

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*

№ 3 (61) 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), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
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 19.09.2023 р. протокол № 8.

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 30.10.2023 р.
Зам. № 0033. 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 10.24144/1998-6475.2023.61

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), Kaczmarek 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),
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 19.09.2023, № 8.

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 30.10.2023.
Order №0033. 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

Особливості цитокінового профілю у хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із хронічним панкреатитом <i>Дербак М.А., Бучок О.В.</i>	6
Оцінка кореляційних співвідношень між рівнем сприйманого стресу та психосоматичними скаргами у студентів медичного факультету <i>Сливка Я.І., Савка Ю.М., Крічфалушій О.П., Густі Є.О.</i>	13
Ендоскопічні та морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки після COVID-19 <i>Сірчак Є.С., Стегура А.В.</i>	18
Аналіз розуміння важливості менеджменту в медичній системі як основи людського здоров'я сучасними лікарями та студентами <i>Резо О.Ю., Пішковці А.-М.М., Рогач І.М., Керецман А.О.</i>	24
Перспективи використання біоімпедансометрії у хворих на хронічний гепатит С <i>Дербак М.А., Лізанець Н.В., Сливка Я.І., Рішко О.А., Машура Г.Ю., Ганич О.Т., Блецкан М.М.</i>	30
Клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу Епштейн-Барр вірусної етіології у дітей та дорослих на Закарпатті <i>Гема-Багіна Н.М., Горленко О.М., Лешак В.І.</i>	38
Імунологічні порушення у жінок з урогенітальними мікст-інфекціями <i>Бисага Н.Ю., Корчинська О.О.</i>	44
Аналіз коморбідних станів у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруження <i>Ігнатко Я.Я., Чубірко К.І.</i>	49
Кліщова сенсibilізація та імунна відповідь у дітей, хворих на бронхіальну астму: особливості та перспективи <i>Машіка В.Ю., Томей А.І., Петрищак А.А.</i>	57
Нейробореліоз у дітей: клінічний випадок та огляд літератури <i>Надрага О.Б., Дибас І.В., Гладченко О.І., Покровська Т.В.</i>	64
Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей при респіраторній патології, шляхи корекції <i>Пікіна І.Ю.</i>	68
Антиретровірусна терапія та несприятливі наслідки на вагітність у жінок із ВІЛ <i>Турияниця С.М., Корчинська О.О., Шуміліна Т.Р.</i>	77



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

- Peculiarities of the cytokine profile in patients with chronic hepatitis C combined with chronic pancreatitis**
Derbak M.A., Buchok O.V. 6
- Evaluation of correlations between the level of perceived stress and psychosomatic complaints in medical students**
Slyvka Ya.I., Savka Yu.M., Krichfalushii O.P. Husti Ye.O. 13
- Endoscopic and morphological changes in the colonic mucosa in patients with non-alcoholic fatty liver disease after COVID-19**
Sirchak Ye.S., Stehura A.V. 18
- Examining the perceived significance of management in the healthcare system as the cornerstone of human health – insights from contemporary medical professionals and students**
Reho O.Yu., Pishkovtsi A.-M.M., Rohach I.M., Keretsman A.O. 24
- Prospects of using bioimpedancemetry in patients with chronic hepatitis C**
Derbak M.A., Lizanets N.V., Slyvka Ya.I., Rishko O.A., Mashura H.Ju., Hanych O.T., Bletskan M.M. 30
- Clinical and laboratory features of the Epstein-Barr infectious course of Mononucleosis of viral etiology in children and adults in Zakarpattia**
Hema-Bahyna N.M., Horlenko O.M., Leshak V.I. 38
- Immunological disorders in women with mixed urogenital infections**
Bysaha N.Y., Korchyńska O.O. 44
- Analysis of comorbid conditions in patients with coronary heart disease with stable angina pectoris**
Ihnatko Y.Y., Chubirko K.I. 49
- Mite sensitisation and immune response in children with bronchial asthma: particularities and prospects**
Mashika V.Yu., Tomey A.I., Petrishchak A.A. 57
- Neuroborreliosis in children: report of case and a review of the literature**
Nadruga O.B., Dybas I.V., Gladchenko O.I., Pokrovska T.V. 64
- Metabolic adaptation and oxidative stress in children with respiratory pathology, ways of correction**
Pikina I.Yu. 68
- Antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes in women with HIV**
Turyanytsa S.M., Korchyńska O.O., Shumilina T.R. 77



УДК 577.175.1 : [616.36 : 616.37] – 002.2 -056.24
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.6-12

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Дербак М. А., Бучок О. В.

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

Резюме. *Вступ.* Часто перебіг хронічного гепатиту С (ХГС) ускладнюється наявністю позапечінкових проявів та одночасних супутніх хвороб шлунково-кишкового тракту, одним із яких є хронічний панкреатит (ХП). Проте генез ушкоджень підшлункової залози при ХГС не є до кінця вивченим.

Мета дослідження. Порівняти показники цитокінового профілю у хворих на ХГС та ХГС, поєднаний з ХП із різним рівнем вірусного навантаження, ступеня фіброзу печінки та фекальної еластази-1.

Матеріали та методи. У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на 3 групи: 1 гр. – 48 хворих на ХГС, 2 гр. – 28 хворих на ХП та 3 група – 72 хворих на ХГС+ХП. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. У свою чергу, пацієнти 3 групи були розділені на 3а групу (n=52) – хворі на ХГС+ХП із зовнішньосекреторною (ЗС) недостатністю підшлункової залози (НПЗ) та 3б групу (n=20) – хворі на ХГС+ХП зі збереженою ЗС функцією ПЗ. Хворі були віком від 18 до 70 років та надали свою згоду на участь у дослідженні. ЗС функцію ПЗ оцінювали за результатами панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Ступінь фіброзу печінки визначали за допомогою неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс. ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), неоптерин у сироватці крові та ФЕ-1 в калі визначали методом імуоферментного аналізу (ІФА). Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати досліджень. При аналізі отриманих результатів у всіх груп хворих були виявлені достовірно вищі рівні ІЛ-6, неоптерину, ФНП- α та знижені ІЛ-4 та ІЛ-10 порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Зокрема, у хворих 3-ої групи (ХГС+ХП), порівняно з хворими на ХГС без ХП та хворими на ХП встановлено у 1,75 та 1,5 разу вищі рівні ІЛ-6, в 2 і 1,9 разу – неоптерину та в 1,25 разу нижчі рівні протизапального ІЛ-10 порівняно з 1 і 2 групою ($p < 0,001$). Статистично значимої різниці між рівнями ФНП- α та ІЛ-4 у хворих усіх груп не було виявлено.

У хворих на ХГС+ХП з ранніми стадіями фіброзу (F0-1 та F1-2) визначалися вищі середні рівні ІЛ-6 та неоптерину, ніж у хворих з глибшими стадіями фіброзу. Було встановлено, що рівні ІЛ-6 та неоптерину позитивно корелюють із рівнем вірусного навантаження ($r = 0,869$, $p < 0,001$) та вираженістю некрозапального процесу в печінці за рівнями АЛТ ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Виявлено негативну кореляцію між рівнями ІЛ-6, неоптерину та рівнем ФЕ-1 ($r = -0,649$, $p < 0,001$). Середнє значення вірусного навантаження у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ було у 1,5 разу вище, ніж у хворих на ХГС+ХП зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ ($6,6 \pm 2,3 \cdot 10^5$ МО/мл проти $4,5 \pm 2,2 \cdot 10^3$ МО/мл). Середні рівні ФЕ-1 були у 2,9 разу нижчими в групі 3а, ніж у групі 3б ($143 \pm 41,5$ мкг/г проти $416 \pm 68,3$ мкг/г) ($p < 0,001$).

При порівнянні хворих 3а і 3б груп встановлено, що у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ виявлено вищі середні рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6: $28,7 \pm 5,16$ пг/мл проти $22,9 \pm 5,58$ пг/мл у хворих ХГС+ХП без ЗСНПЗ ($p < 0,001$); неоптерину – $34,73 \pm 7,44$ пг/мл проти $28,6 \pm 6,24$ пг/мл ($p = 0,005$) та нижчі значення протизапальних цитокінів: ІЛ-4 – $4,34 \pm 1,7$ пг/мл проти $5,63 \pm 1,69$ пг/мл ($p = 0,006$) та ІЛ-10 – $6,2 \pm 1,95$ пг/мл проти $8,63 \pm 1,98$ пг/мл ($p < 0,001$). Натомість не було виявлено статистично значимої різниці в рівнях ФНП- α у цих хворих.

Висновки. У хворих на ХГС із супутнім ХП при наявності ЗСНПЗ встановлено більш виразний цитокіновий дисбаланс, ніж у хворих із збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ, за рахунок високих рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 і неоптерину, що залежить від активності запального процесу в печінці та рівня вірусного навантаження.



Виявлено негативну кореляцію між рівнями ІЛ-6, неоптерину, високим вірусним навантаженням та рівнем ФЕ-1, що підтверджує вплив реплікативної активності ВГС та запалення на зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічний панкреатит, цитокіни, фекальна еластаза-1, запалення, фіброз, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози.

Peculiarities of the cytokine profile in patients with chronic hepatitis C combined with chronic pancreatitis

Derbak M.A., Buchok O.V.

Abstract. Introduction. The course of chronic hepatitis C (CHC) is often complicated by the presence of extrahepatic manifestations and concomitant diseases of the gastrointestinal tract, one of which is chronic pancreatitis (CP). However, the genesis of pancreatic damage in CHC is not fully understood.

The aim. To compare the indicators of the cytokine profile in patients with CHC and CHC combined with CP with different levels of viral load, degree of liver fibrosis and fecal elastase-1.

Materials and methods. The study included 148 patients who were divided into 3 groups: group 1 (n=48) patients with CHC, group 2 (n=28) patients with CP, and group 3 (n=72) patients with CHC+CP. The control group included 20 practically healthy people. In turn, the patients of group 3 were divided into group 3a (n=52) – patients with CHC+CP with EPI and group 3b (n=20) – patients with CHC+CP with preserved excretory function of the pancreas. The patients were aged from 18 to 70 years and gave their consent to participate in the study. The exocrine function of the pancreas was evaluated by the results of pancreatic fecal elastase-1 (FE-1). The degree of liver fibrosis was determined using a non-invasive diagnostic method – FibroMax. IL-6, IL-4, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), neopterin in blood serum and the level of FE-1 in stool were determined by ELISA. The analysis and processing of the results of the examination of patients was carried out using the computer program Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, USA) using parametric and non-parametric methods of evaluating the obtained results. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The results. When analyzing the obtained results, in all groups of patients significantly higher levels of IL-6, neopterin, TNF- α and lower levels of IL-4 and IL-10 were found compared to the control group ($p < 0.001$). Namely, in patients with CHC+CP, compared to patients with isolated CHC and CP, levels of IL-6 were 1.75 and 1.5 times higher, levels of neopterin were 2 and 1.9 times higher, and levels of anti-inflammatory IL-10 were 1.25 times lower in comparison with groups 1 and 2 ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the levels of TNF- α and IL-4 in all groups of patients.

In patients with CHC+CP with early stages of fibrosis (F0-1 and F1-2), higher average levels of IL-6 and neopterin were determined than in patients with deeper stages of fibrosis. It was established that the levels of IL-6 and neopterin positively correlate with the level of viral load ($r = 0.869$, $p < 0.001$) and the severity of the necroinflammatory process in the liver according to ALT levels ($r = 0.68$, $p < 0.001$). In turn, a negative correlation was noted between the levels of IL-6, neopterin and the level of FE-1 ($r = -0.649$, $p < 0.001$). The average value of the viral load in the group of HCV+CP with EPI was 1.5 times higher than in patients with HCV+CP with preserved exocrine function of the pancreas ($6.6 \pm 2.3 \cdot 10^5$ IU/ml vs. $4.5 \pm 2,2 \cdot 10^3$ IU/ml). In turn, mean FE-1 levels were 2.9 times lower in group 3a than in group 3b (143 ± 41.5 μ g/g vs. 416 ± 68.3 μ g/g) ($p < 0.001$).

When comparing the data of patients of groups 3a and 3b, it was established that patients with CHC+CP with EPI had higher average levels of IL-6 inflammatory cytokines: 28.7 ± 5.16 pg/ml versus 22.9 ± 5.58 pg/ml in patients without EPI ($p < 0.001$); neopterin – 34.73 ± 7.44 pg/ml versus 28.6 ± 6.24 pg/ml ($p = 0.005$) and lower values of anti-inflammatory cytokines: IL-4 – 4.34 ± 1.7 pg/ml versus $5,63 \pm 1.69$ pg/ml ($p = 0.006$) and IL-10 – 6.2 ± 1.95 pg/ml versus 8.63 ± 1.98 pg/ml ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference in TNF- α levels was found.

Conclusions. In patients with CHC with concomitant CP, in the presence of EPI, a more pronounced cytokine imbalance was established than in patients with preserved exocrine function of the pancreas, due to high levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and neopterin and depends on the activity of the inflammatory process in the liver and the level of viral load.

A negative correlation was noted between the levels of IL-6, neopterin, high viral load and the level of FE-1, which confirms the influence of replicative activity of HCV and inflammation on the exocrine function of the pancreas.

Key words: chronic hepatitis C, chronic pancreatitis, cytokines, fecal elastase-1, inflammation, fibrosis, exocrine function of the pancreas.



Вступ

У сучасному світі захворювання печінки, зокрема вірусного генезу, є надзвичайно актуальною проблемою. Вірус гепатиту С (ВГС) є однією з основних причин хронічного гепатиту, який найчастіше є наслідком безжовтяничної форми гострого гепатиту С. Вірусом гепатиту С (ВГС), за даними ВОЗ, у всьому світі інфіковано близько 58 млн осіб [1,2]. Він може спричинити пошкодження печінки різного ступеня важкості – від мінімальних гістологічних змін до вираженого цирозу. Також наразі саме ХГС визнаний головною причиною гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Перебіг ХГС часто ускладнюється наявністю позапечінкових проявів та одночасних супутніх хвороб шлунково-кишкового тракту, однією із яких є хронічний панкреатит (ХП). Підшлункова залоза (ПЗ) і печінка анатомічно знаходяться в безпосередній близькості [3]. Генетичними передумовами обтяжуючого взаємовпливу ХГС та ХП є спільність систем крові, лімфообігу, іннервації, гормональної регуляції органів гепато-панкреато-гастроуденальної зони [3,4]. Порушення функцій печінки, таких як знешкодження ендо- та екзогенних токсинів, дезактивація біологічно активних речовин та гастроінтестинальних гормонів, регуляція гемо- та гомеостазу в людському організмі при гепатитах зумовлює поліорганний вплив. В окремих дослідженнях підтверджено можливість реплікації ВГС у В-клітинах ПЗ із подальшим розвитком ЦД та ХП [5]. Тому ХП як із нормальною, так і з порушеною екскреторною функцією ПЗ розглядається як можливий позапечінковий прояв ХГС [6]. Водночас захворювання підшлункової залози, які впливають на відтік жовчі, можуть призвести до супутнього ураження печінки та погіршити її функціональний стан. Деякі дослідження показали, що пацієнти з діагнозом гострий або фульмінантний гепатит одночасно страждають від гострого панкреатиту [7–9]. Проте генез ушкоджень підшлункової залози при ХГС не є до кінця вивченим. Не зрозуміло чи має місце первинне ураження залози з розвитком ХП, який може посилювати перебіг ХГС, або ж, навпаки, йдеться про первинну гепатопатію, обумовлену вірусом, з наступним ушкодженням ПЗ та розвитком ХП. Тож вивчення спільних ланок патогенезу в поєднанні цих захворювань та їх взаємний вплив потребує подальших досліджень.

У запальному процесі печінки, спричиненому ВГС, задіяні декілька механізмів. Серед

них регуляторні відповіді хазяїна, які опосередковані про- та протизапальними цитокінами. При ХГС імунна відповідь змінюється з часом і погіршується в міру прогресування хвороби та наявності супутніх захворювань [6]. Пошкодження печінки та хронічне запалення, викликане ВГС, призводять до руйнування гепатоцитів і домінуючого прозапального та профіброзного цитокінового мікрооточення. Цей факт, у свою чергу, активує зірчасті клітини печінки, міофібробласти та фібробласти, що призводить до відкладення позаклітинного матриксу та розвитку фіброзу [10].

У деяких публікаціях показано, що ЗСНПЗ частіше реєструється у хворих на ХГС із високим вірусним навантаженням та високою запальною активністю печінки [4,11]. Відомо, що у кожному запальному процесі беруть участь біологічно активні речовини – цитокіни. Цитокіни – це клас біологічно активних речовин, що проявляють імуномодулюючу дію. Синтез медіаторів запалення цитокінів – досить короткостроковий процес [12,13]. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного значення визначення співвідношення концентрацій цитокінів – цитокінового профілю [10,14].

Мета дослідження

Порівняти показники цитокінового профілю у хворих на ХГС та ХГС поєднаний з ХП із різним рівнем вірусного навантаження, ступеня фіброзу печінки та фекальної еластази-1.

Матеріали та методи

У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на 3 групи: 1 гр. – 48 хворих на ХГС, 2 гр. – 28 хворих на ХП та 3 група – 72 хворих на ХГС+ХП. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Пацієнти 3 групи були розділені на 3а групу (n=52) – хворі на ХГС+ХП з ЗСНПЗ та 3б групу (n=20) – хворі на ХГС+ХП зі збереженою ЗС функцією ПЗ. Хворі були віком від 18 до 70 років та всі підписували інформовану згоду на проведення досліджень, структура якої відповідала офіційно узгодженій, а самі дослідження – вимогам Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідним зако-



нам України і положенню ВООЗ. Дослідження схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/2 від 07.09.2021 р.).

Наукове дослідження виконано в рамках загальнокафедральної теми «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів», № держреєстрації 0121U110808 кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Діагноз ХГС встановлено відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG +), а також індикацією у крові РНК HCV+ з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЦМКЛ м. Ужгород, КНП «ОКІЛ» ЗОР та комерційних лабораторіях («Діла» та «АстраДіа»). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та фракції, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США).

Цитокинову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій про- та протизапальних цитокінів (інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, фактора некрозу пухлин- α , (ФНП- α), неоптерину) у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі «STATFAX» згідно з рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США).

Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994). Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали за допомогою неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France). Також хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) за загальноприйнятою методикою. Усім пацієнтам було

проведено копроскопію калу, де поява незначної кількості нейтрального жиру, змінених м'язових волокон та позаклітинного крохмалю дозволила запідозрити порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та формування хронічного панкреатиту (ХП).

Діагноз ХП встановлено відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями та уточненнями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Екзокринна функція ПЗ оцінювалася за результатами панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1), рівень якої досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми ScheVo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена ЗС функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу – легкий ступінь ЗСНПЗ; 100–150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу – тяжка ЗСН ПЗ.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати досліджень

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що цитокиновий профіль змінений у всіх пацієнтів, проте найвиразнішими порушення були у хворих на ХГС+ХП. При аналізі отриманих результатів у хворих на ХГС, на ХП та хворих на ХГС із супутнім ХП були виявлені достовірно вищі рівні ІЛ-6, неоптерину, ФНП-а та знижені ІЛ-4 та ІЛ-10 порівняно з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,001$). У хворих на ХГС+ХП, порівняно з хворими на ізольований ХГС та на ХП визначалися у 1,75 та 1,5 рази вищі рівні ІЛ-6, в 2 і 1,9 рази неоптерину та в 1,25 рази нижчі рівні протизапального ІЛ-10 порівняно з 1 і 2 групою ($p < 0,001$). Статистично значимої різниці між рівнями ФНП-а та ІЛ-4 у цих хворих не було виявлено (табл. 1).



Таблиця 1

Зміни цитокінового профілю у обстежених пацієнтів

Показник, од. виміру	Групи			
	Контрольна група (n=20)	1 група ХГС (n=48)	2 група ХП (n=28)	3 група ХГС+ХП (n=72)
ІЛ-6, пг/мл	5,05±1,95	15,7±4,54*	18,8±3,76*	27,5±5,84 *\$
Неоптерин, пг/мл	5,92±2,47	16,5±3,36*	17,1±4,21*	33,0±7,61 *\$
ФНП- α, пг/мл	1,2 ± 0,55	15,5 ± 4,07*	16,1± 3,91*	14,3± 3,91 *
ІЛ-10, пг/мл	2,42±1,07	8,37±3,39*	8,6±2,53*	6,88±2,23 *\$
ІЛ-4, пг/мл	1,58±0,72	5,07±1,36*	5,1±1,72*	4,7±1,79 *

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою, \$ $p < 0,05$ при порівнянні з 1 і 2 групою.

У хворих на ХГС+ХП із ранніми стадіями фіброзу (ступінь фіброзу до F2) були виявлені вищі середні рівні ІЛ-6 та неоптерину, ніж у хворих із глибшими стадіями фіброзу (рис. 1).

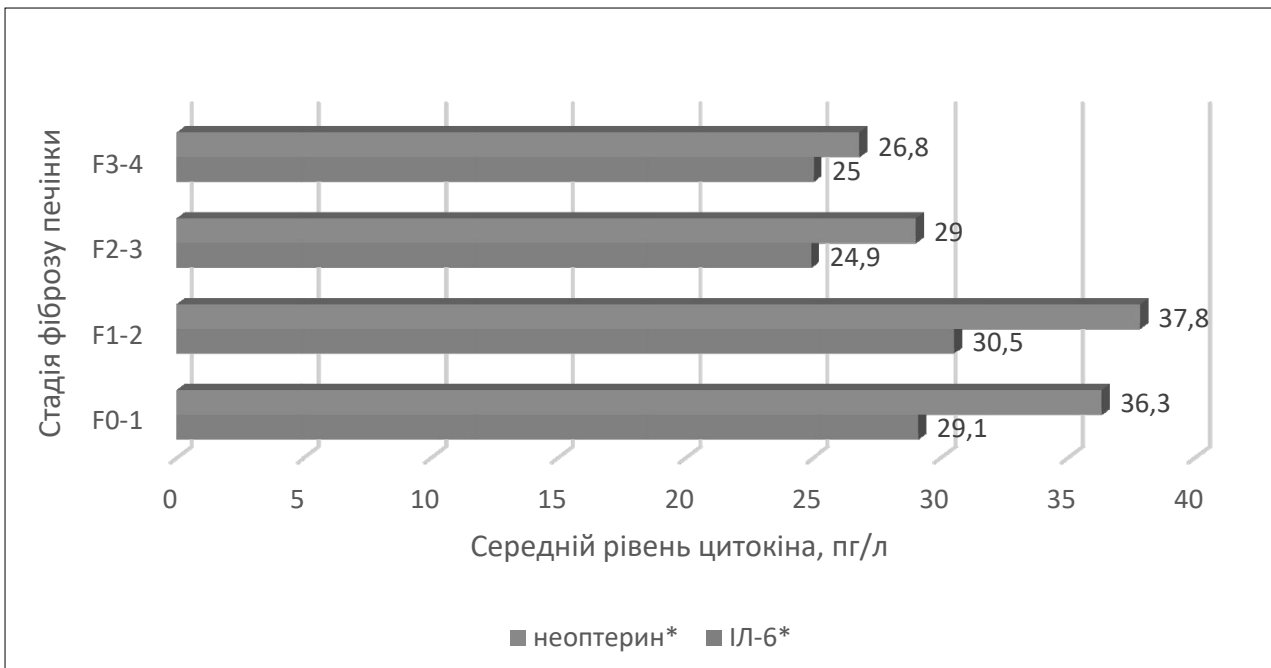


Рис. 1. Середні рівні ІЛ-6 та неоптерину у хворих на ХГС+ХП залежно від стадії фіброзу печінки.

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні рівня цитокіну у хворих із різними стадіями фіброзу.

Отримані нами дані збігаються з доведеними твердженнями інших науковців про роль цитокінів у прогресуванні хронічних захворювань печінки, зокрема гепатиту С [6,13].

Було встановлено, що рівні ІЛ-6 та неоптерину позитивно корелюють з рівнем вірусного навантаження ($r=0,869$, $p < 0,001$) та вираженістю некрозапального процесу в печінці за рівнями АЛТ ($r=0,68$, $p < 0,001$). Виявлено негативну кореляцію між рівнями

ІЛ-6, неоптерину та рівнем ФЕ-1 ($r=-0,649$, $p < 0,001$). Середнє значення вірусного навантаження у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ було у 1,5 разу вище, ніж у хворих на ХГС+ХП зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ ($6,6 \pm 2,3 \cdot 10^5$ МО/мл проти $4,5 \pm 2,2 \cdot 10^3$ МО/мл). Середні рівні ФЕ-1 були в 2,9 разу нижчими в групі 3а, ніж у групі 3б ($143 \pm 41,5$ мкг/г проти $416 \pm 68,3$ мкг/г) ($p < 0,001$), що підтверджує вплив реплікативної активності ВГС на зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

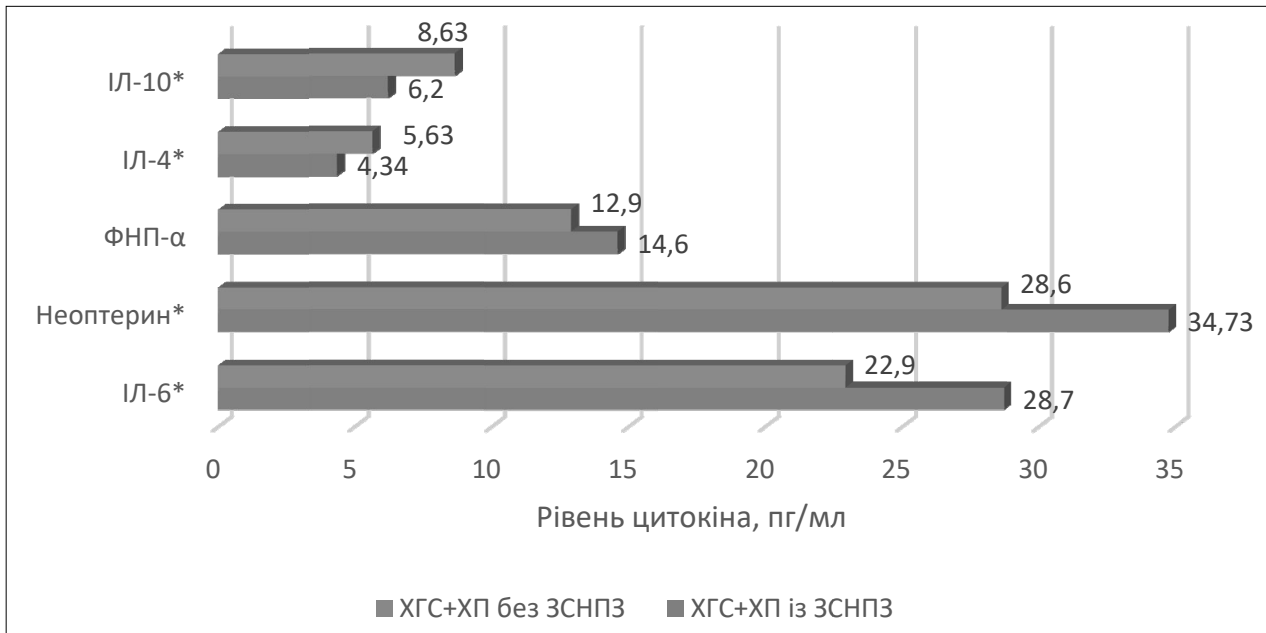


Рис. 2. Порівняння рівнів цитокінів у хворих на ХГС+ХП.

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ та хворих на ХГС+ХП без ЗСНПЗ.

При порівнянні даних хворих 3а і 3б груп встановлено, що у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ спостерігалися вищі середні рівні запальних цитокінів ІЛ-6: $28,7 \pm 5,16$ пг/мл проти $22,9 \pm 5,58$ пг/мл у хворих ХГС+ХП без ЗСНПЗ ($p < 0,001$); неоптерину – $34,73 \pm 7,44$ пг/мл проти $28,6 \pm 6,24$ пг/мл ($p = 0,005$) та нижчі значення протизапальних цитокінів: ІЛ-4 – $4,34 \pm 1,7$ пг/мл проти $5,63 \pm 1,69$ пг/мл ($p = 0,006$) та ІЛ-10 – $6,2 \pm 1,95$ пг/мл проти $8,63 \pm 1,98$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 2). Натомість не було виявлено статистично значимої різниці в рівнях ФНП-α.

Виявлений цитокіновий дисбаланс підтверджує активну участь у хронічному запальному процесі вказаних цитокінів та взаємообтяжуючий вплив ХГС і ХП та доповнює дані, отримані Vabinets et al. (2019), Voldeanu et al. (2020), Komar et al. (2017) [4,6,15].

У хворих на ХГС+ХП з ранніми стадіями фіброзу (ступінь фіброзу до F2) нами були виявлені вищі середні рівні ІЛ-6 та неоптерину, ніж у хворих з глибшими стадіями фіброзу, що може свідчити про активну участь прозапальних цитокінів у хронічному запаленні та подальшому фіброзуванні.

Особливостями ІЛ-6 є те, що він є одним із основних прозапальних цитокінів, головним індуктором кінцевого етапу диференціації В-клітин і макрофагів, сильним стимулятором продукції білків гострої фази клітинами печінки та паралельно з цим здійснює протизапальну дію, стимулюючи при цьому ви-

блення інших прозапальних цитокінів. Біологічна сутність цього явища зводиться до того, що ІЛ-6 ніби завершує формування запального процесу – de Souza-Cruz (2016) [10]. ІЛ-10 є потужним протизапальним і антифіброзним цитокіном, що виробляється клітинами Th2 та може безпосередньо обмежувати атрофію та фіброз підшлункової залози. У той же час він знижує вивільнення та експресію TGF-β в ацинарних і стромальних клітинах підшлункової залози – Jin et al. (2020), Essa et al. (2021) [12,16]. Таким чином наші результати підтверджують наявність важчого ураження ПЗ з більш вираженим порушенням екзокринної функції у хворих на ХГС+ХП (нижчі рівні ФЕ-1 в калі) та більш вираженим дисбалансом цитокінів, а також вищу некрозапальну активність печінки за рівнем АЛТ у цих хворих.

Висновки

У хворих на ХГС із супутнім ХП при наявності ЗСНПЗ встановлено більш виразний цитокіновий дисбаланс, ніж у хворих зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ, за рахунок високих рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 і неоптерину, що залежить від активності запального процесу в печінці та рівня вірусного навантаження.

Виявлено негативну кореляцію між рівнями ІЛ-6, неоптерину, високим вірусним навантаженням та рівнем ФЕ-1, що підтверджує вплив реплікативної активності ВГС і запалення на зовнішньосекреторну функцію ПЗ.



ЛІТЕРАТУРА

1. Yang J, Qi JL, Wang XX, Li XH, Jin R, Liu BY, et al. The burden of hepatitis C virus in the world, China, India, and the United States from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2023 Mar 2;11:1041201.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021, Hepatitis C, World Health Organization, viewed 5 February 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
3. Ghurburrun E, Borbath I, Lemaigre FP, Jacquemin P. Liver and Pancreas: Do Similar Embryonic Development and Tissue Organization Lead to Similar Mechanisms of Tumorigenesis? *gene expr*. 2018 Aug 22;18(3):149–55.
4. Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HOL, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek*. 2019 Apr;72(4):595–9.
5. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. *Virol J*. 2017 Dec;14(1):237.
6. Boldeanu MV, Siloși I, Bărbulescu AL, Sandu RE, Geormăneanu C, Pădureanu V, et al. Host immune response in chronic hepatitis C infection: involvement of cytokines and inflammasomes. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(1):33–43.
7. Jain P. Acute pancreatitis in acute viral hepatitis. *WJG*. 2007;13(43):5741.
8. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol*. 2020 Oct;20(7):1312–22.
9. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2021 Jul;66(7):2162–72.
10. de Souza-Cruz S, Victória MB, Tarragô AM, da Costa AG, Pimentel JPD, Pires EF, et al. Liver and blood cytokine microenvironment in HCV patients is associated to liver fibrosis score: a pro-inflammatory cytokine ensemble orchestrated by TNF and tuned by IL-10. *BMC Microbiology*. 2016 Jan 7;16(1):3.
11. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *CEG*. 2019 Mar;Volume 12:129–39.
12. Essa S, Siddique I, Saad M, Raghupathy R. Modulation of Production of Th1/Th2 Cytokines in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Neutrophils by Hepatitis C Virus Infection in Chronically Infected Patients. *Pathogens*. 2021 Nov 21;10(11):1519.
13. Ferreira J, Oliveira M, Bicho M, Serejo F. Role of Inflammatory/Immune Response and Cytokine Polymorphisms in the Severity of Chronic Hepatitis C (CHC) before and after Direct Acting Antiviral (DAAs) Treatment. *IJMS*. 2023 Jan 10;24(2):1380.
14. Afify M, Hamza AH, Alomari RA. Correlation Between Serum Cytokines, Interferons, and Liver Functions in Hepatitis C Virus Patients. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2017 Jan;37(1):32–8.
15. Komar HM, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, Conwell DL, Lesinski GB. Local and Systemic Expression of Immunomodulatory Factors in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2017 Sep;46(8):986–93.
16. Jin G, Hong W, Guo Y, Bai Y, Chen B. Molecular Mechanism of Pancreatic Stellate Cells Activation in Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer*. 2020 Jan 14;11(6):1505–15.

Отримано 01.09.2023 р.



УДК 614.253.4:159.944.4-047+159.923.31
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.13-17

ОЦІНКА КОРЕЛЯЦІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ МІЖ РІВНЕМ СПРИЙМАНОГО СТРЕСУ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИМИ СКАРГАМИ У СТУДЕНТІВ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Сливка Я. І., Савка Ю. М., Крічфалушій О. П., Густі Є. О.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет №2, кафедра фізіології та патофізіології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Протягом останніх років спостерігається тенденція до зростання рівня стресу та психофізіологічних порушень у студентської молоді, що пов'язують із значним навчальним навантаженням, необхідністю поєднувати роботу з навчанням та занепокоєнням про своє майбутнє. У зв'язку з цим, на сьогоднішній день актуальним та доцільним є пошук доступних методів для визначення рівня стресу, які б слугували як предиктори психосоматичних розладів та виділення груп ризику з більш високим рівнем сприйманого стресу.

Мета дослідження. Вивчити взаємозв'язок інтенсивності соматичних скарг із рівнем сприйманого стресу в студентів медичного факультету.

Матеріали та методи. У ході дослідження опитано 90 респондентів віком від 18 до 21 року. Використано опитувальник «Шкала сприйманого стресу» (PSS-10) та Гісенівський опитувальник соматичних скарг (ГБВ). Здійснено аналіз результатів середніх значень показників шкал соматичних скарг в осіб із високим, середнім та низьким рівнем сприйманого стресу з урахуванням статі.

Результати досліджень. У результаті дослідження рівня сприйманого стресу студентів виявлено, що при високому рівні сприйманого стресу достовірно зростає інтенсивність психосоматичних скарг за всіма шкалами без суттєвих відмінностей за статтю.

Висновки. Встановлено прямий позитивний кореляційний зв'язок між наростанням рівня психосоматичних проявів та рівнем сприйманого стресу незалежно від статі.

Ключові слова: стрес, психосоматичні скарги, сприйманий стрес.

Evaluation of correlations between the level of perceived stress and psychosomatic complaints in medical students

Slyvka Ya.I., Savka Yu.M., Krichfalushii O.P., Husti Ye.O.

Abstract. *Introduction.* In recent years, there has been a tendency in increasing of the the stress level and psychophysiological disorders among students, which is associated with a significant academic load, the need to combine work and study, and anxiety about one's future. In this regard, it is relevant and appropriate to search for available methods to determine the level of stress that would serve as predictors of psychosomatic disorders and to identify risk groups with a higher level of perceived stress.

The aim of the study. To study the relationship between the intensity of somatic complaints and the level of perceived stress in medical students.

Materials and methods. In the course of the study, 90 respondents aged 18 to 21 years were interviewed, using the Perceived Stress Scale (PSS-10) questionnaire and the Giesen Somatic Complaints Questionnaire (GBB). The results of the average values of indicators of somatic complaints scales in people with high, medium and low levels of perceived stress were analyzed, taking into account gender.

Results of the study. As a result of the study of the level of perceived stress of students, it was found that at a high level of perceived stress, the intensity of psychosomatic complaints increases reliably on all scales without significant differences by gender.

Conclusions. A direct positive correlation between the increase in the level of psychosomatic manifestations and the level of perceived stress, regardless of gender, has been established.

Key words: stress, psychosomatic complaints, perceived stress.



Вступ

Протягом життя кожна сучасна людина неодмінно стикається з чималою кількістю факторів та ситуацій, які можуть відіграти роль стресорних чинників та викликати дистрес. Хоча ці чинники бувають зовнішніми і внутрішніми, об'єктивними та суб'єктивними, переживання стресових подій залежать від індивідуальних суб'єктивних властивостей людини, особливостями її реагування на стрес, що значною мірою детерміновано факторами психологічного плану особистості. Тому поняття «стрес» можна визначити як «особливі відносини між людиною та навколишнім середовищем, які оцінюються людиною як такі, що обтяжують або перевищують її ресурси та загрожують її благополуччю» [1]. З огляду на це, сприйняття і оцінка однієї і тієї ж ситуації та відчуття стресу відбувається людьми по-різному. Психологічний стрес значною мірою визначається як стан емоційного страждання, як, наприклад, симптоми депресії та тривоги, які часто співіснують і трапляються разом із загальними соматичними скаргами та у багатьох випадках є причиною розвитку соматичних захворювань [2,3]. Особливу когорту серед дорослого населення становить студентська молодь, рівень стресу в якій, за даними низки дослідників [4], є вищим, ніж у працюючих дорослих, що можна пояснити великою кількістю стресових факторів, з якими стикаються студенти в університеті, зокрема значним навчальним навантаженням через велику кількість навчального матеріалу, який слід опрацювати у короткий строк, часті іспити, необхідності поєднувати роботу з навчанням та занепокоєння про своє майбутнє [5]. Усе це несприятливо позначається не тільки на академічній успішності, а і психофізіологічному стані студентської молоді [6,7]. У зв'язку з цим, на сьогоднішній день актуальним та доцільним є пошук доступних методів для визначення рівня стресу, які б слугували як предиктори психосоматичних розладів та виділення груп ризику з більш високим рівнем сприйманого стресу з метою розробки та проведення профілактичних заходів із застосуванням психофізіологічних методик із його редукації.

Мета дослідження

Вивчити взаємозв'язок інтенсивності соматичних скарг із рівнем сприйманого стресу у студентів медичного факультету.

Матеріали та методи

У ході дослідження було опитано 90 респондентів різних курсів віком від 18 до 21 року, 67% опитаних (61) склали дівчата, 33% (29) – юнаки, які не мали відхилень від норми за даними фізикального обстеження і професійно не займалися спортом. Дослідження проводили у міжсесійний період (жовтень-листопад), не пов'язаний зі складанням заліків та іспитів.

Дослідження психосоматичної обумовленості соматичних недомогань проводилося за Гісенівським опитувальником (Giesener Beshwedebogen – GBB) [5]. Гісенівський опитувальник – анкета, що призначена для виявлення суб'єктивної картини фізичних недомогань. Оцінювались чотири основні та одна додаткова шкала: Шкала 1. «Виснаження» (В) – характеризує неспецифічний фактор виснаження, що вказує на загальну втрату життєвої енергії, потребу в допомозі. Шкала 2. «Шлункові скарги» (Ш) – відображає синдром нервових (психосоматичних) шлункових недомогань. Шкала 3. «Ревматичний характер» (Р) – відображає суб'єктивні страждання пацієнта, що мають спастичний характер. Шкала 4. «Серцеві скарги» (С) – вказує на те, що пацієнт локалізує свої недомогання здебільшого в серцево-судинній сфері. Шкала 5. «Інтенсивність скарг» або «Тиск» (Т) – характеризує загальну інтенсивність скарг [8].

Для вимірювання вираження стресу використано опитувальник «Шкала сприйманого стресу» (Perceived Stress Scale-10, PSS-10), який дозволяє оцінити суб'єктивне сприйняття респондентами рівня стресу, який вони відчувають у конкретних ситуаціях і відображає наскільки життєві події здаються людині непередбачуваними та неконтрольованими. Шкала містить 10 тверджень, які респондент оцінює з позиції того, наскільки часто йому доводилося зіткнутися з тими чи іншими емоціями та почуттями протягом останнього місяця (використана 5-бальна шкала Лейкерта від 0 – «ніколи» до 4 – «дуже часто»). Загальний показник по шкалі дозволяє діагностувати низький (0-13 балів), помірний (14-26 балів) та високий рівень сприйманого стресу (27-40 балів) [9].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного пакету Minitab 21.3.1 (freeware version) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для з'ясування відмінностей величин середніх значень показників двох вибірок використовували t-критерій Стьюдента. Взаємозв'язок між по-



казниками інтенсивності скарг і сприйманого стресу досліджували шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона. Кореляція вважалася достовірною при рівні значення $p < 0,05$.

Результати досліджень

Результати дослідження показали, що серед обстежуваного контингенту у 17% студентів виявлено низький рівень сприйманого стресу, у 63% – середній рівень і у 20% – високий рівень. Дівчата відчували вищий сприйманий стрес, ніж юнаки: низький рівень простежувався у 34% юнаків та 10% дівчат, по-

мірний рівень – у 63% юнаків та 62% дівчат, високий – у 3% юнаків та 28% дівчат. Оцінка рівня сприйманого стресу дозволила розподілити обстежуваних на три групи.

Аналіз психосоматичних скарг за Гісенівським опитувальником показав, що найбільш поширеними серед респондентів є скарги шкали «Виснаження» – 38,2% опитаних та «Ревматичні» – 27,4%, прояви яких тією чи іншою мірою були присутніми у всіх без винятку респондентів (табл. 1). Натомість, достовірно рідше траплялися «Шлункові» та «Серцеві» скарги, відповідно 20,3% та 14,1%.

Таблиця 1

Мінімальні та максимальні значення показників інтенсивності психосоматичних скарг у студентів з урахуванням рівня сприйманого стресу (у балах)

Скарги	(1) Низький рівень сприйманого стресу n=16				(2) Середній рівень сприйманого стресу n=56				(3) Високий рівень сприйманого стресу n=18			
	Юнаки n=10		Дівчата n=6		Юнаки n=18		Дівчата n=38		Юнаки n=1		Дівчата n=17	
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
Виснаження	4	10	7	12	3	18	7	22	15	15	8	22
Шлункові	0	8	3	9	0	14	1	14	10	10	1	16
Ревматичні	1	8	3	12	1	14	3	24	5	5	1	21
Серцеві	0	4	0	5	0	12	0	18	4	4	0	15
Тиск	12	21	16	35	7	47	15	77	31	31	17	62

Також достовірно вищі середні величини психосоматичних недомагань за всіма шкалами були виявлені у групі студентів з високим рівнем сприйманого стресу порівняно із групою студентів з низьким рівнем сприйманого стресу. Так, у осіб із високим рівнем

сприйманого стресу, середні величини психосоматичних скарг за шкалами «Шлункові», «Ревматичні», «Виснаження» збільшилися з достовірністю $p < 0,05$, а за шкалами «Серцеві» та «Тиск» з достовірністю $p < 0,01$ (табл. 2).

Таблиця 2

Інтенсивність психосоматичних скарг у студентів з урахуванням рівня сприйманого стресу ($M \pm m$)

Скарги	(1) Низький рівень сприйманого стресу n=16		(2) Середній рівень сприйманого стресу n=56		(3) Високий рівень сприйманого стресу n=18	
	Юнаки n=10	Дівчата n=6	Юнаки n=18	Дівчата n=38	Юнаки n=1	Дівчата n=17
Виснаження	6,8 ± 1,8	9,3 ± 1,5	10,0 ± 3,3	13,2 ± 3,8	15,0 ± 0,0*	13,9 ± 2,1*
Шлункові	3,6 ± 1,3	5,3 ± 1,5	5,4 ± 1,6	6,3 ± 2,4	10,0 ± 0,0**	9,5 ± 2,1*
Ревматичні	4,0 ± 0,9	7,3 ± 1,6	7,1 ± 2,0	11,4 ± 3,1	6,0 ± 0,0*	13,5 ± 2,3*
Серцеві	1,6 ± 0,4	2,0 ± 0,7	4,0 ± 1,8	5,5 ± 2,7	4,0 ± 0,0**	6,9 ± 1,1**
Тиск	16,0 ± 2,7	24,0 ± 4,1	26,6 ± 4,3	36,3 ± 5,1	35,0 ± 0,0**	43,8 ± 5,7**

Примітка: * – вірогідність різниці показників у групах 1 та 3, $p < 0,05$; ** – вірогідність різниці показників в групах 1 та 3, $p < 0,01$.



На рисунку 1 представлена інтенсивність психосоматичних скарг у студентів з урахуванням сприйманого стресу та статі опитаних. Так, як видно на діаграмі, суттєвих відмінностей у інтенсивності психосо-

матичних скарг залежно від статі не було виявлено, проте частота й інтенсивність скарг за всіма без винятку шкалами пропорційно змінювалась залежно від рівня сприйманого стресу.

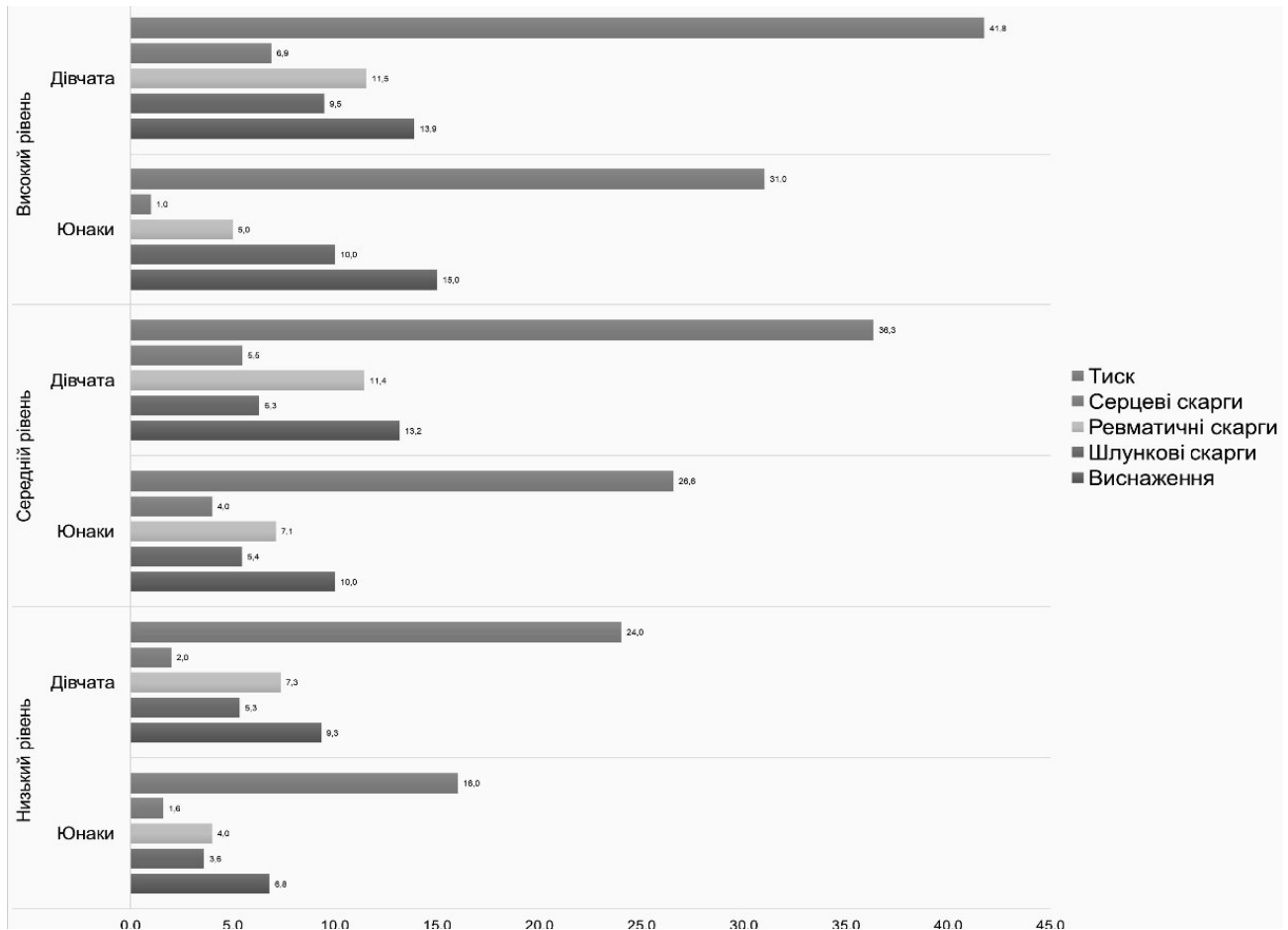


Рис. 1. Інтенсивність психосоматичних скарг у студентів з урахуванням сприйманого стресу та статі.

Наступним етапом дослідження було з'ясування зв'язку між показником «Тиск», який відображає загальну інтенсивність скарг, і показником сприйманого стресу. За результатами кореляційного аналізу виявлено такі статистично значимі середньої сили прямі кореляційні зв'язки: $r = +0,46$ у дівчат та $r = +0,47$ у юнаків, що підтверджує значимість оцінки сприйнятого стресу як предиктора формування психосоматизації особистості.

Висновки

1. Перебування в умовах тривалої стресової ситуації поруч із певними особливостями

психоемоційного реагування на життєві події, особливостями сприйняття навколишньої реальності є предикторами формування психосоматизації особистості.

2. У результаті дослідження рівня сприйманого стресу в умовах звичайного навчального навантаження серед студентів виявлено, що при збільшенні показника сприйманого стресу зростає інтенсивність психосоматичних скарг, в основному за рахунок шкал «Серцеві» та «Тиск».

3. Встановлено прямий позитивний кореляційний зв'язок між наростанням інтенсивності психосоматичних проявів і рівнем сприйманого стресу незалежно від статі.



ЛІТЕРАТУРА

1. Haftgoli N, Favrat B, Verdon F, Vaucher P, Bischoff T, Burnand B, Herzig L. Patients Presenting with Somatic Complaints in General Practice: Depression, Anxiety and Somatoform Disorders are Frequent and Associated with Psychosocial Stressors. *BMC Fam Pract.* 2010;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-67>
2. Denovan A, Macaskill A. Stress and Subjective Well-Being Among First Year UK Undergraduate Students. *J Happiness Study.* 2016;18(2):505-25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10902-016-9736-y>
3. Brailovskaia J, Schönfeld P, Zhang XC, Bieda A, Kochetkov Y, Margraf J. A Cross-Cultural Study in Germany, Russia, and China: Are Resilient and Social Supported Students Protected Against Depression, Anxiety, and Stress? *J Psychol Rep.* 2018;121(2):265-81. Available from: <https://doi.org/10.1177/0033294117727745>
4. Böckelmann I, Karlsen HR, Darius S, Thielmann B. Students' Experience of Stress with Different Framework Conditions and Different Origins. *IC.* 2021.21 [cited 2023Dec.22];8(2):74-6. Available from: <https://inter.knmu.edu.ua/article/view/401>
5. Bedewy D, Gabriel A. Examining Perceptions of Academic Stress and its Sources Among University Students: The Perception of Academic Stress Scale. *Health Psychol.* [Internet]. 2015;2(2). Available from: <https://doi.org/10.1177/2055102915596714>
6. Saleh D, Camart N, Romo L. Predictors of Stress in College Students. *Front Psychol.* 2017;8(19). Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00019>
7. Sohail N. Stress and academic performance among medical students. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013 Jan;23(1):67-71. Available from: <https://doi.org/10.2013/JCPSP.6771>
8. Харченко ДМ. Психосоматичні розлади. Теорії, методи діагностики, результати досліджень: навчальний посібник. Київ : Видавничий дім «Слово», 2015. 280 с.
9. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385. Available from: <https://doi.org/10.2307/2136404>

REFERENCES

1. Haftgoli N, Favrat B, Verdon F, Vaucher P, Bischoff T, Burnand B, Herzig L. Patients Presenting with Somatic Complaints in General Practice: Depression, Anxiety and Somatoform Disorders are Frequent and Associated with Psychosocial Stressors. *BMC Fam Pract.* 2010;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-67>
2. Denovan A, Macaskill A. Stress and Subjective Well-Being Among First Year UK Undergraduate Students. *J Happiness Study.* 2016;18(2):505-25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10902-016-9736-y>
3. Brailovskaia J, Schönfeld P, Zhang XC, Bieda A, Kochetkov Y, Margraf J. A Cross-Cultural Study in Germany, Russia, and China: Are Resilient and Social Supported Students Protected Against Depression, Anxiety, and Stress? *J Psychol Rep.* 2018;121(2):265-81. Available from: <https://doi.org/10.1177/0033294117727745>
4. Böckelmann I, Karlsen HR, Darius S, Thielmann B. Students' Experience of Stress with Different Framework Conditions and Different Origins. *IC.* 2021.21 [cited 2023Dec.22];8(2):74-6. Available from: <https://inter.knmu.edu.ua/article/view/401>
5. Bedewy D, Gabriel A. Examining Perceptions of Academic Stress and its Sources Among University Students: The Perception of Academic Stress Scale. *Health Psychol.* [Internet]. 2015;2(2). Available from: <https://doi.org/10.1177/2055102915596714>
6. Saleh D, Camart N, Romo L. Predictors of Stress in College Students. *Front Psychol.* 2017;8(19). Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00019>
7. Sohail N. Stress and academic performance among medical students. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013 Jan;23(1):67-71. Available from: <https://doi.org/10.2013/JCPSP.6771>
8. Kharchenko DM. Psykhosomatychni rozlady. Teorii, metody diahnostyky, rezultaty doslidzhen: navchalnyi posibnyk [Psychosomatic disorders. Theories, diagnostic methods, research results: a textbook]. Kyiv : Vydavnychy dim «Slovo», 2015. 280 p. [in Ukrainian]
9. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385. Available from: <https://doi.org/10.2307/2136404>



УДК 616.345.018.73:616.36-003.826:616.98:578.834.1]-072.1
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.18-23

ЕНДОСКОПІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ COVID-19

Сірчак Є. С., Стегура А. В.

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

Резюме. *Вступ.* При неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) порушення функціонального стану печінки негативно впливає на функціональний стан кишечника. Визначення змін з боку кишечника після COVID-19, особливо у пацієнтів з метаболічними захворюваннями, є надзвичайно актуальним питанням медичної спільноти.

Мета досліджень. Визначити особливості ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у хворих на НАЖХП після COVID-19.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 104 хворих на НАЖХП. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 64 (61,5 %), жінок – 40 (38,5 %). Середній вік складав 54,3±6,1 року. Хворим проведено колоноскопію товстої кишки (ТК) для візуального дослідження слизової оболонки (СО), а також проведено морфологічне визначення особливостей його ураження.

Результати досліджень. Хворих із НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 розділено на групи залежно від переважання форми порушення акту дефекації. В I групу ввійшло 53 (51,0 %) хворих на НАЖХП, що скаржились на закрепи; II групу склали 28 (26,9 %) хворих, які звернулися за медичною допомогою у зв'язку із скаргами на періодичні проноси, а в III групу ввійшло 23 (22,1 %) пацієнтів, яких турбувало чередування закреплів і проносів. При колоноскопії найбільш виражені зміни встановлено у пацієнтів з НАЖХП після COVID-19 I групи (наявністю ділянок дифузної гіперемії (у 26,4 % обстежених), а також поодинокі ерозивні зміни (у 17,0 % хворих) СО ТК. У хворих на НАЖХП ураження кишечника при COVID-19 проявляється інфільтрацією СО лімфоцитами та макрофагами, переважно у пацієнтів із закрепами.

Висновки. У хворих на НАЖХП після COVID-19 ураження кишечника клінічно частіше проявляється закрепом, а саме – у 51,0 % обстежених. Проведення колоноскопії вказує на більш виражені зміни у СО ТК (у вигляді дифузної гіперемії, наявності поодиноких ерозій, дивертикулів) у пацієнтів із НАЖХП після COVID-19, ураження кишечника у яких проявляється закрепом. Морфологічною особливістю ураження кишечника у хворих на НАЖХП після COVID-19 є набряк, стаз кровоносних судин, а також інфільтрація СО ТК лімфоцитами, макрофагами, що більш виражено у пацієнтів із переважанням закреплів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ураження кишечника, слизова оболонка товстої кишки, ендоскопія, морфологічне дослідження, COVID-19.

Endoscopic and morphological changes in the colonic mucosa in patients with non-alcoholic fatty liver disease after COVID-19

Sirchak Ye.S., Stehura A.V.

Abstract. *Introduction.* In non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver dysfunction negatively affects the functional state of the intestine. Determining changes in the intestine after COVID-19, especially in patients with metabolic diseases, is an extremely important issue for the medical community.

The aim of the study. To determine the features of endoscopic and morphological changes in the colon mucosa in patients with NAFLD after COVID-19.

Materials and methods. On the clinical basis of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 104 patients with NAFLD were examined. Among the examined patients, there were 64 (61.5%) men and 40 (38.5%) women. The average age was 54.3±6.1 years. Patients underwent colonoscopy of the colon for visual examination of the mucous membrane (MM), as well as morphological determination of the features of its lesions.

Results of the study. Patients with NAFLD and intestinal damage after COVID-19 were divided into groups depending on the predominance of the form of defecation disorder. Group I included 53 (51.0 %) patients with



NAFLD who complained of constipation; group II included 28 (26.9 %) patients who sought medical care due to complaints of recurrent diarrhoea, and group III included 23 (22.1 %) patients who were concerned about the alternation of constipation and diarrhoea. Colonoscopy revealed the most pronounced changes in patients with NAFLD after COVID-19 in group I (presence of areas of diffuse hyperaemia (26.4 % of subjects), as well as isolated erosive changes (17.0 % patients) in the MM of the colon. In patients with NAFLD, intestinal damage in COVID-19 is manifested by infiltration of the MM by lymphocytes and macrophages, mainly in patients with constipation.

Conclusions. In patients with NAFLD after COVID-19, intestinal damage is clinically more often manifested by constipation, namely in 51.0 % of the subjects. Colonoscopy indicates more pronounced changes in the MM of the colon (in the form of diffuse hyperaemia, the presence of single erosions, diverticula) in patients with NAFLD after COVID-19, whose intestinal lesions are manifested by constipation. The morphological feature of intestinal lesions in patients with NAFLD after COVID-19 is edema, blood vessel stasis, and infiltration of the Mucosa with lymphocytes and macrophages, which is more pronounced in patients with predominant constipation.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, intestinal lesions, colon mucosa, endoscopy, morphological examination, COVID-19.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в усьому світі, вражаючи до ~30% дорослого населення в загальній популяції, до ~70% пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і майже всіх пацієнтів із тяжким ожирінням [1].

COVID-19, спричинена новим РНК-бета-коронавірусом з оболонкою, який отримав назву коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2), є значною проблемою охорони здоров'я для всіх країн світу. Прояви COVID-19 різноманітні – від легких респіраторних симптомів до серйозних ускладнень, що загрожують життю, таких як дихальна недостатність, шок, аритмія, сепсис та поліорганна недостатність. Хоча COVID-19 у першу чергу характеризується респіраторними симптомами, стало очевидним, що він також може спричинити низку позалегеневих проявів. Ці стани включають тромботичні ускладнення, ураження серцево-судинної системи, нирок, неврологічні захворювання, дерматологічні ускладнення, а також шлунково-кишкові симптоми. Відомо, що особи з хронічними захворюваннями мають більш важкий перебіг COVID-19, зокрема в осіб ожирінням, діабетом, метаболічним синдромом. А стеатоз печінки, який часто діагностується у хворих з ожирінням, цукровим діабетом, був визнаний незалежним предиктором тяжкості перебігу COVID-19 [2, 3, 4, 5].

Між печінкою і кишечником існує тісний зв'язок, при цьому взаємодія є двонаправленою. При НАЖХП порушення функціонального стану печінки негативно впливає на функціональний стан кишечника. Все більше даних вказують на тісний взаємозв'язок між дієтичними факторами і факторами навколиш-

нього середовища (включаючи контамінанти харчових продуктів, бактерії, віруси), кишечником, кровотоком і метаболізмом в печінці, з шляхами, що включають кишкову проникність, склад мікробіоти кишечника, бактеріальні продукти, імунітет, місцеве і системне запалення [6].

Вірус SARS-CoV-2 в основному атакує дихальну систему, але збудник може вражати кілька органів. SARS-CoV-2 може викликати і шлунково-кишкові симптоми, такі як блювота, діарея або біль у животі на ранніх стадіях захворювання. Кишкова дисфункція викликає зміни кишкових мікробів і збільшення запальних цитокінів. Отже, діагностика шлунково-кишкових симптомів, які передують респіраторним проблемам під час COVID-19, може бути необхідною умовою для раннього виявлення захворювання та ефективного лікування [7]. Також визначення змін з боку кишечника вже після перенесеної COVID-19, особливо у пацієнтів з метаболічними захворюваннями (НАЖХП, ожиріння, цукровий діабет 2 типу) є надзвичайно актуальним питанням медичної спільноти.

Мета дослідження

Визначити особливості ендоскопічних та морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у хворих на НАЖХП після COVID-19.

Матеріали та методи

Обстеження та лікування хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет». У наукове дослідження включено 104 хворих із НАЖХП та ураженням кишечника, котрі лікувалися в гастроентерологічному та ендоскопічному відділеннях.



кринологічному відділенні КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР, а також – у сімейного лікаря за місцем проживання на амбулаторному етапі спостереження після COVID-19. Із даних анамнезу встановлено, що всі обстежені хворі мали підтверджений діагноз інфікування вірусом SARS-CoV-2 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція до РНК SARS-CoV-2 – ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2) переважно легкого або середнього ступенів важкості. Скарги з боку кишечника у хворих із НАЖХП в середньому виникали через $6,2 \pm 1,4$ місяця після COVID-19. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 64 (61,5 %), жінок – 40 (38,5 %). Середній вік складав $54,3 \pm 6,1$ року. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав $51,4 \pm 4,6$ року.

Критерієм виключення із дослідження було позитивний тест до РНК SARS-CoV-2 на момент проведення дослідження; позитивний тест до антигенів бактерій *Clostridium difficile* у калі; наявність алкогольного, аутоімунного, вірусного (віруси гепатитів В, С, D) ураження печінки; неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона в анамнезі; непереносимість лактози, глютену.

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

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загально-клінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла. Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного та вуглеводного обміну.

Діагноз НАЖХП виставлено згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826)

та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки визначали із використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score, Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, а також результатів еластометрії печінки.

Усім пацієнтам виконували ендоскопічне обстеження товстої кишки (ТК) за загальноприйнятою методикою з використанням відеоконоскопу Pentax EC-380LKp (Японія), при якому оцінювали стан слизової оболонки (СО) ТК (визначали стан просвіту кишки, її тонус, вираженість складок, судинного малюнка, гіперемії, набряку СО ТК і контактної кровоточивості, наявність рихлості, зернистості СО, наявність дефектів СО та геморагій, поліповидних утворень (псевдополіпів), дивертикули. Дослідження виконували під загальною анестезією. Також усім хворим проводили забір біопсійного матеріалу з різних ділянок кишечника для гістологічних досліджень (вивчали загальну гістоструктуру СО, характер, глибину патологічних змін СО ТК). Отримані біоптати з кожної зони кишечника фіксували у 10,0 % розчині нейтрального формаліну із подальшим виготовленням парафінових блоків. Зрізи тканини товщиною 4–5 мкм готували на ротаційному мікротомі, розміщували на склі, забарвлювали гематоксиліном-еозином за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN. Морфометричні дослідження проводили за допомогою системи візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм ВідеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

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.

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (но-



мер 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).

Результати досліджень

Хворих із НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 розділено на групи залежно

від переважання форми порушення акту дефекації. У I групу ввійшло 53 (51,0 %) хворих на НАЖХП, що скаржилися на закрепи; II групу склали 28 (26,9 %) хворих, які звернулися за медичною допомогою у зв'язку зі скаргами на періодичні проноси, а в III групу ввійшло 23 (22,1 %) пацієнтів, яких турбувало чередування закрепів та проносів.

Проведено колоноскопію для дослідження змін у СО ТК у хворих на НАЖХП після COVID-19 (табл. 1).

Таблиця 1

Результати колоноскопичного дослідження у обстежених хворих

Показник	Обстежені на НАЖХП після COVID-19		
	I група (n=53)	II група (n=28)	III група (n=23)
Просвіт кишки			
- слизь	31 (58,5 %)* ^	12 (42,9 %)	11 (47,8 %)
- кров	3 (5,7 %)	1 (3,6 %)	-
- гній	2 (3,8 %)	-	1 (4,3 %)
Стан слизової оболонки			
- рожева	17 (32,1 %)	12 (42,9 %)*	8 (34,8 %)
- гіперемована (обмежено)	22 (41,5 %)	11 (39,3 %)	9 (39,1 %)
- гіперемована (дифузно)	14 (26,4 %)	6 (21,4 %)	6 (26,1 %)
- бліда	1 (1,9 %)	-	-
- дефекти СО (поодинокі ерозії)	9 (17,0 %)*^^	3 (10,7 %)+	1 (4,3 %)
- набряк	16 (30,2 %)*	6 (17,9 %)	5 (21,7 %)
Особливості будови стінки кишки			
- поліп	3 (5,7 %)	1 (3,6 %)	-
- дивертикул	9 (17,0 %)^^	-	1 (4,3 %)

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

Як вказують отримані дані, при колоноскопії найбільш виражені зміни при візуалізації встановлено у пацієнтів з НАЖХП після COVID-19, що скаржились на закрепи. Це проявлялось наявністю ділянок дифузної гіперемії (у 26,4 % обстежених), а також поодинокими ерозивними змінами (17,0 %) СО ТК. У хворих I гру-

пи також частіше виявлено слизь при колоноскопії у порівнянні з хворими на НАЖХП, у яких ураження кишечника проявлялось проносами або почергово проносів та закрепів. У 17,0 % хворих I групи діагностовано дивертикули ТК.

Морфологічне дослідження отриманого біопсійного матеріалу наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Результати морфологічного дослідження біоптатів ТК у обстежених хворих

Показник	Обстежені на НАЖХП після COVID-19		
	I група (n=53)	II група (n=28)	III група (n=23)
Набряк	17 (32,1 %)*^	6 (21,4 %)	5 (21,7 %)
Повнокров'я, стаз кровоносних судин	9 (17,0 %)^^	3 (10,7 %)	2 (8,7 %)



Продовження табл. 2

Інфільтрація клітин			
- лімфоцитами	14 (26,4 %)***^^	3 (10,7 %)	2 (8,7 %)
- макрофагами	13 (24,5 %)***^^	4 (14,3 %)	2 (8,7 %)
- нейтрофілами	7 (13,2 %)^^	-	1 (4,3 %)
- плазмocyтaми	12 (22,6 %)^^	4 (14,3 %)+	2 (8,7 %)
- лімфоїдними фолікулами у стромі CO	7 (13,2 %)***^^	2 (7,1 %)	1 (4,3 %)

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

Набряк при морфологічному дослідженні гістологічних препаратів частіше встановлено у пацієнтів I групи (у 32,1 % випадків – проти 21,4-21,7% у хворих II та III груп – $p < 0,05$). Стаз, повнокрів'я кровоносних судин також частіше виявлено у пацієнтів I групи (у 17,0 % випадків – $p < 0,01$). Як вказують отримані дані, у всіх групах обстежених хворих на НАЖХП та ураження кишечника при COVID-19 інфільтрація CO частіше визначається лімфоцитами та макрофагами, переважно у пацієнтів із закрепами (I група). Інфільтрацію нейтрофілами та плазмocyтaми при морфологічному дослідженні також частіше встановлено у пацієнтів I групи. у хворих II групи у жодного пацієнта не встановлено інфільтрацію CO ТК нейтрофілами. Лімфоїдні фолікули у стромі CO ТК виявлено у 13,2 % обстежених I групи і лише у 7,1 % та у 4,3 % хворих II та III груп ($p < 0,01$).

Отже, у хворих на НАЖХП після COVID-19 часто встановлено ураження кишечника, що проявляється клінічно змінами акту дефекації. При цьому, клінічні зміни супроводжуються також змінами CO ТК при колоноскопичному обстеженні. Отримані нами резуль-

тати вказують на більш виражені патологічні ураження CO у пацієнтів із закрепами, а також у хворих при чередуванні закрепів та проносів. Як вказують проведені нами результати, COVID-19 у хворих на НАЖХП є фактором, що негативно впливає на стан CO ТК, що підтверджується морфологічними змінами із отриманих біопсійних препаратів із різних ділянок кишечника.

Висновки

У хворих на НАЖХП після COVID-19 ураження кишечника клінічно частіше проявляється закрепом, а саме – у 51,0 % обстежених.

Проведення колоноскопії вказує на більш виражені зміни у CO ТК (у вигляді дифузної гіперемії, наявності поодиноких ерозій, дивертикулів) у пацієнтів з НАЖХП після COVID-19, ураження кишечника у яких проявляється закрепом.

Морфологічною особливістю ураження кишечника у хворих на НАЖХП після COVID-19 є набряк, стаз кровоносних судин, а також інфільтрація CO ТК лімфоцитами, макрофагами, що більш виражено у пацієнтів із переважанням закрепів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wang L, Fan X, Han J, Cai M, Wang X, Wang Y, Shang J. Gut-Derived Serotonin Contributes to the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis via the Liver HTR2A/PPARG2 Pathway. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 553. doi: 10.3389/fphar.2020.00553.
2. Kurniawan A, Hariyanto TI. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Narra J.* 2023; 3(1): e102. <https://doi.org/10.52225/narra.v3i1.102>
3. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2020; 2: 2726–2729. doi: 10.1007/s42399-020-00631-3.
4. Miranda C, Garlatti E, Da Porto A, Rinaldo E, Grazioli S, Zanette G, Tonizzo M. Liver injury in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease: an update. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2023 Feb 23; 8: e1-e10. doi: 10.5114/amsad/160950.



5. Liguori A, Valentin Calvez V, D'Ambrosio F et al. The bidirectional relationship between fatty liver disease and COVID-19. *Metab Target Organ Damage*. 2023; 3: 11.
6. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH, Di Palo DM, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med*. 2020 Aug 14; 9 (8): 2648. doi: 10.3390/jcm9082648.
7. Villapol S Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. 2020; 5 (226): 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>

Отримано 05.09.2023 р.



УДК 614.2:005:614.253.1/4

DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.24-29

АНАЛІЗ РОЗУМІННЯ ВАЖЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ В МЕДИЧНІЙ СИСТЕМІ ЯК ОСНОВИ ЛЮДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я СУЧАСНИМИ ЛІКАРЯМИ ТА СТУДЕНТАМИ

Рего О. Ю., Пішковці А.-М. М., Рогач І. М., Керецман А. О.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра соціальної медицини та гігієни, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* У статті розглядається трансформація сучасної системи охорони здоров'я, зокрема в контексті переходу від біомедичної до системної моделі. Первинна медична допомога визнається найбільш інклюзивним та ефективним способом надання медичних послуг, особливо у підвищенні стійкості системи охорони здоров'я перед кризами. Особливий акцент робиться на ролі сімейного лікаря як ключового фахівця у профілактиці, ранній діагностиці та лікуванні різноманітних станів, а також у залученні пацієнтів до активної участі в управлінні власним здоров'ям. Сучасні виклики і нові тенденції в медичному менеджменті враховують макро-, мезо- та мікрорівні, інтегруючи технологічні інновації та підвищення ролі пацієнтів у процесі лікування та управління. Однак для успішної імплементації цих змін, важливо підготувати медичних працівників і вирішити технічні аспекти використання сучасних технологій у менеджменті пацієнтів, посиливши доказову медицину раннім виявленням захворювань і розробкою сучасних методик профілактики.

Мета дослідження. Дослідити ставлення студентів-медиків і практикуючих лікарів різних спеціальностей до актуальних питань менеджменту в системі охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Здійснено крос-секційний аналіз, використовуючи анонімне анкетування через Google Форму з березня по серпень 2023 року. Дослідження охопило студентів медичного факультету (66 осіб) та лікарів із різних спеціальностей (70 осіб), що працюють у Закарпатській області зі стажем роботи від 5 до понад 25 років.

Результати досліджень. У результаті аналізу уявлень про «менеджмент в охороні здоров'я» серед лікарів і студентів, було встановлено, що 80% лікарів та 68,2% студентів розуміють це поняття як цілеспрямовану діяльність лікаря з високою результативністю у зміцненні здоров'я, водночас 20% лікарів та 31,8% студентів розглядають його як наукове керування закладом охорони здоров'я. Важливо відзначити, що 94,3% лікарів та 66,7% студентів підтримують введення навчальної дисципліни з менеджменту здоров'я в медичну освіту. 74,3% лікарів та 66,7% студентів із власної ініціативи активно використовують допоміжні ІТ-технології, для вирішення різних медичних завдань. Крім того, 85,7% лікарів і 71,2% студентів вважають, що сучасний лікар – це менеджер здоров'я та найважливіші якості для нього – професіоналізм, комунікабельність, етика, бажання до саморозвитку та відповідальність за якість лікування. Ці результати підкреслюють важливість розуміння сучасних підходів до менеджменту в медицині для покоління молодих лікарів.

Висновки. Сучасна медицина потребує акценту на розумінні та застосуванні принципів менеджменту, доказовості, ранньої діагностики та профілактики в охороні здоров'я. Результати дослідження свідчать про високу важливість включення навчальних програм з менеджменту здоров'я в медичну освіту та розвитку ключових навичок у майбутніх лікарів, які мають бути не лише фахівцями у своїй галузі, але і менеджерами здоров'я для забезпечення ефективності зміцнення людського здоров'я.

Ключові слова: менеджмент охорони здоров'я, сімейний лікар, лікар як менеджер людського здоров'я, структура та функції, реформування охорони здоров'я.

Examining the perceived significance of management in the healthcare system as the cornerstone of human health – insights from contemporary medical professionals and students

Reho O.Yu., Pishkovtsi A.-M.M., Rohach I.M., Keretsman A.O.

Abstract. *Introduction.* This article delves into the transformation of contemporary healthcare systems, primarily within the context of the shift from a biomedical model to a systemic one. The pivotal role of primary healthcare, particularly in bolstering the healthcare system's resilience during crises, is acknowledged. Special emphasis is placed on the family physician's role as a critical figure in disease prevention, early diagnosis, treatment, and patient engagement in their health management. Contemporary healthcare challenges and emerg-



ing trends encompass macro-, meso-, and micro-level considerations, integrating technological innovations and augmenting patient involvement in treatment and management processes. Successful implementation of these changes necessitates healthcare professional training and addressing the technical aspects of modern technology utilization in patient care, strengthening evidence-based medicine, early disease detection, and the advancement of preventive measures.

Aim of the study. To explore the perspectives of medical students and practicing physicians from diverse specialties regarding pertinent issues in healthcare system management.

Materials and Methods. A cross-sectional analysis was conducted through an anonymous Google Form survey administered from March to August 2023. The study encompassed 66 medical students and 70 practicing physicians representing various specialties in the Zakarpattia region, with work experience ranging from 5 to over 25 years.

Results and Discussion. Analysis of healthcare management perceptions among doctors and students unveiled that 80% of doctors and 68.2% of students interpret this concept as the purposeful activity of a physician, marked by high effectiveness in promoting health. In contrast, 20% of doctors and 31.8% of students regard it as the scientific management of a healthcare institution. Significantly, 94.3% of doctors and 66.7% of students advocate for the introduction of health management as a discipline in medical education. Moreover, 74.3% of doctors and 66.7% of students actively employ IT technologies proactively to address various medical challenges. Furthermore, 85.7% of doctors and 71.2% of students assert that a modern physician embodies a health manager role, with key attributes including professionalism, effective communication, ethical conduct, a commitment to self-improvement, and responsibility for treatment quality. These findings underscore the imperative of instilling modern medical management approaches in the training of future physicians.

Conclusion. Contemporary healthcare demands a heightened focus on comprehending and applying principles of management, evidence-based practices, early diagnosis, and preventive healthcare. Study results underscore the critical significance of integrating health management curricula into medical education and cultivating essential competencies in aspiring doctors. They must not only excel within their specialized domains but also assume the mantle of health managers to efficaciously advance public health.

Key words: Healthcare management, family doctor, physician as a health manager, structure and functions, healthcare reform.

Вступ

Трансформація сучасної системи охорони здоров'я, перехід із біомедичної у системну модель провокує ряд нових викликів, особливо для первинної ланки медичної допомоги, одночасно зміцнюючи її вирішальну роль в процесі менеджменту здоров'я населення. Первинну медичну допомогу вважають найбільш інклюзивним, справедливим та економічно ефективним методом забезпечення всебічного доступу до послуг охорони здоров'я. Вона також відіграє важливу роль у зміцненні стійкості систем охорони здоров'я перед кризами та надзвичайними ситуаціями, в профілактиці та ранній доказовості [1].

Особливе значення в цьому контексті набуває функція сімейного лікаря, який часто стає першою точкою контакту для пацієнтів та їхнім головним супроводжувачем в медичному середовищі. Сімейний лікар, виступаючи в ролі основного менеджера людського здоров'я, відіграє ключову роль у профілактиці, ранній доказовій діагностиці та координації лікування різноманітних станів і захворювань, що однозначно веде до ряду позитивних змін, таких як: індивідуалізація лікувального підходу, соціалізація та економічна ви-

гідність, перерозподіл консультативного навантаження між різними ланками та вибудовування чіткої ієрархії між ними, більша доступність для пацієнтів [2].

Через здатність сімейного лікаря створювати довгострокові відносини з пацієнтами, він має унікальну можливість залучати їх до активної участі в управлінні власним здоров'ям, надавати індивідуальні рекомендації в межах гігієнічної коментеності та розробляти плани профілактичних заходів, що враховують особисті потреби та обставини. Саме на це звертається окрема увага і в новому законі про громадське здоров'я України та в пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки [3,4].

Останнім часом дедалі більш актуальним є вивчення поняття менеджменту в сфері охорони здоров'я. У одному з сучасних наукових оглядів літератури розглядаються виклики та мінливі потреби в лідерстві та управлінні у сфері охорони здоров'я в різних системах та в різних контекстах. Дане дослідження визначило певні виклики та нові тенденції на трьох структурних рівнях: макро рівень (суспільні, демографічні, історичні та



культурні фактори), мезо (виклики в управлінні людськими ресурсами, зміна структур, показники ефективності) та мікро (зміна ролей та очікувань щодо менеджерів охорони здоров'я). Результати дослідження свідчать про трансформацію управлінських кадрів у сфері охорони здоров'я, що триває і здебільшого орієнтована на підвищення ефективності, управління змінами та управління людськими ресурсами [5]. Однак на сучасному етапі реформ охорони здоров'я та в процесі розширення функцій лікарів первинної ланки вважаємо потрібним говорити не тільки про управлінський менеджмент у системному контексті, а й як про надважливу категорію на рівні роботи лікаря, як особи, як сучасного менеджера людського здоров'я.

Події, такі як пандемія Covid-19, незважаючи на їх руйнівний вплив, певною мірою спонукали осучаснення менеджменту пацієнтів на первинній ланці, шляхом розвитку IT-технологій та телекомунікацій. До прикладу, у одному з сучасних досліджень оцінюється ефективність телеконсультацій (телефоном або відео) порівняно з особистими візитами в первинній медичній допомозі, психічному здоров'ї та суміжних службах охорони здоров'я в умовах змін, спричинених пандемією COVID-19. Результати вказали на те, що телеконсультації були настільки ж ефективними, як і особисті візити, при низці патологій. Задоволеність пацієнтів була високою в усіх дослідженнях, хоча високі показники припинення лікування свідчать про те, що цей метод може бути придатним не для всіх пацієнтів. Телеконсультації забезпечили значну економію часу пацієнтів та виявились економічно вигідною альтернативою особистим консультаціям на первинній ланці медичної допомоги, але для їх успішного впровадження необхідна підготовка медичних працівників і вирішення технічних питань [6]. Спираючись на це, ми також вважаємо актуальним та потрібним дослідження імплементації вивчення сучасних технологічних методів менеджменту пацієнтів, ще з університетської підготовки майбутніх медичних кадрів, а також удосконалення знань лікарів в цій сфері. Саме це може стати в майбутньому пріоритетним напрямком в розвитку медичного менеджменту на первинній ланці.

Мета дослідження

Дослідити ставлення студентів-медиків та практикуючих лікарів різних спеціальностей до актуальних питань менеджменту в системі охорони здоров'я.

Матеріали та методи

Дане дослідження – це крос-секційний аналіз, проведений шляхом анонімного анкетування за допомогою сервісу Google форма протягом березня-серпня 2023 року. Анкету було розроблено авторами особисто, вона містила 18 запитань, спрямованих на оцінку суб'єктивного ставлення респондентів до актуальних питань менеджменту в системі охорони здоров'я. Перед анкетуванням, кожен з опитаних надав інформовану згоду на проведення анонімного опитування та подальшу оцінку результатів. Респондентами виступили студенти 3–6 курсів медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (66 осіб, серед яких 24,2% – чоловіків та 75,8% – жінок); а також 70 (серед яких 31,4% – чоловіків та 68,6% – жінок) лікарів різних спеціальностей, які працюють у державних та приватних лікувально-профілактичних закладах Закарпаття. 57% опитаних лікарів мали стаж більше 25 років, 28% – 11–25 років, 9% – 5–10 років та 6% – до 5 років стажу.

Результати досліджень

Під час огляду результатів першим етапом був аналіз розуміння поняття «менеджменту в охороні здоров'я»: 80% лікарів та 68,2% студентів «Цілеспрямована діяльність сучасного лікаря, направлена на якісне виконання поставленої мети і завдань з високою результативністю у сфері зміцнення здоров'я»; а 20% лікарів та 31,8% студентів вважають, що це «Наукове керування конкретним лікувально-профілактичним закладом або установою». На думку 62,9 % респондентів лікарів питаннями управління та менеджменту здоров'я має займатись кожен медичний працівник, що бере участь у лікувально-профілактичній діяльності, з цим твердженням погодились і 69,7% студентів; усі інші респонденти надали перевагу твердженню, що питаннями в цій сфері мають займатись тільки керівники закладів охорони здоров'я та їх структурних підрозділів (рис. 1, 2).

РОЗУМІННЯ ПОНЯТТЯ "МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я" - ЛІКАРІ

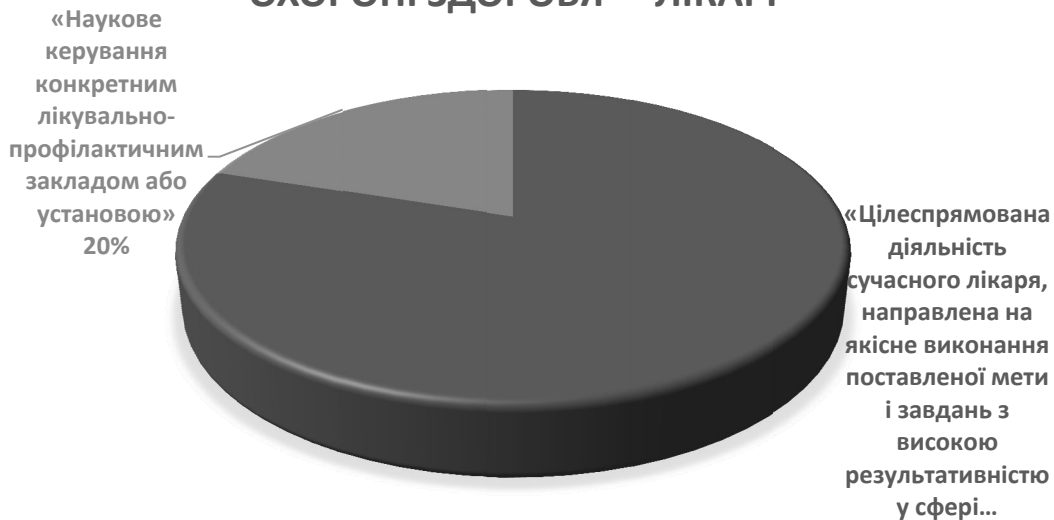


Рис. 1. Розподіл розуміння поняття менеджменту в охороні здоров'я серед респондентів-лікарів.

РОЗУМІННЯ ПОНЯТТЯ "МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я" - СТУДЕНТИ

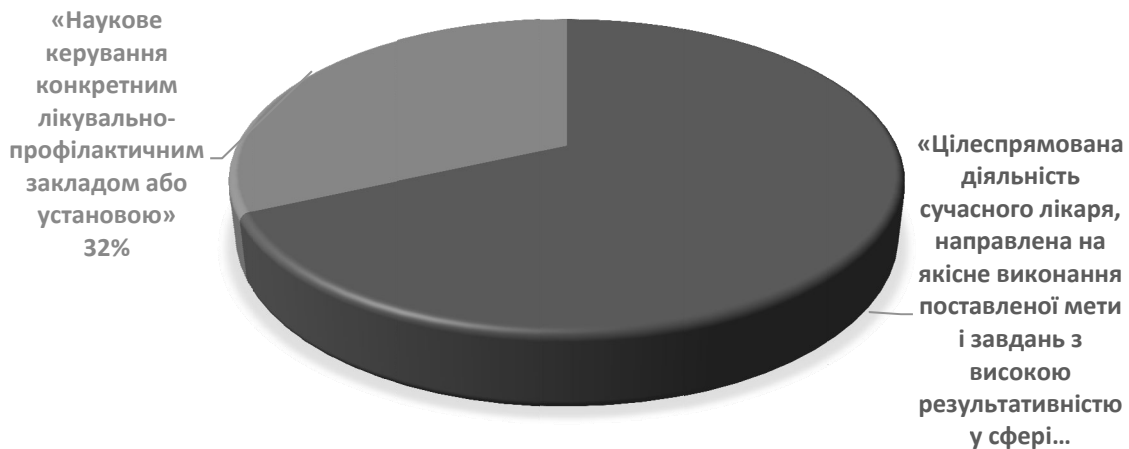


Рис. 2. Розподіл розуміння поняття менеджменту в охороні здоров'я серед респондентів-студентів.

Поняття «менеджмент здоров'я» у розумінні 62,9% респондентів лікарів це – «профілактика захворювань (рання діагностика, вакцинація та ін.) і процес взаємодії з пацієнтом (опитування, встановлення діагнозу, диф. діагностика, призначення ліків з урахуванням знання діючих речовин і контроль), серед студентів дане визначення обрало 56,1%; другим найпоширенішим варіантом вибору серед 34,3% лікарів та 28,8% студентів стало визначення «весь процес взаємодії з пацієнтом (опитування, встановлення діагнозу, диф. діагностика, призначення ліків з урахуванням

знання діючих речовин і контроль)», інші респонденти ж розділились між варіантами, що це виключно сам процес лікування або різні етапи співробітництва між спеціалістами різних ланок та спеціальностей. 54,3% лікарів та 48,5% студентів вважають, що їх робота з клієнтом та його активний менеджмент в сфері зміцнення здоров'я починається з моменту просвітницької та профілактичної роботи в когорті пацієнтів згідно їх спеціальності; а 42,9% та 43,9% респондентів відповідно, вважають початковим етапом – конкретний момент звернення пацієнта до них. Однак була



частка респондентів, які вважають що стартовим етапом їх роботи та менеджменту пацієнта є тільки «момент встановлення діагнозу, що відповідає їх кваліфікації».

Позитивним нюансом є те, що 94,3% опитаних лікарів вважають потрібним наявність дисципліни, направленої на зміцнення та менеджмент здоров'я на університетському етапі підготовки медичних кадрів. Із цим погодилось і 66,7% студентів, що є теж гарним результатом, але вказує на ще більшу необхідність підвищення розуміння важливості понять сучасного менеджменту в медицині, ще на початку навчання, щоб полегшити подальший шлях та розуміння основоположних процесів в охороні здоров'я серед молодих лікарів. Адже розуміння цих процесів, новітніх тенденцій, змін та реформ у сучасній медицині, яка швидко трансформується та розвивається, є запорукою успішної роботи лікарів та ефективного процесу зміцнення здоров'я майбутніх поколінь.

97,1% лікарів та 90,9% студентів погоджуються з тим, що зміцнювати здоров'я (ранній менеджмент) повинні не тільки керівники закладів і влада, а кожен лікар особисто. Саме тому 85,7% та 71,2% респондентів підтверджують думку про те, що сучасний лікар – це менеджер людського здоров'я. На думку наших респондентів, найважливішими управлінськими здібностями та якостями сучасного лікаря мають бути: професіоналізм та освіченість, комунікабельність, етичність у відносинах з пацієнтом та колегами, прагнення до постійного розвитку та самовдосконалення, відповідальність та цілеспрямованість.

Цифровізація сучасного світу, не оминула і медичну сферу також, тому 74,3% опитаних нами лікарів та 66,7% студентів завжди використовують з власної ініціативи новітні ІТ технології у своїй лікарській/навчальній діяльності з метою ефективного управління роботою; 25,7% та 15,2% опитаних вказали, що використовують їх тільки за вказівкою закладу; а серед студентів, були й такі, що зазначили, що взагалі не використовують їх через відсутність бажання або належного технічного забезпечення. Найпоширенішими технічними програмами для використання серед лікарів (45,7%) виявились обов'язкові медичні програми для управління пацієнта-

ми (за типом E-health, Medair), а серед студентів (60,6%) – стандартне програмне забезпечення комп'ютера (Excel, Word та ін.); спеціалізовані медичні та не медичні програми для управління в медичній сфері в своїй практиці використовують 23% лікарів та 10,6% студентів. Переважна більшість респондентів як лікарів (88,6%) так і студентів (72,7%) погоджуються з тим, що ці програми доповнюють їх знання в медичній сфері.

Абсолютно всі опитані нами лікарі та 98,5% студентів високо оцінюють пріоритетність ранньої діагностики та управління здоров'ям в практичній діяльності сучасного лікаря. 60% лікарів та 61,2% студентів вважають доречним та правильним психологічний вплив на свого пацієнта «але в аргументованих випадках, та тільки за згодою пацієнта»; 34,3% та 34,8% відповідно вважають, що «так, лікар цілком має на це право», всі інші респонденти «вважають це не доречним». Щодо ієрархії чинників, які впливають на здоров'я населення та його зміцнення, мали такий розподіл серед опитаних нами лікарів: соціальні чинники – 31,4%, зовнішні чинники (навколишнє середовище) – 28,6%, внутрішні чинники (генетика, біологічні фактори) – 22,9% та економічні чинники – 17,1%. Серед опитаних студентів розподіл впливу цих чинників був трохи іншим: зовнішні чинники (навколишнє середовище) – 51,5%, соціальні чинники – 21,2%, внутрішні чинники (генетика, біологічні фактори) – 19,7% та економічні чинники – 7,6%. Необхідним впливати на ці чинники в контексті менеджменту та управління здоров'ям вважають 88,6% лікарів та 97% студентів.

Висновки

Отже, під час трансформації сучасної системи охорони здоров'я, ми вважаємо, що для покращення та повного розвитку менеджменту громадського здоров'я необхідно популяризувати ці поняття та їх принципи серед сучасних медиків. З цією метою, доцільно починати підготовку фахівців у цій сфері ще на етапі університетської освіти. Такий підхід допоможе створити свідоме, конкурентоспроможне та якісне медичне співтовариство, а також збереже високий рівень здоров'я населення в майбутньому.



ЛІТЕРАТУРА

1. Всесвітня організація охорони здоров'я. Основна медична допомога. [Інтернет]. Всесвітня організація охорони здоров'я. Доступно: https://www.who.int/health-topics/primary-health-care#tab=tab_1.
2. Сімейна медицина: підручник / за заг. ред. Матюхи Л.Ф., Колесника П.О., Igor Svab, Vilica Katic. Ужгород: РІК-У, 2022. 629 с. ISBN 978-617-8046-59-0.
3. Закон України «Про систему громадського здоров'я» від 06 вересня 2022 року. [Інтернет]. Верховна Рада України. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>
4. Наказ Міністерства Охорони Здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки. [Інтернет]. Верховна Рада України. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>
5. Figueroa CA, Harrison R, Chauhan A & Meyer L. Пріоритети та виклики у керівництві охороною здоров'я та управлінні персоналом у глобальному контексті: швидкий огляд. BMC health services research. 2019; 19(1): 1-11.
6. Carrillo de Albornoz S, Sia KL & Harris A. Ефективність телеконсультацій в первинній медичній допомозі: систематичний огляд. Сімейна медицина. 2022; 39(1): 168-182.

REFERENCES

1. World Health Organization. Primary Health Care. [Internet]. World Health Organization. Available from: https://www.who.int/health-topics/primary-health-care#tab=tab_1.
2. Family Medicine: Textbook / Ed. by Matiukha L.F., Kolesnyk P.O., Igor Svab, Vilica Katic. Uzhhorod: RIK-U, 2022. 629 p. ISBN 978-617-8046-59-0.
3. Law of Ukraine «On the Public Health System» of September 6, 2022. [Internet]. Verkhovna Rada of Ukraine. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>
4. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 7, 2022, No. 1832 «On Approval of Priority Directions for the Development of Healthcare for 2023-2025.» [Internet]. Verkhovna Rada of Ukraine. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>
5. Figueroa CA, Harrison R, Chauhan A & Meyer L. Priorities and challenges for health leadership and workforce management globally: a rapid review. BMC health services research. 2019; 19(1): 1-11.
6. Carrillo de Albornoz S, Sia KL & Harris A. The effectiveness of teleconsultations in primary care: systematic review. Family Practice. 2022; 39(1): 168-182.

Отримано 06.09.2023 р.



УДК [616-071.3+616-073]:[616.36-002.2+616.36-003.826]:616-056.52
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.30-37

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

*Дербак М. А., Лізанець Н. В., Сливка Я. І., Рішко О. А., Машура Г. Ю., Ганич О. Т.,
Блецкан М. М.*

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

Резюме. *Вступ.* Надмірна маса тіла та ожиріння у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) стимулюють розвиток метаболічного синдрому (МС), що характеризується інсулінорезистентністю (ІР), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу), артеріальною гіпертензією, дисліпідемією та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖБП).

Мета дослідження. Вивчити можливість використання біоімпедансного дослідження у хворих на хронічний гепатит С шляхом порівняння отриманих даних із іншими метаболічними показниками.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 82 хворих із діагнозом ХГС, із яких 26 хворих на ХГС без НАЖБП, що склали групу 1 та 56 осіб, що мали ХГС поєднаний із НАЖБП та склали групу 2. Чоловіків було 53,7% (44), жінок 46,3% (38). Середній вік пацієнтів – 58,5±1,5 року. Всі хворі завершили курс специфічної противірусної терапії: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів. Контрольну групу (n=25, середній вік 33,2±1,5 року) склали практично здорові особи. У роботі використано імуноферментний аналіз (ELISA) для визначення рівнів лептину і адипонектину та визначення компонентного складу тіла за допомогою біоімпедансного аналізатора Tanita MC-780 (Японія).

Результати досліджень. У обстежених хворих на ХГС спостерігається дисбаланс гормонів жирової тканини у вигляді зниження вмісту адипонектину та підвищення вмісту лептину, незалежно від індексу маси тіла. Знижений вміст адипонектину у хворих на ХГС корелює із ступенем стеатозу печінки ($r=0,34$; $p<0,05$), та підвищеним рівнем лептину (15,45±1,71 нг/мл проти 7,03±0,52 нг/мл; $p<0,05$). Виявлена позитивна кореляція значень лептину ($r=0,49$; $p<0,05$) зі 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 та зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин зростав ступінь стеатозу печінки. У 72 % хворих спостерігалось підвищення ЗХ і ЛПНЩ, у 51 % – гіпертригліцеридемія. У 12 із 26 осіб (46,2%) 1 групи виявлено тенденцію до підвищення жирової маси ((23,15±0,42) % у чоловіків та (36,8±0,69) % у жінок) при нормальному індексові тіла. Достовірно підвищений вміст жирової маси зареєстровано у пацієнтів 2 групи ((28,52±1,24) % у чоловіків та (39,21±1,25) % у жінок). У хворих на ХГС із нормальним показником ІМТ паралельно із підвищенням вмісту жирової маси виявлений дефіцит м'язової маси, що зумовлено наявністю вісцерального ожиріння. Вміст рідини та кісткової маса у всіх обстежуваних пацієнтів були в межах норми.

Висновки. Встановлено, що у 46,2% хворих на ХГС при нормальному показнику ІМТ за результатами біоімпедансного дослідження складу тіла спостерігається ожиріння та дисфункція гормонів жирової тканини, що супроводжується вищими стадіями стеатозу печінки. Тому хворим на ХГС до комплексного обстеження необхідно включати не тільки визначення показників ліпідного обміну та ІМТ, але й дослідження складу тіла (вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини в організмі).

Ключові слова: хронічний гепатит С, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, біоімпедансометрія, компонентний склад тіла, надмірна маса тіла, ожиріння.

Prospects of using bioimpedancemetry in patients with chronic hepatitis C

Derbak M.A., Lizanets N.V., Slyvka Ya.I., Rishko O.A., Mashura H.Ju., Hanych O.T., Bletskan M.M.

Abstract. *Introduction.* Overweight and obesity in patients with chronic hepatitis C (HCC) stimulate the development of metabolic syndrome (MS), characterized by insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The aim. To study the possibility of using a bioimpedance study in patients with chronic hepatitis C by comparing the obtained data with other metabolic indicators.

Materials and methods. 82 patients with a diagnosis of CHC were involved in the study, of which 26 patients with CHC without NAFLD made up group 1 and 56 people who had CHC combined with NAFLD and made up



group 2. There were 53.7% (44) men, 46 women, 3% (38). The average age of patients is 58.5 ± 1.5 years. All patients completed a course of specific antiviral therapy: sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks. The control group ($n=25$, average age 33.2 ± 1.5 years) consisted of practically healthy individuals. In the work, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the levels of leptin and adiponectin and to determine the component composition of the body using a Tanita MC-780 bioimpedance analyzer (Japan).

Results. An imbalance of adipose tissue hormones with a decrease in adiponectin content and an increase in leptin content, regardless of body mass index, was found in the examined patients with CHC. Decreased content of adiponectin in patients with CHC correlates with the degree of liver steatosis ($r=0.34$; $p<0.05$) and increased leptin level (15.45 ± 1.71 ng/ml vs. 7.03 ± 0.52 ng/ml; $p<0.05$). A positive correlation of leptin values ($r=0.49$; $p<0.05$) with the degree of fatty infiltration of the liver was revealed, while a similar relationship between the adiponectin/leptin ratio was negative ($r=-0.34$; $p<0.05$). As leptin level increased and the adiponectin/leptin ratio decreased, the degree of hepatic steatosis increased. In 72% of patients, there was an increase in cholesterol and LDL, and in 51% - hypertriglyceridemia. In 12 out of 26 people (46.2%) of 1 group, a tendency to increase fat mass was found ($(23.15 \pm 0.42)\%$ in men and $(36.8 \pm 0.69)\%$ in women) with a normal body index. Significantly increased fat content was registered in patients of group 2 ($(28.52 \pm 1.24)\%$ in men and $(39.21 \pm 1.25)\%$ in women). In patients with CHC with a normal BMI index, in parallel with an increase in fat mass, a deficit of muscle mass was revealed, which is due to the presence of visceral obesity. Fluid content and bone mass in all examined patients were within normal limits.

Conclusion. It was established that in 46.2% of patients with CHC with a normal BMI, according to the results of a bioimpedance study of body composition, there is obesity and dysfunction of adipose tissue hormones, which is accompanied by higher stages of liver steatosis. Therefore, the complex examination of patients with CHC should include not only the determination of lipid metabolism and BMI, but also the study of body composition (fat content, muscle mass, bone mass, and body fluid).

Key words: chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, bioimpedancemetry, overweight, obesity, body composition.

Вступ

Дослідження останніх років доводять, що предикторами формування стеатозу печінки (СП) у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є вісцеральне ожиріння та рівень вірусного навантаження [1, 2]. Відомо, що загальний жир складається на 90% із підшкірної жирової тканини (ПЖТ) та на 10% із вісцерального жиру (ВЖ). Вісцеральний жир (ВЖ) не можна пропальпувати, оскільки він розташований довкола внутрішніх органів та сальника. Біоімпедансометрія – високоточний апаратний метод, котрий дозволяє оцінити компонентний склад тіла, вміст вісцерального жиру, водний баланс, м'язову масу, мінералізацію кісткової тканини, метаболічний вік пацієнта [3,4,5]. ВЖ має добру васкуляризацію, іннервацію, високу щільність кортикостероїдних та андрогенних рецепторів. Його надмірна метаболічна активність викликає метаболічні порушення, інсулінорезистентність [6]. Встановлено, що ПЖК містить рецептори до багатьох гормонів та продукує власні пептидні гормони – адипокіни, що мають ендокринний, паракринний та аутокринний механізми впливу на метаболізм ліпідів, ІР, ангіогенез, утворення кісткової тканини, механізми згортання крові, пухлинний ріст, запальні процеси, гомеостаз, участь в адаптації до різних впливів зовнішнього середовища [7,8]. Після того, як у 1994 році було відкри-

то перший пептидний гормон ПЖК – лептин, цю тканину почали вважати не тільки джерелом енергії та видом термоізоляції, але й найбільшим ендокринним органом людини [9]. Кількість адипоцитів (структурний елемент жирової тканини) залежить від віку і статі та може досягати 30 млрд. Виділено приблизно 100 видів адипокінів, серед яких найбільше вивченими є лептин, адипонектин, резистин, фактор некрозу пухлин – альфа (ФНП- α). Лептин підтримує баланс між жировими запасами та споживанням їжі, чинить анорексигенний ефект, пригнічуючи центр голоду та секрецію орексигенного нейропептиду Y; підвищує синтез глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), стимулює центр насичення, гальмує харчову поведінку; активує центр теплопродукції, прискорює спалювання жирів [10].

У осіб із наявністю абдомінального ожиріння, СП реєструється більш ніж в 50 % випадків у порівнянні з 43 % хворих з периферичним ожирінням [1,11]. При наявності надлишкової маси тіла чи ожирінні, цукрового діабету 2 типу, гіперліпідемії, ІР реалізується і стеатогенний ефект НСV. Тобто наявність надмірної маси тіла та ожиріння у хворих на ХГС стимулюють розвиток метаболічного синдрому (МС), що характеризується інсулінорезистентністю (ІР), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу), артеріальною гіпертензією, дисліпідемією та неалкогольною жирो-



вою хворобою печінки (НАЖБП) [2]. НАЖБП та ХГС виступають як взаємообтяжливі фактори, які можуть прискорювати некрозапальні процеси в печінковій тканині з результатом в ЦП чи ГЦК [1,2].

НАЖХП є основним коморбідним фактором розвитку патологічного процесу в печінці хворих, інфікованих вірусом гепатиту С та прискорює швидкість прогресування НСВ – інфекції [1,12,13]. За даними різних науковців, майже у 50 % хворих на ХГС спостерігається стеатоз печінки. Взаємодія між ХВГС та НАЖХП має важливе значення задля прогнозування швидкості прогресування фібротичних змін та оцінці ризику формування гепатоцелюлярної карциноми [14]. Загалом імовірність розвитку стеатозу печінки при ХГС є вище, ніж при інших захворюваннях печінки і діагностується в 2 рази частіше, ніж при хронічному гепатиті В та аутоімунному гепатиті. [2].

У зв'язку з високим поширенням даних захворювань, у світі очікується збільшення кількості людей, які страждають на ХГС, асоційований із неалкогольною жировою хворобою, що і зумовило актуальність наших досліджень.

Мета дослідження

Вивчити можливість використання біоімпедансного дослідження у хворих на хронічний гепатит С шляхом співставлення отриманих даних із іншими метаболічними показниками.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на кафедрі факультетської терапії разом із кафедрою фізіології та патофізіології медичного факультету УжНУ. Усі його учасники ознайомилися і підписали інформовану згоду, структура якої відповідала офіційно прийнятій. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол №6/2 від 07.09.2021), а методика проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р.

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

Критерії вилучення хворих з дослідження: наявність маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А,В,Д) маркерів аутоімунного гепатиту/перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції, використання кортикостероїдів, нестероїд-

них протизапальних та імуносупресивних препаратів, та рішення хворого припинити участь у дослідженні.

З урахуванням вказаних критеріїв до дослідження залучено всього 82 хворих з верифікованим діагнозом ХГС, з яких 26 хворих на ХГС без НАЖХП, що склали групу 1 та 56 осіб, що мали ХГС поєднаний з НАЖХП та склали групу 2. Чоловіків було 53,7% (44), жінок 46,3% (38). Середній вік пацієнтів – 58,5±1,5 року. Всі хворі завершили курс специфічної противірусної терапії: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів. Контрольну групу (n=25, середній вік 33,2±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) з 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)[15].

У роботі використано імуноферментний аналіз (ELISA) для визначення рівнів 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 аспаратамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та γ-глутамілтранспептидази (ГГТП) та ліпідного профілю проводились у атестованих лабораторіях («Діла» та «Астра Діа»).

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у комерційних лабораторіях.

Показники компонентного складу тіла досліджували за допомогою біоімпедансного

аналізатора Tanita MC-780 (Японія), який дозволяє отримати значення індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²), відсоткового вмісту скелетних м'язів, вміст жирової, та кісткової маси та рідини в організмі, а також саркопенічного індексу

(СІ, кг/м²). За нормальну масу тіла (НМТ) вважали ІМТ 18,5-24,9 кг/м². Значення ІМТ >24,9 кг/м² розцінювали, як підвищена маса тіла (ПМТ). За норму вважали показники, наведені у таблиці 1 окремо для чоловіків та жінок.

Таблиця 1

Нормальні показники біоімпедансометрії

Показник	Чоловіки віком 40–60 років	Жінки віком 40–60 років
ІМТ	20,0–24,9	20,0–24,9
Жирова маса, %	11,0–22,0	23,0–35,0
М'язова маса, кг	39,0–50,0	29,0–36,0
Кісткова маса, %	Більше 10,0	Більше 10,0
Вміст рідини	47,0–61,0	43,0–52,0

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися 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

Нами встановлено, що у обстежених хворих на ХГС спостерігається дисбаланс гормонів жирової тканини у вигляді зниження вмісту адипонектину та підвищення вмісту лептину, незалежно від індексу маси тіла (рис. 1).

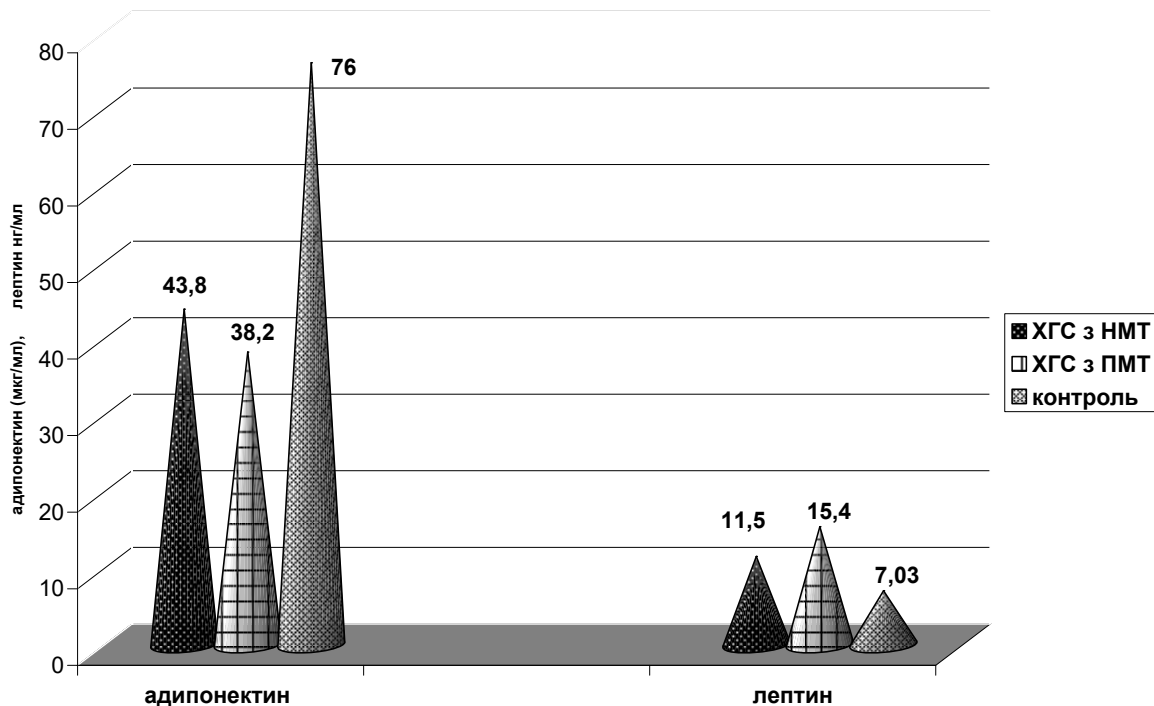


Рис. 1. Гормони жирової тканини у хворих на ХГС із різним індексом маси тіла.

Знижений вміст адипонектину у хворих на ХГС корелює із ступенем стеатозу печінки ($r=0,34$; $p < 0,05$), та підвищеним рівнем лептину ($15,45 \pm 1,71$ нг/мл проти $7,03 \pm 0,52$ нг/мл; $p < 0,05$). Нами відмічено, що найбільші концентрації лептину спостерігаються у осіб з ХГС та підвищеною масою тіла.

Також у цих хворих виявлена позитивна кореляція значень лептину ($r=0,49$; $p < 0,05$) 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 змен-



шенням коефіцієнта адипонектин/лептин зріс ступінь стеатозу печінки за даними ФіброМаксу. Так, у 2 групі 46,4% (26 із 56)

хворих мали високі стадії стеатозу печінки ($S \geq 2,0$), в той час коли у 1 групі таких хворих було 26,9% (7 із 26) (рис. 2).

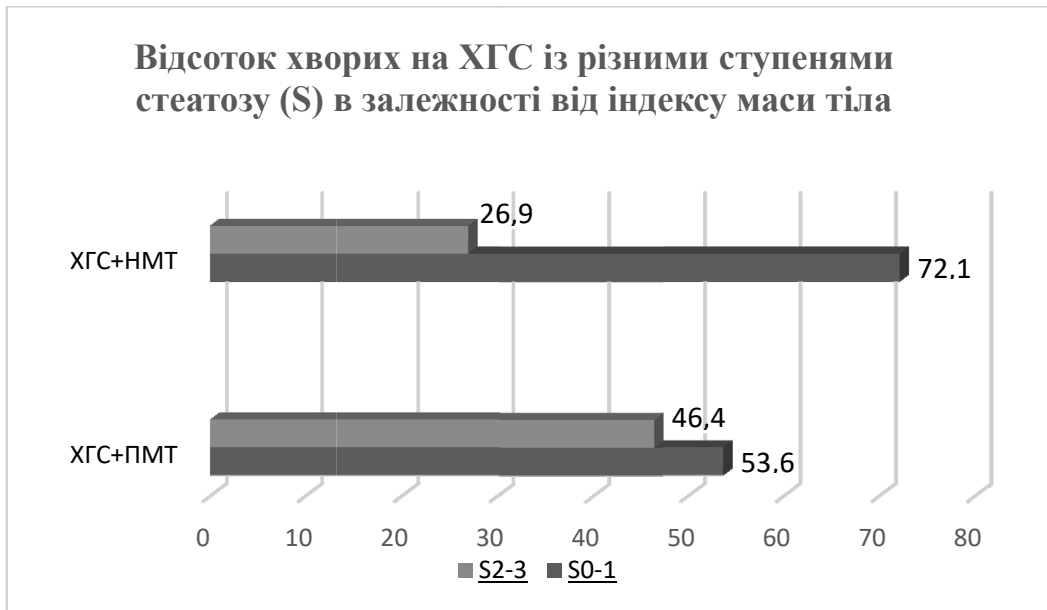


Рис. 2. Ступінь стеатозу в хворих на ХГС із різним ІМТ.

Зростання рівня лептину у крові пов'язане з лептинорезистентністю. Тому додатково розраховували лептинорезистентність (відношення лептину до тригліцеридів). У обстежених пацієнтів із ХГС+ПМТ показник лептинорезистентності становив $25,35 \pm 2,43$ та був удвічі вищим, ніж у пацієнтів з ХГС з нормальною масою тіла – $12,4 \pm 1,32$.

Також у хворих 2 групи простежується достовірне зниження співвідношення адипонектин/лептин, що корелювало із порушеннями ліпідного обміну. Нами виявлено позитивну кореляцію адипонектину із загальним холестерином і ЛПВЩ ($r=0,48$; $r=0,42$; $p<0,05$). Взаємозв'язок адипонектина із тригліцеридами ($r=-0,53$; $p<0,05$) і коефіцієнта адипонектин/лептин із ЛПНЩ ($r=-0,42$; $p<0,05$) носив зворотній характер. У 1 групі виявлено слабкі кореляційні зв'язки між адипонектином та ЗХ і ЛПВЩ ($r=0,29$; $r=0,33$; $p>0,05$), що є незначущим. Результати аналізу порушень ліпідотранспортної системи, залежно від індексу маси тіла у хворих на ХГС засвідчили про значне зростання концентрації головного компоненту білка ЛПНЩ та хіломікронів - АпоВ у всіх групах хворих, із максимальним його наростанням у хворих 2 групи. Зокрема, рівень АпоВ у хворих 2-групи був на 22,0 % вищим ніж у пацієнтів 1 групи (відповідно $2,36 \pm 0,05$ г/л проти $1,84 \pm 0,04$ г/л), однак статистичної різниці між ними не встановлено ($p>0,05$).

У 72 % хворих виявлено підвищення ЗХ і ЛПНЩ, і у 51 % – гіпертригліцеридемія. Встановлено, що абсолютний рівень ЗХ, ЛПНЩ, ТГ достовірно вищий ($p<0,05$) у хворих на 2 групі, аніж у 1 групі.

Аналізуючи показники складу тіла, ми виявили тенденцію до підвищення жирової маси у 12 із 26 осіб (46,2%) 1 групи ($(23,15 \pm 0,42)$ % у чоловіків та $(36,8 \pm 0,69)$ % у жінок) при нормальному індексові маси тіла. Достовірно підвищений вміст жирової маси зареєстровано у пацієнтів 2 групи ($(28,52 \pm 1,24)$ % у чоловіків та $(39,21 \pm 1,25)$ % у жінок). Натомість у всіх обстежених пацієнтів відзначено дефіцит м'язової маси (при нормі 39,0–50,0 кг для чоловіків та 29,0–36,0 кг – для жінок). Це можна пояснити наявністю вісцерального ожиріння у хворих на ХГС, при якому спостерігається підвищення вмісту жирової маси паралельно зі зниженням вмісту м'язової маси на фоні нормального показника ІМТ. Вміст рідини та кісткова маса у всіх обстежуваних нами пацієнтів перебували в межах допустимих норм.

Отримані результати вказують на те, що у 46,2% хворих на ХГС при нормальному показнику ІМТ спостерігається ожиріння за результатами біоімпедансного дослідження складу тіла та дисфункція гормонів жирової тканини, що супроводжується вищими стадіями стеатозу печінки та, відповідно, несприятливим прогнозом для таких пацієнтів.



Отримані дані збігаються з результатами останніх досліджень, які переконливо довели тісний зв'язок між клітинним метаболізмом ліпідів та інфекційним процесом: встановлена взаємодія між молекулярними особливостями реплікації HCV, клітинної біології ліпідів і ліпідного обміну в інфікованих пацієнтів [11, 16]. У літературі існують дані про те, що HCV викликає порушення метаболізму ліпідів за рахунок клітинного рецептора ліпопротеїду низької щільності (ЛПНЩ), який сприяє ендоцитозу HCV. Внутрішньоклітинні частинки HCV мають помітно вищу щільність, ніж його позаклітинні елементи, що характерно для ЛПНЩ. Накопичення та «дозрівання» HCV, що відбувається в ендоплазматичній мережі клітини та її відсіках, стимулює паралельно утворення ліпопротеїдів дуже низької щільності [2]. Дезорганізація ліпідного спектра з'являється вже через 1–5 років після інфікування HCV і в подальшому призводить до розвитку хронічного стеатогепатиту і цирозу печінки [16]. Літературні дані [2,17], свідчать про те, що ліпідний профіль інфікованих пацієнтів вказує на різні клінічні наслідки HCV-інфекції, зокрема, прогресування хронічних дифузних захворювань печінки.

Patel A. і співавт. [18] встановили, що експресія HCV core-протеїну пригнічує активність мікросомального білка, що бере участь

у секреції тригліцеридів. Цікаво, що останній феномен продемонстрований для HCV із генотипом 1b, який, здавалося б, менш асоційований зі стеатозом, ніж 3-й генотип. У роботах Patel A. [14] встановлено, що ступінь СП корелював із виразністю фіброзу у хворих, інфікованих HCV генотипом 1, тоді як J. Westin [19] відзначає асоціацію стеатозу і фіброзу при інфікуванні HCV з генотипом 3. Виявлена нами позитивна кореляція значень лептину із ступенем жирової інфільтрації печінки ($r=0,49$; $p<0,05$) збігається із даними, отриманими Piche T. та співавт., які показали у своїх дослідженнях, що рівень лептину корелює з гістологічними та метаболічними показниками печінки [20]

Висновки

1. У 46,2% хворих на ХГС при нормальному показнику ІМТ спостерігається ожиріння за результатами біоімпедансного дослідження складу тіла та дисфункція гормонів жирової тканини, що супроводжується вищими стадіями стеатозу печінки та, відповідно, несприятливим прогнозом для таких пацієнтів.

2. Для своєчасної діагностики НАЖХП у хворих на ХГС до комплексу заходів необхідно включати не тільки визначення показників ліпідного обміну та ІМТ, але й дослідження складу тіла (вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини в організмі).

ЛІТЕРАТУРА

1. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, Restivo L, Marrone A, Giordano M, Zampino R. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *Int J Mol Sci.* 2016 May 25;17(6):803. doi: 10.3390/ijms17060803. PMID: 27231906; PMCID: PMC4926337.
2. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Loria P. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20(23):7089-103. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7089. PMID: 24966582; PMCID: PMC4064057.
3. Степанов ЮМ, Бойко ТЙ, Сорочан ОВ [та ін.]. Біоімпедансометрія в оцінці нутритивного статусу хворих на хронічні запальні захворювання кишечника. *Гастроентерологія.* 2015; 2 (56); 59–66.
4. Сірчак ЄС, Опаленик СМ, Курчак НЮ. Особливості біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2019;1 (37);121-124. DOI 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10061
5. Сірчак ЄС, Барані ВЄ, Коваль ВЮ, Фабрі ЗЙ, Сірчак СС. Зміни трофологічного статусу у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет./ *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2020; 2 (42); 161-171.
6. Кочерга ЗР, Недоступ ІС, Павликівська БМ [та ін.]. Ожиріння, метаболічний синдром та біоімпедансометрія в сучасній педіатричній практиці (Огляд літератури). *«Art of Medicine»*, 2021; 3(19); 139-146. DOI: 10.21802/artm.2021.3.19.139
7. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest.* 2018 Sep;48(9):e12997. doi: 10.1111/eci.12997. Epub 2018 Aug 3. PMID: 29995306.



8. Урбанович АМ. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. Ендокринологія. 2013;18(1); 69-72. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2013_1_15
9. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in Leanness and Obesity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 16;77(6):745-760. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.069. PMID: 33573745; PMCID: PMC8483570.
10. Zhang Y, Chua S Jr. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol*. 2017 Dec 12;8(1):351-369. doi: 10.1002/cphy.c160041. PMID: 29357132.
11. Землянціна ОВ, Дунаєва ІП, Савенко ВІ та ін. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, етіологія і патогенез, напрямки діагностики та терапії (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018;14(7); 54–63.
12. Голубовська ОА, Пронюк ХО. Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення. *Сучасна гастроентерологія*. 2012; 1(63):102–109.
13. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis / D. Kralj, L. V. Jukić, S. S. Ijević et al. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016. Vol. 4, N 1. P. 66–75. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00051
14. Patel A, Harrison SA. Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012 May;8(5):305-12. PMID: 22933860; PMCID: PMC3424424.
15. Фадеєнко ГД, Кушнір ІЄ, Никифорова ЯВ. Діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки: можливості та перспективи. *Сучасна гастроентерологія*. 2017; 7 (99);79–91.
16. Колеснікова ОВ, Дубров КЮ, Крахмалова ЕО. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому. *Український терапевтичний журнал*. 2013;3;81–84.
17. Скрыпник ИН. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG_L_04443. *Сучасна гастроентерологія*. 2013;2; 64–71.
18. Metabolic cofactors play an important role in fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C / A. Alberti, A. Vario, S. Voccato et al. *Hepatology*. 2002; 36:195–200.
19. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstål R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol*. 2002 Dec;37(6):837-42. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00299-4. PMID: 12445426.
20. Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, Vanbiervliet G, Barjoan EM, et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2004;11(1):91-6. doi: 10.1046/j.1365-2893.2003.00483.x. PMID: 14738564.

REFERENCES

1. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, Restivo L, Marrone A, Giordano M, Zampino R. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2016 May 25;17(6):803. doi: 10.3390/ijms17060803. PMID: 27231906; PMCID: PMC4926337.
2. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Loria P. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7089-103. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7089. PMID: 24966582; PMCID: PMC4064057.
3. Stepanov YuM, Boiko TY, Sorochan OV ta in. Bioimpedansometrija v ocinci nutritivnoho statusu u chvorch na chronichni zapalni zachvorjuvannja kusechnuka. [Bioimpedansometry in assessing the nutritional status of patients with chronic inflammatory bowel disease]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 2015; 2 (56): 59-66 [in Ukrainian].
4. Sirchak ES, Opalenuk SM, Kurchak NYu. Osoblivosti bioimpedansometrii u chvorch na chronichnuj pankreatut ta aterosleroz. [Features of bioimpedansometry in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis] *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 1 (37);121-124. [in Ukrainian].
5. Sirchak ES, Barani VE, Kovalj VYu., Fabri ZY., Sirchak ES. Zminu trofologichnoho statusu u chvorch na chronichnuj pankreatut ta cukrovuj diabet. [Changes in trophological status in patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2020; 2 (42); 161-171. [in Ukrainian].
6. Kocherha ZR., Nedostup IS. Pavlukivsjka BM, ta in. Ozurinnja. Metabolichvuj sundrom ta Bioimpedansometrija v suchasnij pediatchnij praktuci. [Obesity, metabolic syndrome and bioimpedansometry in modern paediatric practice (Literature review)] *«Art of Medicine» - Art of Medicine*, 2021; 3(19); 139-146. [in Ukrainian]. DOI: 10.21802/artm.2021.3.19.139



7. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest.* 2018 Sep;48(9):e12997. doi: 10.1111/eci.12997. Epub 2018 Aug 3. PMID: 29995306.
8. Urbanovych AM. Hormony zhyrovoy tkanyyny ta yih klinichne znachennia. [Hormones of adipose tissue and their clinical significance] *Endokrynolohiia.- Endocrinology.* 2013; 1(18):69-72. Rezhym dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2013_1_15 [in Ukrainian].
9. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in Leanness and Obesity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 16;77(6):745-760. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.069. PMID: 33573745; PMCID: PMC8483570.
10. Zhang Y, Chua S Jr. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol.* 2017 Dec 12;8(1):351-369. doi: 10.1002/cphy.c160041. PMID: 29357132.
11. Zemljancina OV, Dunajeva IP, Savenko BI. ta in. Nealkoholjna zurova choroba pechinku: pochurenistj, etiologija I patohenez, naprhamku diahnostuku ta terapii (ohljad literature ta vlasni dani). [Non-alcoholic fatty liver disease: prevalence, etiology, pathogenesis, approaches to the diagnosis and therapy (literature review and own data)]. *Miznarodnij endokrunolohichnij zurnal.- International Journal of Endocrinology.* 2018;14(7); 54–63. [in Ukrainian].
12. Holubovsjka OA., Pronjuk CHO. Steatoz, insulinorezistentnistj i chronichnij hepatut C: patohehetuchni mehanizmu ta klinichne znachennja. [Steatosis, insulin resistance and chronic hepatitis C: pathogenetic mechanisms and clinical significance]. *Suchasna hastroenterolohija.- Modern gastroenterology.* 2012; 1(63);102–109. [in Ukrainian].
13. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis / D. Kralj, L. V. Jukić, S. S. Ijević et al. *Journal of clinical and translational hepatology.* 2016. Vol.4, N1. P.66–75. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00051
14. Patel A, Harrison SA. Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012 May;8(5):305-12. PMID: 22933860; PMCID: PMC3424424.
15. Fadjejenko HD Kusnir IE, Nikiforova JV. Diahnostuka nealkoholjnih zurovoj bolezni pechenji: vozmoznosti I perspektivu. vozmoznosti i perspektivy. [Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: opportunities and prospects]. *Suchasna hastroenterolohija - Modern gastroenterology.* 2017; 7 (99);79–91. [in Ukrainian].
16. Kolesnikova OV, Dubov KJu, Krachmalova EO. Vzajemozvjazku miz nealkoholjnum steatozom pechinku, insulinorezistentnistju ta antropometruchnumu pokaznikamu u chvoruch z oznakamu metabolichnoho sindromu. [Correlation between non-alcoholic steatosis, insulin resistance and anthropometrical indicators at in patients with a metabolic syndrome] *Ukrajinsjkuj terapevtuchnij zurnal.-Therapy.* 2013;3;81–84. [in Ukrainian].
17. Skrupnuk SN. Ocenka terapevticheskich podchodov k lecheniju nealkoholjnogo steatohepatita v Ukraine I jehoz vzaimosvjazj s faktorami riska:rezuljatu otkrutoho multicentrovoho prospektivnoho issledovanija. DIREG_L_04443. [Assessment of therapeutic approaches to the NASH treatment in Ukraine and its correlation with risk factors: results of the open multicentre prospective study DIREG_L_04443]. *Suchasna hastroenterolohija- Modern gastroenterology.* 2013; 2; 64–71. [in Ukrainian].
18. Metabolic cofactors play an important role in fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C / A. Alberti, A. Vario, S. Boccato et al. *Hepatology.* 2002; 36;195–200.
19. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstål R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol.* 2002 Dec;37(6):837-42. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00299-4. PMID: 12445426.
20. Piche T, Vandebos F, Abakar-Mahamat A, Vanbiervliet G, Barjoan EM, et all. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004;11(1):91-6. doi: 10.1046/j.1365-2893.2003.00483.x. PMID: 14738564.

Отримано 09.09.2023 р.



УДК 616.98:578.825:612.017:575.22
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.38-43

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ЕПШТЕЙН-БАРР ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ НА ЗАКАРПАТТІ

Гема-Багіна Н. М.¹, Горленко О. М.², Лешак В. І.³

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹стоматологічний факультет, кафедра хірургічної стоматології та клінічних дисциплін; медичний факультет, ²кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами; ³кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* На сьогодні важливою медико-соціальною проблемою, яка пов'язана з надзвичайно високою циркуляцією збудника та широким розповсюдженням серед населення, є інфекційний мононуклеоз (ІМ), який викликаний вірусом Епштейн-Барр (ВЕБ). Характерною особливістю даного захворювання є пожиттєва персистенція вірусу в організмі, латентний перебіг та ураження імунокомпетентних клітин.

Мета дослідження. Висвітлити клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу Епштейн-Барр вірусної етіології у дітей та дорослих на Закарпатті.

Матеріали та методи. Проведений аналіз публікацій по ВЕБ та проаналізовано дані пацієнтів із діагностованим ІМ (145 дорослих та дітей), які зверталися на амбулаторний прийом до лікаря інфекціоніста у МЦ «Prevention hospital», МЦ «Prevention» протягом 2018 – 2023 років.

Результати досліджень. Обстежено 145 дорослих та дітей віком від 2 до 46 років, хворих на інфекційний мононуклеоз, із них 97 дітей віком від 2 до 18 років та 48 дорослих віком від 18 до 46 років. У більшості кількості реєструвалися біль у горлі при ковтанні (81,4% дітей проти 97,9% дорослих), загальна слабкість (85,5% проти 95,8%), зниження апетиту (95,8% проти 83,3%). Збільшення та налети на поверхні мигдаликів виявлено у 82 дітей (84,5%) та 44 дорослих (91,6%) пацієнтів: у вигляді некротичної ангіни – у 7 дітей (8,6%) та 3 (6,8%) дорослих; лакунарної – у 45 (54,8%) дітей та 27 (61,4%) дорослих; фолікулярної ангіни – у 30 (36,6%) дітей та 14 дорослих (31,8%).

Висновки. Клінічна симптоматика у періоді розпаду ІМ у переважної більшості обстежених дітей та дорослих характеризувалася явищами інтоксикації (підвищенням температури тіла, загальна слабкість, зниження апетиту), лімфаденопатії (збільшення шийних, підщелепних, пахвинних та пахових лімфатичних вузлів), тонзилітом і гепатолієнальним синдромом. У обстежуваних пацієнтів у ранньому періоді спостерігалось підвищення IgM VCA у 145 (100%), IgG EA у 74,0% дорослих та 82,0% дітей, IgG VCA (у 62,0% дітей та 43,6% дорослих), наявність ДНК ВЕБ у сироватці крові (у 64,0% дорослих та 52,0% дітей), у слині ВЕБ виявлено у 145 пацієнтів (100%).

Ключові слова: діти, дорослі, інфекційний мононуклеоз, Епштейн-Барр вірус.

Clinical and laboratory features of the Epstein-Barr infectious course of Mononucleosis of viral etiology in children and adults in Zakarpattia

Hema-Bahyna N.M., Horlenko O.M., Leshak V.I.

Abstract. Introduction. Today, infectious mononucleosis, which is caused by the Epstein-Barr virus (EBV), is an important medical and social problem associated with extremely high circulation of the pathogen and wide distribution among the population. A characteristic feature of this disease is: lifelong persistence of the virus in the body, latent course and damage to immunocompetent cells.

The aim of the study. To highlight the clinical and laboratory features of the Infectious Mononucleosis (IM) course by Epstein-Barr viral etiology in children and adults in Zakarpattia.

Materials and methods. We conducted an analysis of publications on VEB and data of patients with IM (145 adults and children) who applied for an outpatient appointment to an infectious disease doctor at the "Prevention hospital" MC, the "Prevention" MC during the years 2018-2023.

Results. 145 adults and children (from 2 to 46 years old) with Infectious Mononucleosis, including 97 children (from 2 to 18 years) and 48 adults (from 18 to 46 years) were examined. Sore throat by swallowing (81.4%



of children vs. 97.9% of adults), general weakness (85.5% vs. 95.8%), decreased appetite (95.8% vs. 83.3%) was recorded in a majority cases. Enlargement and surface plaques of the tonsils were found in 82 children (84.5%) and 44 adults (91.6%) patients (among them in the form of Necrotic tonsillitis - in 7 children (8.6%) and in 3 (6.8%)) adults, Lacunar angina - in 45 (54.8%) children and 27 (61.4%) adults and Follicular angina - in 30 (36.6%) children and 14 adults (31.8%).

Conclusions. Clinical symptoms in the period of acute IM in the majority cases of examined children and adults were characterized by Intoxication (increased temperature, general weakness, decreased appetite), Lymphadenopathy (enlargement of cervical, submandibular, inguinal, and inguinal lymph nodes), Tonsillitis, and Hepatolienal syndrome. In the examined patients in the early period, there was an increase in IgM VCA in 145 patients (100%), IgG EA - in 74.0% of adults and 82.0% of children, IgG VCA - in 62.0% of children and 43.6% of adults), the presence EBV DNA in blood serum - in 64.0% of adults and 52.0% , in saliva EBV was detected in 145 patients (100%).

Key words: children, adults, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus.

Вступ

У 1964 році М.А. Епштейн і Дж. Барр відкрили вірус із групи герпесвірусів, завдяки вивченню В-клітинних ліній, отриманих від пацієнтів з африканською лімфомою Беркитта. Цей вірус з великою частотою виявлено у хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) і володів тропізмом до лімфоїдної тканини, викликаючи бласттрансформацію лімфоцитів [1,2,3,4].

Вірус Епштейна-Барр є представником ДНК-вірусів, сімейства γ -герпесвірусів людини. Цей вірус має тропність до В та Т-лімфоцитів, дендритних клітин, натуральних кілерів, моноцитів/макрофагів [1,2,5,6,7,8,9,10].

Після проникнення до геному В-клітин ВЕБ набуває можливості до довгострокової персистенції його в організмі людини. Цьому сприяють множинні механізми вислизання вірусу від імунної відповіді, що призводить до формування латентної інфекції [14,21,25].

При відсутності адекватного протівірусного імунітету, а саме – цитотоксичних Т-лімфоцитів, НК-клітин, Th1-залежних механізмів імунної відповіді, можлива неконтрольована проліферація В-лімфоцитів, яка може призводити до малігнізації інфікованих клітин із розвитком лімфопроліферативних захворювань [6,11,12,13,14,15].

Первинна ВЕБ-інфекція частіше розвивається в дитячому віці та у осіб молодого віку, а саме – підлітків. Дорослі особи після 40 років хворіють рідко. Низька захворюваність серед дітей 1-го року життя обумовлена наявністю уродженого пасивного імунітету. При первинному інфікуванні імунокомпетентних дорослих майже в половині випадків розвивається типова картина ІМ [16,17,15,18,19,20]. ІМ характеризується тріадою клінічних симптомів – лихоманка, ангіна, гепатоспленомегалія та гематологічними змінами – лейкоцитозом з атиповими мононуклеарами. Перед

маніфестацією ІМ протягом 3–5 днів можуть спостерігатися продромальні явища у вигляді помірного головного болю, млявості. Потім з'являються основні клінічні прояви захворювання: лихоманка, біль у горлі, фарингіт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, гепатит, у частини хворих можливий висип на шкірі [21].

Поліморфізм клінічних проявів ІМ та залучення до інфекційного процесу багатьох органів і систем, неоднчасна і непослідовна поява основних симптомів, а також різний ступінь їх вираженості в динаміці хвороби може призводити до діагностичних помилок на догоспітальному етапі і потребує специфічної діагностики [22,23,24,25].

Мета дослідження

Висвітлити клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ у дітей та дорослих на Закарпатті.

Матеріали та методи

Нами був проведений аналіз публікацій по ВЕБ та проаналізовано дані пацієнтів з діагностованим ІМ (145 дорослих та дітей), які зверталися на амбулаторний прийом до лікаря інфекціоніста у МЦ «Prevention hospital», МЦ «Prevention» протягом 2018 – 2023 років. Обстежено 145 дорослих та дітей віком від 2 до 46 років, хворих на інфекційний мононуклеоз із них 97 дітей віком від 2 до 18 років та 48 дорослих віком від 18 до 46 років. Критерієм включення в обстежувану групу хворих був середньо-важкий перебіг захворювання, критерієм виключення – легкий та важкий. У всіх досліджуваних хворих була отримана інформована згода на проведення обстеження. Серед дитячого населення (n=97): жінки становили 54,6% (n=53), чоловіки – 45,4% (n=44), серед дорослого (n=48): 47,9% (n=23) жінки та 52,1% (n=25) чоловіки відповідно.



Результати досліджень

Обстеження пацієнтів з ІМ включало наступне: вивчення скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд пацієнтів, загально-клінічні та біохімічні, імуноферментні та полімеразно ланцюгові аналізи, УЗО органів черевної порожнини. Діагноз ІМ у па-

цієнтів був поставлений на підставі клініко-анамнестичних та лабораторних даних згідно з діагностичними критеріями, розробленими провідними медичними структурами України. Характеристика основних клінічних симптомів у хворих (дітей і дорослих) на ІМ представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика основних клінічних симптомів у пацієнтів з ІМ

Клінічні симптоми	Діти (n=97)		Дорослі (n=48)	
	Абсолютна кількість	Відсотки (%)	Абсолютна кількість	Відсотки (%)
Підвищення температури	97	100	48	100
Збільшення лімфатичних вузлів	97	100	48	100
Збільшення мигдаликів	82	84,5	44	91,6
Біль у горлі при ковтанні	79	81,4	47	97,9
Утруднене носове дихання	82	84,5	30	62,5
Загальна слабкість	83	85,5	46	95,8
Зниження апетиту	93	95,8	40	83,3
Висипка на шкірі	26	26,8	7	14,5
Кашель	28	28,8	6	12,5

Аналіз даних таблиці показав, що типовими клінічними проявами, які спостерігалися у всіх хворих на ІМ та виявлялися у 100% дітей та дорослих, були: підвищення температури тіла, збільшення лімфатичних вузлів. У більшій кількості реєструвалися біль у горлі при ковтанні (81,4% дітей проти 97,9% дорослих), загальна слабкість (85,5% проти 95,8%), зниження апетиту (95,8% проти 83,3%). Збільшення та налети на поверхні мигдаликів виявлялися у 82 дітей (84,5%) та 44 дорослих (91,6%) пацієнтів: серед яких у вигляді некротичної ангіни – у 7 дітей (8,6%) та 3 (6,8%) дорослих, лакунарної – у 45 (54,8%) дітей та 27 (61,4%) дорослого і фолікулярної ангіни – у 30 (36,6%) дітей та 14 дорослих (31,8%). Характер висипки у хворих на ІМ мав плямистий та плямисто-папульозний характер у 26,8% дітей та 14,5% дорослих. Кашель сухий, надсадний, малопродуктивний – у 28,8% дітей та 12,5% дорослих.

При об'єктивному огляді й підтвердженні за допомогою ультразвукового дослідження органів черевної порожнини – збільшення розмірів печінки +2,5-3 см було у 82 дітей (84,5%) і 40 (83,3%) дорослих, спленомегалія +2-2,5 см – у 76 дітей (78,3%) та 30 (62,5%) дорослих на ІМ.

Таким чином клінічна симптоматика у періоді розпалу ІМ у більшості обстежених дітей і дорослих характеризувалася явищами інтоксикації (підвищенням температури тіла, загальна слабкість, зниження апетиту), лімфаденопатії (збільшення шийних, підщелепних, пахвинних і пахових лімфатичних вузлів), тонзилітом та гепатолієнальним синдромом.

У більшості пацієнтів при дослідженні клінічного аналізу крові відмічалася підвищення рівня лейкоцитів від 6,4 до 18,2 $\times 10^9$ /л, ШОЕ до 22 мм/год. Рівень лімфоцитів у 93,0% дітей та 84,0% дорослих мав тенденцію до значущого підвищення, також були виявлені атипові мононуклеари у 74,0% дітей та 52,0% дорослих відповідно. При біохімічному дослідженні крові підвищення АЛАТ, АсАТ, ГГТ (у 3–3,5 разу вище рівня референтних величин) складала у 86,0% дітей та 67,0% дорослих).

Абсолютним критерієм для визначення діагнозу ІМ, спричиненого ВЕБ, є виявлення методом ПЛР ДНК ВЕБ, що підтверджує наявність активної вірусної реплікації, але не відображає фазу інфекційного процесу. За даними авторів [3], для встановлення фази інфекційного процесу необхідно досліджувати специфічні антитіла IgM та IgG до капсид-



ного (VCA), нуклеарного (EBNA) та раннього (EA) білка ВЕБ. У обстежуваних пацієнтів у ранньому періоді спостерігалися підвищення IgM VCA у 145 (100%), IgG EA у 74,0% дорослих та 82,0% дітей, IgG VCA (у 62,0% дітей та 43,6% дорослих), наявність ДНК ВЕБ у сироватці крові у (64,0% дорослих та 52,0% дітей), у слині ВЕБ виявлено у 145 пацієнтів (100%).

Висновки

Клінічна симптоматика у періоді розпаду ІМ у більшості обстежених дітей та дорос-

лих характеризувалася явищами інтоксикації (підвищенням температури тіла, загальна слабкість, зниження апетиту), лімфаденопатії (збільшення шийних, підщелепних, паховинних і пахових лімфатичних вузлів), тонзилітом і гепатолієнальним синдромом.

У обстежуваних пацієнтів у ранньому періоді простежувалися підвищення IgM VCA у 145 (100%), IgG EA у 74,0% дорослих та 82,0% дітей, IgG VCA (у 62,0% дітей та 43,6% дорослих), наявність ДНК ВЕБ у сироватці крові у (64,0% дорослих та 52,0% дітей), у слині ВЕБ виявлено у 145 пацієнтів (100%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89-96. PMID: 23675073; PMCID: PMC3614697.
2. Salloum N, Hussein HM, Jammaz R, Jiche S, Uthman IW, Abdelnoor AM, Rahal EA. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9. *PLoS One.* 2018 Jul 11;13(7):e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546
3. Бачинська ІЮ, Канюк ЛБ, Парасюк ЯВ, Штабура ГП, Депутат ГМ, Блонар ГП. Інфекційний мононуклеоз: клінічні варіанти, особливості лабораторної діагностики. *Медицина трансп. України.* 2012;1:100-104.
4. Глей АІ. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості. [автореферет]. Київ: Держ. установа «Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України»; 2008. 21 с.
5. Autio A, Kettunen J, Nevalainen T, Kimura B, Hurme M. Herpesviruses and their genetic diversity in the blood virome of healthy individuals: effect of aging. *Immun Ageing.* 2022 Mar 12;19(1):15. DOI: 10.1186/s12979-022-00268-x
6. Balfour NH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 2013 Jan 1;207(1):80-8. DOI: 10.1093/infdis/jis646
7. Bingöl EN, Taştekil I, Yay C, Keskin N, Ozbek P. How Epstein-Barr virus envelope glycoprotein gp350 tricks the CR2? A molecular dynamics study. *J Mol Graph Model.* 2022 Jul;114:108196. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108196
8. Modesto Dos Santos V, Da Costa Arruda Z Jr, De Farias Polcheira M, Da Silva De Souza DW, Rodrigues Oliveira Santos AM, Santos Corrêa Da Costa M. Hepatitis aguda por mononucleosis infecciosa en un varón de 21 años [Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man]. *Rev Med Chil.* 2013 Jul;141(7):917-21. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013000700012
9. Kourieh A, Gheit T, Tommasino M, Dalstein V, Clifford GM, Lacau St Guily J, Clavel C, Franceschi S, Combes JD; SPLIT study group. Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: The SPLIT study. *J Med Virol.* 2019 Apr;91(4):687-697. DOI: 10.1002/jmv.25338
10. Малий ВП, Полукчі АК, Швайченко АА, Нартов ПВ, Волобуєва ОВ, Лядова ТІ. Герпесвірусні інфекції (клініка, діагностика і терапія). Х.: «Прапор»; 2008. 208 с.
11. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:349-72. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104656
12. Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM, Schäkel K. The CD16(+) (Fc gammaRII(+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med.* 2002;196(4):517-27. DOI: 10.1084/jem.20011608 92.
13. Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):264-265. DOI: 10.1126/science.abm7930
14. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Павлікова КВ, Сорокіна ОГ, Гололобова ОВ, Козлов ОП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. *J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med.* 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05



15. Соломай ТВ, Семененко ТА, Львіна Ні. Обґрунтування стратегії неспецифічної імуні-профілактики активної ВЕБ-інфекції. *Імунологія*. 2021;42(6):686–696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6- 686-696
16. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Apr 23;2020:9829176. DOI: 10.1155/2020/9829176
17. Li G, Zhou Z, Yao L, Xu Y, Wang L, Fan X. Full annotation of serum virome in Chinese blood donors with elevated alanine aminotransferase levels. *Transfusion*. 2019;59(10):3177–85. DOI: 10.1111/trf.15476
18. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
19. Romero-Masters JC, Huebner SM, Ohashi M, Bristol JA, Benner BE, Barlow EA, Turk GL, Nelson SE, Baiu DC, Van Sciver N, Ranheim EA, Gumperz J, Sherer NM, Farrell PJ, Johannsen EC, Kenney SC. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog*. 2020 Feb 14;16(2):e1008365. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008365
20. Wang Y, Li J, Ren YY, Zhao H. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Dec;19(4):382-8. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.382
21. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit*. 2014 May 3;20:725-32. DOI: 10.12659/MSM.890423
22. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol*. 2015;4(2):e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1
23. Correia S, Bridges R, Wegner F, Venturini C, Palser A, Middeldorp JM, Cohen JI, Lorenzetti MA, Bassano I, White RE, Kellam P, Breuer J, Farrell PJ. Sequence Variation of Epstein-Barr Virus: Viral Types, Geography, Codon Usage, and Diseases. *J Virol*. 2018 Oct 29;92(22):e01132-18. DOI: 10.1128/JVI.01132-18
24. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019 May 14;20(1):62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3
25. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 May;114(5):364-9. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008

REFERENCES

1. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008 Jun;4(2):89-96. PMID: 23675073; PMCID: PMC3614697.
2. Salloum N, Hussein HM, Jammaz R, Jiche S, Uthman IW, Abdelnoor AM, Rahal EA. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9. *PLoS One*. 2018 Jul 11;13(7):e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546
3. Bachyn's'ka IYU, Kanyuk LB, Parasyuk YAV, Shtabura HP, Deputat HM, Blonar HP. Infektsiynny mononukleoz: klinichni varianty, osoblyvosti laboratornoyi diahnostryky. *Medytsyna transp. Ukrayiny*[Infectious mononucleosis: clinical variants, features of laboratory diagnostics. *Medicine transp. of Ukraine*]. 2012;1:100-104 (in Ukrainian)
4. Hley AI. Infektsiynny mononukleoz, etiologichni ta klinichni osoblyvosti.[avtoreferet]. [Infectious mononucleosis, etiological and clinical features. [abstract]]. Kyiv: Derzh. ustanova "Int epidemiolohiyi ta infekts. khvorob im. L.V.Hromashevs'koho AMN Ukrayiny"; 2008. 21 (in Ukrainian)
5. Autio A, Kettunen J, Nevalainen T, Kimura B, Hurme M. Herpesviruses and their genetic diversity in the blood virome of healthy individuals: effect of aging. *Immun Ageing*. 2022 Mar 12;19(1):15. DOI: 10.1186/s12979-022- 00268-x
6. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013 Jan 1;207(1):80-8. DOI: 10.1093/infdis/jis646
7. Bingöl EN, Taştekil I, Yay C, Keskin N, Ozbek P. How Epstein-Barr virus envelope glycoprotein gp350 tricks the CR2? A molecular dynamics study. *J Mol Graph Model*. 2022 Jul;114:108196. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108196



8. Modesto Dos Santos V, Da Costa Arruda Z Jr, De Farias Polcheira M, Da Silva De Souza DW, Rodrigues Oliveira Santos AM, Santos Corrêa Da Costa M. Hepatitis aguda por mononucleosis infecciosa en un varón de 21 años [Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man]. *Rev Med Chil.* 2013 Jul;141(7):917-21. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013000700012
9. Kourieh A, Gheit T, Tommasino M, Dalstein V, Clifford GM, Lacau St Guily J, Clavel C, Franceschi S, Combes JD; SPLIT study group. Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: The SPLIT study. *J Med Virol.* 2019 Apr;91(4):687-697. DOI: 10.1002/jmv.25338
10. Malyy VP, Polukchi AK, Shvaychenko AA, Nartov PV, Volobuyeva OV, Lyadova TI. Herpesvirusni infektsiyi (klinika, diahnozyka i terapiya). [Herpesvirus infections (clinic, diagnosis and therapy)] X.: «Prapor»; 2008. 208(in Ukrainian)
11. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:349-72. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104656
12. Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM, Schäkel K. The CD16(+) (Fc gammaRII (+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med.* 2002;196(4):517-27. DOI: 10.1084/jem.20011608 92.
13. Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):264-265. DOI: 10.1126/science.abm7930
14. Lyadova TI, Volobuyeva OV, Pavlikova KV, Sorokina OH, Hololobova OV, Kozlov OP. Doslidzhennya dynamiky pokaznykiv immunoyi vidpovidi u khvorykh na infektsiynny mononukleoz, vyklykany virusom Epshteyna-Barr. [Study of dynamics of immune response indicators in patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus.]. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313- 6693-2019-38-05 (in Ukrainian)
15. Solomay TV, Semenenko TA, Il'yina NI. Obhruntuvannya stratehiyi nespetsyfichnoyi imunoprofilaktyky aktyvnoyi VEB-infektsiyi. Immunolohiya[Rationale for the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV infection. *Immunology.*] 2021;42(6):686-696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6- 686-696(in Ukrainian)
16. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Apr 23;2020:9829176. DOI: 10.1155/2020/9829176
17. Li G, Zhou Z, Yao L, Xu Y, Wang L, Fan X. Full annotation of serum virome in Chinese blood donors with elevated alanine aminotransferase levels. *Transfusion.* 2019;59(10):3177-85. DOI: 10.1111/trf.15476
18. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
19. Romero-Masters JC, Huebner SM, Ohashi M, Bristol JA, Benner BE, Barlow EA, Turk GL, Nelson SE, Baiu DC, Van Sciver N, Ranheim EA, Gumperz J, Sherer NM, Farrell PJ, Johannsen EC, Kenney SC. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog.* 2020 Feb 14;16(2):e1008365. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008365 95.
20. Wang Y, Li J, Ren YY, Zhao H. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clin Mol Hepatol.* 2013 Dec;19(4):382-8. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.382
21. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit.* 2014 May 3;20:725-32. DOI: 10.12659/MSM.890423 74.
22. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol.* 2015;4(2):e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1
23. Correia S, Bridges R, Wegner F, Venturini C, Palser A, Middeldorp JM, Cohen JI, Lorenzetti MA, Bassano I, White RE, Kellam P, Breuer J, Farrell PJ. Sequence Variation of Epstein-Barr Virus: Viral Types, Geography, Codon Usage, and Diseases. *J Virol.* 2018 Oct 29;92(22):e01132-18. DOI: 10.1128/JVI.01132-18
24. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 2019 May 14;20(1):62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3
25. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 May;114(5):364-9. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008



УДК 616.63-022.7-055.2:612.017
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.44-48

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК З УРОГЕНІТАЛЬНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

Бисага Н. Ю., Корчинська О. О.

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра акушерства та гінекології
медичного факультету, м. Ужгород*

Резюме. *Вступ.* 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 [1].

Мета дослідження. Узагальнення сучасних даних про діагностику імунологічних порушень у жінок із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи. Вивчення іноземних і вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення імунологічних предикторів розвитку урогенітальних мікст-інфекцій.

Результати досліджень. Кількісний вміст та якісний склад мікрофлори піхви схильні як до екзогенного, так і ендогенного впливу (порушення діяльності ендокринної системи, інвазивні лікувально-діагностичні гінекологічні маніпуляції, застосування системних та місцеводіючих антимікробних та інших медикаментозних засобів). Нерідко розвиток запальних захворювань внутрішніх геніталій відбувається на тлі порушень балансу мікрофлори піхви, цервікального каналу, будучи наслідком дисбалансу захисних сил організму і патогенного потенціалу бактерій, відображенням крайнього ступеня дизбіозу. Розвиток та результат захворювань мікробної етіології залежить від персистентних властивостей мікроорганізмів, спрямованих на інактивацію факторів природної резистентності організму людини – лізоциму, комплементу, секреторного імуноглобуліну (Ig) класу А, інтерлейкіну 1-го типу (ІЛ-1), фактору некрозу пухлини ФНП- α), секреторного лейкопротеазного інгібітора [2-4].

Висновки. Аналіз даних літератури дозволяє стверджувати, що хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів ведуть до важких змін у репродуктивній системі жінки – безплідності, порушення менструальної функції, полікістозу яєчників, фіброміоми матки, гіперпластичних процесів ендометрію, утворенню злук у ділянці органів малого тазу.

Ключові слова: мікст-інфекція, імунітет, репродуктивне здоров'я.

Immunological disorders in women with mixed urogenital infections

Bysaha N.Y., Korchynska O.O.

Abstract. *Introduction.* 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 [1].

The aim of the study. Generalization of modern data on the diagnosis of immunological disorders in women with mixed urogenital infections.

Research materials and methods. Study of foreign and domestic sources of literature for the last 10 years regarding the identification of immunological predictors of the development of urogenital mixed infections.

Research results and their discussion. The quantitative content and qualitative composition of the microflora of the vagina are subject to both exogenous and endogenous influence (disruption of the endocrine system, invasive medical and diagnostic gynecological manipulations, the use of systemic and local antimicrobial and other medicinal products). Often, the development of inflammatory diseases of the internal genitalia occurs against the background of disturbances in the balance of the microflora of the vagina and cervical canal, being the result of an imbalance of the body's protective forces and the pathogenic potential of bacteria, a reflection of



the extreme degree of dysbiosis. The development and outcome of diseases of microbial etiology depends on the persistent properties of microorganisms aimed at inactivating the natural resistance factors of the human body - lysozyme, complement, secretory immunoglobulin (Ig) class A, interleukin 1 type (IL-1), tumor necrosis factor (TNF- α), a secretory leukoprotease inhibitor [2-4].

Conclusions: the analysis of literature data allows us to state that chronic inflammatory diseases of the female genital organs lead to severe changes in the female reproductive system - infertility, menstrual dysfunction, polycystic ovaries, uterine fibroids, hyperplastic processes of the endometrium, and the formation of cysts in the area of the pelvic organs.

Key words: mixed infection, immunity, reproductive health.

Вступ

Імунна система жінок із хронічною урогенітальною інфекцією у стані поза вагітністю відповідає наявності інфекційного процесу змінами на системному рівні. Такі зміни є ознаками інфекційного процесу, їх слід вважати природними і неможливо розглядати як чинники інфекції, а лише як її наслідки й ознаки специфічного або неспецифічного запалення.

Вважається, що початково запальний процес ініціюється лише одним мікробним чинником, що супроводжується зміною локального імунного захисту та створенням сприятливих умов для нашарування інших мікроорганізмів. Переважно «ініціаторами» виникнення таких змін є гонококи, хламідії та трихомонади. Саме змінам у системі місцевого імунітету відведено провідну роль у формуванні порушень механізмів захисту слизової оболонки каналу шийки матки, сечівника, сечового міхура за умови генералізації інфекції.

Мета дослідження

Узагальнення сучасних даних про діагностику імунологічних порушень у жінок із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи

Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення імунологічних предикторів розвитку урогенітальних мікст-інфекцій.

Результати досліджень

Відповідно до уявлень теперішнього часу, мікроекологія піхви розглядається як сукупність резидентної та транзиторної мікрофлори, яка перебуває у стані динамічної рівноваги. Важливою особливістю мікробіоценозу піхви є значне розмаїття видів мікроорганізмів, представлених переважно *Lactobacillus* spp. (93–97%), серед яких особливе значення мають перекис-продукуючі *Lactobacillus*,

що забезпечують рівень рН піхвового секрету, рівний 3,8–4,5 [1–3].

Кількісний вміст та якісний склад мікрофлори піхви схильні як до екзогенного, так і ендogenous впливу (порушення діяльності ендокринної системи, інвазивні лікувально-діагностичні гінекологічні маніпуляції, застоювання системних та місцеводіючих антимікробних та інших медикаментозних засобів). Зниження кількісного вмісту *Lactobacillus* spp. призводить до дисемінації у піхву мікроорганізмів, що знаходяться в незначній кількості (переважно анаеробних) та/або колонізації піхви умовно-патогенними транзиторними мікроорганізмами, що відповідно може проявлятися бактеріальним вагінозом (БВ), а також кандидозним (або неспецифічним) вагінітом.

Лактобактерії є поліморфними грампозитивними паличками з властивою їм високою антагоністичною здатністю, що дозволяє попереджати активне розмноження умовно-патогенної флори. Безпосередньо кисле середовище піхви, а також продукти, що утворюються внаслідок життєдіяльності лактобацил (перекис водню, лізоцим і інші гліколітичні ферменти), перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів. Лактобактерії стимулюють фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, продукцію інтерферонів і секреторних імуноглобулінів, підтримуючи активність компонентів локального імунного захисту [2].

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 і десквамація багат шарового плоского епітелію з вивільненням у просвіт піхви глікогену. З глікогену під впливом клітинних ферментів утворюються мальтоза і глюкоза, представляючи собою живильне середовище для молочнокислих бактерій (лактобацил).

Нерідко розвиток запальних захворювань внутрішніх геніталій відбувається на тлі порушень балансу мікрофлори піхви, цервікаль-



ного каналу, будучи наслідком дисбалансу захисних сил організму і патогенного потенціалу бактерій, відображенням крайнього ступеня дизбіозу. Розвиток та результат захворювань мікробної етіології залежить від персистентних властивостей мікроорганізмів, спрямованих на інактивацію факторів природної резистентності організму людини – лізоциму, комплементу, секреторного імуноглобуліну (Ig) класу А, інтерлейкіну 1-го типу (ІЛ-1), фактору некрозу пухлини ФНП- α), секреторного лейкопротеазного інгібітора [2-4].

Шийка матки – своєрідна межа між двома епітеліями (плоским та циліндричним). У цервікальному каналі шийки матки накопичується слиз, збагачений протеазами, бактеріцидними ензимами, іншими антимікробними субстанціями та антитілами, що виконує роль захисного фільтра, в першу чергу, щодо збудників, що потрапляють у верхні відділи геніталій безпосередньо зі сперматозоїдами або трихомонадами [3].

Представлені бар'єри прохідні для деяких збудників (хламідій, гонококів, трихомонад), що потрапляють у верхні відділи геніталій трансканалікулярно, особливо активно в тому випадку, коли є пошкодження ендометрію (як наслідок будь-якого інструментального втручання). Важливу захисну роль відіграє менструація, в процесі якої відбувається відторгнення функціонального шару ендометрію, що певною мірою може перешкоджати тривалому перебуванню патогенних мікроорганізмів у порожнині матки, тим самим запобігаючи створенню умов їхньої тривалої персистенції.

Слід зазначити також, що піхва, уретра, сечовий міхур і нижня третина сечоводів мають єдине ембріональне походження і розвиваються з урогенітального синуса, представляючи системи, тісно пов'язані між собою функціонально та анатомічно. Припускаючи, що на початку патологічного процесу лише один інфекційний агент ініціює запальний процес, змінює функціонування локальних імунних механізмів, тим самим готуючи сприятливий ґрунт для подальшого інфікування іншими мікроорганізмами. Найчастіше такими ініціаторами є хламідії, трихомонади, гонококи.

Ключова роль у порушеннях захисних механізмів слизових цервікального каналу, уретри, сечового міхура при генералізації інфекції належить змінам у системі місцевого іму-

нітету. Активність дії інфекційних збудників залежить від низки факторів: біологічних характеристик самих бактерій; їх локального, і навіть генералізованого на організм людини; від співвідношень, що складаються щоразу по-різному між макроорганізмом та інфекційним агентом. Як відомо, хламідіям і молікутам властиво стимулюючий вплив щодо лімфоцитарних реакцій, що зумовлюють розвиток фібринозу. Класичні мікробні збудники, наприклад гонококи та інші бактерії, часто у поєднанні з трихомонадами, потенціюють формування грубих піогенних процесів [4–6].

У разі інфікування геніталій мікоплазмами, уреоплазмами, гарднереллами, інфекційно-запальний процес розвивається при досягненні певної концентрації збудників і особливо активно – при порушенні механізмів імунного захисту макроорганізму. Мікробний антагонізм є своєрідним поясненням захисної ролі, характерної вмісту піхви (паличок Додерлейна) у жінок репродуктивного віку. Синергізм мікроорганізмів сприяє потенціювання вірулентної активності деяких із них, що особливо наочно простежується при асоціації гарднерел та анаеробів [5].

Відомо, що в піхві здорової жінки присутня велика кількість бактерій, при тому практично всі з них, за виключенням лакто- та біфідобактерій, можуть брати участь у виникненні запалення, однак провідну роль відіграють представники коко-бацилярної флори, що при певних умовах можуть стати вірулентними, а саме: ентеробактерії (кишкова паличка, клебсієла), кокова флора (стафілококи, стрептококи групи В), анаероби (бактероїди) і коринебактерії. Проникненню інфекційних агентів сприяють багато факторів: насамперед, це зниження бар'єрних функцій організму макрофагального фагоцитозу, трансферинного захисту лізоцима – пептидної системи тромбоцитів й імунних механізмів (Т-лімфоцити, імуноглобуліни, система комплементу).

Імуномодулятори – це засоби, що при застосуванні відновлюють ефективний імунний захист. За механізмом дії можна виділити імуномодулятори з переважним впливом на Т-, В-системи імунітету і фагоцитоз. Водночас, крім дії на певну ланку імунітету, імуномодулятори тією чи іншою мірою впливають і на інші компоненти імунної системи [3-6].

Перебіг первинного інфекційного процесу супроводжується послідовними змінами



цитокінового мікрооточення [2, 3]. Клітини, що експресують прозапальні цитокіни ІЛ-12 та ФНП, визначаються вже на ранній стадії інфекції (3 доба у тканинах піхви та 7 доба у матці). Незважаючи на значну індивідуальну варіабельність, їх кількість та синтетична активність залишаються відносно стабільними протягом усього перебігу інфекційного процесу [2-4]. ІЛ-12 виробляється декількома популяціями клітин (моноцитами, макрофагами, дендритними клітинами, нейтрофілами, активованими лімфоцитами) у відповідь на стимуляцію антигенними компонентами мікроорганізмів. Його основними клітинами-мішенями є Т-лімфоцити та природні кілери. До важливих ефектів ІЛ-12 належить регуляція диференціювання Т-лімфоцитів у напрямку Тх1, посилення цитотоксичності природних кілерів, стимуляція продукції ІФН- γ . У свою чергу, ІФН- γ активує ефекторні функції макрофагів (цитотоксичність, мікробіоцидність), синтез ними цитокінів, простагландинів, супероксидних та нітроксидних радикалів. Серед його ефектів, що мають суттєве значення для прискорення імунної відповіді, є підвищення ефективності презентації антигенів за рахунок посилення експресії білків ГКГСІ та ГКГСІІ на різних клітинах, та адгезії лімфоцитів шляхом посилення синтезу молекул ІСАМ-1 [6].

На тлі персистенції формується специфічна сенсibiliзація і повторні епізоди відбуваються за типом реакції гіперчутливості сповільненого типу. Саме багаторазове інфікування формує деструктивні зміни тканин при в'ялій реакції антиокислювальних систем організму, при фагоцитарних реакціях без перекисного «вибуху», коли клінічно не спостерігається гострих запальних процесів в органах малого тазу.

За результатами чисельних клінічних досліджень виявлено, що до формування специфічної імунологічної відповіді у вигляді продукції специфічних антитіл імун-

ні клітини господаря застосовують механізми розпізнавання молекул, які викликають внутрішньоклітинну сигналізацію та регуляцію факторів імунного захисту. Система розпізнавання патогенних факторів включає Toll-подібні рецептори, які присутні в клітинах сечової системи. Активація даних рецепторів призводить до експресії цитокінів, що сприяє розвитку запалення і фагоцитозу, презентації антигену і формуванню специфічної імунної реакції [5, 6]. Дослідженнями встановлено, що уропатогенні мікоплазми здатні активувати ліганди Toll-подібних рецепторів, обумовлюючи продукцію медіаторів запалення. Активація сигнальних молекул NF κ B здійснюється через Toll-2 і Toll-6 рецептори, розташовані на епітеліальних клітинах. Також відомо, що активація макрофагальної ланки при уреоплазмозі реалізується через Toll-2 і Toll-4 рецептори [4].

Висновки

Аналіз даних літератури дозволяє стверджувати, що хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів ведуть до важких змін у репродуктивній системі жінки – безплідності, порушення менструальної функції, полікістозу яєчників, фіброміоми матки, гіперпластичних процесів ендометрію, утворенню злук у ділянці органів малого тазу. Враховуючи зростання резистентності мікроорганізмів до більшості антибактеріальних і противірусних препаратів, протягом останніх двох десятиліть вчені добирають методи безпосереднього впливу на імунну систему хворих із метою стимуляції специфічних і неспецифічних її чинників, тим самим сприяючи блокаді репродукції збудників.

Перспективи подальших досліджень: незважаючи на досягнуті протягом останніх років успіхи у запобіганні урогенітальній мікст-інфекції у жінок репродуктивного віку, проблема залишається актуальною. Особливої уваги потребує доклінічна діагностика щодо виникнення даної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Руденко АВ, Ромашенко ОВ, Романенко АМ, Білоголовська ВВ, Кузьменко АС. 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):48-0.



4. Вовк ІВ, 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 №8.2015.
5. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 4.2016. DOI: 10.1128.
6. 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* 45.1.2017: 33-40. DOI: 10.1007-s15010-016-0910-2.

REFERENCES

1. Rudenko AV, Romashchenko OV, Romanenko AM, Biloholovska VV, Kuzmenko AIe. Rol infektsiinykh faktoriv u formuvanni porushen reproduktyvnoho 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 NІe, Kondratiuk VK та ін. Optymizatsiia kompleksnoho likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan henitalii u zhinok reproduktyvnoho viku. DU Instytut 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* 4 (2016). DOI: 10.1128.
6. 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* 45.1 (2017): 33-40. DOI: 10.1007-s15010-016-0910-2.

Отримано 12.09.2023 р.



УДК 616.12-005.4-009.72:616.36
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.49-56

АНАЛІЗ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ

Ігнатко Я. Я., Чубірко К. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) може залежати від наявності супутніх, ще не до кінця вивчених патофізіологічних механізмів, які не коригуються стандартними схемами лікування. Тому актуальним завданням сучасної медицини є рання діагностика супутніх захворювань і вивчення загальних патогенетичних механізмів ІХС із подальшою розробкою комплексного, персоналізованого підходу до лікування та профілактики коморбідної патології.

Мета дослідження. Провести аналіз коморбідних станів у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруження та встановити роль неалкогольної жирової хвороби печінки в їх структурі.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 1070 хворих, які лікувалися в КНП «Центральна міська клінічна лікарня» у кардіологічному відділенні з палатами інтенсивної терапії (ІТ) із документально підтвердженим діагнозом ІХС зі стабільною стенокардією напруження. Дослідження проводились за інформованою згодою пацієнтів, їх методика відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її редакції 1983 року та була схвалена місцевою комісією з біоетики УжНУ (Протокол № 2/20 від 04.11.2022).

Результати досліджень. У 276 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження II функціонального класу (ФК) виявлено захворювання гепатобіліарної системи. Серед коморбідних уражень гепатобіліарної системи у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією спостерігалися такі патології: дискінезія жовчних шляхів, хронічний холецистит, стеатоз печінки, стеатогепатит. При проведенні дисперсійного аналізу обстежених груп за віком та ІХС зі стабільною стенокардією II ст. виявлено статистично значущі показники у хворих із дифузним ураженням печінки ($p < 0,001$).

Висновки. Аналіз коморбідних станів у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруги показав, що захворювання гепатобіліарної системи зареєстровані у кожного четвертого обстеженого, серед яких дифузні захворювання печінки виявлені у 52,5% пацієнтів.

Ключові слова: коморбідність, ішемічна хвороба серця зі стабільною стенокардією, НАЖХП.

Analysis of comorbid conditions in patients with coronary heart disease with stable angina pectoris
Ihnatko Y.Y., Chubirko K.I.

Abstract. *Introduction.* The progression of coronary heart disease (CHD) may depend on the presence of concomitant, not yet fully understood pathophysiological mechanisms that are not corrected by standard treatment regimens. Therefore, the urgent task of modern medicine is the early diagnosis of concomitant diseases and the study of common pathogenetic mechanisms of CHD with the further development of a complex, personalized approach to the treatment and prevention of comorbid pathology.

The aim of the study was to conduct an analysis of comorbid conditions in patients with coronary heart disease with stable angina pectoris and establish the role of nonalcoholic fatty liver disease in their structure.

Materials and methods of the research. Under observation were 1070 patients who were treated at at the Municipal Non-Profit Enterprise «Central City Clinical Hospital» in the cardiology department with intensive care units (ICU) with a documented diagnosis of CHD with stable angina pectoris. The studies were conducted with the informed consent of the patients, and their methodology corresponded to the Declaration of Helsinki of 1975 and its revision of 1983 and was approved by the local bioethics commission of UzhNU (Protocol No. 2/20 dated 04.11.2022).

Results and discussion. In 276 patients with CHD with stable angina pectoris II FC, diseases of the hepatobiliary system were detected. Among the comorbid lesions of the hepatobiliary system, the following pathologies were observed in patients with CHD with stable angina pectoris: biliary dyskinesia, chronic cholecystitis, liver



steatosis, and steatohepatitis. When performing a variance analysis of the examined groups in relation to age and CHD with stable angina pectoris II, statistically significant indicators were found in patients with diffuse liver damage ($p < 0.001$).

Conclusion. Analysis of comorbid conditions in patients with CHD with stable angina pectoris showed that diseases of the hepatobiliary system were registered in every fourth examined, among which diffuse liver diseases were found in 52.5% of patients.

Key words: comorbidity, coronary heart disease with stable angina pectoris, NAFLD.

Вступ

Упродовж останніх десятиліть майже в усіх країнах світу продовжує зростати поширеність серцево-судинних захворювань. Кількість виявлених осіб із цими захворюваннями стрімко зростає із 271 млн у 1990 році до 523 млн у 2019 році, а число померлих від цих хвороб відповідно збільшилось із 12,1 млн до 18,6 млн за вказаний період [1]. Згідно з прогнозом ВООЗ, у 2030 році смертність від серцево-судинних захворювань сягне 52 млн випадків [2,3]. В Україні рівень смертності через хвороби системи кровообігу за останні десятиріччя збільшився на 45%. Україна ж посідає сьогодні одне з перших місць в Європі за цим показником, і смертність від серцево-судинних захворювань становить 801,6 на 100 тис. населення. В європейських країнах смертність від ІХС сягає 48% у загальній структурі [4].

В Україні 8,5 млн осіб хворіють на ішемічну хворобу серця (ІХС), а смертність від ІХС у 2–3 рази вища, ніж в Європі [5].

Цю ситуацію продовжує ускладнювати наявність інтерференції, яка дуже поширена у пацієнтів на ІХС. Зокрема, наявність у хворого артеріальної гіпертензії, порушення вуглеводного обміну, ожиріння, гіподинамії та куріння підвищують ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, атеросклерозу периферійних артерій [6]. Гіподинамія посилює негативний вплив інших факторів ризику розвитку атеросклерозу, таких як підвищений артеріальний тиск, резистентність до інсуліну, порушення толерантності до глюкози, підвищення концентрації тригліцеридів, низька концентрація ліпопротеїнів високої густини та ожиріння. Часто з ожирінням поєднуються й інші фактори, а саме – дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози, ІХС, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [7]. При ожирінні зростає загальна смертність і смертність від серцево-судинної патології [8]. Останнім часом ожиріння набуло масштабів епідемії.

Печінка відіграє важливу роль у розвитку атерогенної дисліпідемії, яка виявляється, за даними різних авторів, у 20–80% хворих

із НАЖХП. При цьому печінка є не тільки причиною метаболічних розладів, а й мішенню: одним із основних проявів НАЖХП є надлишкове накопичення жиру в гепатоцитах [9,10]. Цікавим є факт виявлення НАЖХП у пацієнтів з інсулінорезистентністю без ожиріння та без ЦД, тобто її розвиток в осіб з нормальною вагою, що може бути предиктором ранніх метаболічних розладів і захворювань [11]. У ряді робіт показано, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) незалежно від інших предикторів і проявів метаболічного синдрому та збільшує смертність від них в 1,8 разу [12]. Так, жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу виявляється у 90% пацієнтів із кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом і дисліпідемією [13].

Отже, прогресування ІХС може залежати від наявності супутніх, ще не до кінця вивчених патофізіологічних механізмів, які не корегуються стандартними схемами лікування.

Тому актуальним завданням сучасної медицини є рання діагностика супутніх захворювань [14] та вивчення спільних патогенетичних механізмів ІХС [15,16] з подальшим розпрацюванням комплексного, персоніфікованого підходу до лікування та профілактики коморбідної патології.

Мета дослідження

Провести аналіз коморбідних станів у пацієнтів на ішемічну хворобу серця із стабільною стенокардією напруження та встановити місце НАЖХП в їх структурі.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилось 1070 хворих, які перебували на лікуванні у КНП «Центральна міська клінічна лікарня» УМР в кардіологічному відділенні з палатами інтенсивної терапії (ПІТ) із документально підтвердженим діагнозом ІХС зі стабільною стенокардією (СС) напруження. Дослідження проводились за інформованою згодою пацієнтів, а їх методологія відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року і



затверджена локальною комісією УжНУ з біоетики (Протокол №1/10 від 18.09.2021).

Критеріями включення у дослідження був підтверджений діагноз ІХС: стабільна стенокардія напруги та інформована згода пацієнта.

Діагноз ІХС, стабільна стенокардія напруження встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського Товариства кардіологів (2013) та наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 року, за наявності нападів стенокардії, перенесеним не раніше 6 місяців тому інфарктом міокарда, результатами велоергометрії та коронарографії (стеноз коронарної артерії становив >70%).

Для оцінки віддаленого прогнозу летальності був запропонований простий для застосування розрахунковий інструмент – індекс коморбідності за Charlson (ІК) [17]: це бальна система оцінки віку та наявності певних супутніх захворювань. При його розрахунку підсумовуються бали, які відповідають супутнім захворюванням, а також додається один бал на кожні 10 років життя людини при перевищенні сорокарічного віку [17]. ІК складається зі списку 19 патологічних станів. Кожен бал оцінюється за відносним ризиком смерті. Для станів із відносним ризиком смерті $\geq 1,2$ та $\leq 1,5$ – вага 1; $\geq 1,5$ та $\leq 2,5$ – вага 2; $\geq 2,5$ і $\leq 3,5$ – вага 3. Два стани з відносним ризиком смерті ≥ 6 у цій системі дають вагу 6. Підсумкові бали потім класифікуються на чотири групи: 0, 1–2, 3–4, і ≥ 5 балів.

Для оцінки трофологічного статусу хворих згідно з критеріями абдомінального або центрального типу ожиріння використовували індекси центрального ожиріння [16]: ОТ/ОС – відношення окружності талії (ОТ), см / окружності стегон (ОС) см. ОТ вимірювалась на рівні пупка, а ОС – у найширшому місці тазу (нормальні значення цього індексу менше за 0,85 для жінок, менші за 1,0 для чоловіків); ОТ/ОН – відно-

шення ОТ, см/окружність ноги (ОН), см. ОН вимірювалась у верхній третині стегна (нормальні значення цього індексу – менше ніж 1,5 для жінок і менше 1,7 для чоловіків); ОТ/ОР – відношення ОТ, см / окружність руки (ОР), см, ОР вимірювалась у середній третині плеча (нормальні значення – менше 2,4); ОТ/зріст – відношення ОТ, см / зріст, см (нормальні значення – менше 0,5). Наявність у пацієнтів абдомінального типу ожиріння було підтверджено антропометричними даними, а саме: збільшенням окружності талії (ОТ) у чоловіків від 94 до 130 см (у середньому до $102,8 \pm 1,2$ см), у жінок від 82 до 142 см (у середньому до $93,1 \pm 2,0$ см); а також вимірюванням коефіцієнту відношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) та індексу маси тіла (ІМТ). За норму вважали ІМТ 18,5–24,9 кг/м², який вираховували за загальноприйнятою формулою.

Враховувалися тільки верифіковані діагнози та дані консультацій суміжних спеціалістів, загальноклінічних, біохімічних та серологічних обстежень, а також УЗД та ехокардіоскопії, зроблених під час перебування пацієнтів у лікарні. Аналіз даних проводили за допомогою програми Janovi версія 2.3.28. Середні значення, стандартні похибки та достовірність відмінностей були розраховані та вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Опрацьовано 1070 медичних карт стаціонарних хворих із діагнозом ІХС зі стабільною стенокардією (СС) напруження різних ФК за останні 3 роки. У переважній більшості обстежених, а саме – 53,8% (576/1070) діагностовано СС напруження II ФК, у 35,2% (376/1070) – III ФК, у 7,3% (78/1070) осіб – I ФК. Найменше було хворих із IV ФК – 3,7% (40/1070). Детальна гендерна характеристика хворих на ІХС із СС напруження наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Гендерна характеристика хворих на ІХС із СС напруження згідно з ФК

Функціональний клас	Роки, кількість хворих						Всього	
	2021 n=393		2022 n=505		2023 n=172		n=1070	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Всього n=1070	205/52	188/48	258/51	247/49	93/54	79/46	556/52	514/48
I	12/6	18/9	22/9	20/8	4/4	2/2	38/7	40/8
II	107/53	105/56	152/59	126/51	45/48	41/52	304/55	272/53



Продовження табл. 1

III	78/38	60/32	75/29	96/39	37/41	30/38	190/34	186/36
IV	8/4	5/3	9/3	5/2	7/7	6/8	24/4	16/3

Таким чином, нами встановлено, що у кардіологічному стаціонарі з ПІТ за період 2021 – 2023 рр. лікувались пацієнти на ІХС із СС напруження II і III ФК (53,8 % і 35,1 % із усіх досліджуваних).

Гендерний аналіз хворих на ІХС із СС напруження характеризувався переважанням чоловіків – 556 пацієнтів (52 %), проти жінок – 514 пацієнтів відповідно (48%) ($p=0,03$), що свідчить про більшу поширеність даної патології серед чоловіків. Виявлені дані збігаються з офіційною статистикою щодо поширеності ІХС серед населення [18]. Куріння в анамнезі мали 260 (45,1 %) із 576 пацієнтів.

Проведення антропометричного дослідження у обстежених пацієнтів виявило, що індекс маси тіла (ІМТ) у середньому становив $28,90 \pm 4,16$ кг/м². Зайву вагу з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² зафіксували у 254 (44,1 %) пацієнтів, ожиріння I–III ст. – у 230 (39,9 %) пацієнтів, зокрема ожиріння I ступеня (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) – у 127 (12,7 %) хворих, ожиріння II ступеня (ІМТ 35,0–39,9 кг/м²) – у 73 (6,4 %), морбідне ожиріння III ст. (ІМТ >40 кг/м²) – у 40 (6,95 %) осіб. Нормальну вагу тіла мали 92 (16 %) хворих.

Середній вік пацієнтів становив $54,00 \pm 1,3$ року. Розподіл хворих за віком і статтю наведений у таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих на ІХС із СС напруження за віком та статтю

Вікові групи	Всього пацієнтів n=1070		Чоловіки n=556		Жінки n=514	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
30–39	32	3,0	17	1,5	15	1,4
40–49	224	20,0	110	10,3	114	10,6
50–59	407	38,0	216	20,2	191	17,9
60–69	193	18,0	95	8,9	98	9,2
70–79	214	20,0	118	11,0	96	9,0
Всього пацієнтів	1070	100	556	52,0	514	48,0

Отже, найбільша кількість пацієнтів переважала в групі 50–59 років (38% пацієнтів (407/1070)), що підтверджує той факт, що хворі переважно працездатне населення [18].

На наступному етапі нашого дослідження було відібрано 576 пацієнтів на ІХС із СС напруження II ФК. Серед даної вибірки пацієнтів проводився аналіз частоти супутньої патології (табл. 3).

Таблиця 3

Частота супутніх захворювань у хворих на ІХС із СС напруження II ФК

Супутні захворювання	Хворі на ІХС із СС напруження II ФК n=576	
	абс.	%
Артеріальна гіпертензія	368	63,8
Серцева недостатність I–II ФК	351	60,9
ЦД II типу	196	34,0
Анемія	75	13,0
Захворювання ШКТ	132	22,9
Захворювання гепатобіліарної системи	276	47,9



Продовження табл. 3

Ожиріння	230	39,9
Захворювання органів дихання	152	26,3
Хронічна хвороба нирок	101	17,5
ГПМК в анамнезі	36	6,3

Отже, результати дослідження вказують на те, що найбільш частими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія, серцева недостатність I-II ФК, третіми за частотою супутніми станами були захворювання гепатобіліарної системи, четвертими – ожиріння. Отримані дані лише підтверджують довготривалі дослідження науковців усього світу [20,21], згідно з якими найбільш поширеними супутніми станами при ІХС є артеріальна гіпертензія та серцева недостатність, тому вони і є найбільш дослідженими. Отже,

варто звернути увагу на питання поєднаної патології ІХС та захворювань гепатобіліарної системи, яке не вивчене достатньо [18].

У 276 хворих на ІХС із СС напруження II ФК було виявлено захворювання гепатобіліарної системи. Серед коморбідних уражень гепатобіліарної системи у хворих на ІХС із СС напруження спостерігали такі патології: дискінезію жовчовивідних шляхів, хронічний холецистит, стеатоз печінки та стеатогепатит.

Дані про захворювання гепатобіліарної системи представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Захворювання гепатобіліарної системи у хворих на ІХС із СС напруження II ФК

Нозологія	Хворі на ІХС із СС напруження II ФК n=276	
	абс.	%
Дискінезія жовчовивідних шляхів	60	21,7
Хронічний холецистит	40	14,4
Дифузні захворювання печінки:	145	52,5
- стеатоз печінки	70	25,4
- неалкогольний стеатогепатит	67	24,2
Вірусний гепатит	31	11,2

Отже, у структурі нозологій гепатобіліарної системи дифузні захворювання печінки виявлено у 52,5 % (145/276).

При виконанні дисперсійного аналізу обстежених груп відносно віку та ІХС із СС на-

пруження II ФК, знайдено статистично значимі показники у пацієнтів з дифузним ураженням печінки (p < 0,001).

При розрахунку ІК Чарльсона було отримано такі дані (табл. 5).

Таблиця 5

Показник індексу коморбідності за Charlson у пацієнтів на ІХС

Коморбідні стани	Кількість хворих n=576	Середні показники ІК за Charlson (бали)
Артеріальна гіпертензія	368	3,1±0,6
Серцева недостатність	351	4,7±1,1*
ЦД II типу	196	5,5±0,7*
Анемія	75	2,7±0,4
Захворювання ШКТ	132	4,3±1,2
Захворювання гепатобіліарної системи	276	5,7±1,2*
Надмірна маса тіла	254	3,2±0,9



Продовження табл. 5

Ожиріння	230	4,8±1,1*
Захворювання органів дихання	152	3,4±0,5
Хронічна хвороба нирок	101	4,9±0,7*
ГПМК в анамнезі	36	4,2±1,6
Куріння	260	4,1±0,8*

Примітка: * - достовірність показників при $p > 0,691$.

Індекс коморбідності за Charlson у середньому становив $4,2 \pm 0,9$ бала. Найвищі показники визначаються при захворюваннях печінки – 5,7 бала, ЦД II типу – 5,5 бала та хронічній хворобі нирок – 4,9 бала, що свідчить про значне обтяження супутніми хворобами перебігу ІХС та високий ступінь ризику летальності у даної категорії пацієнтів при $p > 0,691$.

Висновки

Аналіз коморбідних станів у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруження показав, що захворювання гепатобіліарної системи реєструють-

ся у кожного четвертого обстеженого, серед яких дифузні захворювання печінки виявлені у 52,5 % хворих.

Встановлено, що за індексом коморбідності за Charlson наявність супутньої патології у пацієнтів з ІХС значно підвищує ризик летальності у даної категорії пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень.

Вивчення факторів ризику прогресування ІХС у поєднанні з дифузними захворюваннями печінки та розробка критеріїв підбору оптимальних схем діагностики та лікування цієї категорії хворих є важливим напрямком наступних наукових досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лазоришинець ВВ. Як зупинити хвилю погіршення стану здоров'я українців. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2021;(3 (44)): 7-9.
2. Заремба ВО, Манетська ОМ, Хамуляк ОМ, Сало ВМ. Регресійний аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань і стану коронарних судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні із тривожно-депресивними розладами. *Практикуючий лікар*. 2022; (4):35-39.
3. Ніколаєнко ВВ. Серцево-судинні захворювання: сучасні підходи до лікування. *Український медичний часопис*. 2018; (1 (2)): 16.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Всеукраїнська асоціація кардіологів. За ред. В.М. Коваленка [та ін.]. 3-тє вид., переробл. і допов. Київ: Моріон, 2018:223
5. Tsoo CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):153-169. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000001052>
6. Li X, Wu C, Lu J, Chen B, Li Y, Yang Y, et al. Cardiovascular risk factors in China: a nationwide population-based cohort study. *Lancet Public Heal*. 2020;5(12):672-681. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021005110>
7. Гусаковська ТМ, Чепурка ОЮ. Сучасні тенденції поширеності серцево-судинних захворювань в Україні. *Editor board*. 2022;437.
8. Бігуняк ТВ, Бігуняк КО. Метаболічний синдром: патогенез клінічних проявів. *Медичний форум*. 2020;(1(21)):5-7.
9. Шкала Л. Ураження серця при цукровому діабеті:(Огляд літератури). *Fam Med*. 2022;(1-2):81-4.
10. Федоров СВ. Ішемічна хвороба серця--основна причина смертності хворих на серцево-судинні захворювання. *Ліки України*. 2022;(2 (258)):15-7.
11. Колеснікова ОВ, Бабак ОЯ, Соломенцева ТА, Курінна ОГ, Ситник КО. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику. *Сучасна гастроентерологія*. 2013;(6):7-12.
12. Паньків ВІ. Піоглітазон: роздуми про реальність і перспективи використання. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012;(1):69-73.



13. Сіренко ЮМ. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Ліки України. 2022;(2 (258)):11–4.
14. Гогаєва ОК. Визначення індексу коморбідності в пацієнтів з ішемічною хворобою серця високого ризику перед кардіохірургічною операцією. Запорізький медичний журнал. 2021;23(4):485–91.
15. Несен АО, Шкапо ВЛ, Валентинова ІА, Несен АА. Застосування сучасних електронних калькуляторів при визначенні рівня кардіоваскулярного ризику й коморбідності. Редакційна колегія ОВ Висоцька, АП Порван, АІ Печерська. 2019;
16. Василенко О, Тихонова Т. Гетерогенність ожиріння та основні патогенетичні чинники його розвитку (огляд літератури). Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;(9):72-85.
17. Ніколайчук ІМ. Використання індексів та формул у розрахунку рівня фізичного розвитку. Сучасні тенденції розвитку освіти й науки проблеми та перспективи. 2019;323.
18. Власенко РП, Шовкун ТМ, Андрійчук ТВ, Лаврик ОД. Просторовий аналіз і тенденції захворюваності населення України на серцево-судинні хвороби. Вісник Одеського національного університету Географічні та геологічні науки. 2022;27(2 (41)):124–36.
19. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J. 2022;43(8):716–99.
20. Hernandez-Baixauli J, Quesada-Vázquez S, Mariné-Casadó R, Gil Cardoso K, Caimari A, Del Bas JM, et al. Detection of early disease risk factors associated with metabolic syndrome: a new era with the NMR metabolomics assessment. Nutrients. 2020;12(3):806.
21. Hassen G, Singh A, Belete G, Jain N, la Hoz I, Camacho-Leon GP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: An emerging modern-day risk factor for cardiovascular disease. Cureus. 2022;14(5). https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/96534/20220629-5279_mih6p.pdf

REFERENCES

1. Lazoryshynets VV. Yak zupynyty khvyliu pohirshennia stanu zdorovia ukraintsiiv [How to stop the wave of worsening health of Ukrainians]. Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery. 2021;(3 (44)): 7-9.
2. Zaremba VO, Manetska OM, Khamuliak OM, Salo VM. Rehresiyni analiz faktoriv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan i stanu koronarnykh sudyn u patsiientiv z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia v poiednanni iz tryvozhno-depresyvnymy rozladamy [Regression analysis of risk factors for cardiovascular diseases and the state of coronary vessels in patients with coronary heart disease in combination with anxiety-depressive disorders]. Praktykuiuchy likar. 2022; (4):35-39.
3. Nikolaienko VV. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: suchasni pidkhody do likuvannia [Cardiovascular diseases: modern approaches to treatment]. Ukrainyskiy medychnyi chasopys. 2018; (1 (2)): 16.
4. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. Vseukrainska asotsiatsiia kardiologiv. Za red. V.M. Kovalenka [ta in.]. 3-tie vyd., pererobl. i dopov [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment. All-Ukrainian Association of Cardiologists. Under the editorship V.M. Kovalenko [and others]. 3rd ed., revised and added]. Kyiv: Morion, 2018:223
5. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2022;145(8):153-169. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000001052>
6. Li X, Wu C, Lu J, Chen B, Li Y, Yang Y, et al. Cardiovascular risk factors in China: a nationwide population-based cohort study. Lancet Public Heal. 2020;5(12):672-681. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021005110>
7. Husakovska TM, Chepurka OIu. Suchasni tendentsii poshyrenosti sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan v Ukraini [Modern trends in the prevalence of cardiovascular diseases in Ukraine]. Editor board. 2022;437.
8. Bihuniak TV, Bihuniak KO. Metabolichniy syndrom: patohenez klinichnykh proiaviv [Metabolic syndrome: pathogenesis of clinical manifestations]. Medychnyi forum. 2020;(1(21)):5-7.
9. Shkala L. Urazhennia sertsia pry tsukrovomu diabeti:(Ohliad literatury) [Damage to the heart in diabetes: (Review of the literature)]. Fam Med. 2022;(1–2):81–4.
10. Fedorov SV. Ishemichna khvoroba sertsia--osnovna prychna smertnosti khvorykh na sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia [Ischemic heart disease is the main cause of death in patients with cardiovascular diseases]. Liky Ukrainy. 2022;(2 (258)):15–7.



11. Kolesnikova OV, Babak OIa, Solomentseva TA, Kurinna OH, Sytnyk KO. Osoblyvosti vuhlevodnoho ta lipidnoho obminu u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky zalezno vid stupenia kardiovaskuliarnoho ryzyku [Features of hydrocarbon and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the degree cardiovascular risk]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2013;(6):7–12.
12. Pankiv VI. Pioglitazon: rozdumy pro realnist i perspektyvy vykorystannia [Pioglitazone: reflections on the reality and prospects of use]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichniy zhurnal*. 2012;(1):69–73.
13. Sirenko YuM. Stan problemy sertsevo-sudynnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v Ukraini [The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Liky Ukrainy*. 2022;(2 (258)):11–4.
14. Hohaieva OK. Vyznachennia indeksu komorbidnosti v patsientiv z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia vysokoho ryzyku pered kardiokhirurhichnoiu operatsiieiu [The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 2021;23(4):485–91.
15. Nesen AO, Shkapo VL, Valentynova IA, Nesen AA. Zastosuvannia suchasnykh elektronnykh kalkulatoriv pry vyznachenni rivnia kardiovaskuliarnoho ryzyku y komorbidnosti [Application of modern electronic calculators when determining the level of cardiovascular risk and comorbidity]. *Redaktsiina kolehiia OV Vysotska, AP Porvan, AI Pecherska*. 2019;
16. Vasylenko O, Tykhonova T. Heterohennist ozhyrinnia ta osnovni patohenetychni chynnyky yoho rozvytku (ohliad literatury) [Heterogeneity of obesity and its main pathogenetic factors development (literature review)]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2022;(9):72–85.
17. Nikolaichuk IM. Vykorystannia indeksiv ta formul u rozrakhunku rivnia fizychnoho rozvytku [The use of indices and formulas in calculating the level of physical development]. *Suchasni tendentsii rozvytku osvity y nauky problemy ta perspektyvy*. 2019;323.
18. Vlasenko RP, Shovkun TM, Andriichuk TV, Lavryk OD. Prostorovyi analiz i tendentsii zakhvoriuvanosti naseleння Ukrainy na sertsevo-sudynni khvoroby [Spatial analysis and trends incidence of cardiovascular diseases in the population of Ukraine]. *Visnyk Odeskoho natsionalnoho universytetu Heohrafichni ta heolohichni nauky*. 2022;27(2 (41)):124–36.
19. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716–99.
20. Hernandez-Baixauli J, Quesada-Vázquez S, Mariné-Casadó R, Gil Cardoso K, Caimari A, Del Bas JM, et al. Detection of early disease risk factors associated with metabolic syndrome: a new era with the NMR metabolomics assessment. *Nutrients*. 2020;12(3):806.
21. Hassen G, Singh A, Belete G, Jain N, la Hoz I, Camacho-Leon GP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: An emerging modern-day risk factor for cardiovascular disease. *Cureus*. 2022;14(5). https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/96534/20220629-5279-miuh6p.pdf

Отримано 12.09.2023 р.



УДК 616.248:643,5:576.895.143.42]-056.3
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.57-63

КЛІЩОВА СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ ТА ІМУННА ВІДПОВІДЬ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ: ОСОБЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Машіка В. Ю.¹, Томей А. І.¹, Петріщак А. А.²

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

²Ужгородська міська дитяча поліклініка, м. Ужгород

Резюме. Вступ. За даними різних авторів, частота випадків алергічних захворювань, викликаних кліщовою сенсibilізацією, коливається в межах 80–83%. Виявлено, що серед акарофауни житлових приміщень найбільш поширені представники трьох родин: Ругoglyphidae (дерматофагоїдні), Acaridae (амбарні), Gлусурhagidae (глицефагоїдні).

Швидкість та якість визначення видоспецифічності кліщів значно впливають на своєчасність та правильність проведення діагностики та лікування дітей, розробку стратегії боротьби з кліщами та зниження експозиції кліщових алергенів.

Мета дослідження. Вивчити стан різновидової кліщової сенсibilізації та імунної відповіді у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи. Здійснено обстеження 86 дітей, що знаходилися на обліку в алерголога дитячої поліклініки м. Ужгорода з діагнозом бронхіальна астма. Проаналізовано алергоанамнез, результати скарифікаційних проб з домашнім пилом та різновидами кліщів. 20-ти пацієнтам проведено імунологічне обстеження з визначенням загального IgE, рівня ЦІК, показників гуморальної та клітинної ланки імунітету, імуноглобулінів – IgG, IgA, IgM. У 11 помешканнях було проведено обстеження щодо забруднення кліщами та визначено концентрацію гуаніну в зразках домашнього пилу.

Результати досліджень. Результати алергоанамнестичного опитування 56 дітей, хворих на бронхіальну астму й сенсibilізованих кліщами *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt), показали, що 52 дітей (92,9%) спали на старих матрацах, 18 хворих дітей (32,1%) спали на старих подушках, у 21 дитини (37,5%) біля ліжка знаходилися настінні старі килими. Напади задухи виникали завжди в нічний час у 44 хворих (78,6%).

У деяких пацієнтів прослідковувалася чітка сезонність: у 33 дітей (58,9%) реєструвалося збільшення частоти загострень БА восени (жовтень, листопад); у 11 дітей (19,6%) – весною під час циклу відновлення дозрівання кліщів (кінець березня-початок квітня).

При обстеженні проб домашнього пилу на гуанін із житла 11 дітей, хворих на БА, у всіх виявлена вища за норму його концентрація, а у 6-и помешканнях (54,5%) перевищення норми було в декілька разів, і складало від 1 до 2,5 мг/г, що дорівнює десяткам тисяч зрілих пілогріфід у 1 г домашнього пилу, що вказувало на значне забруднення квартир кліщами та їх фекалійними шариками.

За результатами скарифікаційних проб із домашнім пилом і кліщовими алергенами сенсibilізацію до домашнього пилу виявлено в 66 дітей (76,7%), до кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dtp) – у 56 дітей (65,1%), до кліщів *Acarus siro* (As-амбарних) – у 26 дітей (30,2%), а до кліщів *Dermatophagoides farinae* (Dtf) – у 20 дітей (23,3%). Самостійна сенсibilізація до кліщів Dtp із відсутньою сенсibilізацією до домашнього пилу була у 20 дітей (23,3%). Ізольованої сенсibilізації тільки до кліщів As або Dtf нами не виявлено.

У дітей, хворих на ПБАЛП з кліщовою моносенсibilізацією, імунологічне дослідження показало, що рівень IgE був вищим за норму тільки у 5-ти дітей (25%), гуморальна та клітинна ланка імунітету не порушувалася та залишалася в межах норми, тоді як рівень ЦІК був значно вищим за норму у 18 дітей (90%), що вказує на переважне значення імунокомплексного механізму виникнення кліщової ПБАЛП.

Висновки. Провідне місце у кліщовій сенсibilізації та формуванні БА у дітей м. Ужгорода займають дерматофагоїдні кліщі Dtp – 65,1%, друге місце посідають амбарні кліщі As – 30,2%, а третє – дерматофагоїди Dtf – 23,3%.

Амбарні кліщі As (30,2%) можуть суттєво впливати на формування кліщової БА, що потребує обов'язкового їх введення в перелік алергенів для скарифікаційної або прік-тестової алергодіагностики.

Встановлені характерні ознаки кліщової бронхіальної астми – осіння сезонність, нічний характер нападів та виражений ефект елімінації – дозволяють вчасно запідозрити сенсibilізацію до кліщових алергенів і вчасно провести алергодіагностику.



Відсутність порушення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету, а також підвищення рівня ЦІК дозволяють стверджувати, що імунокомплексний механізм має переважне значення в виникненні кліщової бронхіальної астми.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, кліщова сенсibilізація, особливості перебігу, імунна відповідь, забруднення житла кліщами.

Mite sensitisation and immune response in children with bronchial asthma: particularities and prospects

Mashika V.Yu., Tomey A.I., Petrishchak A.A.

Abstract. *Introduction.* According to various sources, the incidence of allergic diseases caused by mite sensitisation ranges between 80 and 83%. The most common species found in the acarofauna of residential premises are representatives of three families: *Pyroglyphidae* (*Dermatophagoides* – house dust mites), *Acaridae* (flour mites), and *Glycyphagidae*.

The speed and quality of determining the species specificity of mites significantly affect the timeliness and correctness of diagnosis and treatment of children, the development of a mite control strategy and the reduction of exposure to mite allergens.

Aim: to study the state of species-specific mite sensitisation and immune response in children with bronchial asthma.

Materials and methods. The study examined 86 children who were registered with an allergist at a children's polyclinic in Uzhhorod, Ukraine, with a diagnosis of bronchial asthma. Allergic anamnesis, results of scarification tests with house dust samples and collected mite species were analysed. 20 patients underwent an immunological examination to determine total IgE, Circulating immune complexes (CICs) levels, indicators of humoral and cellular immunity, immunoglobulins - IgG, IgA, IgM. 11 homes were examined for mite contamination and the concentration of guanine in house dust samples was determined.

Study results. The results of an allergeoanamnetic survey of 56 children with bronchial asthma and sensitised to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt) mites showed that 52 children (92.9%) slept on old mattresses, 18 children (32.1%) slept on old pillows, and 21 children (37.5%) had old wall carpets near their beds. Attacks of suffocation always occurred at night in 44 patients (78.6%).

In some patients, a clear seasonality was observed: an increase in the frequency of asthma exacerbations was recorded in autumn (October, November) in 33 children (58.9%); in spring during the cycle of renewed mite maturation (late March-early April) – in 11 children (19.6%).

When examining house dust samples for guanine from the homes of 11 children with asthma, all of them showed a higher than normal concentration, and in 6 homes (54.5%) the norm was exceeded several times and ranged from 1 to 2.5 mg/g, which is equal to tens of thousands of mature piloglyphids in 1 g of house dust, indicating significant contamination of the households with mites and their excrement.

Based on the results of scarification tests with house dust and mite allergens, sensitisation to house dust was detected in 66 children (76.7%), to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dtp) in 56 children (65.1%), to *Acarus siro* (As – flour mites) in 26 children (30.2%), and to *Dermatophagoides farinae* (Dtf) in 20 children (23.3%). Independent sensitisation to Dtp mites, with no sensitisation to house dust, was observed in 20 children (23.3%). We did not record isolated sensitisation to As or Dtf mites only.

In children with mild persistent asthma with mite monosensitisation, the immunological examination showed that IgE levels were higher than normal in only 5 children (25%), humoral and cellular immunity were not impaired and remained within normal limits, while CICs level was significantly higher than normal in 18 children (90%), indicating the predominant importance of the immunocomplex mechanism of mite-induced mild persistent asthma.

Conclusions. In mite sensitisation and asthma formation in children of Uzhhorod, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dtp) dominate with 65.1%, followed by flour mites *Acarus siro* (As) with 30.2%, and *Dermatophagoides farinae* (Dtf) with 23.3%.

Flour mites As (30.2%) can thus significantly affect the formation of mite-induced asthma, which requires their mandatory inclusion in the list of allergens for scarification or prick test allergy diagnostics.

The established characteristic features of mite-induced bronchial asthma, such as autumn seasonality, nighttime attacks and a pronounced elimination effect, allow for timely detection of sensitisation to mite allergens and timely allergy diagnosis.

The absence of abnormalities in the cellular and humoral immunity, as well as an increase in CICs level, suggest that the immunocomplex mechanism is predominant in the development of mite-induced bronchial asthma.

Key words: children, asthma, mite sensitisation, course particularities, immune response, mite household contamination.



Вступ

Перші згадування про домашній пил як тригера atopічної бронхіальної астми датуються 20-ми роками минулого сторіччя, а наукові дослідження, що доводять існування причинно-наслідкового зв'язку між кліщами домашнього пилу, а саме – *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*), і розвитком алергічних захворювань у людей були проведені нідерландськими вченими під керівництвом професора R. Voorhost ще в 1964 році [1].

Основними представниками кліщів домашнього пилу (КДП), які найбільш поширені залежно від кліматичних зон та асоційовані з розвитком алергічних хвороб, є: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Blomia tropicalis*, *Chortoglyphus arcuatus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Glycophagus domesticus*, *Gohieria fusca*, *Hirstia domicola*, *Dermatophagoides microceras*, *Malayoglyphus intermedius* [2].

За даними різних авторів, частота випадків алергічних захворювань, викликаних кліщовою сенсibiliзацією, коливається в межах 80–83%. На території України найбільш значною є сенсibiliзація до дерматофагоїдного кліща *Dermatophagoides pteronyssinus*, а в Південній Америці – до дерматофагоїдного кліща *Dermatophagoides farinae*. Світова фауна кліщів домашнього пилу налічує більше 150 різновидів [3]. Крім КДП житла, в приміщеннях дачних ділянок виявляють специфічні холодостійкі різновиди кліщів роду *Gohieria fusca* та *Chortoglyphus arcuatus*. Також відомо про кліщі роду *Tyroglyphidae*, які живуть за межами житлових приміщень і харчуються сільськогосподарськими відходами. Виявляється, що серед акарофавни житлових приміщень найбільш розповсюджені представники трьох родин: *Tyroglyphidae* (дерматофагоїдні), *Acaridae* (амбарні), *Glycophagidae* (глицефагоїдні). На території України в домашньому пилу житлових приміщень домінують два види кліщів родини *Tyroglyphidae*, це *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dtp*) та *Dermatophagoides farinae* (*Dtf*), які харчуються злущеним епідермісом людини, від чого і походить їх назва – дерматофагоїди. За даними Lind Peter, відомо, що 200 мг злущеного за ніч епідермісу буває достатньо для підтримки життєдіяльності 1000 кліщів упродовж одного місяця. Кліщі домашнього пилу мають невеликий розмір 0,3–0,8 мм, тому невидимі неозброєним оком, але їх легко знаходять

у домашньому пилу при невеликому збільшенні під мікроскопом. *Dermatophagoides pteronyssinus* побутує виключно в домашньому пилу, а *Dermatophagoides farinae* трапляється також і в полові, борошні тощо. Друге місце після *Tyroglyphidae* за частотою виявлення і чисельністю в акарофауні домашнього пилу посідають кліщі родини *Acaridae*, вид *Acarus siro* (амбарні кліщі), які частіше трапляються в борошні та в домашньому пилу [3].

В Україні фауністичні дослідження кліщів побутового пилу вперше проводилися в Запорізькому регіоні, де виявлено 8 їх видів: 4 види пірогліфід (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus longior*, *Euroglyphus maynei*), 1 вид глицефагід (*Glycophagus domesticus*), 1 вид акаридєвих кліщів (*Acarus siro*), 1 вид хейлетид (*Cheyletus eruditus*) та 1 вид ацеосєід (*Proctolaelaps domestica*) [1–4].

У подальших дослідженнях Рівненського регіону під час систематичного моніторингу поширення різних видів кліщів у складі акарокомплексу було встановлено основні види алергенних кліщів побутового пилу. Зокрема, до числа цих видів входять кліщі родини *Tyroglyphidae*, такі як *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae*, кліщі родини *Acaridae*, представлені видами *Tyroglyphus putrescentiae* та *Acarus siro*, а також кліщі родини *Glycophagidae*, серед яких види *Glycophagus domesticus*, *Glycophagus destructor*, *Chortoglyphus arcuatus*, та кліщ родини *Cheyletidae* під назвою *Cheyletus eruditus*. У розподілі кліщів виявлено, що частка кліщів родини *Tyroglyphidae* становила 73,6% від загальної кількості виявлених кліщів, *Glycophagidae* – 19,1%, *Acaridae* – 5,4%, а *Cheyletidae* – 1,9% [4–6].

Основними умовами існування кліщів домашнього пилу є порівняно висока вологість 70–80% та оптимальна температура повітря – вища за 21°C. Швидко збільшення вологості спостерігається у ліжку в момент, коли людина знаходиться там протягом деякого часу. Цим пояснюється більша кількість КДП у ліжку, ніж у килимах приміщень (1884 кліщів/г у ліжку проти 601 кліщів/г у килимі). Оптимальними умовами для розмноження КДП є співвідношення вологості та температури: 60% – при 21°C та 75% – при 16°C. Цікаво, що домашній пил є рихлим гігроскопічним матеріалом, який має високу проникливість для повітря. Таким чином, повітря, що взаємодіє з ним, набуває більшого рівня вологості. На-



приклад, при відносній вологості повітря в приміщенні на рівні 40%, в пилу цей показник піднімається до 70–80%. Загалом, якщо відносна вологість у приміщенні менше 50%, це значно обмежує можливості виживання кліщів домашнього пилу [2–4].

Крім оптимальної вологості та температури повітря для нормальної життєдіяльності кліщів необхідна їжа, яку вони здобувають із домашнього пилу, що містить зрушений епітелій людини, тварини (кератин), спори мікроорганізмів, міцелій грибків, залишки бактерій (хітин), волокна рослин і тканин текстилю (целюлоза). Наявність цих речовин впливає на життєздатність кліщів, особливо кератину, який є основним джерелом їх харчування [1–3, 7].

У Північній Америці максимальна активність кліщів припадає на літні місяці, тоді як в Україні вона спостерігається з вересня по жовтень. Таким чином, визначаються сезонні та географічні зміни в кількості кліщів у домашньому пилу [2].

Хітин та виділення кліщів із предметів житла легко піднімаються і потрапляють у повітря при прибиранні помешкань. Осідаючи на слизових оболонках дихальних шляхів дитини, вони призводять до сенсibilізації та сприяють розвитку й загостренню бронхіальної астми [2–4, 6].

На сьогоднішній день створена нова концепція діагностики алергії на основі компонентів алергенів, за допомогою молекулярної діагностики алергії. Вченими виявлено та охарактеризовано вже велику кількість компонентів алергенів – 24, із різних джерел, і цей перелік у процесі наукового прогресу постійно зростає. Зокрема, виділено компоненти алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* (від Der p1, Der p2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 до Der p12, Der p14, Der p15, Der p18, Blo t 19, Der p20, Der p21, Der p23), *Dermatophagoides farinae* (від Der f1, Der f2,3,4,5,6,7,8,9,10 до Der f 11, далі Der f13, Der f16, Der f17, Der f22, Der f24) [7–2, 8–4, 2–11, 12–5]. Виділені алергенні компоненти відрізняються між собою за здатністю зв'язувати антитіла, зокрема імуноглобуліни класу E, що лягло в основу поділу компонентів кліщових алергенів на головні (або мажорні IgE-антитіла до них виявляють у більше 50 % сенсibilізованих осіб) і другорядні (або мінорні IgE-антитіла до них виявляють менше ніж у 10 % хворих) [8–11].

Усвідомлення та розв'язання проблеми кліщових алергенів у дітей вимагає швидкого та точного встановлення видоспецифічності кліщів. Це визначає важливість своєчасної та правильної діагностики та лікування, а також розробки ефективних стратегій контролю за кліщами для зменшення експозиції до кліщових алергенів у дітей.

Мета дослідження

Вивчити стан різновидової кліщової сенсibilізації та імунної відповіді у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 86 дітей із бронхіальною астмою в умовах дитячої поліклініки м. Ужгорода. Проаналізовано алергоанамнез (n=56), результати скарифікаційних проб із домашнім пилом і різновидами кліщів (n=86). 44-ом пацієнтам (n=20 хворих на персистуючу бронхіальну астму легкого перебігу (ПБАЛП) сенсibilізованих кліщами та n=22 хворих на персистуючу бронхіальну астму середньо-тяжкого перебігу (ПБАСТП) із полівалентною респіраторно-харчовою сенсibilізацією)) проведено імунологічне обстеження з визначенням загального IgE, рівня ЦІК, показників гуморальної та клітинної ланки імунітету, імуноглобулінів – IgG, IgA, IgM. У помешканнях 11-ти пацієнтів проведено обстеження на стан забруднення житла кліщами за концентрацією гуаніну з проб домашнього пилу, що є маркером фекального забруднення приміщень кліщами (норма складає 0,5 мг гуаніну в 1 г домашнього пилу).

Результати досліджень

Результати алергоанамнестичного опитування 56 дітей, хворих на бронхіальну астму і сенсibilізованих кліщами *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt), показали, що 52 дітей (92,9%) спали на старих матрацах, 18 хворих дітей (32,1%) – на старих подушках, а настінні старі килими біля ліжка було виявлено у 21 дитини (37,5%). Напади БА виникали в нічний час у 44 хворих (78,6%). Також прослідковувалася чітка сезонність – збільшення частоти нападів БА восени (жовтень, листопад) у 33 дітей (58,9%) та весною під час циклу відновлення дозрівання кліщів (кінець березня-початок квітня) – у 11 дітей (19,6%). Практично у всіх дітей, хворих на кліщову БА, був виражений позитивний ефект елімінації, тобто значно покращувався стан здоров'я.



щувався стан і зменшувалася частота та важкість нападів після виходу з кімнати надвір, після заміни старих речей на нові (матрацу, ковдри, подушки), заміни житла.

При обстеженні проб домашнього пилу на гуанін із житла 11 дітей, хворих на БА, у всіх виявлена вища за норму його концентрація, а у помешканнях 6-и дітей (54,5%) більша в декілька разів і складала від 1 до 2,5 мг/г, що дорівнює десяткам тисяч зрілих пілогріфід у 1 г домашнього пилу і вказує на значне забруднення квартир кліщами та їх фекалійними шариками.

Скарифікаційні проби з домашнім пилом та кліщовими алергенами були проведені у 86 дітей хворих на БА, при цьому сенсibilізація до домашнього пилу виявлялася у 66 дітей (76,7%), до кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dtp) – у 56 дітей (65,1%), до кліщів *Acarus siro* (As-амбарних) – у 26 дітей (30,2%), а до кліщів *Dermatophagoides farinae* (Dtf) – у 20 дітей (23,3%). Самостійна сенсibilізація до кліщів Dtp, з відсутньою сенсibilізацією до домашнього пилу, спостерігалась у 20

дітей (23,3%), а тільки до домашнього пилу, без кліщів – у 30 дітей (34,9%). Змішана сенсibilізація до домашнього пилу та кліщів виявлялась у 36 дітей (41,9%). Ізольованої сенсibilізації до кліщів As або Dtf нами не спостерігалось.

Отже, головне місце у кліщовій сенсibilізації та формуванні БА у дітей м. Ужгород займають дерматофагоїдні кліщі Dtp – 65,1%, друге місце – амбарні кліщі As – 30,2%, а третє – дерматофагоїди Dtf – 23,3%. Амбарні кліщі As також суттєво впливають на формування кліщової БА й потребують обов'язкового їх введення в перелік алергенів для скарифікаційної або прік-тестової алергодіагностики.

Результати порівняльного імунологічного обстеження 20 дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму легкого перебігу (ПБАЛП) сенсibilізованих кліщами, та 22 дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму середньотяжкого перебігу (ПБАСТП) з полівалентною респіраторно-харчовою сенсibilізацією, представлені в таблиці.

Таблиця

Характерні імунологічні зміни у досліджуваних пацієнтів (n=44)

Імунологічні показники	ПБАСТП із полівалентною сенсibilізацією n=22	ПБАЛП із кліщовою моносенсibilізацією n=20
IgE ум. од.	12,3±0,7	7,2±0,72
IgE %	68,3±0,51	42,7±0,61
CD3+ %	32,34±2,28	61,85±1,62
CD3+кільк.	0,97±0,07	1,34±0,05
CD4+ %	17,94±2,01	39,78±1,59
CD4+кільк.	0,55±0,08	0,84±0,05
CD8+ %	17,38±1,98	28,97±1,8
CD8+кільк.	0,51±0,06	0,71±0,04
CD4+/CD8+	1,08±0,16	1,20±0,24
Ea-РУК %	19,38±1,54	20,08±0,85
Ea-РУК од.	0,53±0,07	0,57±0,04
CD19+ %	25,79±1,12	24,25±1,12
CD19+кільк.	0,79±0,08	0,75±0,03
CD16+ %	20,11±0,56	12,19±0,37
CD16+кільк.	0,43±0,05	0,28±0,03
ЦІК ум. од.	54,37±1,05	59,43±1,11
IgG г/л	8,77±0,31	12,32±0,32
IgA г/л	1,22±0,09	2,12±0,10
IgM г/л	0,93±0,07	1,08±0,05

Примітка: $p < 0,05$ – вірогідність порівняно з контролем.



Як бачимо із таблиці, при імунологічному обстеженні 22 дітей, хворих на персистоючу бронхіальну астму, середньо-тяжкого перебігу (ПБАСТП) з полівалентною сенсibilізацією спостерігається вірогідне зниження кількості CD3 + Т-лімфоцитів, та їх імунорегуляторних субпопуляцій - CD4+ Т-клітин хелперів і CD8+Т-літин супресорів, збільшення CD16+Т-клітин кіллерів і тенденцію до збільшення CD19+В клітин і зменшення вмісту всіх класів імуноглобулінів – IgG, IgA, IgM, що вказує на зниження у цих дітей як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. Крім того у них, спостерігалась тенденція до підвищення концентрації середнього розміру ЦІК, які мають найбільший патологічний потенціал щодо ураження тканин-мішеней. Також спостерігалось збільшення вмісту IgE, що вказує на atopію.

У дітей, хворих на ПБАЛП з кліщовою мочосенсibilізацією, імунологічне дослідження показало, що рівень IgE був вищим за норму тільки у 5-ти дітей (25%), гуморальна та клітинна ланка імунітету не порушувалась та залишалась в нормі, крім показника Eа-РОК, який був дещо нижчий за норму у 4-х дітей, що є несуттєвим, тоді як рівень ЦІК був значно вищим за норму у 18 дітей, що становить 90% та вказує на переважне значення імунокомплексного механізму виникнення кліщової ПБАЛП.

Отже, імуноферментна діагностика за рівнем специфічних IgE до кліщових алергенів є актуальною тільки у 25% дітей, хворих на БА, а специфічна алерговакцинація (САВ) кліщовими алергенами показана тільки у невеликої кількості дітей із підтвердженим високим рівнем IgE. Натомість доцільно проводити сучасне імунологічне обстеження дітей, хворих на БА з підозрою на сенсibilізацію кліщами із визначенням специфічних IgE до мажорних компонентів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2) та до мажорних компонентів *Dermatophagoides farinae* (Der f1, Der f2) і *Acarus siro* (Aca s2), які мають більш високу діагностичну значимість, що сягає 70–80%.

На сьогодні вже використовується метод флуоресцентного визначення специфічних

IgE до компонентів кліщових алергенів за допомогою апарата Immuno CAP 100 (виробник Phadia, Швеція). Також є перспективою створювати алерговакцини із основних компонентів кліщів (Der p1, Der p2, Der f1, Der f2, Aca s2), що може суттєво поліпшити перебіг кліщової бронхіальної астми.

Висновки

Провідне місце у кліщовій сенсibilізації та формуванні БА у дітей м. Ужгорода займають дерматофагоїдні кліщі Dtp – 65,1%, друге місце посідають амбарні кліщі As – 30,2%, а третє – дерматофагоїди Dtf – 23,3%.

Амбарні кліщі As (30,2%) можуть суттєво впливати на формування кліщової БА, що потребує обов'язкового їх введення в перелік алергенів для скарифікаційної або прік-тестової алергодіагностики.

Виявлені місця з найвищим ступенем забруднення дерматофагоїдними кліщами: старий матрац – у 92,9% випадків, старі подушки – у 32,1% випадків, настінні старі килими поруч із ліжком хворої дитини – у 37,5 % випадків. Це створює можливість для швидкої елімінації кліщових алергенів шляхом заміни старих предметів новими.

Встановлені характерні ознаки кліщової бронхіальної астми – осіння сезонність, нічний характер нападів та виражений ефект елімінації – дозволяють вчасно запідозрити сенсibilізацію до кліщових алергенів і вчасно провести алергодіагностику.

Імунологічне обстеження вказало на нормальний рівень загального IgE у 75% дітей, відсутність порушення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету і підвищення рівня ЦІК у 90% хворих, що дозволяє стверджувати про переважне значення імунокомплексного механізму виникнення кліщової бронхіальної астми.

БА у дітей, спричинена кліщами домашнього пилу, має свої специфічні ознаки та потребує своєчасної сучасної алергодіагностики та профілактичних заходів, спрямованих на елімінацію кліщових алергенів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беш ОМ, Павліченко ВІ. Акарофауна житла та сенсibilізація до алергенів кліщів домашнього пилу серед хворих на бронхіальну астму. Астма та алергологія. 2015;1:27-30.
2. Уманец ТР, Лапшин ВФ, Кондратенкова ТВ. Алергія до кліщів хатнього пилу. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;1:18-23.
3. Машіка ВЮ. Бронхіальна астма у дітей. Методична розробка. Ужгород:Видавництво УжНУ «Говерла». 2008. 23 с.



4. Павліченко ВІ, Боярська ЛМ, Недельська СМ та ін. Алергенні кліщі побутового пилу. Запоріжський мед. журнал. 2003;4:115–117
5. Драб РР, Гушук ІВ, Сафонов РВ, Бялковський ОВ, Березецька ОІ. Епідеміологія кліщових та поєднаних із ними харчових алергій серед дитячого населення Рівненської області. Здоров'я дитини. Дитяча гастроентерологія та нутріціологія. 2018;13(1): 47-52.
6. Гогунська ІВ, Наумова ОО. Алергія до кліщів домашнього пилу з позицій молекулярної алергології. Здоров'я України. 2015;21 (370):40.
7. Састре Д. Молекулярна діагностика алергій. Алергія у дитини. 2013;1/2:20-25.
8. Котлова ЮВ. Особливості клініки, діагностики та профі-лактики алергії до атопенів кліщів домашнього пилу у дітей в умовах промислового міста півдня України [дисертація]. Запоріжжя: Запоріз. держ. мед. ун-т; 1995. 166 с.
9. Kovac K, Dodig S, Tjesic-Drinkovi D, et al. (2007). Correlation between asthma severity and serum IgE in asthmatic children sensitized to Dermatophagoides pteronyssinus. Arch Med Res. 2007;38:99-105.
10. Павліченко ВІ, Боярська ЛМ, Недельська СМ, Стеблюк ВМ, Тітова ЛМ, Ємець ТІ, та ін. Методичні рекомендації до збору і визначення синантропних кліщів побутового пилу – чинників алергозів. Укр. центр наукової та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України. Київ; 2003. 19 с.
11. Gough L, Sewell HF, Shakib F. The proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 enhances the IgE antibody response to a bystander antigen. Clin Exp Allergy. 2001;31:1594-1598.

REFERENCES

1. Besh OM, Pavlichenko VI. Akarofauna zhytla ta sensybilizatsiia do alerheniv klichchiv domashnoho pylu sered khvorykh na bronkhialnu astmu [Household acarofauna and sensitisation to house dust mite allergens among patients with bronchial asthma]. Astma ta alerholohiia. 2015;1:27-30.
2. Umanets TR, Lapshyn VF, Kondratenkova TV. Alerhiia do klichchiv khatnoho pylu [Allergy to house dust mites]. Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2017;1:18-23.
3. Mashika VIu. Bronkhialna astma u ditei [Bronchial asthma in children]. Metodychna rozrobka. Uzhhorod: Vydavnytstvo UzhNU «Hoverla». 2008. 23s.
4. Pavlichenko VI, Boiarska LM, Niedelska SM ta in. Alerhenni klichchi pobutovoho pylu [Allergenic mites of household dust]. Zaporizhskiy med. zhurnal. 2003;4:115–117
5. Drab RR, Hushchuk IV, Safonov RV, Bialkovskiy OV, Berezetska OI. Epidemiolohiia klichchovykh ta poiednanykh iz nymy kharchovykh alerhii sered dytiachoho naseleння Rivnenskoї oblasti [Epidemiology of mite and food allergies among children in Rivne region]. Zdorovia dytyny. Dytiacha hastroenterolohiia ta nutritsiolohiia. 2018;13(1): 47-52.
6. Hohunska IV, Naumova OO. Alerhiia do klichchiv domashnoho pylu z pozytsii molekuliarnoi alerholohii [Allergy to house dust mites from the standpoint of molecular allergology]. Zdorovia Ukrainy. 2015;21 (370):40.
7. Sastre D. Molekuliarna diahnostryka alerhii [Molecular diagnosis of allergies]. Alerhiia u dytyny. 2013;1/2:20-25.
8. Kotlova YuV. Osoblyvosti kliniky, diahnostryky ta profilaktyky alerhii do atopeniv klichchiv domashnoho pylu u ditei v umovakh promyslovoho mista pivdnia Ukrainy [Features of the clinical picture, diagnosis and prevention of allergy to house dust mite atopens in children in an industrial city in southern Ukraine]. [dysertatsiia]. Zaporizhzhia: Zaporiz. derzh. med. un-t; 1995. 166s.
9. Kovac K, Dodig S, Tjesic-Drinkovi D, et al. (2007). Correlation between asthma severity and serum IgE in asthmatic children sensitized to Dermatophagoides pteronyssinus. Arch Med Res. 2007;38:99-105.
10. Pavlichenko VI, Boiarska LM, Niedelska SM, Stebliuk VM, Titova LM, Yemets TI, ta in. Metodychni rekomendatsii do zboru i vyznachennia synantropnykh klichchiv pobutovoho pylu – chynnykiv alerhoziv [Methodological recommendations for the collection and determination of synanthropic house dust mites as allergoses factors]. Ukr. tsentr naukovoї ta patentno-litsenziinoї roboty MOZ Ukrainy. Kyiv; 2003. 19s.
11. Gough L, Sewell HF, Shakib F. The proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 enhances the IgE antibody response to a bystander antigen. Clin Exp Allergy. 2001;31:1594-1598.



УДК 616.98:579.834.114-053.2

DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.64-67

NEUROBORRELIOSIS IN CHILDREN: REPORT OF CASE AND A REVIEW OF THE LITERATURE

Nadruga O. B., Dybas I. V., Hladchenko O. I., Pokrovska T. V.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. *Introduction.* Neuroborreliosis constitutes a neurological sequelae of Lyme disease, due to the pathogenic activity of the spirochetal agent, *Borrelia burgdorferi*. Transmission of this microorganism to human hosts occurs through the bite of an infected tick. The persistent intracellular presence of *Borrelia burgdorferi* gives rise to a primary cutaneous manifestation known as erythema migrans. Later, at advanced stages of the disease, it can lead to central nervous system involve.

The aim is to present a case study of a 15-year-old female patient with neuroborreliosis, a neurological complication of Lyme disease, and to discuss the possible mechanisms of this complication.

Material and methods. Clinical, laboratory, instrumental examination and neurological status assessment of the patient M revealed the Facial muscles palsy on the left side of the face, with no signs of Meningitis. The hospital conducted tests for Borreliosis, a lumbar puncture, and an MRI of the brain.

Results. This clinical report demonstrate the progression of neuroborreliosis, marked by encephalitis and facial nerve palsy, in a 15-year-old female patient. Unfortunately, Lyme borreliosis was detected in the late stages of the disease because the primary symptoms that occur in the early, localized stage - erythema migrans - were omitted. Nonetheless, the identification of neuroborreliosis and the implementation of appropriate therapeutic interventions (Ceftriaxone & Doxycycline, Prednisolone, Acetazolamide prescription) facilitated the patient's recovery. The discussion presents possible mechanisms for the development of this complication.

Conclusions. With this clinical case, we aimed to demonstrate the development of neuroborreliosis with encephalitis and palsy of the facial nerve in an 15-year-old girl, the rare childhood diseases in our regions. Unfortunately, Lyme borreliosis was detected in the late stages of the disease because the primary symptoms that occur in the early, localized stage - erythema migrans - were omitted. However, the diagnosis of neuroborreliosis and adequate treatment contributed to the patient's recovery. The discussion presents possible mechanisms for the development of this complication.

Key words: Neuroborreliosis, Lyme diseases, Encephalitis, Facial nerve palsy, children, treatment.

Нейробореліоз у дітей: клінічний випадок та огляд літератури

Надрага О.Б., Дибас І.В., Гладченко О.І., Покровська Т.В.

Резюме. *Вступ.* Нейробореліоз є частим проявом хвороби Лайма. Захворювання зумовлене патогенною активністю збудника з родини спірохет – *Borrelia burgdorferi*. Передача цього мікроорганізму відбувається через укусу зараженого кліща, а тривале внутрішньоклітинне персистування *Borrelia burgdorferi* викликає як первинні симптоми – мігруючу еритему, так і ураження центральної нервової системи.

Мета дослідження: представити випадок нейробореліозу в 15-річній дівчинки та обговорити можливі механізми розвитку цього ускладнення.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтки з хворобою Лайма. У результаті розгляду неврологічного статусу діагностовано параліч лицевих м'язів зліва, без ознак менінгіту. Отримання позитивного тесту з ідентифікації бореліозу, проведення аналізу спинномозкового ліквора, МРТ дослідження головного мозку, діагноз було підтверджено.

Результати досліджень. Даний випадок демонструє прогресування нейробореліозу, що супроводжується енцефалітом і паралічем лицевого нерву. Лайм-бореліоз був виявлений на пізніх стадіях захворювання, тому що первинним симптомам, що виникають на ранній, локалізованій стадії, не було приділено достатньо уваги.

Висновки. Даним клінічним випадком ми мали на меті продемонструвати розвиток нейробореліозу з енцефалітом і паралічем лицевого нерва у 15-річній дівчинки, рідкісних дитячих захворювань у наших краях. На жаль, Лайм-бореліоз був виявлений на пізніх стадіях захворювання, тому що первинні симптоми, які виникають на ранній, локалізованій стадії, – «мігруюча еритема» – були відсутні. Проте діагностика нейробореліозу та адекватне лікування сприяли одужанню пацієнта. Представлено можливі механізми розвитку цього ускладнення.

Ключові слова: нейробореліоз, хвороба Лайма, енцефаліт, параліч лицевого нерва, діти, лікування.

Introduction

The symptoms of Lyme diseases are quite variable, depending on the stage of the disease, develop gradually, and progress from erythema to systemic disorders such as arthritis, carditis, and neurological complications, the latter called neuroborreliosis [1]. According to official data from the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine, 2,745 cases of Lyme disease were registered in 2020, and 2,442 cases in 2021 (average 7,5 per 100.000), including 450-500 cases in children aged 1 to 18 years; neuroborreliosis is detected with a frequency of 3.5–5%.

The aim of research is to present a case study of a 15-year-old female patient with neuroborreliosis, a neurological complication of Lyme disease, and to discuss the possible mechanisms of this complication

Description of the clinical case

Bioethics approval of Bioethics commission at Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the protocol number is 9, dated- 25/09/2023

The 15-year-old girl, Maria, presented to a physician on July 10, 2023, complaining of

pain in the muscles of her back in the lumbar region, extending to the thoracic region. The body temperature increased to 37.5° C. The pain appeared suddenly without apparent cause. Two days later, she experienced general weakness, pain in the muscles of her left arm, and numbness in the arm. Similar symptoms developed on the right side the following day. The pain in the back and arms intensified. Within a day, the patient noticed an inability to smile and close her eye.

Upon thorough medical history inquiry, it was established that 25 days prior to the onset of the aforementioned symptoms, an unusual erythema was observed on the skin of the back, in the area of the right scapula. This erythema was circular, approximately 7 cm in diameter, with slight central clearing (Figure 1). It was a painless formation, with the only symptom being mild itching. The patient cannot recall whether there was a tick bite and believes that it is unlikely to have occurred. The patient and the family physician did not attribute due attention to this sign, and no further investigations were conducted. Only observation and the prescription of antihistamines were recommended. This symptom spontaneously regressed within a few days.



Figure 1. Erythema on the back of a 15-year-old girl M., which was later recognized as erythema migrans. The own photo of the patient. Submitted for publication with the consent of the patient.



On July 15, the child was admitted to one of the clinical hospitals in Lviv. Considering the course of the illness and the presence of neurological signs, Lyme borreliosis with facial nerve palsy was suspected. Neurological examination revealed palsy of the facial muscles on the left side of the face, with no signs of meningitis. The hospital conducted tests for borreliosis, a lumbar puncture, and an MRI of the brain.

On MRI (16.07.2023) the lesion was diffusely hyperintense on T2-weighted images, while T1-weighted images showed peripheral rim-like and nodular enhancement. We also observed small lesions in the white matter of the brain and asymmetry of the lateral ventricles ($S > D$). Cerebrospinal fluid analysis (15.07.2023) showed colorless, clear fluid with a protein level of 0.33 g/L, cell count of $148/\text{mm}^3$, and glucose level of 3,0 mmol/L. PCR of the cerebrospinal fluid did not detect herpes viruses 1 and 2, Varicella Zoster virus, or borrelia. Immunofluorescence assay of the cerebrospinal fluid revealed no IgM and IgG antibodies to tick-borne encephalitis virus. Serological blood tests indicated IgG antibodies to *Borrelia burgdorferi* at 169.5 U/mL (≥ 22 U/mL considered positive) and IgM antibodies at 1.57 U/mL (above 1.0 U/mL considered positive). CBC (17.07.2023): Hb – 147 g/l, RBC – $5,0 \cdot 10^{12}/\text{L}$, WBC – $11,1 \cdot 10^9/\text{L}$, granulocytes – 85,9%, lymphocytes – 12,4%. Proteinogram (17.07.2023): albumin – 66,6 g/l, alpha-1-globulin – 49,1%, alpha-2-globulin – 12,4%, beta-globulin – 13,5%, gamma-globulin – 21,8%, ratio – 1,0.

Based on the medical history, clinical presentation, and laboratory findings, the diagnosis of Lyme borreliosis, early disseminated stage, neurological form, meningoencephalitis, and facial nerve palsy was established.

The patient's treatment included prescribing first Ceftriaxone at a dose 2,0 g per day for 7 days than Doxycycline 200 mg/day for 14 days, Prednisolone at 0.5 mg/kg/day for 7 days, and Acetazolamide (ACZ) 500 mg/day. From the 3rd day of treatment the severity of the symptoms of the disease decreased, the signs of paresis of the facial nerve disappeared after the 12th day from the start of therapy. According to the control MRI (20.08.2023), only a slight asymmetric expansion of the lateral ventricles was detected, no lesions in the white matter were visualized

Discussion. The symptoms of neuroborreliosis include radiculopathy, meningitis, and facial palsy. Facial palsy and Lyme meningoencephalitis are often seen together, occurring in 63% of patients

with Lyme meningitis in European countries and 50% of patients in the USA. The difference in the European and American population is due to different spirochete species [2, 3]. The most serious manifestations of neuroborreliosis is chronic encephalomyelitis. In patients, spastic paraparesis, ataxia, paresis of the cranial nerves (most often facial palsy), deafness, urinary disorders, and various degrees of cognitive impairment develop. The exact time of onset of the infection was difficult to determine, most patients did not remember any manifestations that would indicate Lyme disease, only 10% of patients reported meningoradiculitis 9 mo. to 5 y. before [4].

We diagnosed neuroborreliosis according to the European Federation of Neurologic Societies (EFNS) guidelines. For a definitive diagnosis of neuroborreliosis, three criteria must be met, and two for a possible diagnosis: neurological symptoms, cerebrospinal fluid pleocytosis, and intrathecal production of Bb-specific antibodies [5]. According to the IDSA and AAN guidelines, the diagnosis of Lyme neuroborreliosis can be confirmed if the following conditions are met: the patient has had contact with ticks in an endemic area, they have clinical symptoms that are consistent with neuroborreliosis, and diagnostic testing is positive (positive antibodies to *B. burgdorferi* with or without positive *B. burgdorferi* antibodies in cerebrospinal fluid) [6].

After the initial stage of *B. burgdorferi* infection, the macroorganism develops antibodies to several bacterial proteins. Despite the presence of neutralizing antibodies, the host's acquired immune response limits spirochete numbers but does not eradicate *B. burgdorferi*, and most hosts become persistently infected. The ability of the bacteria to survive an antibody response suggests that either the bacteria «hide out» in sites protected from antibodies or that the bacteria evade antibody reactivity by varying antigens or otherwise masking reactive proteins [7].

It has been established that *B. burgdorferi* can penetrate the central nervous system. This is confirmed by the detection of the pathogen in the cerebrospinal fluid, by bacterial culture of the cerebrospinal fluid or PCR. Indirect methods that indicate the invasion of *Borrelia* into the CNS are the detection of antibodies in the cerebrospinal fluid, lymphocytic pleocytosis, and the presence of the chemoattractant cxcl13. However, the mechanisms by which *B. burgdorferi* enters the CNS and the pathophysiology of neuroborreliosis are still poorly understood. There is no evidence that *B.*



burgdorferi produces any toxins (common to many bacterial pathogens, such as lipopolysaccharide, toxins, and specialized secretion systems) so it is believed that the main factor in the pathogenesis is the inflammatory response of the macroorganism to the influence of the bacterium's antigens. In experimental studies on primary tissue cultures of dorsal root ganglia of rhesus macaques incubated with *Borrelia burgdorferi*, intense production of inflammatory cytokines ccl2, IL-6, and IL-8, as well as apoptosis of sensory neurons, was established [8].

The development of an inflammatory reaction in response to *Borrelia* penetration is accompanied by the production of cytokines, including IL-6 and TNF- α , and nitric oxide, leading to vascular lesions, such as vasculitis and hypoxia. This inflammatory and angioparalytic response results in axonal degeneration and, consequently, neuropathy. Immunopathological factors, particularly autoimmune reactions against nervous tissue proteins that cross-react with antibodies to *Borrelia* antigens, primarily flagellin, play a significant role in the pathogenesis of neuroborreliosis [8]. It has been reported that 80% of patients with confirmed neuroborreliosis exhibit elevated titers of antibodies to cerebral cortex proteins in the cerebrospinal fluid [9]. Sensitization of T lymphocytes to certain neuroproteins is also of considerable importance.

Modern data [10] indicates that the cells of the choroid plexus of the brain's blood vessels, as in many other infectious diseases, may play a key role in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis by inducing inflammatory factors, promoting immune cell migration, and possibly by disrupting the structure and function of the blood-brain barrier.

Conclusions

With this clinical case, we aimed to demonstrate the development of neuroborreliosis with encephalitis and palsy of the facial nerve in an 15-year-old girl, the rare childhood diseases in our regions. Unfortunately, Lyme borreliosis was detected in the late stages of the disease because the primary symptoms that occur in the early, localized stage - erythema migrans - were omitted. However, the diagnosis of neuroborreliosis and adequate treatment contributed to the patient's recovery. The discussion presents possible mechanisms for the development of this complication.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in relation to this paper, as well as the published research results, including the financial aspects of conducting the research, obtaining and using its results, as well as any non-financial personal relationships.

REFERENCES

1. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol*. 2019 Jan;85(1):21-31. doi: 10.1002/ana.25389.
2. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*. 1985 Jan;35(1):47-53. doi: 10.1212/wnl.35.1.47.
3. Kozak S, Kaminiów K, Kozak K, Paprocka J. Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain Sci*. 2021 Jun 7;11(6):758. doi: 10.3390/brainsci11060758.
4. Campo-Caballero D, Munoz-Lopetegi A, Fernandez-Garcia de Eulate G, Rodriguez-Antiguedad J, Gabilondo A, Gonzalez F, Villanua J, Lopez de Munain A. Encefalomiелitis extensa por *Borrelia*: una forma atipica de neuroborreliosis [Extensive encephalomyelitis due to *Borrelia*: an atypical form of neuroborreliosis]. *Rev Neurol*. 2019 Feb 16;68(4):169-170. Spanish.
5. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jan;17(1):8-16, e1-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.
6. Garkowski A, Łebkowska U, Kubas B, Garkowska E, Rutka K, Gawarecka E, Zajkowska J. Imaging of Lyme Neuroborreliosis: A Pictorial Review. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug 19;7(10):ofaa370. doi: 10.1093/ofid/ofaa370.
7. Ramesh G, Santana-Gould L, Inglis FM, England JD, Philipp MT. The Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* induces inflammation and apoptosis in cells from dorsal root ganglia. *J Neuroinflammation*. 2013 Jul 18;10:88. doi: 10.1186/1742-2094-10-88.
8. Bolz DD, Weis JJ. Molecular mimicry to *Borrelia burgdorferi*: pathway to autoimmunity? *Autoimmunity*. 2004 Aug;37(5):387-92. doi: 10.1080/08916930410001713098.
9. Parthasarathy G, Gadila SKG. Neuropathogenicity of non-viable *Borrelia burgdorferi* ex vivo. *Sci Rep*. 2022 Jan 13;12(1):688. doi: 10.1038/s41598-021-03837-0. PMID: 35027599;
10. Tilly K, Rosa PA, Stewart PE. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Jun;22(2):217-34, v. doi: 10.1016/j.idc.2007.12.013. PMID: 18452798;



УДК 615.1:616 (043.2)

DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.68-76

МЕТАБОЛІЧНА АДАПТАЦІЯ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС У ДІТЕЙ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ, ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Пікіна І. Ю.

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

Резюме. *Вступ.* Гострі респіраторні захворювання, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляються у дітей шкільного віку і потребують перманентної уваги та вирішення як із боку науковців, так і практичних лікарів.

Мета дослідження. Проаналізувати та оцінити актуальні механізми розвитку та шляхи корекції метаболічної адаптації та оксидативного стресу при респіраторній патології у дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за останнє десятиліття з тематики респіраторної патології у дітей шкільного віку.

Результати досліджень. Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) значно перевищує рівень усіх інших інфекцій, а лікування ГРВІ займає 80 % робочого часу педіатра. Така поширеність захворювань респіраторного тракту пояснюється різноманітням етіологічних чинників, а також легкістю передачі збудників і високою їх мінливістю. З клінічної точки зору неможливо достовірно відрізнити вірусний, бактеріальний та неінфекційний фарингіт. Однак виявлення симптомів і може збільшити ймовірність вірусної або бактеріальної етіології гострого болю в горлі, що призводить до непотрібного призначення антибіотиків. Слизові оболонки дихальних шляхів є вхідними воротами респіраторних інфекцій. При цьому, агресивні умови навколишнього середовища, включаючи вогнища інфекції, зміни мікробіоценозу тощо, порушують резистентність респіраторного тракту дітей. Відсутність консенсусу в медичній спільноті створює невизначеність у використанні різних способів лікування дітей із ГРВЗ, що потребує подальших поглиблених досліджень.

Висновки. Варіювання перебігу ГРЗ від легких або безсимптомних форм у верхніх дихальних шляхах до автоімунних розладів і важких гнійних ускладнень зумовлено як прямою вірусною чи бактеріальною агресією, так й імунною відповіддю організму. Тому активація мукозальних захисних можливостей – це спосіб не лише лікування, але і профілактики інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні захворювання, метаболічна адаптація, оксидативний стрес, шляхи корекції.

Metabolic adaptation and oxidative stress in children with respiratory pathology, ways of correction

Pikina I.Yu.

Abstract. *Introduction.* Acute Respiratory diseases, mainly of the upper respiratory tract, are especially common in school-aged children and require permanent attention and solutions by scientists and pediatricians.

The aim of the study. To analyze and evaluate current mechanisms of development and ways of correction of metabolic adaptation and oxidative stress in respiratory pathology in children.

Materials and methods. The analysis of literary sources of ukrainian and foreign scientific literature for the last decade on the respiratory pathology topic in school-age children was carried out.

Results. The incidence of acute respiratory viral infections significantly exceeds the level of all other infections, and its treatment takes 80% of a pediatrician's working time. This prevalence of diseases of the Respiratory tract is explained by the variety of etiological factors, as well as the ease of transmission of pathogens and their high variability. From a clinical point of view, it is impossible to reliably distinguish between viral, bacterial and non-infectious pharyngitis. However, the detection of symptoms can increase the likelihood of a viral or bacterial etiology of acute sore throat, which leads to the unnecessary prescription of antibiotics. Mucous membranes of the Respiratory tract are the gateway to Respiratory infections. At the same time, aggressive environmental conditions, including foci of infection, changes in microbiocenosis, etc., disrupt the resistance of the children Respiratory tract. The lack of consensus in the medical community creates uncertainty in the use of various methods of treatment for children with Respiratory infections, which requires further in-depth research.



Conclusions. Variation in the course of Acute Respiratory Infection from mild or asymptomatic forms in the upper respiratory tract to autoimmune disorders and severe purulent complications is due to both direct viral or bacterial aggression and the organism's immune response. Therefore, activation of mucosal protective capabilities is a method not only of treatment, but also of prevention of upper respiratory tract infections.

Key words: children, acute respiratory diseases, metabolic adaptation, oxidative stress, ways of correction.

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найпоширенішою патологією у структурі дитячої інфекційної захворюваності, а також є основною причиною госпіталізації у дитячому віці, завдаючи медичних та економічних збитків як сім'ям, так і суспільству в цілому [1]. Так, вірус грипу (IF) і спричинені вірусом ГРЗ є причиною 10 % загальній захворюваності у всіх вікових групах населення в країнах Європи [2].

За локалізацією ГРЗ поділяють на захворювання верхніх і нижніх (трахеїт, бронхіт, пневмонія) дихальних шляхів. Інфекції верхніх дихальних шляхів, включаючи риніт, назофарингіт, тонзиліт, синусит, фарингіт, ларингіт і ларинготрахеїт складають 88 % загальної кількості дитячих респіраторних інфекцій [4]. ГРЗ, переважно верхніх дихальних шляхів, особливо часто трапляється у дітей дошкільного віку [5]. У першому класі спостерігається пік захворюваності дітей, зокрема й на ГРЗ. Одні дослідники пов'язують цей факт із напруженням пристосувальних механізмів організму і стверджують, що надалі кількість дітей, які часто хворіють, зменшується внаслідок закінчення періоду адаптації до школи. На думку інших учених, з віком кількість дітей, які часто й тривало хворіють, зменшується внаслідок того, що до 8–9 років ГРЗ набувають статусу хронічних захворювань і переходять в іншу нозологічну категорію [6]. Низький рівень здоров'я сучасних дітей і високі вимоги до школярів призвели в Україні до ланцюгового процесу зниження функціональних резервів організму дітей, пригнічення адаптації та підвищення ймовірності виникнення відхилень у стані здоров'я [7]. Водночас реальну захворюваність досить важко оцінити, оскільки ГРЗ зазвичай лікують в амбулаторних умовах, а більшість доступних епідеміологічних даних надходить із лікарень при їх тяжкому перебігу [4,8]. Систематичний огляд 89 досліджень дозволив Naig та співавт. (2013) підрахувати, що в 2010 р. 11,9 мільйона важких і 3,0 мільйона дуже важких епізодів ГРЗ призвів до госпіталізації дітей до 5 років у всьому світі. При цьому численні клінічно легкі або безсимптомні форми ГРЗ залишаються поза обліком [9].

Мета дослідження

Проаналізувати та оцінити актуальні механізми розвитку та шляхи корекції метаболічної адаптації та оксидативного стресу при респіраторній патології у дітей.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури впродовж останніх 10 років з тематики респіраторної патології у дітей, вивчено механізми розвитку метаболічної адаптації та оксидативного стресу при даній патології. Також розглянуто шляхи корекції з попередження та усунення розвитку патологічних станів.

Результати досліджень

Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) значно перевищує рівень усіх інших інфекцій, а лікування ГРВІ займає 80 % робочого часу педіатра. Така поширеність захворювань респіраторного тракту пояснюється різноманітністю етіологічних чинників, а також легкістю передачі збудників і високою їх мінливістю [10,11]. Широкий спектр вірусних збудників індукує ГРВІ, а деякі з них активно пригнічують імунні функції (наприклад, вироблення інтерферону IF або RSV [12]). Як наслідок, первинні вірусні інфекції можуть бути ускладнені вторинним бактеріальним інфікуванням [13]. Сьогодні відомо більше 300 вірусів-збудників ГРЗ. Найбільш поширеними з них є HRV (25–40 % усіх ГРЗ), коронавіруси, IF і парагрипу. Рідше реєструють RSV, RSV, ентеровіруси, реовіруси. Змішану грипозно-аденовірусну інфекцію реєструють у 10–15 % випадків під час епідемії грипу [14].

З клінічної точки зору неможливо достовірно відрізнити вірусний, бактеріальний та неінфекційний фарингіт. Однак виявлення симптомів і може збільшити ймовірність вірусної або бактеріальної етіології гострого болю в горлі, що призводить до непотрібного призначення антибіотиків [15].

Кашель і нежить є більш поширеними у пацієнтів із лише вірусним інфікуванням, ніж серед пацієнтів з лише бактеріальною інфекцією, як і часті болі в горлі в анамнезі [16]. Діагноз «гострий тонзиліт» у дітей бути встанов-



лений за суто клінічними ознаками [17]. Водночас йдеться переважно про змішані інфекції (вірусно-бактеріальні). При вірусному тонзиліті, окрім болю та лихоманки, з'являються кашель, захриплість і ринорея, тоді як при бактеріальному тонзиліті, окрім болю з набряком лімфатичних вузлів, спостерігаються відкладення на мигдалинах/ексудат і лихоманка $>38,3^{\circ}\text{C}$ [18]. Крім того, все частіше виявляють нові збудники ГРЗ, оскільки глобалізація, переміщення населення та зміна екології, включно з проникненням із раніше не досліджуваних регіонів, змінили традиційну епідеміологію інфекційних захворювань [19].

При ГРЗ в організмі хворої дитини запускаються неспецифічні механізми захисту: продукція прозапальних цитокінів, простагландинів, гістаміну тощо, які, активуючи запальний процес, приводять до прояву таких симптомів, як гостра лихоманка, озноб, нежить, кашель, біль у горлі, головний біль і міалгія, зниження апетиту та ін. [20].

Питома вага конкретних захворювань у загальній структурі ГРЗ залежить від епідемічних обставин і віку пацієнтів. При цьому діагноз ГРЗ усе ще переважно базується на інтерпретації симптомів і ознак захворювання, проте жоден симптом не є достатньо специфічним, щоб можна було відрізнити різні респіраторні інфекції. Відомі випадки, коли клінічні прояви ГРЗ мінімальні, симптоми інфекційного токсикозу відсутні – такі діти переносять ГРЗ «на ногах», будучи джерелом зараження інших [21,22].

Симптоми ГРЗ виникають не лише як наслідок взаємодії вірусу і організму, а й внаслідок імунної відповіді на вторгнення вірусу, коли в результаті короткочасної вірусемії або при безпосередньому контакті вірусу із слизовою оболонкою дихальних шляхів запускаються неспецифічні механізми захисту – продукція прозапальних цитокінів, простагландинів і гістаміну, що активують запальний процес. Одним із можливих продовжень тривалих запальних реакцій на вірус є ініціювання автореактивних запальних реакцій із розвитком аутоімунного захворювання [23]. Як відомо, у становленні імунітету при запаленні беруть участь перш за все неспецифічні неімунні фактори захисту, а саме – фагоцитоз, який у системі імунітету доповнює імунологічну реактивність, оскільки місце макрофагів, необхідних для захисту від інфікування, визначається також поєд-

наною участю Т- і В-лімфоцитів, що необхідно для формування імунної відповіді [24]. До найдоступніших лабораторних методів діагностики, які відображають активність запального процесу, належать загальний аналіз крові з розгорнутою лейкограмою та визначення С-реактивного білка (СРБ). Іванова та співавт. (2021) вивчали маркери активності запального процесу при не-GAS (n=68) і GAS (n=34) гострих тонзилофарингітах у дітей. Встановлено, що загальна запальна відповідь організму в дітей із не-GAS і GAS тонзилофарингітами суттєво не відрізнялася. Поряд з цим у дітей з не-GAS тонзилофарингітами лейкоцитоз периферичної крові $>10,0$ г/л відмічався у 29,4 % випадків, паличкоядерні нейтрофіли $>15,0$ % – у 47,1 % випадків, сегментоядерні $>50,0$ % – у 48,5 %, а лімфоцитарні лейкоцити $>50,0$ % – у 13,2 % спостережень. У хворих з GAS тонзилофарингітами наведені маркери лейкограми визначалися у 44,1, 38,2, 41,1 та 17,6 % спостережень, відповідно. У дітей з не-GAS тонзилофарингітами середній вміст СРБ становив $15,9 \pm 1,0$ мг/л, а у хворих із GAS тонзилофарингітами – $14,9 \pm 0,63$ мг/л. Водночас у дітей з не-GAS рівень СРБ $>16,0$ мг/л був у $39,7 \pm 5,93$ %, а $>50,0$ мг/л – у $26,5 \pm 5,35$ % випадків. Визначення вмісту СРБ $<50,0$ мг/л у венозній крові дітей дало змогу верифікувати нестрептококову природу захворювання з доволі високою чутливістю – 73,5 %. Показники місцевого запалення та клінічні прояви загальної запальної реакції були менш виразними у дітей із не-GAS тонзилофарингітами [25].

Виявлено, що зсуви лейкоцитів у сторону нейтрофільної групи визначали важкість перебігу ГРЗ у дітей. Різка нейтрофілія у поєднанні з незначним лейкоцитозом була характерна для важкого перебігу захворювання із вираженою інтоксикацією. У дітей, в яких інфекційний процес супроводжується реактивними змінами нейтрофільної групи, але при цьому не зменшувалася кількість еритроцитів, захворювання мало сприятливий прогноз. Отже, нейтрофільна лейкоцитарна реакція є відображенням реактивності організму дитини, а нейтрофільний лейкоцитоз може служити показником нормальної реактивності організму [26].

Відомо, що рівень сироваткового прокальцитоніну підвищується при бактеріальних, але не при вірусних інфекціях. Концентрація прокальцитоніну $<0,1$ нг/мл свід-



чить про відсутність бактеріального захворювання. Так, із 327 дітей 132 (40,4 %) мали рівень прокальцитоніну нижче 0,1 нг/мл. Із цих дітей 38 отримували антибіотики. Тобто значення прокальцитоніну у сироватці крові нижче 0,1 нг/мл може бути маркером для ідентифікації дітей з ГРВІ, яким лікування антибіотиками не потрібне [27].

Інфікування дитини – це складний багатоконпонентний динамічний процес взаємодії інфекційних патогенних агентів з організмом дитини, що характеризується розвитком комплексу типових патологічних реакцій та системних функціональних порушень. Дослідження показують, що складна взаємодія між респіраторним мікробіомом та імунною відповіддю дитини впливають на патогенез і тяжкість перебігу інфекційних захворювань [28].

Дія інфекційних патогенних факторів призводить до розвитку прямих і цитокінопоередкованих системних, функціональних і метаболічних розладів, що формують основу продромального періоду основних проявів інфекційного захворювання. Характерними неспецифічними метаболічними ознаками, що розгортаються в продромальний період і в період виражених клінічних проявів, є зміни білкового гомеостазу: посилення синтезу гепатоцитами і макрофагами гострофазних білків (фібриногену, СРБ, церулоплазміну, антигеморального глобуліну, VI і XI факторів коагуляції, антикоагулянтів, альфа-2-макроглобуліну тощо). Разом із посиленням синтезу цих позитивних маркерів гострої фази запалення відбувається зниження синтезу альбумінів і трансферину – негативних маркерів синдрому системної запальної відповіді. Поряд із цитокінами важливу роль у розвитку системних метаболічних і функціональних змін у продромальний період відіграють медіатори арахідонового каскаду [29].

Дихальні шляхи – це складна система органів, яка відповідає за обмін кисню і вуглекислого газу, а мікробіота дихальних шляхів, як вважається, діє, як воротар, який забезпечує стійкість до колонізації респіраторними патогенами. Респіраторна мікробіота також може брати участь у підтримці гомеостазу респіраторної фізіології та імунітету [30].

Дихальні шляхи займають друге місце після шлунково-кишкового тракту за площею слизової оболонки. Тому розуміння унікальної природи імунної системи слизової обо-

лонки органів дихання є надзвичайно важливим [31]. Синтез глікопротеїнів, що складають основу муцинів, захищаючих слизові оболонки, залежить від рівня вітаміну А, який підтримує цілісність епітелію. Наслідком вітаміну А гіповітамінозу є, зокрема, ураження слизових оболонок дихальних шляхів: залозистий епітелій замінюється на зроговілий внаслідок кератинізації. Втрата мукоциліарного епітелію дихальних шляхів знижує бар'єрну роль слизових оболонок. Також недостатність вітаміну А знижує продукцію лізоциму та інтерферонів, ще більше послаблюючи неспецифічну резистентність організму. Одним із наслідків дефіциту А також є послаблення специфічної резистентності при порушенні розмноження, росту та диференціації імунокомпетентних клітин [32]. Наявність гіповітамінозу А, беручи до уваги залучення вітаміну А до синтезу заліза (недостатність якого призводить до зниження кисневої ємності крові) та синергічну дію вітамінів А і D (активація рецепторів до кальцитріолу), активно досліджується. Відповідно до зроблених висновків встановлено, що пацієнти з хронічними інфекційними захворюваннями частіше, ніж загальна популяція, мають серйозний дефіцит вітаміну А [33].

Рівень вітаміну С у плазмі крові людини швидко знижується в умовах фізіологічного стресу, включаючи інфекцію. Антиоксидантна, протизапальна та імуномодуюча дія вітаміну С робить його потенційним терапевтичним засобом як для профілактики та полегшення перебігу респіраторних інфекцій, так і в якості допоміжної терапії [34].

Sun та співавт. (2022) дослідили кореляцію рівнів вітамінів А, D та Е у сироватці крові дітей (n=129) з виникненням та розвитком рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. Спостерігалися помітно нижчі рівні сироваткового вітамінів А, D та Е та індексу гуморального імунітету, включаючи імуноглобуліни (Ig) G, А та М, порівняно з контрольною групою (n=50), з очевидним нижчим результатом у групі з рецидивуючими інфекціями. Сироваткові рівні вищезазначених показників у цих дітей були знижені вже в активній фазі захворювання. Доведена позитивна кореляція між рівнем вітаміну А та IgA. Водночас низький індекс маси тіла (ІМТ), недоношеність, дефіцит досліджуваних вітамінів були факторами ризику для рецидивуючого перебігу респіраторних захворювань, тоді як



активність на свіжому повітрі була захисним фактором [35].

Отже, окислювальні процеси, що включають зміщення балансу між активними формами кисню та їх видаленням є невід'ємною частиною метаболізму людини. Інфікування респіраторними вірусами, що пов'язане з продукцією цитокінів, запаленням, загибеллю клітин та іншими патологічними процесами, може бути спровоковане окислювальним стресом, змінами вмісту окремих вітамінів та мікроелементів, що створює умови для розвитку низки патологічних станів, у тому числі й гострих і повторних респіраторних захворювань.

Контроль інфекційних захворювань у дітей залишається складним, враховуючи велику кількість патогенних мікроорганізмів, їхню здатність адаптуватися до змін навколишнього середовища та антимікробної терапії, а також можливості поширення, особливо через перенаселеність та інші соціальні детермінанти [36].

Сучасна стратегія зі зменшення тягаря ГРЗ полягає у профілактиці виникнення інфекцій у здорових дітей та в запобіганні тяжких наслідків у хворих пацієнтів. Профілактичний напрям передбачає передусім широке охоплення профілактичним щепленням проти найпоширеніших збудників респіраторних захворювань [37].

Висновки

Гострі респіраторні захворювання є найпоширенішими в структурі загальної захворюваності дітей. ГРЗ – це група захворювань, різних за етіологією та локалізацією інфекційно-запального процесу та подібними механізмами розвитку і значною кількістю спільних клінічних ознак.

Розпізнавання прихованих механізмів реакції дитячого організму на запальний процес при гострих респіраторних інфекціях залишається у наш час остаточно не вирішеною

проблемою і подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення ключових елементів, які беруть участь у регуляції запальної відповіді дитячого організму для досягнення балансу показників неспецифічного та специфічного захисту.

Дія інфекційних патогенних факторів призводить до розвитку прямих і цитокінопоередкованих системних, функціональних та метаболічних розладів, що формують основу продромального періоду основних проявів інфекційного захворювання. Характерними неспецифічними метаболічними ознаками, що розгортаються в продромальний період і в період виражених клінічних проявів, є зміни білкового гомеостазу: посилення синтезу гепатоцитами і макрофагами гострофазних білків. Разом з посиленням синтезу цих позитивних маркерів гострої фази запалення відбувається зниження синтезу альбумінів і трансферину – негативних маркерів синдрому системної запальної відповіді.

Окислювальні процеси, що включають зміщення балансу між активними формами кисню та їх видаленням є невід'ємною частиною метаболізму людини. Інфікування респіраторними вірусами, що пов'язане з продукцією цитокінів, запаленням, загибеллю клітин та іншими патологічними процесами, може бути спровоковане окислювальним стресом, змінами вмісту окремих вітамінів та мікроелементів, що створює умови для розвитку низки патологічних станів, у тому числі й гострих і повторних респіраторних захворювань.

У терапії ГРЗ застосовують як симптоматичне, так і патогенетичне лікування, направлене на зменшення інтенсивності запального процесу, посилення імунної відповіді дитячого організму. Водночас відсутність консенсусу в медичній спільноті створює невизначеність у використанні різних способів лікування дітей із ГРВЗ, що потребує подальших поглиблених досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Dec;36(6):469-74. doi: 10.1002/ppul.10344.
2. Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug;32(4):373-92. doi: 10.1055/s-0031-1283278.
3. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):352-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
4. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Dec;35(12):e362-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.



5. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993 Feb;110(1):145-60. doi: 10.1017/s0950268800050779.
6. Дмитрук В. Статистичні дані захворювань молодших школярів. *Спорт. наука України.* 2016;(3):15-20.
7. Маслоva ОВ, Шахліна ЛЯ-Г, Богданович ЛВ, Коломієць ТВ, Гопей ММ. Реактивність організму школярів в умовах дистанційної форми навчання як ендоекологічний показник рівня їхнього здоров'я. *Спорт. медицина, фізич. терапія та ерготерапія.* 2022;(2):59-64.
8. Chen J, Hu P, Zhou T, Zheng T, Zhou L, Jiang C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009-2014. *BMC Pediatr.* 2018 Jul 5;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
9. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013 Apr 20;381(9875):1380-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
10. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr.* 2018 Jun;61(6):180-6. doi: 10.3345/kjp.2018.61.6.180.
11. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al. Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in Cyprus. *PLoS One.* 2016 Jan 13;11(1):e0147041. doi: 10.1371/journal.pone.0147041.
12. Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, Saavedra JM, Lay MK, Bueno SM, et al. Modulation of host immunity by human respiratory syncytial virus virulence factors: a synergic inhibition of both innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Aug 16;7:367. doi: 10.3389/fcimb.2017.00367. 35
13. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015 Jun;185(6):1528-36. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
14. Dalziel SR, Thompson JM, Macias CG, Fernandes RM, Johnson DW, Waisman Y, et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. *BMJ.* 2013 Aug 12;347:f4836. doi: 10.1136/bmj.f4836.
15. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: Immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol.* 2018 Feb;103(2):193-213. doi: 10.1189/jlb.4MR0617-227RR.
16. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011 Feb 17;364(7):648-55. doi: 10.1056/NEJMcp1009126.
17. Holm AE, Llor C, Bjerrum L, Cordoba G. Short- vs. long-course antibiotic treatment for acute streptococcal pharyngitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Antibiotics (Basel).* 2020 Oct 26;9(11):733. doi: 10.3390/antibiotics9110733.
18. De Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 1;5(5):CD008268. doi: 10.1002/14651858.CD008268.pub3.
19. Selected epidemics & emerging pathogens – respiratory illnesses – an overview. *Dis Mon.* 2017 Sep;63(9):246-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.03.016.
20. Kumar V. Influenza in children. *Indian J Pediatr.* 2017 Feb;84(2):139-43. doi: 10.1007/s12098-016-2232-x.
21. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011 Feb 9;12:4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4.
22. Chen T, Zhang R. Symptoms seem to be mild in children infected with avian influenza A (H5N6) and other subtypes. *J Infect.* 2015 Dec;71(6):702-3. doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.004.
23. Rouse BT. Virus-induced immunopathology. *Adv Virus Res.* 1996;47:353-76. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60739-3.
24. Cline TD, Beck D, Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: balancing protection and pathogenesis. *J Gen Virol.* 2017 Oct;98(10):2401-2412. doi: 10.1099/jgv.0.000922.
25. Іванова ЛА, Горбатюк ІБ, Горбатюк ІрБ. Клініко-параклінічні маркери активності запального процесу при гострих тонзилофарингітах у дітей. *Сучас. педіатрія. Україна.* 2021;(2):8-12.
26. Гевкалюк НО. Лейкограма як показник реактивності організму дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. *Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2013;(1):22-5.



27. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr.* 2009 Sep;168(9):1117-24. doi: 10.1007/s00431-008-0899-3.
28. Di Muzio I, D'Angelo DM, Di Battista C, Lapergola G, Zenobi I, Marzetti V, et al. Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jun;39(6):1103-07. doi: 10.1007/s10096-020-03821-y.
29. Тимошенко СМ. Механізм розвитку метаболічних змін при інфекційних захворюваннях. В: Екологія та медицина: матеріали міжнар. наук.-практ. конф: Ч. 1. Метаболічні розлади населення України: вплив екологічних та стресових факторів; 2021 Берез 18-19, м. Київ. Київ: Центр учбової літератури; 2021. с.18-25.
30. Man WH, De Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-70. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
31. Sato S, Kiyono H. The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol.* 2012 Jun;2(3):225-32. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.009.
32. Зайко МН, Биць ЮВ, Кришталь МВ. Патофізіологія: підруч. 6-е вид., переробл. і допов. Київ: Медицина; 2017. 735 с.
33. Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, Zewail AA, Shams Eldin M. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 19;101(33):e30108. doi: 10.1097/MD.00000000000030108.
34. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C-an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760.
35. Sun M, Yan Z, Sun R, Tian W, Yi W, Zhang J. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res.* 2022 May 15;14(5):3533-8.
36. Edwards G, Newbould L, Nesbitt C, Rogers M, Morris RL, Hay AD, et al. Predicting poor outcomes in children aged 1-12 with respiratory tract infections: A systematic review. *PLoS One.* 2021 Apr 19;16(4):e0249533. doi: 10.1371/journal.pone.0249533.
37. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

REFERENCES

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Dec;36(6):469-74. doi: 10.1002/ppul.10344.
2. Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug;32(4):373-92. doi: 10.1055/s-0031-1283278.
3. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):352-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
4. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Dec;35(12):e362-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001304.
5. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993 Feb;110(1):145-60. doi: 10.1017/s0950268800050779.
6. Dmytruk V. Statystychni dani zahvoryuvanij molodshyh shkoljariv. [Statistical data of diseases of younger schoolchildren. Sport. science of Ukraine.] 2016;(3):15-20. in Ukrainian
7. Maslova OV, OB, Shahlina LY-H, Bogdanovych LV, Kolomiiec TV, Hopey MM. Reaktyvnisty organism shkoljariv v umovakh dystancynoyi formy navchannya yak endoekologichnyy pokaznyk rivnya ikhnyogo zdorovy'a. [The reactivity of the body of schoolchildren in the conditions of distance education as an endoecological indicator of their health level. Sport. medicine, physics therapy and occupational therapy]. 2022;(2):59-64. in Ukrainian
8. Chen J, Hu P, Zhou T, Zheng T, Zhou L, Jiang C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009-2014. *BMC Pediatr.* 2018 Jul 5;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
9. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children



- in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1380-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
10. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr*. 2018 Jun;61(6):180-6. doi: 10.3345/kjp.2018.61.6.180.
 11. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al. Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in Cyprus. *PLoS One*. 2016 Jan 13;11(1):e0147041. doi: 10.1371/journal.pone.0147041.
 12. Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, Saavedra JM, Lay MK, Bueno SM, et al. Modulation of host immunity by human respiratory syncytial virus virulence factors: a synergic inhibition of both innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Aug 16;7:367. doi: 10.3389/fcimb.2017.00367.
 13. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol*. 2015 Jun;185(6):1528-36. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030.
 14. Dalziel SR, Thompson JM, Macias CG, Fernandes RM, Johnson DW, Waisman Y, et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study. *BMJ*. 2013 Aug 12;347:f4836. doi: 10.1136/bmj.f4836.
 15. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: Immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol*. 2018 Feb;103(2):193-213. doi: 10.1189/jlb.4MR0617-227RR.
 16. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):648-55. doi: 10.1056/NEJMcip1009126.
 17. Holm AE, Llor C, Bjerrum L, Cordoba G. Short- vs. long-course antibiotic treatment for acute streptococcal pharyngitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Oct 26;9(11):733. doi: 10.3390/antibiotics9110733.
 18. De Cassan S, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Mar CB, Heneghan CJ, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 1;5(5):CD008268. doi: 10.1002/14651858.CD008268.pub3.
 19. Selected epidemics & emerging pathogens – respiratory illnesses – an overview. *Dis Mon*. 2017 Sep;63(9):246-8. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.03.016.
 20. Kumar V. Influenza in children. *Indian J Pediatr*. 2017 Feb;84(2):139-43. doi: 10.1007/s12098-016-2232-x.
 21. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2011 Feb 9;12:4. doi: 10.1186/1471-2296-12-4.
 22. Chen T, Zhang R. Symptoms seem to be mild in children infected with avian influenza A (H5N6) and other subtypes. *J Infect*. 2015 Dec;71(6):702-3. doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.004.
 23. Rouse BT. Virus-induced immunopathology. *Adv Virus Res*. 1996;47:353-76. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60739-3.
 24. Cline TD, Beck D, Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: balancing protection and pathogenesis. *J Gen Virol*. 2017 Oct;98(10):2401-2412. doi: 10.1099/jgv.0.000922.
 25. Ivanova LA, Horbatiuk IB, Horbatiuk IrB. Kliniko-paraklinichni markery aktyvnosti zapal'noho protsesu pry hostrykh tonzylofaryngitakh u ditey. *Suchas. pediatriya. Ukrayina [Clinical and para-clinical markers of the activity of the inflammatory process in acute tonsillopharyngitis in children. Currently pediatrics. Ukraine]* 2021;(2):8-12. in Ukrainian
 26. Hevkalyuk NO. Leykohrama yak pokaznyk reaktyvnosti orhanizmu ditey, khvorykh na hostri respiratorni virusni infektsiyi. *Akt. pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi. [Leukogram as an indicator of reactivity of the body of children with acute respiratory viral infections. Act. issues of pediatrics, obstetrics and gynecology]*. 2013;(1):22-5. in Ukrainian
 27. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009 Sep;168(9):1117-24. doi: 10.1007/s00431-008-0899-3.
 28. Di Muzio I, D'Angelo DM, Di Battista C, Lapergola G, Zenobi I, Marzetti V, et al. Pediatrician's approach to diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39(6):1103-07. doi: 10.1007/s10096-020-03821-y.
 29. Tymoshenko SM. Mekhanizm rozvytku metabolichnykh zmin pry infektsiynykh zakhvoryuvannyakh. V: *Ekolohiya ta medytsyna: materialy mizhnar. nauk.-prakt. konf: CH. 1. Metabolichni rozlady*



- naselennya Ukrainy: vplyv ekolohichnykh ta stresovykh faktoriv; 2021 Berez 18-19, m. Kyiv. Kyiv: Tsentr uchbovoyi literatury[Mechanism of development of metabolic changes in infectious diseases. In: Ecology and medicine: materials of the international. science and practice conference: Part 1. Metabolic disorders of the population of Ukraine: influence of environmental and stress factors; 2021 March 18-19, Kyiv. Kyiv: Center for Educational Literature]; 2021. c.18-25. in Ukrainian
30. Man WH, De Steenhuijsen P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-70. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
 31. Sato S, Kiyono H. The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol.* 2012 Jun;2(3):225-32. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.009.
 32. Zayko MN, Byts' YuV, Kryshtal' MV. *Patofiziologiya: pidruch. 6-e vyd., pererobl. i dopov [Pathophysiology: tutorial. 6th ed., revised. and added Kyiv: Medicine].* Kyiv: Medytsyna; 2017. 735s in Ukrainian
 33. Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, Zewail AA, Shams Eldin M. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 19;101(33):e30108. doi: 10.1097/MD.00000000000030108.
 34. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C-an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760.
 35. Sun M, Yan Z, Sun R, Tian W, Yi W, Zhang J. Dynamic monitoring and a clinical correlation analysis of the serum vitamin A, D, and E levels in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res.* 2022 May 15;14(5):3533-8.
 36. Edwards G, Newbould L, Nesbitt C, Rogers M, Morris RL, Hay AD, et al. Predicting poor outcomes in children aged 1-12 with respiratory tract infections: A systematic review. *PLoS One.* 2021 Apr 19;16(4):e0249533. doi: 10.1371/journal.pone.0249533.
 37. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2(2):CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

Отримано 15.09.2023 р.



УДК 618.3-06
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.77-90

АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ ТА НЕСПРИЯТЛИВІ НАСЛІДКИ НА ВАГІТНІСТЬ У ЖІНОК ІЗ ВІЛ

Туряниця С. М., Корчинська О. О., Шуміліна Т. Р.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Щороку приблизно 1,3 мільйона жінок, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) вагітніють, і приблизно 1,1 мільйона (85%) із них отримують антиретровірусну терапію (АРТ) під час вагітності. За відсутності АРТ від 15 до 30% немовлят, народжених жінками з ВІЛ, заражаються ВІЛ антенатально або перинатально з додатковою передачею під час грудного вигодовування. Глобальне розширення АРТ призвело до 50% зниження нових перинатальних інфекцій між 2010 (320 000 випадків) і 2022 роками (160 000 випадків) – надзвичайний успіх у сфері охорони здоров'я, хоча все ще не досягає кінцевих глобальних цілей щодо усунення вертикальної передачі.

Мета дослідження. Вивчити інформацію про основні доступні антиретровірусні препарати та їх несприятливі наслідки на перебіг вагітності і результати пологів.

Матеріали та методи. Було використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно питань антиретровірусної терапії та несприятливих наслідків на вагітність. Надано пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам.

Результати досліджень. Ідеальна схема АРТ під час вагітності залежить від багатьох факторів, включаючи фармакокінетику, вірусологічну ефективність, безпеку, побічні ефекти, стійкість до ліків, зручність дозування, місцеву вартість і доступність. Як зазначено вище, схема АРТ із трьох препаратів є надзвичайно ефективною для запобігання вертикальній передачі (за рідкісними винятками), і на сьогоднішній день не спостерігалось явних відмінностей у профілактиці та ефективності серед загальноприйнятих схем [7]. АРТ до та під час вагітності настійно рекомендується для покращення стану здоров'я матері, плода та дитини.

Висновки. 1. Основні доступні антиретровірусні препарати за рекомендаціями ВООЗ, Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, Європейського клінічного товариства СНІДу: долутегравір, тенофовір, зидовудин, ефавіренз, рилпівірін, долутегравір, лопінавір, ритонавір, атазанавір. 2. Несприятливі наслідки на перебіг вагітності, внаслідок використання антиретровірусної терапії: надмірна вага, метаболічний синдром, недостатній приріст ваги, анемія, депресія, суїцидальні думки, психіатричні побічні явища, гестаційний цукровий діабет, ураження печінки, пов'язане з АРТ, непряма гіпербілірубінемія, та ураження нирок. 3. Можливий вплив препаратів на результати пологів і здоров'я дитини, зокрема: викидень, внутрішньоутробна загибель плода та мертвородження, спонтанні передчасні пологи, невеликі для гестаційного віку діти, низька вага при народженні, неонатальна смертність, вроджені аномалії, ризики для здоров'я, росту та розвитку нервової системи.

Ключові слова: антиретровірусна терапія, вагітність, СНІД, ВІЛ.

Antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes in women with HIV

Turyanytsa S.M., Korchyńska O.O., Shumilina T.R.

Abstract. *Introduction.* Each year, approximately 1.3 million women living with human immunodeficiency virus (HIV) become pregnant, and approximately 1.1 million (85%) of them receive antiretroviral therapy (ART) during pregnancy. In the absence of ART, from 15 to 30% of infants born to women with HIV are infected with HIV antenatally or perinatally with additional transmission during breastfeeding. The global scale-up of ART resulted in a 50% reduction in new perinatal infections between 2010 (320,000 cases) and 2022 (160,000 cases) – a remarkable public health success, although still short of the ultimate global goals of eliminating vertical transmission.

Goal. Learn about the main available antiretroviral drugs and their adverse effects on pregnancy and birth outcomes.

Materials and methods. The methods of bibliographic and content analysis of the literature, comparative approach and synthesis, as well as semantic grouping were used regarding the issues of antiretroviral therapy and adverse effects on pregnancy. We prioritized large-scale, randomized controlled trials and systematic reviews.



The results. The ideal ART regimen during pregnancy depends on many factors, including pharmacokinetics, virologic efficacy, safety, side effects, drug resistance, dosing convenience, local cost, and availability. As noted above, the three-drug ART regimen is highly effective in preventing vertical transmission (with rare exceptions), and to date no clear differences in prevention and efficacy have been observed among conventional regimens. ART before and during pregnancy is strongly recommended to improve maternal, fetal and child health.

Conclusions. 1. The main available antiretroviral drugs according to the recommendations of the WHO, the department of Health and Human Services, the European AIDS Clinical Society: dolutegravir, tenofovir, zidovudine, efavirenz, rilpivirine, dolutegravir, lopinavir, ritonavir, atazanavir. 2. Adverse effects on the course of pregnancy due to the use of antiretroviral therapy: overweight, metabolic syndrome, insufficient weight gain, anemia, depression, suicidal thoughts, psychiatric side effects, gestational diabetes, liver damage associated with ART, indirect hyperbilirubinemia, and kidney damage. 3. The possible influence of drugs on the results of childbirth and the health of the child, in particular: miscarriage, intrauterine death of the fetus and stillbirth, spontaneous premature birth, children small for gestational age, low birth weight, neonatal mortality, congenital anomalies, health risks, growth and development of the nervous system.

Key words: antiretroviral therapy, pregnancy, AIDS, HIV.

Вступ

Щороку приблизно 1,3 мільйона жінок, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) вагітніють, і приблизно 1,1 мільйона (85%) із них отримують антиретровірусну терапію (АРТ) під час вагітності [1,2]. Переважна більшість вагітних, які живуть з ВІЛ, проживають у країнах із низьким і середнім рівнем доходу [3]. За відсутності АРТ від 15 до 30% немовлят, народжених жінками з ВІЛ, заражаються ВІЛ антенатально або перинатально з додатковою передачею під час грудного вигодовування [4]. Знакове дослідження Педіатричної групи клінічних випробувань СНІДу показало ефективність монотерапії зидовудином (ZDV) у матері у зниженні рівня вертикальної передачі з 25,5% без монотерапії ZDV до 8,3% із нею. Вертикальна передача ВІЛ практично усувається в осіб, які не годують грудьми, які мають стійку вірусну супресію (рівень РНК ВІЛ, <50 копій на мілілітр) за допомогою трьох препаратів. Схема АРТ, яку приймають від зачаття протягом усієї вагітності [5], та передача через грудне вигодовування є дуже рідкісною через пригнічення вірусу в матері від АРТ (<0,2% на місяць грудне вигодовування). Глобальне розширення АРТ призвело до 50% зниження нових перинатальних інфекцій між 2010 (320 000 випадків) і 2022 роками (160 000 випадків) – надзвичайний успіх у сфері охорони здоров'я, хоча все ще не досягає кінцевих глобальних цілей щодо усунення вертикальної передачі.

Мета дослідження

Вивчити інформацію про основні доступні антиретровірусні препарати та їх несприят-

ливі наслідки на перебіг вагітності і результати пологів.

Матеріали та методи

Було використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно питань антиретровірусної терапії та несприятливих наслідків на вагітність. Надано пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам.

Результати досліджень

Основні питання стосуються того, які схеми антиретровірусної терапії мають найкращі профілі безпеки та побічних ефектів при застосуванні під час вагітності. Схеми АРТ, які наразі рекомендуються під час вагітності, включають два нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази в комбінації з АРТ іншого класу [6–8] (класифікуються як «бажані або рекомендовані» або «альтернатива» під час вагітності – табл. 1). Однак через відсутність або пізній доступ до даних про фармакокінетику та безпечність, пов'язану із застосуванням АРТ під час вагітності, рекомендації щодо АРТ для вагітних часто відстають від рекомендацій для невагітних, які живуть із ВІЛ. Як наслідок, вагітні жінки часто отримують застарілі схеми лікування, що має згодом несприятливий вплив на вагітність (табл. 2).



Таблиця 1

Схеми антиретровірусної терапії (АРТ) для вагітних, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [9]

Настанова	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Інгібітори інтегрази	Інгібітори протеази	Моноклональні антитіла
Бажані або рекомендовані антиретровірусні засоби					
Рекомендації ВООЗ щодо перинатального ВІЛ (2021)	TDF Емтрицитабін Ламівудин	Жодного	Долутегравір	Жодного	Жодного
Рекомендації DHHS (2023)	TAF Емтрицитабін TDF Ламівудин Абакавір [†]	Жодного	Долутегравір	Дарунавір-ритонавір (600 мг/100 мг двічі на день)	Жодного
Рекомендації EACS щодо перинатального ВІЛ (2022)	TAF (після 14 тижнів вагітності) Емтрицитабін TDF Ламівудин Абакавір [†]	Жодного	Долутегравір Ралтегравір (400 мг двічі на день)	Дарунавір-ритонавір (600 мг/100 мг двічі на день)	Жодного
Альтернативні варіанти					
ВООЗ (2021)	Жодного	Низька доза ефавіренцу (400 мг)	Жодного	Атазанавір-ритонавір Дарунавір-ритонавір Лопинавір-ритонавір	Жодного
DHHS (2023)	Зидовудин	Ефавіренц Рилпівірин для перорального застосування	Ралтегравір	Атазанавір-ритонавір	Жодного
EACS (2022)	Жодного	Ефавіренц Рилпівірин для перорального застосування	Жодного	Жодного	Жодного
Не рекомендовано					
DHHS (2023)	Жодного	Жодного	Елвітегравір-кобіцистат	Дарунавір-кобіцистат Атазанавір-кобіцистат Лопинавір-кобіцистат	Жодного
Недостатньо даних, щоб рекомендувати використання					
DHHS (2023)	Жодного	Доравірин Рилпівірин внутрішньом'язово	Біктегравір Каботегравір	Жодного	Ібалізумаб

DHHS (The department of Health and Human Services) – Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США (МОЗСС, США).

EACS (European AIDS Clinical Society) – Європейське клінічне товариство СНІДу.

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Абакавір не слід застосовувати, якщо HLA-B*57:01 позитивний. Навіть якщо HLA-B*57:01 негативний, то консультація щодо ризику реакції гіперчутливості все одно потрібна.



У всіх настановах рекомендована схема АРТ із трьох препаратів під час вагітності з комбінацією двох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (тенофовіру дизопроксилу фумарату [TDF] або тенофовіру алафенаміду [TAF] або абакавір, плюс ламівудин або емтрицитабін) і один інгібітор передачі ланцюга інтегрази (або плюс один ін-

гібітор протеази, або плюс ефавіренз). У більшості випадків жінки, які вже приймають антиретровірусні препарати, які пов'язані з прийнятним профілем побічних ефектів і знижують вірусне навантаження до невизначених рівнів, можуть продовжувати приймати їх протягом усієї вагітності, але з більш частим вірусологічним спостереженням.

Таблиця 2

Несприятливі наслідки вагітності, пов'язані з АРТ [9]

Несприятливі результати	Режим АРТ	Рекомендації
Надмірна вага, метаболічний синдром	Долутегравір і TAF	Виміряти вагу до вагітності; оцінити інші причини збільшення ваги під час вагітності (наприклад, гіпотиреоз і синдром Кушинга); стежити за вагою і тиском під час вагітності; обговорити оптимальний набір ваги та способи підтримки адекватної ваги під час вагітності за допомогою дієти та фізичних вправ; проконсультуватися з питань харчування на ранніх термінах вагітності; розглянути можливість скринінгу на гестаційний діабет
Недостатній приріст ваги	TDF (особливо в поєднанні з EFV)	Виміряти вагу до вагітності; оцінити інші причини недостатнього збільшення ваги під час вагітності; стежити за вагою і тиском під час вагітності; обговорити розумне збільшення ваги під час вагітності та способи підтримки адекватної ваги під час вагітності за допомогою дієти та фізичних вправ; проконсультуйтеся з питань харчування на ранніх термінах вагітності
Анемія	Зидовудин	Оцінити та лікувати інші причини анемії; уникати або припинити прийом зидовудину, якщо анемія важка (гемоглобін, <7 г/дл)
Депресія, суїцидальні думки, психіатричні побічні явища	EFV, рилпівірін, долутегравір	Рекомендується регулярний скринінг та лікування пренатальної та післяпологової депресії; проконсультуватися з фахівцем з приводу розладів настрою
IUGR, SGA та низька вага при народженні	інгібітори протеази (особливо лопінавір-ритонавір); EFV-FTC-TDF	Оцініть інші причини ЗВУР; виконувати оцінки росту плода з вимірюванням висоти дна та УЗД
Гестаційний цукровий діабет	АРТ на основі інгібіторів протеази (лопінавір-ритонавір)	Розгляньте можливість скринінгу в першому триместрі з оральним тестом на толерантність до глюкози, особливо якщо присутні додаткові фактори ризику діабету (наприклад, історія гестаційного діабету, ожиріння, відома історія непереносимості глюкози або сімейний анамнез); в іншому випадку перевірте відповідно до національних інструкцій
Ураження печінки, пов'язане з АРТ	АРТ на основі інгібіторів протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази	Виключити інші причини порушення функції печінки; проводити серійний моніторинг функції печінки під час вагітності
Непряма гіпербілірубінемія	Атазанавір	Врахуйте фармакогеноміку алеля UGT1A1*28

Продовження табл. 2

Передчасні пологи	Лопінавір-ритонавір, EFV у комбінації з TDF	Оцініть інші причини передчасних пологів; запровадити заходи щодо запобігання передчасним пологам; уникати початку лопінавіру-ритонавіру з АРТ на основі тенофовіру; використовуйте дарунавір-ритонавір або атазанавір-ритонавір, якщо показана АРТ на основі інгібіторів протеази
Ураження нирок, пов'язане з ДРТ	Схема на основі тенофовіру	Оцініть інші причини ниркової дисфункції; контролювати роботу нирок під час вагітності; при погіршенні функції нирок розгляньте можливість переходу з тенофовіру на альтернативний засіб

*EFV позначає ефавіренс, FTC - емтрицитабін, IUGR - внутрішньоутробне обмеження росту та SGA - малий для гестаційного віку.

Несприятливі результати для плода та пологів

За винятком вроджених аномалій, несприятливі наслідки пологів (втрата плода, передчасні пологи, внутрішньоутробна затримка розвитку, малий для гестаційного віку та низька вага при народженні) приділяють значно менше уваги, ніж профілактиці передачі ВІЛ, незважаючи на великий вплив цих результатів на населення. Передчасні пологи можуть спричинити погані наслідки для здоров'я і розвитку та є основною причиною смерті дітей віком до 5 років у всьому світі [9]. Низька вага при народженні також є важливим предикто-

ром дитячої смертності в регіонах із низьким рівнем доходу.

В епоху до АРТ, ВІЛ-інфіковані люди мали гірші результати пологів, ніж неінфіковані: вдвічі частіше передчасні пологи, низька вага при народженні й мертвонародження [10]. Хоча результати пологів кращі у вагітних з ВІЛ, які отримують АРТ, ніж у тих, хто не отримує АРТ, конкретні несприятливі результати вагітності відрізняються залежно від схеми. На рисунку 1 показано кілька запропонованих механізмів розвитку передчасних пологів і показників низької ваги при народженні у вагітних з ВІЛ, які отримують АРТ на основі інгібіторів протеази.

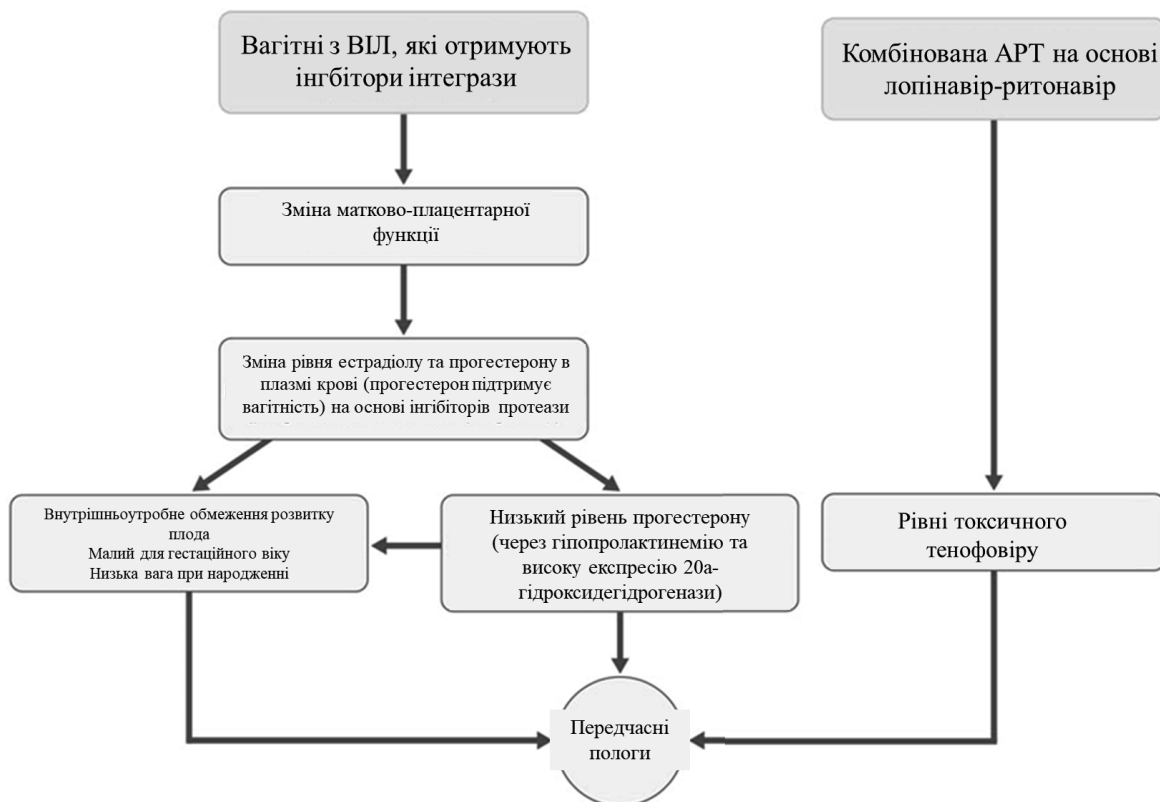


Рис. 1. Можливі механізми несприятливих наслідків плода та пологів у вагітних, які живуть із вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), які отримують інгібітори протеази.

Дані щодо низьких рівнів прогестерону отримані від Rapp та ін. [11], АРТ позначає антиретровірусну терапію, ТДФ- тенофовіру дизопроксилу фумарат.



Викидень

Дані про викидень (ранню втрату плода, зазвичай до 20 тижнів вагітності) обмежені. Багато викиднів не виявляються, про більшість не повідомляють у клінічних умовах і обсерваційних дослідженнях, і важко визначити вплив АРТ на частоту викиднів у рандомізованих дослідженнях. Більшість вагітних, які живуть з ВІЛ, уже отримують АРТ під час зачаття (замість початку АРТ під час вагітності), що ідеально підходить для загального здоров'я матері та запобігання вертикальній передачі. Багатоцентрове міжвідомче дослідження ВІЛ у жінок (WINS) показало нижчий ризик викидня для тих, хто отримує АРТ, ніж для тих, хто її не отримує [12]. Серед вагітних, які отримують АРТ у когорті WINS, було зареєстровано нижчу частоту викиднів при АРТ на основі інгібітора протеази, ніж при застосуванні одного нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази або без АРТ. Навпаки, дані дослідження Promoting Maternal and Infant Safety Everywhere (PROMISE) показали, що люди, які завагітніли під час АРТ (переважно на основі інгібіторів протеази), мали більше шансів викидню або мертвородження, ніж ті, хто почав отримувати АРТ під час вагітності [13,14]. 20% жінок, які завагітніли під час АРТ у дослідженнях групи клінічних досліджень СНІДу (ACTG) [15] і 37% тих, хто завагітнів під час АРТ у когорті WINS [12] мали ранню втрату плода. Загалом, вплив АРТ у першому триместрі на викидень залишається незрозумілим. Потрібні додаткові високоякісні дані, особливо для порівняння схем АРТ. Найголовніше, що переваги безперервної АРТ для матері та дитини переважають ризик викидня.

Внутрішньоутробна загибель плода та мертвородження

Метааналіз досліджень періоду до АРТ показав вищі показники мертвородження (пізня втрата плода, як правило, на 20 тижні вагітності або після неї) серед людей, які живуть із ВІЛ, ніж серед тих, хто не має ВІЛ (відносний ризик, 1,7; 95% довірчий інтервал [ДІ], від 1,1 до 2,7) [10]. Подальші дослідження показують, що АРТ матері під час вагітності знижує, але не усуває надмірний ризик мертвородження порівняно з ризиком серед осіб, які не живуть з ВІЛ [16,17]. Рівень мертвороджуваності може відрізнятися залежно від режиму АРТ матері, часу прийому АРТ під час вагітності та статусу ВІЛ-інфекції матері, і в ба-

гатьох дослідженнях не вдалося належним чином контролювати потенційні змінні, що впливають на взаємодію.

Високі показники мертвородження спотерігалися в ранніх дослідженнях осіб, які завагітніли під час АРТ (наприклад, 6,3% при АРТ на основі невірапіну [NVP]). Незважаючи на ці обнадійливі висновки, повідомляється, що рівень мертвороджуваності все ще вищий серед людей, які живуть з ВІЛ і отримують EFV-ЗТС-TDF, ніж серед людей без ВІЛ у деяких дослідженнях [18,19]. Проте рівень мертвородження нижчий при переході на схеми, що містять ефавіренз (EFV) або долутегравір (DTG) у поєднанні з ламівудином (ЗТС) або емтрицитабіном (FTC) плюс тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) (діапазон 2 до 5%).

Взаємозв'язок між часом початку АРТ і мертвородженням є невизначеним і може залежати від схеми. Два великі когортні дослідження (одне в Ірландії та Сполученому Королівстві та одне в Малаві), в яких взяли участь понад 18 000 жінок, які живуть із ВІЛ, не показали зв'язку між часом АРТ (до або після зачаття) і мертвородженням [20]; велике обсерваційне дослідження, проведене в Ботсвані, також не виявило такого зв'язку [21]. Навпаки, дані меншого дослідження PROMISE показали, що мертвородження частіше трапляються у осіб, які завагітніли під час прийому АРТ, ніж у тих, хто не отримував АРТ на момент зачаття, без істотних відмінностей відповідно до схеми АРТ [14].

Спонтанні передчасні пологи

Дані за період до АРТ показали, що жінки, які живуть із ВІЛ, мали більш ніж удвічі більший ризик передчасних пологів (на <37 тижні вагітності), ніж люди без ВІЛ (21,1% проти 9,4%, $P < 0,001$). З прогресом у АРТ лікування ВІЛ під час вагітності, здається, частково зменшує цей надмірний ризик [22], але зниження ризику залежить від схеми АРТ. Більшість (але не всі) досліджень показали, підвищений ризик передчасних пологів за схеми АРТ на основі лопінавіру та ритонавіру [23]. Частота передчасних пологів (на <34 тижні вагітності) також збільшився при застосуванні лопінавіру-ритонавіру-ЗТС-TDF порівняно з лопінавіру-ритонавіру-ЗТС-ZDV у рандомізованому дослідженні PROMISE, у якому використовувалися підвищені дози лопінавіру та ритонавіру в третьому триместрі [24].



У рандомізованому дослідженні IMPAACT 2010/VESTED, яке порівнювало три схеми АРТ, розпочатих під час вагітності, показники передчасних пологів були найнижчими при TAF-DTG-FTC, найвищими при EFV-FTC-TDF і проміжними при DTG-FTC-TDF [18]. У двох рандомізованих дослідженнях EFV-FTC-TDF під час вагітності, одне порівнювало цю схему з АРТ на основі інгібіторів інтегрази, що містить DTG (дослідження dolphin-2) [25] та інше порівнює схему лікування з ралтегравіром (RAL; показники передчасних пологів були подібними, хоча TAF не використовувався в цих дослідженнях).

Вплив часу початку АРТ (до або після зачаття) на передчасні пологи також невідомий. Деякі дослідження показали підвищений ризик передчасних пологів серед вагітних, які почали приймати АРТ до зачаття [26,27], тоді як інші дослідження не показали збільшення ризику. Як зазначалося вище, такі асоціації можуть виникати через упередження, тому АРТ рекомендована всім людям, які живуть з ВІЛ, у тому числі тим, хто намагається завагітніти, і які стурбовані передчасними пологами.

Невеликі для гестаційного віку та низької ваги при народженні

Як і з іншими несприятливими наслідками пологів, новонароджені з малим для гестаційного віку (маса при народженні, <10-й перцентиль) або з низькою вагою (<2500 г) частіше трапляються серед нелікованих осіб, які живуть з ВІЛ, ніж серед осіб без ВІЛ [10]. Метааналіз 34 когортних досліджень показав, що режими на основі інгібіторів протеази були пов'язані з підвищеним ризиком наслідків для малого гестаційного віку порівняно зі схемою АРТ без інгібіторів протеази.

Неонатальна смертність

Смертність новонароджених (рівень смертності протягом 28 днів після народження) змінюється залежно від схеми АРТ, яку матір приймала під час вагітності. У дослідженні, проведеному в Ботсвані за участю приблизно 11000 вагітностей, неонатальна смертність була вищою при АРТ на основі лопінавіру-ритонавіру або ZDV-ЗТС-NVP і нижчою при застосуванні EFV-TDF-FTC [19]. Механізми цих відмінностей у неонатальній смертності ще невідомі [18]. У рандомізованому дослідженні PROMISE рання неонатальна смерть траплялася частіше при застосуванні TDF-FTC-лопінавір-ритонавір, ніж при застосуванні ZDV-

ЗТС-лопінавір-ритонавір (у 4,4% вагітностей проти 0,6%, $P=0,001$), переважно у плодів, народжених до 34 тижнів вагітності, порівняно з плодами, народженими між 34 і 37 тижнями вагітності (27% проти 3,3%, $P<0,001$).

Вроджені аномалії

Для виявлення зв'язку між впливом ліків під час вагітності та вродженими вадами розвитку потрібен аналіз даних великої кількості осіб, які вживали ліки під час ранньої вагітності. Справжні тератогени трапляються дуже рідко, незважаючи на загальну увагу до потенційної тератогенності ліків.

Дані Антиретровірусного реєстру вагітних та European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration виключають підвищення початкового ризику народження дефекту у 2 рази або вище для більшості затверджених антиретровірусних препаратів. Інші великі дослідження показали подібну поширеність основних вроджених аномалій серед учасників, які почали АРТ у першому триместрі, і тих, хто розпочав АРТ пізніше під час вагітності [28].

Занепокоєння щодо можливого збільшення дефектів нервової трубки за допомогою АРТ на основі DTG від системи нагляду за народженням у Ботсвані вперше було повідомлено у 2019 році [29]. Проте, оскільки було проаналізовано більше даних, поширеність дефектів нервової трубки під час периконцепційного впливу DTG знизилася і зараз подібна до такої в загальній популяції [30].

Ризики для здоров'я, росту та розвитку нервової системи

Немовлята, які не заражаються ВІЛ, незважаючи на те, що вони були народжені ВІЛ-інфікованими матерями, мають вищий ризик захворювання та смерті, ніж немовлята, які не були заражені ВІЛ. Однак цей надлишковий ризик суттєво зменшується за допомогою АРТ матері та грудного вигодовування в умовах обмежених ресурсів [31]. Діти, які зазнали контакту з ВІЛ, але неінфіковані, схильні до ризику порушення росту, включаючи затримку росту (зріст або довжина для віку нижче середнього), недостатню вагу та виснаження [32].

Більшість досліджень показали схожі результати постнатального розвитку нервової системи у дітей, які були заражені ВІЛ, але не інфікованих, і дітей, які не були заражені ВІЛ [33]. Крім того, більшість досліджень не змогли знайти причинно-наслідкові зв'язки



між прийомом АРТ матері та слабким нервовим розвитком у дітей, які зазнали впливу, але не були інфіковані [34,35]. Деякі винятки включають можливий зв'язок між внутрішньоутробним впливом EFV та мікроцефалією, неврологічними станами [36], та порушення в певних сферах розвитку [37] та між атазанавіром, ритонавіром і нижчими мовними та соціально-емоційними показниками [38].

Несприятливі наслідки для здоров'я матері

Профіль побічних ефектів більшості ліків подібний у вагітних і невагітних.

Збільшення ваги й метаболічні ускладнення під час вагітності

У невагітних з АРТ, що включає інгібітори передачі ланцюга інтегрази, такі як DTG і RAL, особливо в поєднанні з TAF, несприятливі наслідки пов'язані зі збільшенням ваги, ніж АРТ з EFV-3TC-TDF або EFV-FTC-TDF [39]. Серед невагітних збільшення ваги є найбільшим у темношкірих людей та осіб із низьким рівнем CD4 перед лікуванням і високим вірусним навантаженням [40]. Великі обсерваційні дослідження в Ботсвана показали, що хоча люди, які почали АРТ на основі DTG під час вагітності, набрали більше ваги, ніж ті, хто розпочав АРТ на основі EFV, жодна група не набрала такої ваги під час вагітності, як особи без ВІЛ [41,42]. Збільшення ваги під час вагітності та після пологів було більшим зі схемами на основі DTG і RAL, ніж зі схемами на основі EFV (у поєднанні з TDF) [43]. Рандомізоване дослідження IMPAАCT 2010/VESTED також виявило більший приріст ваги при АРТ на основі DTG, яку розпочали під час вагітності, зокрема в поєднанні з TAF.

Гестаційний і прегестаційний діабет

Вагітність пов'язана з підвищеною резистентністю до інсуліну та непереносимістю глюкози. Нещодавній мета-аналіз досліджень за участю невагітних показав відмінності у впливі різних схем АРТ на основі інгібіторів протеази на початок діабету [44]. У багатоцентровому дослідженні за участю 1407 вагітних, які живуть з ВІЛ, поширеність гестаційного діабету становила 4,6% при АРТ на основі інгібіторів протеази, розпочатій на ранніх термінах вагітності, у порівнянні з 1,7% при інших схемах АРТ.

Ризик спостережуваного гестаційного діабету був фактично нижчим при АРТ на

основі DTG, ніж при EFV на основі АРТ у проспективному когортному дослідженні вагітності в Ботсвані [45]. Потрібні додаткові дослідження та скринінг гестаційного діабету у вагітних, які живуть із ВІЛ та отримують АРТ.

Гіпертонічні розлади вагітності

У більшості досліджень АРТ не асоціювалася з підвищеним ризиком гіпертензивних розладів під час вагітності (гестаційна гіпертензія, хронічна гіпертензія, синдром HELLP [гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і низька кількість тромбоцитів] і преєклампсія), включаючи мета-аналіз 28 досліджень 2019 року показав підвищений ризик гіпертонічних розладів, особливо з препаратами лопінавір-ритонавір та індинавір-ритонавір [46]. Наглядові дослідження в Ботсвані показали можливий зв'язок початкової ваги до вагітності та збільшення ваги під час вагітності з гіпертензивними розладами вагітності в осіб, які отримують АРТ на основі DTG [42]. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати профілактичну терапію (наприклад, низькі дози аспірину) для зменшення ризику преєклампсії у вагітних з ВІЛ, які отримують АРТ і не мають інших відомих факторів ризику преєклампсії.

Токсичний вплив АРТ на ниркові канали

Дані досліджень за участю невагітних показали зв'язок між АРТ і нирковою дисфункцією з легким або помірним оборотним зниженням швидкості клубочкової фільтрації [18]. Однак клінічно значущі токсичні ефекти TDF на нирки дуже рідко трапляються у молодих, здорових людей, включаючи вагітних.

Пошкодження печінки, викликане АРТ

Інгібітор протеази атазанавір пов'язаний із непрямим гіпербілірубінемією внаслідок інгібування уридиндифосфатглюкуронілтрансферази. У великій французькій когорті вагітних, які живуть із ВІЛ, серйозне підвищення рівня печінкових ферментів розвинулося у 2%. Ризик підвищення рівня печінкових ферментів був нижчим при схемах на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, ніж при схемах на основі інгібіторів протеази. Слід розглянути загальні тести для діагностики, лікування та моніторингу побічних ефектів, пов'язаних з АРТ під час вагітності (табл. 3).



Таблиця 3

**Загальні тести для діагностики, лікування та моніторингу побічних ефектів,
пов'язаних з АРТ під час вагітності [12]**

Тест	Терміни вагітності	Переваги	Недоліки
Біохімічні методи			
Неінвазивне пренатальне тестування, ДНК плода	Виконується на >10 тижнів вагітності	Висока чутливість скринінгу анеуплоїдії для виявлення вроджених аномалій (трисомії 21, 18 і 13) у всіх триместрах вагітності; точність виявлення >98%	Не є діагностичним, тому пацієнтам із позитивним результатом скринінгу рекомендовано подальше тестування (наприклад, біопсія ворсин хоріону, амніоцентез); біопсія ворсин хоріона та амніоцентез можуть бути пов'язані з ризиком перинатальної передачі ВІЛ, якщо вірусне навантаження не пригнічується
Аналіз сироватки крові в першому триместрі (РАРР-А, вільний бета hCG)	Виконується при довжині від тім'я до горба 45–84 мм	Низький рівень РАРР-А (<0,4 мм) може передбачити несприятливі результати, включаючи прееклампсію, ЗВУР та мертвонародження	Обмежена чутливість і специфічність скринінгу вроджених аномалій; інтерпретувати разом із зображенням потиличної прозорості
HLA-B*5701	Виконується перед введенням абакавіру	Цінний генетичний тест для запобігання реакцій гіперчутливості, пов'язаних з абакавіром	Тестування на абакавір часто недоступне;
Загальний аналіз крові	Виконується на початку АРТ або на початку допологового догляду, на 28–36 тижні вагітності та при підозрі на анемію (особливо зі схемами на основі зидовудину)	Корисно для діагностики та моніторингу анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії та інших цитопеній і цитозу під час вагітності в осіб, які отримують АРТ	На результати можуть вплинути зневоднення, прееклампсія; додаткове тестування або обстеження необхідні у випадках анемії та тромбоцитопенії для виключення інших потенційних причин
Комплексна метаболічна панель або базова метаболічна панель із тестами функції печінки	Виконується на початку АРТ або на початку допологового догляду та протягом 2–4 тижнів після початку або зміни АРТ, з перевітками кожні 3 місяці після цього або за потреби	Скринінг та діагностика ускладнень печінки та нирок, пов'язаних з АРТ під час вагітності	Додаткове тестування (наприклад, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване співвідношення), необхідне для доповнення комплексної або основної метаболічної панелі для діагностики та лікування печінкової дисфункції або ураження;
Скринінг глюкози на цукровий діабет на основі протоколів для окремих країн	Виконується в першому чи на початку третього триместру або в обох (зі старими інгібіторами протеази)	Рання діагностика діабету під час вагітності покращує материнські та неонатальні результати у вагітних людей, які живуть з ВІЛ	Скринінг на цукровий діабет двічі під час вагітності (перший і третій триместр).
Біофізичні методи			
Ультразвукове дослідження потиличної прозорості першого триместру	Виконується при довжині від тім'я до горба 45–84 мм	Приблизно 75% чутливість скринінгу на синдром Дауна	Необхідно інтерпретувати разом з аналітами сироватки першого триместру для прогностичної оцінки; 5% хибнопозитивних результатів при скринінгу на синдром Дауна



Продовження табл. 3

Анатомічне дослідження плода (II рівень) УЗД	Бажано проводити на 18–24 тижнях вагітності, але можна проводити в будь-який час під час вагітності	Корисно для діагностики аномалій плода, проблем росту, аномалій амніотичної рідини, плаценти та пуповини	Може бути важко завершити, особливо у пацієнтів із ожирінням і з розвинутою (>24 тижні) вагітністю
Доплерографія (артерія пуповини, середня мозкова артерія)	Виконується при діагностиці ЗВУР, після підтвердження життєздатності плода	Раннє виявлення змін у кровотоці плода, покращує спостереження за плодом.	Корисність доплерометрії артерії пуповини для ускладнень вагітності, крім ЗВУР, не встановлена
Серійні сонограми росту, фетальне нестресове тестування, біофізичний профіль	Виконується після підтвердження життєздатності плода у вагітних із супутніми ускладненнями у матері чи плода або діагнозом ЗВУР, із сонограмою, отриманою кожні 2–4 тижні для оцінки росту плода	Рання діагностика аномалій серцевого ритму плода посилює спостереження за плодом, змінює час пологів і покращує результати для плода	Рекомендується мінімум 2 тижні між сонограмами росту плода, щоб зменшити властиві варіації ультразвукових вимірювань

Перинатальна депресія

Люди, які живуть із ВІЛ, частіше мають симптоми депресії під час вагітності та в післяпологовому періоді, ніж ті, хто не інфікований ВІЛ [47]. Перинатальну депресію у людей, які живуть із ВІЛ, пов'язують із збільшенням суїцидальних думок, самоушкодженням, гестаційним діабетом та передчасними пологами, а також із низькою вагою при народженні та когнітивними проблемами у їхніх дітей [48]. Деякі антиретровірусні препарати (наприклад, EFV та, рідше, рилпівірин і DTG) пов'язані з ризиком депресії та суїцидальних думок.

Обговорення. Відомі переваги АРТ у вагітних з ВІЛ, для оптимізації здоров'я матері, дитини та запобігання передачі ВІЛ немовляті явно переважають потенційні несприятливі наслідки. Новіші схеми АРТ пов'язані з кращими результатами вагітності, ніж старіші антиретровірусні препарати. З цих причин вагітним слід розпочинати або продовжувати лікування з бажаних або альтернативних схем АРТ, які призводять до адекватного пригнічення вірусу та пов'язані з прийнятним профілем несприятливих ефектів. Дані щодо більшості нових схем АРТ залишаються обнадійливими, але фармакогляд слід підтримувати. Хоча особливих занепокоєнь немає, поточні дані про безпеку дарунавіру-ритонавіру під час вагітності обмежені, а дані про фармакокінетику та безпеку біктегравіру, доравіріну та нещодавно ліцензованих ін'єкційних препаратів тривалої дії каботегравіру та рилпівіріну ще більш обмежені. Потрібні ранні (включаючи попередні ліцензійні) фармакокінетич-

ні дослідження та обмежені дослідження безпеки нових антиретровірусних препаратів під час вагітності, щоб пацієнткам і постачальникам не доводилося роками чекати отримання достатньої кількості даних, щоб інформувати про використання нових препаратів проти ВІЛ під час вагітності. Тим часом клініцистам слід продовжувати спостерігати за вагітними жінками, які живуть з ВІЛ, на предмет можливих ускладнень під час вагітності та спостерігати за ними та доглядом за дітьми.

Проблеми дослідження. АРТ під час вагітності залишається в нашому розумінні повністю нез'ясованим питанням, особливо вплив терапії на вагітність. Найбільшим обмеженням є те, що дослідження вагітності або не проводяться взагалі, або завершуються через роки після реєстрації препарату. Аналіз впливу часу початку АРТ під час вагітності чутливий до упередженості відбору, і в обсерваційних дослідженнях часто недостатньо контролюються фактори, що спотворюють дані. Щоб виявити відмінності, необхідна велика кількість курсів АРТ. Показники несприятливих наслідків пологів помітно відрізняються залежно від групи населення, періодів часу та умов, що робить порівняння складним для інтерпретації в обсерваційних дослідженнях. Крім того, термін вагітності не можна точно визначити за відсутності УЗД плода.

Висновки

1. Основні доступні антиретровірусні препарати за рекомендаціями ВОЗ, Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, Європейського клінічного товариства



СНІДу: долутегравір, тенофовір, зидовудин, ефавіренз, рилпівірін, долутегравір, лопінавір, ритонавір, атазанавір.

2. Несприятливі наслідки на перебіг вагітності внаслідок використання антиретровірусної терапії: надмірна вага, метаболічний синдром, недостатній приріст ваги, анемія, депресія, суїцидальні думки, психіатричні побічні явища, гестаційний цукровий діабет, ураження печінки, пов'язане з АРТ,

непряма гіпербілірубінемія та ураження нирок.

3. Можливий вплив препаратів на результати пологів і здоров'я дитини, зокрема: викидень, внутрішньоутробна загибель плода та мертвонародження, спонтанні передчасні пологи, невеликі для гестаційного віку діти, низька вага при народженні, неонатальна смертність, вроджені аномалії, ризики для здоров'я, росту та розвитку нервової системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS info fact sheets (<http://aidsinfo.unaids.org/>).
2. Mother-to-child transmission of HIV. World Health Organization (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/mother-to-child-transmission-of-hiv>).
3. Shao Y, Williamson C. The HIV-1 epidemic: low- to middle-income countries. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Mar;2(3):a007187. doi: 10.1101/cshperspect.a007187. PMID: 22393534.
4. Opoku-Danso R, Habedi DSK. Midwives' perceptions of and attitudes towards prevention of mother-to-child-transmission of HIV. *Curationis*. 2023 Jun 15;46(1):e1-e11. doi: 10.4102/curationis.v46i1.2353. PMID: 37403663.
5. Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Hoctin A, Dollfus C, Faye A, Bui E, Pannier E, Ghosn J, Garrat V, Avettand-Fenoel V, Frange P, Warszawski J, Tubiana R. Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy From Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e590-e598. doi: 10.1093/cid/ciac703. PMID: 36037040.
6. Eke AC, Olagunju A, Momper J, Penazzato M, Abrams EJ, Best BM, Capparelli EV, Bekker A, Belew Y, Kiser JJ, Struble K, Taylor G, Waitt C, Mirochnick M, Cressey TR, Colbers A; participants of the WHO-IMPAACT workshop on "Approaches to Optimize and Accelerate Pharmacokinetic Studies in Pregnant and Lactating Women". Optimizing Pharmacology Studies in Pregnant and Lactating Women Using Lessons From HIV: A Consensus Statement. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jul;110(1):36-48. doi: 10.1002/cpt.2048. Epub 2020 Oct 15. PMID: 32930408.
7. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, Makhema J, Moyo S, Thior I, McIntosh K, van Widenfelt E, Leidner J, Powis K, Asmelash A, Tumbare E, Zwierski S, Sharma U, Handelsman E, Mburu K, Jayeoba O, Moko E, Souda S, Lubega E, Akhtar M, Wester C, Tuomola R, Snowden W, Martinez-Tristani M, Mazhani L, Essex M. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2282-94. doi: 10.1056/NEJMoa0907736. PMID: 20554983.
8. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Department of Health and Human Services, 2022. (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>). [Google Scholar]
9. Jones AJ, Eke UA, Eke AC. Prediction and prevention of preterm birth in pregnant women living with HIV on antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 Jun;20(6):837-848. doi: 10.1080/14787210.2022.2046463. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35196941.
10. Wedi CO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Jan;3(1):e33-48. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00207-6. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26762992.
11. Papp E, Balogun K, Banko N, Mohammadi H, Loutfy M, Yudin MH, Shah R, MacGillivray J, Murphy KE, Walmsley SL, Silverman M, Serghides L. Low Prolactin and High 20- α -Hydroxysteroid Dehydrogenase Levels Contribute to Lower Progesterone Levels in HIV-Infected Pregnant Women Exposed to Protease Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2016 May 15;213(10):1532-40. doi: 10.1093/infdis/jiw004. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26740274.
12. Wall KM, Haddad LB, Mehta CC, Golub ET, Rahangdale L, Dionne-Odom J, Karim R, Wright RL, Minkoff H, Cohen M, Kassaye SG, Cohan D, Ofotokun I, Cohn SE. Miscarriage among women in the United States Women's Interagency HIV Study, 1994-2017. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Oct;221(4):347.e1-347.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.034. Epub 2019 May 25. PMID: 31136732.



13. Hoffman RM, Brummel SS, Britto P, Pilotto JH, Masheto G, Aurpibul L, Joao E, Purswani MU, Buschur S, Pierre MF, Coletti A, Chakhtoura N, Klingman KL, Currier JS; PROMISE (Promoting Maternal and Infant Safety Everywhere) 1077HS Team. Adverse Pregnancy Outcomes Among Women Who Conceive on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 7;68(2):273-279. doi: 10.1093/cid/ciy471. PMID: 29868833.
14. Theron G, Brummel S, Fairlie L, Pinilla M, McCarthy K, Owor M, Chinula L, Makanani B, Violari A, Moodley D, Chakhtoura N, Browning R, Hoffman R, Fowler MG. Pregnancy Outcomes of Women Conceiving on Antiretroviral Therapy (ART) Compared to Those Commenced on ART During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):e312-e320. doi: 10.1093/cid/ciaa805. PMID: 32564058.
15. Stringer EM, Kendall MA, Lockman S, Campbell TB, Nielsen-Saines K, Sawe F, Cu-Uvin S, Wu X, Currier JS. Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived on antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2018 Jul 18;13(7):e0199555. doi: 10.1371/journal.pone.0199555. PMID: 30020964; PMCID: PMC6051581.
16. Tukei VJ, Hoffman HJ, Greenberg L, Thabelo R, Nchephe M, Mots'oane T, Masitha M, Chabela M, Mokone M, Mofenson L, Guay L, Tiam A. Adverse Pregnancy Outcomes Among HIV-positive Women in the Era of Universal Antiretroviral Therapy Remain Elevated Compared With HIV-negative Women. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Sep 1;40(9):821-826. doi: 10.1097/INF.0000000000003174. PMID: 33990522.
17. Li H, Liu J, Tan D, Huang G, Zheng J, Xiao J, Wang H, Huang Q, Feng N, Zhang G. Maternal HIV infection and risk of adverse pregnancy outcomes in Hunan province, China: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(8):e19213. doi: 10.1097/MD.00000000000019213. PMID: 32080112.
18. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, Jean-Philippe P, Johnston B, Krotje C, Fairlie L, Hoffman RM, Sax PE, Moyo S, Chakhtoura N, Stringer JS, Masheto G, Korutaro V, Cassim H, Mmbaga BT, João E, Hanley S, Purdue L, Holmes LB, Momper JD, Shapiro RL, Thoofer NK, Rooney JF, Frenkel LM, Amico KR, Chinula L, Currier J; IMPAACT 2010/VESTED Study Team and Investigators. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1276-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00314-7. PMID: 33812487.
19. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, Petlo C, Lockman S, Makhema J, Shapiro RL. Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 2;171(10):e172222. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2222. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28783807.
20. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, Petlo C, Lockman S, Makhema J, Shapiro RL. Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 2;171(10):e172222. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2222. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28783807.
21. Zash R, Rough K, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, Petlo C, Lockman S, Makhema J, Shapiro RL. Effect of Gestational Age at Tenofovir-Emtricitabine-Efavirenz Initiation on Adverse Birth Outcomes in Botswana. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Aug 17;7(3):e148-e151. doi: 10.1093/jpids/piy006. PMID: 29688554.
22. Venkatesh KK, Farhad M, Fenton T, Moodley D, Naik S, Nakabiito C, Fairlie L, Fowler MG, Stringer JSA, Chi BH. Association between HIV antiretroviral therapy and preterm birth based on antenatal ultrasound gestational age determination: a comparative analysis. *AIDS*. 2019 Dec 1;33(15):2403-2413. doi: 10.1097/QAD.0000000000002367. PMID: 31764105.
23. Tshivuila-Matala COO, Honeyman S, Nesbitt C, Kirtley S, Kennedy SH, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS*. 2020 Sep 1;34(11):1643-1656. doi: 10.1097/QAD.0000000000002593. PMID: 32701581.
24. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, McIntyre J, Gnanashanmugam D, Siberry GK, Coletti AS, Taha TE, Klingman KL, Martinson FE, Owor M, Violari A, Moodley D, Theron GB, Bhosale R, Bobat R, Chi BH, Strehlau R, Mlay P, Loftis AJ, Browning R, Fenton T, Purdue L, Basar M, Shapiro DE, Mofenson LM; IMPAACT 1077BF/1077FF PROMISE Study Team. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1726-1737. doi: 10.1056/NEJMoa1511691. PMID: 27806243.



25. Kintu K, Malaba TR, Nakibuka J, Papamichael C, Colbers A, Byrne K, Seden K, Hodel EM, Chen T, Twimukye A, Byamugisha J, Reynolds H, Watson V, Burger D, Wang D, Waitt C, Taegtmeier M, Orrell C, Lamorde M, Myer L, Khoo S; DolPHIN-2 Study Group. Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2020 May;7(5):e332-e339. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30050-3. PMID: 32386721.
26. Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Shi C, Kirtley S, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with timing of initiation of antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2023 Feb;24(2):111-129. doi: 10.1111/hiv.13326. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35665582.
27. Shinar S, Agrawal S, Ryu M, Walmsley S, Serghides L, Yudin MH, Murphy KE. Perinatal outcomes in women living with HIV-1 and receiving antiretroviral therapy-a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Feb;101(2):168-182. doi: 10.1111/aogs.14282. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34704251; PMCID: PMC9564575.
28. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Abrahamowicz M, Loutfy M, Boucoiran I, Bernatsky S. Antiretroviral combination use during pregnancy and the risk of major congenital malformations. *AIDS*. 2017 Oct 23;31(16):2267-2277. doi: 10.1097/QAD.0000000000001610. PMID: 28806195.
29. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, Isaacson A, Davey S, Mabuta J, Mmalane M, Gaolathe T, Essex M, Lockman S, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):827-840. doi: 10.1056/NEJMoa1905230. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329379.
30. Pereira GFM, Kim A, Jalil EM, Fernandes Fonseca F, Shepherd BE, Veloso VG, Rick F, Ribeiro R, Pimenta MC, Beber A, Corrêa RG, Lima R, Maruri F, McGowan CC, Schwartz Benzaken A, Grinsztejn B, Castilho JL; National Cohort Study of Dolutegravir and Pregnancy Outcomes in Brazil. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. *Lancet HIV*. 2021 Jan;8(1):e33-e41. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30268-X. PMID: 33387477.
31. Arikawa S, Rollins N, Jourdain G, Humphrey J, Kourtis AP, Hoffman I, Essex M, Farley T, Coovadia HM, Gray G, Kuhn L, Shapiro R, Leroy V, Bollinger RC, Onyango-Makumbi C, Lockman S, Marquez C, Doherty T, Dabis F, Mandelbrot L, Le Coeur S, Rolland M, Joly P, Newell ML, Becquet R. Contribution of Maternal Antiretroviral Therapy and Breastfeeding to 24-Month Survival in Human Immunodeficiency Virus-Exposed Uninfected Children: An Individual Pooled Analysis of African and Asian Studies. *Clin Infect Dis*. 2018 May 17;66(11):1668-1677. doi: 10.1093/cid/cix1102. PMID: 29272387.
32. Stranix-Chibanda L, Ziemba L, Brummel S, et al. Growth of infants with perinatal exposure to maternal DTG vs EFV and TDF vs TAF: the randomized IMPAACT 2010 trial. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, February 12–16, 2022.
33. Springer PE, Slogrove AL, Kidd M, Kalk E, Bettinger JA, Esser MM, Cotton MF, Zunza M, Molteno CD, Kruger M. Neurodevelopmental and behavioural outcomes of HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children at 2-3 years of age in Cape Town, South Africa. *AIDS Care*. 2020 Apr;32(4):411-419. doi: 10.1080/09540121.2019.1637506. Epub 2019 Jul 7. PMID: 31280587.
34. Piske M, Budd MA, Qiu AQ, Maan EJ, Sauvé LJ, Forbes JC, Alimenti A, Janssen P, Côté HCF; CIHR Team Grant on Cellular Aging and HIV Comorbidities in Women and Children (CARMA). Neurodevelopmental outcomes and in-utero antiretroviral exposure in HIV-exposed uninfected children. *AIDS*. 2018 Nov 13;32(17):2583-2592. doi: 10.1097/QAD.0000000000001985. PMID: 30134292.
35. Fowler MG, Hanrahan C, Yende N, Stranix-Chibanda L, Chipato T, Maliwichi L, Gadama L, Aizire J, Dadabhai S, Chinula L, Wambuzi-Owang L, Owor M, Violari A, Nyati M, Hanley S, Govender V, Brummel S, Taha T. Neurodevelopmental outcomes of HIV/antiretroviral drug perinatally exposed uninfected children aged 3-6 years. *AIDS*. 2022 Sep 1;36(11):1533-1543. doi: 10.1097/QAD.0000000000003290. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35730383.
36. Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, Van Dyke RB, Smith R, Correia KF, DiPerna A, Seage GR 3rd, Hazra R, Crowell CS; Surveillance Monitoring for ART Toxicities (SMARTT) study of the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2020 Jan;7(1):e49-e58. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30340-6. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31740351.
37. Cassidy AR, Williams PL, Leidner J, Mayondi G, Ajibola G, Makhema J, Holding PA, Powis KM, Batlang O, Petlo C, Shapiro R, Kammerer B, Lockman S. In Utero Efavirenz Exposure and



- Neurodevelopmental Outcomes in HIV-exposed Uninfected Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Aug;38(8):828-834. doi: 10.1097/INF.0000000000002332. PMID: 30985518.
38. Wedderburn CJ, Weldon E, Bertran-Cobo C, Rehman AM, Stein DJ, Gibb DM, Yeung S, Prendergast AJ, Donald KA. Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Jun;6(6):393-408. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00071-2. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35483380.
 39. Calmy A, Tovar Sanchez T, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Leroy S, Perrineau S, Lantche Wandji M, Tetsa Tata D, Omgba Bassega P, Abong Bwenda T, Varloteaux M, Tongo M, Mpoudi-Ngolé E, Montoyo A, Mercier N, LeMoing V, Peeters M, Reynes J, Delaporte E; New Antiretroviral and Monitoring Strategies in HIV-infected Adults in Low-Income Countries (NAMSAL) ANRS 12313 Study Group. Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. *Lancet HIV.* 2020 Oct;7(10):e677-e687. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30238-1. PMID: 33010241.
 40. Kanters S, Renaud F, Rangaraj A, Zhang K, Limbrick-Oldfield E, Hughes M, Ford N, Vitoria M. Evidence synthesis evaluating body weight gain among people treating HIV with antiretroviral therapy - a systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022 May 12;48:101412. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101412. PMID: 35706487.
 41. Caniglia EC, Shapiro R, Diseko M, Wylie BJ, Zera C, Davey S, Isaacson A, Mayondi G, Mabuta J, Lockett R, Makhema J, Mmalane M, Lockman S, Zash R. Weight gain during pregnancy among women initiating dolutegravir in Botswana. *EClinicalMedicine.* 2020 Nov 5;29-30:100615. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100615. PMID: 33437946.
 42. Joseph NT, Satten GA, Williams RE, Haddad LB, Jamieson DJ, Sheth AN, Badell ML. The Effect of Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 in Pregnancy on Gestational Weight Gain. *Clin Infect Dis.* 2022 Sep 10;75(4):665-672. doi: 10.1093/cid/ciab994. PMID: 34864949.
 43. Coutinho CM, Warshaw MG, Duarte G, Stek A, Violari A, Hofer CB, Deville JG, Ngocho JS, Pilotto JH, Correa MD Jr, Shapiro DE, Fuller TL, Chakhtoura N, Mirochnick M, João EC. Effects of Initiating Raltegravir-Based Versus Efavirenz-Based Antiretroviral Regimens During Pregnancy on Weight Changes and Perinatal Outcomes: NICHHD P1081. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022 Dec 1;91(4):403-409. doi: 10.1097/QAI.0000000000003081. PMID: 36049477.
 44. Kajogoo VD, Gorret Atim M, Amare D, Geleta M, Muchie Y, Tesfahunei HA, Olomi W, Acam J, Manyazewal T. HIV Protease Inhibitors and Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 1;12:635089. doi: 10.3389/fphar.2021.635089. PMID: 34790115.
 45. Mmasa KN, Powis K, Sun S, Makhema J, Mmalane M, Kgole S, Masasa G, Moyo S, Gerschenson M, Mohammed T, Legbedze J, Abrams EJ, Kurland IJ, Geffner ME, Jao J. Gestational diabetes in women living with HIV in Botswana: lower rates with dolutegravir- than with efavirenz-based antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2021 Sep;22(8):715-722. doi: 10.1111/hiv.13120. Epub 2021 May 18. PMID: 34003565.
 46. Premkumar A, Dude AM, Haddad LB, Yee LM. Combined antiretroviral therapy for HIV and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Jul;17:178-190. doi: 10.1016/j.pregphy.2019.05.015. Epub 2019 May 17. PMID: 31487638.
 47. Momplaisir F, Hussein M, Kacanek D, Brady K, Agwu A, Scott G, Tuomala R, Bennett D. Perinatal Depressive Symptoms, Human Immunodeficiency Virus (HIV) Suppression, and the Underlying Role of Antiretroviral Therapy Adherence: A Longitudinal Mediation Analysis in the IMPAACT P1025 Cohort. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 20;73(8):1379-1387. doi: 10.1093/cid/ciab416. PMID: 33982083.
 48. Zhu QY, Huang DS, Lv JD, Guan P, Bai XH. Prevalence of perinatal depression among HIV-positive women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2019 Oct 30;19(1):330. doi: 10.1186/s12888-019-2321-2. PMID: 31666033.

Отримано 15.09.2023 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 заголовок та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). **Рисунки** повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

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

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

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

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

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

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

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

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

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

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

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

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.
2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

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

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

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

1. Список використаних джерел (література) розміщується в кінці статті після основного тексту, наведений мовою оригіналу, відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності в ньому англомовних джерел.

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

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

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

5. У REFERENCES потрібно дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

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

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

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

Книги

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

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

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

Електронні ресурси

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

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

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

REFERENCES:

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

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

Editorial policies

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

Procedure of material submission and consideration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.