокіни прозапального спектру. Нечисленні мітохондрії та сплюснуте ядро всередині цих клітин відтискаються краплиною жиру на периферію у вільних просторах клітини [10]. Білі адипоцити включають експресію лептину, але без експресії дуже маленьких білків 1 (ДМБ 1). Адипоцити мають рецептори до нейромедіаторів (особливо до норадреналіну), а також різних гормонів, які впливають на новоутворення і руйнування ліпідів [11]. Рожеві адипоцити утворюються з білих адипоцитів під час вагітності та годування груддю, продукують молоко. Бурі і бежеві адипоцити беруть участь у термогенезі. Бежевий адипоцит найбільш метаболічно активний, і завдяки великій кількості мітохондрій, здатний виділяти тепло. Таким чином, всі різновиди адипоцитів мають ендокринну активність: білі адипоцити продукують адипокіни, які впливають на харчову поведінку (лептин) та обмін речовин (адипонектин, резистин, адипсин); бурі адипоцити секретують гормони і фактори росту (бетатрофін і FGF21); рожеві адипоцити — компоненти молока і лептин [1].

БрЖТ схожа за будовою на білу, але її адипоцити менші за розмірами, мають полігональну форму і містять численні великі мітохондрії з великою кількістю крипт, а також містять кілька дрібних ліпідних крапель замість однієї великої як в адипоцитах БЖТ. Їх округле ядро розташоване в центрі або ексцентрично. На поверхні бурих адипоцитів експресуються ДМБ 1 та лептин. БрЖТ високо васкуляризована і містить дуже високу щільність норадреналінових нервових волокон. Ключова роль БрЖТ – термогенез, який забезпечується за рахунок специфічного біл-



ка ІСР (термогенін) мітохондрій, що обумовлює роз'єднання метаболічних процесів окиснення та фосфорилування. Тому результатом окиснення жирів є не накопичення макроергічних сполук, а утворення значної кількості первинного тепла, що швидко виводить велика кількість кровоносних судин [12]. Розподіл білої жирової тканини в організмі нерівномірний. Виділяють поверхневі та глибокі скупчення. Поверхневі скупчення розташовані переважно підшкірно і утворюють гіподерму. Глибокі скупчення (вісцеральні) розміщені в області сальника, брижі кишки, в заочеревинному просторі та інших частинах організму. Регуляція диференціювання адипоцитів з попередників здійснюється гормоном росту гіпофіза, тиреоїдними гормонами та інсуліноподібним фактором росту 1 (ІФР-1). Таким чином, жирова тканина у середньої людини містить 80% енергетичних запасів тіла, що забезпечує приблизно 40-денну потребу в енергії, а у осіб з ожирінням – до річної і більше [13].

Для оцінки ризику розвитку захворювань, асоційованих з ожирінням, дуже важливі особливостями розподілу жирової тканини в організмі. Виділяють два типи ожиріння - гіноїдне (естрогенне, периферичне), при якому тіло має форму груші з відкладенням жиру переважно на стегнах і сідницях, і андроїдне (вісцеральне, центральне) з переважним відкладенням жиру навколо внутрішніх органів, підшкірній жировій клітковині живота і верхньої половини тулуба. Актуальність виділення цих двох форм ожиріння обумовлена різним складом жирової тканини, гормональними і метаболічними процесами, що відбуваються в ній [14].

Донедавна вважалось, що функції жирової тканини це енергозбереження, теплоізоляції і захист від зовнішніх механічних впливів. Однак, тепер жирова тканина розглядається як окремий ендокринний орган, що здатний самостійно синтезувати біологічно активні речовини адипоцитокіни (адипокіни, ліпоцитокіни), які беруть участь у регуляції апетиту, імунітету, репродукції, процесу коагуляції, ангіогенезу, фібринолізу, тону судин і контролю маси тіла [15, 16]. Серед них лептин, резистин, адипонектин, адипсин, апелін, ангіотензиноген, вісфантин, фактор некрозу пухлини-альфа (TNF α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інгібітор активатора плазміногену 1 (РАІ-1), VEGF, ІФР-1, ліпопротеїнова ліпаза, статеві і

глюкокортикоїдні гормони та інші [17]. Доведено, що адипоцитокіни приймають безпосередню участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу печінки, а за їх рівнем у сироватці крові можна передбачити стадію неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [18]. Деякі адипокіни, такі як TNF α та ІЛ-6, були пов'язані з хронічним запаленням низького ступеня, яке може сприяти розвитку метаболічних захворювань, пов'язаних з ожирінням, таких як цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) та серцево-судинних захворювань [19].

Отже, важливими речовинами, які відіграють значну роль у розвитку ожиріння є адипокіни [20, 21]. На сьогоднішній день відомо, що виникнення інсулінорезистентності (ІР) при вісцеральному ожирінні пов'язане зі збільшенням синтезу лептину, TNF α , ІЛ-6, резистину, апеліну, вісфантину та зі зниженням рівня речовини, яка запобігає розвитку ІР — адипонектину [22]. Патогенез захворювань, пов'язаних із дисфункцією жирової тканини, зумовлений порушенням взаємодії гепатоцитів і забезпеченням функціональної активності системи синусоїдальних клітин чи відсутністю об'єднаних зв'язків між ними. Важливу роль у прогресуванні НАЖХП відіграють печінкові X- рецептори, які регулюють внутрішньоклітинний рівень холестерину, процеси перетворення в жовчні кислоти, збільшуючи вміст холестерину у жовчі, що секретується [23, 24]. Встановлено, що надмірне накопичення ліпідів може призвести до ліпотоксичності, дисфункції клітин та змін у метаболічних шляхах, як у жировій тканині, так і в периферичних органах, таких як печінка, серце, підшлункова залоза та м'язи.

Відзначають, що значна метаболічна активність вісцеральної жирової тканини пов'язана з наявністю в адипоцитах високої щільності β -адренорецепторів, кортикостероїдних і андрогенних рецепторів та відносно низької щільності α -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну. Це призводить до активізації ліполізу у вісцеральній жировій тканині і надходженню великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у портальну циркуляцію, а потім — у системний кровообіг. Висока концентрація ВЖК у портальній вені порушує функцію печінки і викликає розвиток дисліпідемії. Крім того, трива-



ла циркуляція ВЖК призводить до пригнічення глюкозоіндукованої секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози з подальшим їх апоптозом, розвитком ІР у скелетних м'язах і ендотелії судин. Цей патологічний стан називають ліпотоксичністю. Слід зазначити, що причинами ліпотоксичності є не тільки дієта з високим вмістом жирів, але також надмірний ліполіз, адипогенез та ІР жирової тканини [25, 26]. Зараз це визнаний фактор ризику розвитку метаболічних порушень, зокрема, таких як ожиріння, ЦД 2 типу, НАЖХП, серцево-судинних захворювань та гепатоцелюлярної карциноми [27, 28].

Слід зазначити, що адипокіни значною мірою впливають і на репродуктивну функцію. У численних дослідженнях показано як самі адипокіни (адипонектин, хемерин, резистин, вісфатин і оментин), так і їх рецептори, експресуються в периферичних репродуктивних тканинах і чинять прямий вплив на них. Ці адипокіни наявні при репродуктивних розладах (особливо синдромі полікістозних яйників), що характеризується дисфункцією вісі статевих залоз і системної нервово-ендокринно-метаболічної взаємодії з поширеністю у 10% жінок репродуктивного віку [29].

Початком вивчення адипокінів, стало відкриття лептину у 1994 році. Після цього були відкриті інші гормоноподібні речовини, які продукуються адипоцитами. На сьогодні вже налічується понад 100 адипокінів, які різні за будовою та функціями.

Лептин – один з основних адипокінів, гормон, який в основному виробляється жировою тканиною (жировими клітинами) і бере участь у регуляції маси тіла. Цей білок складається з 167 амінокислот, по структурі близький до першого класу цитокінів. Синтез цього гормону контролюється ов-геном (геном ожиріння). Вміст лептину в крові коливається за добовим ритмом: з нічним підйомом (24.00-4.00) та денним спадом (8.00-12.00) [30, 31]. Зміна концентрації сироваткового лептину залежить від рівня його синтезу, секреції, темпу розпаду. Лептин – важливий регулятор енергетичного обміну, пригнічує в нормі секрецію нейропептиду Y (NPY) в гіпоталамусі, який бере участь у формуванні почуття голоду і стимулює секрецію інсуліну. Лептин відіграє одну з важливих, але не єдину роль у розвитку ожиріння. Він подає сигнал у гіпоталамус через активацію специфічного лептинового рецептора, що призводить до зменшення спо-

живання їжі, збільшення витрати енергії, підвищення температури тіла. Пригнічення синтезу NPY спричиняє зниження апетиту, підвищення тону симпатичної нервової системи, витрати енергії, зміни обміну речовин. В осіб з ожирінням рівень лептину у сироватці крові підвищений, а його надлишок призводить до пригнічення секреції інсуліну і виникає ІР [32, 33, 34]. На рівні гіпоталамусу лептин впливає на продукцію нейропептидів з аноректичною дією (меланоцитостимулюючий гормон, кортикотропін-релізінг-гормон) та на рівень пептидів, що стимулюють споживання їжі. Рецептори до лептину виявляються у багатьох периферичних тканинах – це легені, нирки, печінка, підшлункова залоза, наднирники, яєчники, стовбурові клітини гемопоєзу, скелетні м'язи. Така поширеність лептинових рецепторів в організмі свідчить про те, що лептин регулює не лише почуття насичення, а й інші процеси [35, 36, 37].

Також, рівень лептину відображає не тільки кількість жиру в організмі, але й порушення обміну речовин: при голодуванні - він знижується, при переїданні - він підвищується. Знижують рівень лептину, такі цитокіни, як TNF α , IL-1, IL-6. Також, відомо, що рівень лептину у жінок вищий, ніж у чоловіків, що пов'язано з різним характером розподілу жирової тканини, стимулюючою дією естрогенів і прогестерону на жирову тканину, і пригнічуючою дією андрогенів [38]. Лептин збільшує ліполіз в білій жировій тканині, що зменшує запаси тригліцеридів в печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі. Експериментальні дослідження показали, що введення лептину викликає зменшення маси тіла у ссавців, в основному за рахунок маси жирової тканини. Ряд інших досліджень показують, що при введенні лептину пацієнтам з дефіцитом лептину протягом 9 місяців відзначено зменшення маси тіла на 14,7 кг. Поєднання терапії лептином з низькокалорійною дієтою призвело до зменшення маси тіла за 1 міс на 1 кг, а за 6 міс. - в середньому на 5,4 кг [39]. При голодуванні концентрація лептину в плазмі зменшується більшою мірою, ніж втрата жирової тканини і маси тіла. Так, при голодуванні протягом 52-96 годин втрата маси тіла складає 4%, а концентрація лептину зменшується на 54-72% [36].

Ще один адипоцитокін, який викликає значний інтерес – це резистин (сполучення слів «резистентність» та «інсулін»), синтезо-



ваний у 2001 році. Це поліпептид, який складається із 114 амінокислотних залишків і секритується у вигляді дисульфідзв'язаного димеру, преадипоцитами, макрофагами та ендокринними клітинами шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що резистин індукує печінкову та периферичну ІР [40]. В експерименті при введенні у адипоцити рекомбінованого резистину порушується стимульоване інсуліном поглинання глюкози, тоді як антитіла до резистину гальмують цей ефект. Також, резистин нейтралізує гальмівну дію інсуліну на продукцію глюкози печінкою і знижує її поглинання скелетними м'язами. На сьогодні роль резистину у механізмах розвитку ІР ще недостатньо вивчена, оскільки не знайдено його рецептора.

Також, резистин при додаванні до культури адипоцитів діє як інгібітор їх росту, що дало підстави розглядати його як чинник регуляції процесів адипогенезу. Резистин може визначитися в периферичній крові мишей і щурів, а його кількість збільшується при генетично- і дієтозумовленому ожирінні та експериментальному моделюванні ІР й зменшується після застосування тіазолідиндіонів. На основі цих даних є припущення про можливий зв'язок резистину з ожирінням і ЦД 2 типу, тому біологічним ефектом резистину можна пояснити механізм антидіабетогенної дії тіазолідиндіонів [41]. Відповідно, підвищений рівень резистину розглядається як прогностичний маркер ожиріння, ІР та ЦД 2 типу. Також, доведена участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладкої мускулатури судин, що дозволяє розглядати його в якості маркера розвитку серцево-судинної патології, а також зв'язок між рівнем резистину та розвитком діабетичної нейропатії [42, 43].

В експерименті встановлено, що введення резистину здоровим мишам послаблює толерантність до глюкози і пригнічує чутливість організму до інсуліну, і, навпаки, рівень глюкози в плазмі знижується при нейтралізації резистину специфічними антитілами. За деякими спостереженнями у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням концентрація резистину в периферичній крові та вміст його в жирових клітинах також збільшені, однак пов'язана з резистином ІР не носить системного характеру, оскільки стосується зниження чутливості до інсуліну лише печінкової тканини. Так, деякими дослідниками було встановлено, що ожиріння й ІР у людини, всупереч даним, отриманим на мишах, супроводжуються зниженням експресії резистину. Окрім того, інсулін і TNF α , концентрація яких збільшена у пацієнтів із ожирінням, діють як інгібітори синтезу резистину [44, 45].

Природним антагоністом лептину є цитокін жирової тканини – адипонектин, що синтезується адипоцитами. Це колагеноподібний білок, який складається із 244 амінокислот, відкритий у результаті пошуку продуктів транскрипції генів жирової тканини, регулює енергетичний гомеостаз і володіє протизапальним та антиатерогенним ефектами [46]. Рівень адипонектину знижується при ожирінні на відміну від інших адипокінів. Адипонектин уповільнює диференціацію преадипоцитів і це підтверджує його вірогідний вплив на регуляцію жирової тканини [47]. Адипонектин перешкоджає виникненню судинних і метаболічних порушень, що можуть бути спричинені різними факторами, зокрема хімічними речовинами, механічним напруженням або аліментарним навантаженням. Гіпоадипонектинемія разом з підвищеним рівнем TNF α та іншими прозапальними факторами можуть бути предикторами розвитку кардіо-метаболічних порушень [48, 49].

В експериментах на тваринах було продемонстровано антиатерогенну активність адипонектину. У щурів, позбавлених адипонектину, при пошкодженні ендотелію спостерігали більш суттєве потовщення інтими сонних артерій, ніж у тварин з достатнім рівнем адипонектину. Крім того, підвищена експресія людського адипонектину шляхом трансфекції аденовірусом призводила до зниження появи атерогенних бляшок у досліджуваних щурів. Адипонектин бере участь у різних клітинних механізмах антиатерогенного захисту. Під час дії агресивних факторів (ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), хімічних речовин або механічних втручань), які пошкоджують ендотеліальний бар'єр, адипонектин накопичується у субендотеліальному просторі судинної стінки шляхом зв'язування з субендотеліальним колагеном [50]. Реалізація антиатерогенних властивостей адипонектину в стінці судини приводить до пригнічення зв'язування моноцитів з клітинами ендотелію шляхом блокування експресії молекул адгезії і перешкодження зв'язування лейкоцитів із внутрішньою поверхнею судинної стінки, запобігаючи розвитку запалення ендоте-



лію та ендотеліальної дисфункції. Адипонектин може сприяти ремоделюванню кардіоміоцитів. Низький рівень адипонектину робить значний внесок у розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що створює передумови його подальшого можливого застосування для лікування цієї патології. Здатність зменшувати ступінь гіпертрофії полягає в стимуляції сигнального шляху, що залежить від АМФ-кінази в кардіоміоцитах. АМФ-кіназа – це стрес-активована протеїнкіназа, яка бере участь у регуляції енергетичного та метаболічного гомеостазу. Активність АМФ-кінази збільшується при гострих і хронічних стресах, наприклад, при гіпоксії, ішемії [51, 52].

Отже, результати клінічних досліджень демонструють низькі рівні адипонектину у пацієнтів з атерогенним ліпідним профілем, ожирінням, ІР, ІХС та дисліпідемією [53].

За даними деяких авторів, показником, що тісно пов'язаний з проявами надлишкової маси тіла та рівнями ліпідного і вуглеводного обміну, є відношення лептин/адипонектин (Л/А) [54]. Q. Zhuo і Z. Wang встановили, що відношення Л/А, з урахуванням індексу маси тіла корелює з наявністю або відсутністю у пацієнтів метаболічного синдрому. Відношення Л/А використовують як біохімічний маркер ризику розвитку ІР. У хворих на ЦД 2 типу відношення Л/А визначають з метою вирішення питання вибору медикаментозної терапії [55].

Окрім, вищезгаданих адипоцитокінів, жирова тканина секретує низку інших біоактивних сполук, включаючи адипсин, ІЛ-1, деякі компоненти комплементу, металопротеази, PAI-1, васкулярну молекулу клітинної адгезії-1 (VCAM-1), ангіотензиноген. Ці фактори координують регуляцію енергетичного обмі-

ну, згортання крові, імунний захист, запальні реакції, функцію ендотелію й диференціювання адипоцитів. Так, встановлено, що підвищення їх вмісту в крові при ЦД 2 типу є додатковим фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії, формування серцево-судинних ушкоджень та атеросклерозу. Ймовірно, що з часом у жировій тканині буде відкрито ще нові чинники [56, 57].

Висновки

Відкриття адипокінів, кардинально змінило розуміння фізіологічної важливості жирової тканини, зробивши очевидним, що вона синтезує та вивільняє цілий ряд гормонів, які відіграють вирішальну роль контролюючи споживання їжі та витрати енергії. Загалом, порушення регуляції лептину та інших адипокінів може призводити до підвищення апетиту, зниження витрат енергії, сприяючи розвитку ІР, ожирінню та метаболічному синдрому. Корисне, раціональне харчування, здоровий спосіб життя, достатня фізична активність можуть допомогти регулювати рівень цих гормонів і потенційно запобігти або контролювати стани, пов'язані з ожирінням. Відповідно, жирова тканина розглядається як окремий імуноендокринний орган, що взаємодіє з кількома фізіологічними системами організму, а порушення регуляції адипокінів спостерігається у пацієнтів із хронічними запальними/аутоімунними захворюваннями, захворювання сполучної тканини, а власне, адипокіновий шлях є потенційно новим, перспективним, терапевтичним напрямком. Всебічний прогрес розуміння цих механізмів може бути ключовим у фізіопатології гомеостазу всього організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov OE, Yuriiieva LM, Velychko VI et al. Obesity and Nutritional Disorders: Diagnosis, Prevention, and Therapy: Handbook. Abaturov OE, Yuriiieva LM, redactors. Lviv: Marchenko TV; 2023. 268 p.
2. Abaturov A, Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and metabolic associated fatty liver disease in children. Eur J Clin Exp Med. 2023;21(1):5–13
3. Mazur A, Agnieszka Z, Joanna B et al. Childhood Obesity: Position Statement of Polish Society of Pediatrics, Polish Society for Pediatric Obesity, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes, the College of Family Physicians in Poland and Polish Association for Study on Obesity. Nutrients. 2022;14(18):41p.
4. Marc-André Cornier A. Review of Current Guidelines for the Treatment of Obesity. Am J Manag Care. 2022;28(15):288-96.
5. Bray, G.; Kim, K.; Wilding, JPH. Obesity: A chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes. Rev. 2017;18:715–23.



6. Roujeau C, Jockers R, Dam J. New Pharmacological Perspectives for the Leptin Receptor in the Treatment of Obesity. *Front Endocrinol.* 2014;5:167-69.
7. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013 Apr;9(2):191-200.
8. Frayn K. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia.* 2002;45:1201-10.
9. Rachel L. Free Fatty Acids and Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:267-92.
10. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56.
11. Kiess W, Petzold S, Topfer M. et al. Adipocytes and adipose tissue. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;22:135-53.
12. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology.* 2007;132:2103-15.
13. Korner A, Bluher S, Kapellen T et al. Obesity in childhood and adolescence: a review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges. *Hormones.* 2005;4:189-99.
14. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev.* 2007;65:7-12.
15. Kochan Z, Karbowska J. Secretory function of adipose tissue. *Postepy Biochem.* 2004;50: 256-71.
16. Hill MJ, Kumar S, McTernan PG. Adipokines and the clinical laboratory: what to measure, when and how? *J. Clin. Pathol.* 2009;62(3): 206-11.
17. Wozniak SE., Gee LL, Wachtel MS., Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig. Dis. Sci.* 2009;54(9):1847-56.
18. Musso G, Gambino R, Durazzo M. et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology.* 2005;42(5):1175-83.
19. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Slezak D. et al. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3570;
20. Obradovic M, Sudar-Milovanovic M, Soskic S. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology* [serial online] 2021;(12):585887 DOI: 10.3389/fendo.2021.585887
21. Landecho MF, Tuero C, Valenti V, Bilbao I. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients* [serial online] 2019;11:2664. doi: 10.3390/nu11112664
22. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol.* 2012;57(2-4):91-7.
23. Abiru S, Migita K, Maeda Y. et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2006;26(1):39-45.
24. Bertolani C., Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*, 2008;15(2):91-101.
25. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: a critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients.* 2015 Nov; 7(11):9453-74.
26. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients.* 2013 Sep;5(9):3757-78.
27. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park E-Y. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* [serial online] 2018 Jul;9:384. DOI: 10.3389/fendo.2018.00384.
28. Peng K, Pan Y, Li J, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11 β -HSD1) mediates insulin resistance through JNK activation in adipocytes. *Sci Rep.* [serial online] 2016 Nov;6:37160. DOI: 10.1038/srep37160.
29. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M, Mellouk N. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015 Oct; 24(1):11-24.
30. Munzberg H, Morrison CD. Structure, Production and Signaling of Leptin. *Metabolism.* 2015;64:13-23.
31. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2012;152:93-100.
32. Farr OM, Gavieli A, Mantzoros CS. Leptin Applications in 2015: What Have We Learned About Leptin and Obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22:353-59.
33. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where are We 25 Years Later? *Nutrients.* [serial online] 2019;11:2704. DOI: 10.3390/nu11112704



34. Chen L., Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms linking Inflammation to insulin resistance. *Int J Endocrinol.* [serial online] 2015 Jun;2015:508409. DOI: 10.1155/2015/508409
35. Munzberg H, Bjornholm M, Bates SH, Myers MG. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:642-52.
36. Steiner AA, Romanovsky AA. Leptin: at the crossroads of energy balance and systemic inflammation. *Prog Lipid Res.* 2007;46:89-107.
37. Abaturov A, Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. *Acta Medica* 2021;64(3):158-64.
38. Wueest S, Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte.* 2018 Aug;7(3):226-28.
39. Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, et al. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017 Jul-Sep;7(3):176-80.
40. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P. et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am. J. Pathol.* 2006;169(6):2042-53.
41. Beltowski J. Adiponectin and resistin - new hormones of white adipose tissue. *Med. Sci. Monit.* 2003;9(2):55-61.
42. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL. et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet.* 2002;36:46-47.
43. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(1):64-68.
44. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12.
45. Savage D, Sewter C, Klenk E. et al. Resistin Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes.* 2001;50(5), 679-82
46. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ. et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009;52(11):45-49.
47. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK. Et al. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia.* 2005;48:1911-18.
48. Inoue M, Maehata E, Yano M. et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2005;54(3):281-86.
49. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:29-33.
50. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C. et al. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an «at-risk» phenotype in young severely obese patients. *Obesity.* 2010;23(6):43-49.
51. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG. et al. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2008;52:231-36.
52. Mojiminiyi OA, Al Mulla F, Abdella NA. Which obesity index best explains the link between adipokines, coronary heart disease risk and metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus? *Med. Princ. Pract.* 2009;18 (2):123-29.
53. Hui X, Lam K, Vanhoutte M, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *British J. Pharmacol.* 2012;165:574-90.
54. Odaa N, Imamuraa S, Fujitab T. et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism. Clinical and experimental.* 2008;57(2):268-73.
55. Zhuo Q, Wang Z, Fu P, et al. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:27-33.
56. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology.* 2007;132:2103-15.
57. Fietta P, Delsante G. Focus on adipokines. *Theor. Biol. Forum.* 2013;106(1-2):103-29.

Отримано 15.06.2023 р.



УДК 616.98/99-053.86-055.2

DOI DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.102-107

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ У МАТЕРІВ-ПОРОДІЛЬ З ІДЕНТИФІКОВАНОЮ TORCH-ІНФЕКЦІЄЮ З ЇЇ НЕГАТИВНИМИ ВПЛИВАМИ НА ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНОГО

Горленко О. М.¹, Сірчак Є. С.², Томей А. І.¹

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, ²кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. TORCH інфекції здатні бути руйнівними для плоду при незначних симптомах у майбутніх матерів. Інфікування, вид збудника й шляхи передачі є визначальними для презентації клінічних проявів ВУІ.

Мета дослідження. Виявити характерні ознаки змін організму у жінок-породіль з ідентифікованою TORCH інфекцією та її патологічні впливи на плід та новонароджених.

Матеріали та методи. Проведено дослідження, яке включало обстеження матерів з ідентифікованою ТОРЧ інфекцією та новонароджених.

Результати досліджень. Дослідження соматичного стану здоров'я матерів (31,22±1,76 років) показало, що характерною ознакою у більшості обстежених жінок була наявність анемії, ГРЗ, захворювання ШКТ. Всі новонароджені, залучені до програми дослідження, народилися за фізіологічного терміну гестації у матерів – від 38 до 41 тижня. У наступній вибірці немовлят, народжених від ТОРЧ-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеню важкості (n=30 - 75%), респіраторний дистрес синдром (n=18 - 45%), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (n=16 - 40%), вроджена пневмонія (n=5 - 12,5%), некротичний ентероколіт (n=3 - 7,5%). За даними нейросонограми було ідентифіковано внутрішньо шлуночкові крововиливи головного мозку, 1-4 ступенів (1ст - n=6; 15%; 2ст - n=3; 7,5%; 3ст - n=2; 5%; 4ст - n=1; 2,5%). Невідповідність сьандартам антропометричних показників у дітей з ВУІ та відсутність в них мальформацій може свідчити про інфікування плоду в більш пізні терміни вагітності, коли вже сформовані основні органи і системи.

Висновки. У жінок з серологічно підтвердженим TORCH-інфікуванням, не зважаючи на відсутність специфічної клінічної картини, можна було чітко виділити два синдроми: диспепсичний та астеновегетативний. У більшості немовлят з ВУІ спостерігалась неспецифічність клінічної симптоматики, реєструвались прояви порушення адаптивних механізмів, що сприяли розвитку певних патологічних станів: дихальних розладів різного ступеню важкості, гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС, некротичному ентероколіту, крововиливів у головний мозок. Такі патологічні стани будуть мати негативний вплив на постнатальний розвиток дитини.

Ключові слова: TORCH-інфекція матері, новонароджені, внутрішньоутробна інфекція, клінічні, біохімічні, імунологічні, антропометричні дослідження.

Characteristics of pathological manifestations in parturient mothers with an identified TORCH infection with its negative effects on the health of the newborn

Horlenko O.M., Sirchak E.S., Tomey A.I.

Abstract. Introduction. TORCH infections can be devastating to the fetus with minor symptoms in expectant mothers. Infection, the type of pathogen and the ways of transmission are decisive for the presentation of the clinical manifestations of intrauterine infection.

The aim. To reveal the characteristic signs of changes in parturient mothers with an identified TORCH infection and its pathological effects on the fetus and newborns.

Materials and methods. A study was conducted, which included examination of parturient mothers with identified TORCH infection and newborns.

Results. The study of the mothers somatic state (31,22±1,76 years) of health showed that a the majority of the examined women characteristic features were the presence of Anemia, Acute Coronary syndrome, and Gastrointestinal diseases. Dyspeptic and Asthenovegetative syndromes were often diagnosed as well.



All studied newborns were born of the mothers in fisiological gestation period - from 38 to 41 weeks. In this babies contingent which was born from TORCH-infected mothers were identified next pathologies: Respiratory disorders of varying degrees of severity (n=30 - 75%), Respiratory distress syndrome (n=18 - 45%), Hypoxic-ischemic lesions of the Central Nervous system (n=16 - 40 %), Congenital Pneumonia (n=5 - 12.5%), Necrotizing Enterocolitis (n=3 - 7.5%). According to the Neurosonogram, Intraventricular hemorrhages of the brain, 1-4 degrees, were identified (1 st - n=6; 15%; 2 st - n = 3; 7.5%; 3 st - n = 2; 5%; 4 st - n = 1 ; 2.5%). The discordance of antropometric indicators standards in children with intrauterine infection and the malformations absence in them can testify that the fetus infectiing was in the later stages of pregnancy, when the main organs and systems have already been formed.

Conclusions. In women with serologically confirmed TORCH infection two syndromes, as Dyspeptic and Asthenovegetative, were possible to diagnosed, despite the specific clinical picture absence. In the majority of infants with intrauterine infection, the non-specificity of clinical symptoms was observed. The manifestations of a violation of adaptive mechanisms were registered, which contributed to the follow certain pathological conditions development: Respiratory disorders of various degrees of severity, Hypoxic-ischemic lesions of the Central Nervous system, Necrotic Enterocolitis, hemorrhages in the brain. Such violations will have a negative impact on the newborn postnatal development.

Key words: TORCH-infection of the mother, newborns, intrauterine infection, clinical, biochemical, immunological, antropometric investigations.

Вступ

Переживання вагітності та народження дитини має бути щасливим моментом. На жаль, якщо мати має невиявлену інфекцію, ця радість може швидко перетворитися на трагічний досвід [1,2,3]

Різні типи інфекцій можуть неоднаково впливати на вагітних жінок і плід, що розвивається. Дослідження підтверджують, що термін інфікування, тип інфекційного агенту та шляхи передачі є ключовими для прояву клінічних симптомів внутрішньоутробних інфекцій. [4,5,6] Найбільш небезпечними та важко прогнозованими при процесі інфікування є вірусні і/або вірус-асоційовані інфекції, що займають ключові позиції та зумовлюють від 11 до 45 % втрат новонароджених з ВУІ. [7] Високий ризик інфікування плода найбільш часто спостерігається у випадках первинної інфекції вагітної. [8] Прогностичні дані багатьох вчених свідчать, що ТОРЧ інфекції можуть бути причиною до 15 % ранніх і до 66 % пізніх викиднів. [9]

Також є докази того, що у жінок підвищується тяжкість захворювання, якщо вони мають певні інфекції під час вагітності. Це пояснюється гормональними та фізичними змінами, які відбуваються під час вагітності. У міру розвитку вагітності рівень жіночих гормонів (таких як естрадіол, прогестерон) постійно зростає. Ці високі гормональні рівні призводять до імуносупресивної дії на імунну систему. Взаємодія між статевими гормонами та імунною системою є складною та багатофакторною. Вважається, що ці зміни вражають багато органів.[1,4,10,11]

Під час вагітності в імунній системі матері відбуваються основні адаптації, щоб захис-

тити матір та її майбутню дитину від патогенів, уникаючи при цьому шкідливих імунних реакцій проти алогенного плоду. Хоча є мало доказів на підтримку того, що імунна система матері глобально пригнічується під час вагітності, підвищений ризик певних типів інфекцій вказує на важливі якісні імунологічні зміни. [1,2,5,6,11]

Хоча ці інфекції можуть викликати лише незначні симптоми у майбутніх матерів, вони здатні бути руйнівними для плоду. А в окремих випадках, неліковані або недиагностовані інфекції у матері можуть призводити й до несприятливих наслідків для самої матері. [2,4,6,7,10]

Отже, виявлення явних або клінічно непомітних інфекцій у матері під час вагітності може призвести до серйозних патологічних наслідків для плоду, спричиняючи гострі перинатальні ускладнення та хронічні захворювання в подальшому постнатальному житті.

Актуальність даної проблеми зумовлена не тільки перинатальними втратами, але й частим розвитком у дітей, що вижили, серйозних порушень здоров'я. [2,5,7]

Мета дослідження

Виявити характерні ознаки змін організму у жінок-породіль з ідентифікованою ТОРЧ інфекцією та її патологічні впливи на плід та новонароджених.

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри дитячих хвороб (КНП МДКЛ м. Ужгород) та пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака»



ЗОР було проведено дослідження, яке включало обстеження матерів та новонароджених з ідентифікованою TORCH інфекцією. Обстежувана група жінок ($n=60$) була віком $28,1 \pm 5,9$ років. В контрольну групу ввійшли 20 здорових жінок ідентичних за віком та вихідними параметрами. Паралельно проведено обстеження та аналіз окремої вибірки даних дитячого контингенту, який складав групу з 40 новонароджених від матерів з ідентифікованою TORCH – інфекцією. Контрольну групу їм складали практично здорові діти. Вік досліджуваних дітей становив $7,2 \pm 1,1$ дні.

Під час дослідження використано загально-клінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи.

У обстежених хворих за допомогою імуноферментного аналізу визначено рівні антитіл класу IgM та IgG до інфекцій TORCH групи (краснухи, герпесу 1 та 2 типу, токсоплазми, цитомегаловірусу). Також проводили дослідження для визначення вірусів гепатитів В

і С (при їх позитивних результатах пацієнтів виключали із даного дослідження).

Оцінку клінічної адаптації дітей при народженні проводили з використанням бальної системи шкали Апгар.

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

Результати досліджень

Проведено аналіз даних матерів з ідентифікованою TORCH інфекцією.

Дослідження соматичного стану здоров'я матерів показало, що характерною ознакою у більшості обстежених жінок була наявність анемії, ГРЗ, захворювання ШКТ. Також часто діагностувалися диспепсичний та астеновегетативний синдроми (рис.1)

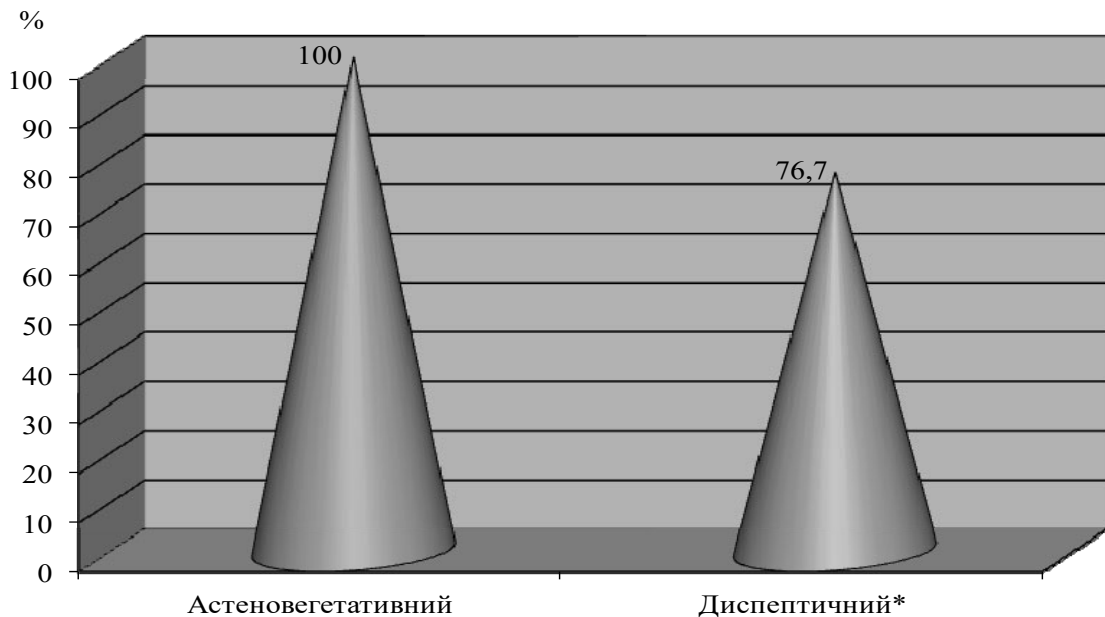


Рис.1. Частота виявлення клінічних синдромів у обстежених хворих

За даними обстеження та графічного зображення на діаграмах рисунка 1 спостерігається наявність у пацієнтів астеновегетативного синдрому (100%), диспепсичного (76,7%). У переважній кількості матерів (66,0%), вагітність була другою. З них мешканців села було 16 (40,07%), міста – 24 (60,0%). З вищою освітою та працювали за спеціальністю - 22 (55,0%), домогосподарки - 10 (22,00%), некваліфіковані працівники - 8 (13,0%).

За даними репродуктивного анамнезу у 14 (35,0%) жінок мали місце порушення функціонування репродуктивної системи: хронічні

запальні захворювання статевої системи, дисфункція яєчників, штучне переривання вагітності, викидні, полікістоз. Патологічний перебіг вагітності мав місце у 39 (69,64%) випадків. Ідентифіковані ускладнення вагітності у досліджуваних жінок: токсикоз - 17 (30,36%), загроза переривання вагітності - 29 (51,79%), нефропатія - 7 (12,50%), ХФПН - 7 (12,50%) жінок. Ускладнень перебігу післяпологового періоду у пацієнток досліджуваної групи не спостерігалось. Дані імунологічного дослідження матерів представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика імунологічних змін у матерів (n=80)

Показник	Досліджуваний контингент	
	Контрольна група (n=20)	Матері з ідентифікованою TORCH-інф. (n=60)
Антитіла Ig M до токсоплазми (Од/мл)	0,50±0,09	0,72±0,04*
Антитіла Ig G до токсоплазми(Од/мл)	0,85±0,12	55,7±2,26**
Антитіла Ig M до цитомегаловірусу (Од/мл)	0,44±0,07	0,58±0,12
Антитіла Ig G до цитомегаловірусу (Од/мл)	0,35±0,07	4,7±0,23**
Антитіла Ig M до вірусу простого герпесу, тип 1 (Од/мл)	0,66±0,04	0,71±0,08
Антитіла Ig G до вірусу простого герпесу, тип 1 (Од/мл)	0,45±0,05	3,31±0,18**
Антитіла Ig M до вірусу простого герпесу, тип 2 (Од/мл)	0,51±0,06	0,62±0,11
Антитіла Ig G до вірусу простого герпесу, тип 2 (Од/мл)	0,60±0,04	5,4±0,12**

Підвищення IgM з паралельно значним підвищенням IgG, що перевищують референтні значення тест-систем в порівнянні з контрольною групою підтверджує інфікування матерів відповідними інфекційними агентами. Антитіла IgM зазвичай виявляються у пацієнтів з первинним недавнім інфікуванням, можуть спостерігатися також у осіб з вторинним інфікуванням або реактивацією інфекції. Ризик захворювання у дитини вищий при первинному інфікуванні матері, ніж при реактивованому інфікуванні.

Хоча антитіла IgM до *Toxoplasma gondii* з'являються в крові в гострий період інфекції (на першому тижні захворювання), досягаючи піку до 2–3 тиж захворювання, також можуть зберігати можливість персистувати в організмі в низьких титрах до 2 років. Рецидив захворювання при хронічній чи латентній інфекції, як правило, не дає значного підвищення титру IgM, а відразу супроводжується збільшенням титру IgG.

Цитомегаловірусні специфічні антитіла IgM мають високий рівень хибнопозитивних результатів, проте низька авідність IgG є чутливим і специфічним маркером первинної інфекції.

Наявність антитіл класу IgG до вірусу простого герпесу (ВПГ) типів 1 або 2 вказує на попередній контакт і не обов'язково вка-

зує на те, що ВПГ є збудником гострого захворювання.

Слід зауважити, що специфічні IgG часто персистують в інфікованих пацієнтів і не інформують про термін інфікування або про гостроту процесу. Крім того, в дітей перших місяців життя можуть циркулювати материнські антитіла цього класу, що були отримані трансплацентарно та з грудним молоком. Наявність специфічних IgM у новонародженого більш переконливо свідчить про вроджену інфекцію тому, що вони не можуть проходити через плацентарний бар'єр.

Всі новонароджені, залучені до програми дослідження, народилися за фізіологічного терміну гестації у матерів – від 38 до 41 тижня. У наступній вибірці немовлят, народжених від TORCH-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеню важкості (n=30 - 75%), респіраторний дистрес синдром (n=18 - 45%), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (n=16 - 40%), вроджена пневмонія (n=5 - 12,5%), некротичний ентероколіт (n=3 - 7,5%). За даними нейросонограми було ідентифіковано внутрішньо шлуночкові крововиливи головного мозку, 1-4 ступенів (1 ст - n=6; 15%; 2 ст - n=3; 7,5%; 3 ст - n=2; 5%; 4 ст - n=1; 2,5%).

Результати оцінки за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині представлені в таблиці 2.



Таблиця 2

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині

Показники	Діти з ВУІ (n=40)	Контрольна група (n=20)
Апгар на першій хвилині M±m	5,69±0,27*	8,31±0,1
Апгар на п'ятій хвилині M±m	6,63±0,21*	9,42±0,1

* - вірогідна відмінність у порівнянні із контролем, $p < 0,001$.

У дітей з ВУІ відмічались достовірно нижчі оцінки за шкалою Апгар порівняно із даними контрольної групи ($p < 0,001$).

Параметри фізичного розвитку досліджуваного контингенту дітей після народження представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Антропометричні показники новонароджених

Показники (M±m)	Діти з ВУІ n=40	Контрольна група n=20
Вага, г	2810,43±869,14*	3064,32±91,12
Довжина тіла, см	49,18±0,32	50,12±0,31
Окружність голови, см	32,96±0,21	33,27±0,29
Окружність грудної клітки, см	31,09±0,22	32,17±0,36

Невідповідність нормі антропометричних показників у дітей з ВУІ та відсутність в них мальформацій може свідчити про інфікування плоду в більш пізні терміни вагітності,

коли вже сформовані основні органи і системи.

Результати біохімічного обстеження немовлят подано в таблиці 4.

Таблиця 4

Оцінка біохімічних показників крові дітей

Показник	Діти з ВУІ (n=40)	Контрольна група (n=20)	Достовірність відмінностей
1	2	4	5
Загальний білок, г/л	48,07 ± 7,39	60,99 ± 5,19	$p_1 < 0,001$;
Сечовина, ммоль/л	8,07 ± 3,02	3,59 ± 0,59	$p_1 < 0,001$;
Глюкоза, ммоль/л	4,28 ± 1,27	4,10 ± 1,02	$p_1 = 0,51$;
АСТ, мкмоль/л	48,04 ± 18,82	10,22 ± 3,17	$p_1 < 0,001$;
АЛТ, мкмоль/л	38,98 ± 28,94	10,49 ± 3,63	$p_1 < 0,001$;
Лужна фосфатаза, Од/л	162,96 ± 54,72	88,99 ± 20,95	$p_1 < 0,001$;
Креатинфос-фокіназа, Од/л	152,18 ± 58,55	108,95 ± 9,51	$p_1 < 0,001$;
СРБ, мг/л	9,91 ± 7,60	2,70 ± 1,19	$p_1 < 0,001$;

Примітки: p – вірогідність відмінності між параметрами 1 та 2 груп; p_1 – вірогідність відмінності між параметрами 1 та контрольної груп; p_2 – вірогідність відмінності між параметрами 2 та контрольної груп.

Нижчі показники загального білка, вищі показники лужної фосфатази в порівнянні з контрольною групою (високі показники ха-

рактерні для цитомегалії) та підвищення СРБ у дітей з ВУІ можуть свідчити про включення в патологічний процес печінки, що може по-



силити обмінні порушення та призвести до зриву адаптаційних можливостей новонароджених у постнатальних умовах.

Висновки

Інфекції плода не завжди призводять до передчасних пологів.

У жінок з серологічно підтвердженим інфікуванням, не зважаючи на відсутність специфічної клінічної картини, можна було чітко виділити два синдроми: диспепсичний та астеновегетативний.

Реєстрація низьких антропометричних показників при народженні свідчить про пору-

шення трофічних та обмінних функцій, спричинених інфекційними агентами в плаценті та організмі плоду. Крім того, у більшості немовлят з ВУІ спостерігалась неспецифічність клінічної симптоматики, реєструвались прояви порушення адаптивних механізмів, що сприяли розвитку певних патологічних станів: дихальних розладів різного ступеню важкості, гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС, некротичному ентероколіту, крововиливів у головний мозок. Такі порушення будуть мати негативний вплив на постнатальний розвиток дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol.* 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.
2. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 7;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3.
3. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Oct 1;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
4. Lee MY, Kim MH, Lee WI, Kang SY, Jeon YL. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *Yonsei Med J.* 2016 Sep;57(5):1271-5. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1271.
5. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr.* 2011 Jan;78(1):88-95. doi: 10.1007/s12098-010-0254-3.
6. Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Jun;27(3):251-7. doi: 10.1097/QCO.000000000000066.
7. Williams EJ, Embleton ND, Clark JE, Bythell M, Ward Platt MP, Berrington JE. Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death. *J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):424-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.004.
8. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):47-59, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.005.
9. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016 Jan-Feb;22(1):116-33. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
10. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction.* 2013 Oct 1;146(5):R151-62. doi: 10.1530/REP-13-0232.
11. Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Jun;27(3):251-7. doi: 10.1097/QCO.000000000000066.

Отримано 16.06.2023 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx),

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. **Таблиці** повинні мати заголовки та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). **Рисунки** повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

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

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

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

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

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

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

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

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

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

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

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

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.
2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

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

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

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

1. Список використаних джерел (література) розміщується в кінці статті після основного тексту.
2. Джерела нумеруються та організуються в порядку згадування в тексті. Це означає, що перше джерело, яке згадується в тексті, отримує номер [1], друге джерело - [2] і так далі.
3. В списку цитованих джерел використовуються квадратні дужки для позначення номерів джерел. Наприклад, [1] чи [2-4] для позначення одного джерела або діапазону джерел.
4. Розділ REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами).
5. У REFERENCES потрібно дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:
 - ПІБ авторів (транслітерація);
 - назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
 - назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
 - вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).
6. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами) із зазначенням мови оригіналу, наприклад: [in Ukrainian].
6. Джерела журналів, монографій, книг латиницею НЕ ПОТРІБНО транслітерувати.

Книги

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

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

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

Електронні ресурси

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

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

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

REFERENCES:

Illiashenko SM., Stupina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-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.2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

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

Editorial policies

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

Procedure of material submission and consideration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Review process:

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

Structure of the article

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

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

Volume - not less than 0.5 pages.

References

1. The list of resources is placed at the end of the article after the main text.
2. Resources are numbered and organized in order of mentioning in the text. This means that the first source mentioned in the text receives the number [1], the second source - [2], and so on.
3. In the list of cited sources, square brackets are used to indicate resource numbers. For example, [1] or [2-4] to indicate a single resource or a range of resources.
4. The REFERENCES section is presented in a completely separate block, repeating the list of references. The names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated in Latin letters).
5. In REFERENCES, the following structure of bibliographic references must be followed:
 - Names of authors (transliteration);
 - the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [];
 - name of the resource (transliteration) and translation of the name of the resource in English [];
 - initial data with designations in English or digital only (the latter - depending on the used description standard).
6. Names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated with Latin letters) with an indication of the original language, for example: [in Ukrainian].
7. Resources of journals, monographs, books DO NOT need to be transliterated in Latin.

Books

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

Periodicals (journals, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English].

Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

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

REFERENCES:

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

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