

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*

№ 4 (62) 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), Болдижар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
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 18.12.2023 р. протокол № 11.

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 29.12.2023 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

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

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

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

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

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

Members of the Editorial Board

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

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
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 18.12.2023, № 11.

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 29.12..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 дермальної васкуляризації у хворих на екзему залежно від клінічного перебігу дерматозу

Чубірко К.І., Свирид С.Г. 6

Порівняння різного підходу лікування та оцінка рівня hs-cTnT і NT-ProBNP у сироватці крові у пацієнтів із супутньою хронічною серцевою недостатністю

Авдєєв В.В. 11

Вплив фактору некрозу пухлин-альфа на перебіг діабетичної поліневропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Сабовчик А.Я. 20

Рівень амінокислот та їх зв'язок із показниками нейрогормонів серотоніну і мелатоніну в сироватці крові у хворих на цироз печінки та печінкову енцефалопатію після COVID-19

Сірчак Є.С., Марошан М.Т. 26

Оксидантно-антиоксидантна система у хворих на екзему

Михалко Я.О. 34

Покращення результатів навчання студентів-медиків: практичні аспекти

Меньшикова А.О., Добрянський Д.О. 41

Передчасна недостатність яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера

Корчинська О.О., Хаща І.І., Міцюда Р.М., Шуміліна Т.Р. 47

Клініко-метаболичні зрушення у дітей, хворих на бронхіальну астму, під впливом гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів

Білак В.М., Ігнатко Л.В. 58

Автономна регуляція серцевого ритму у підлітків із надмірною масою тіла залежно від компонентного складу тіла

Паламарчук О.С., Сливка Я.І., Лукашук С.В., Дербак М.А., Ганич О.Т. 65

Гістологічні та морфологічні зміни тимуса білих щурів при впливі тривалого введення глютаму натрію

Кочмарь М.Ю., Гаврилець М.М. 75

Клініко-імунологічна діагностика та лікування токсокарозу у дітей

Машіка В.Ю., Ленченко А.В., Томей А.І., Дебрецені О.В. 80



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Specifics of dermal vascularization in patients with eczema, depending on the clinical course of dermatosis

Chubirko K.I., Svyryd S.H. 6

Comparison of different treatment approaches and assessment of serum hs-cTnT and NT-ProBNP levels in patients with concomitant chronic heart failures

Avdeev V.V. 11

Influence of tumor necrosis factor-alpha on the course of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Sabovchuk A.Ya. 20

Aminoacid levels and their relationship with serum levels of the neurohormones serotonin and melatonin in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy after COVID-19

Sirchak Ye.S., Maroshan M.T. 26

Oxidant-antioxidant system in patients with eczema

Mykhalko Y.O. 34

Improving performance of medical students: practical aspects

Menshykova A.O., Dobryansky D.O. 41

Premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome

Korchynska O.O., Khashcha I.I., Mitsoda R.M., Shumilina T.R. 47

Clinical - metabolic changes in children with bronchial asthma under the influence of acute respiratory infections of the upper respiratory tract

Bilak V.M., Ihnatko L.V. 58

Autonomous regulation of heart rhythm in adolescents with excessive body weight depending on the body composition

Palamarchuk O.S., Slyvka Ya.I., Lukashchuk S.V., Derbak M.A., Hanych O.T. 65

Histological and morphological changes of the thymus in white rats under the influence of prolonged administration of sodium glutamate

Kochmar M.Yu., Havrylec M.M. 75

Clinical and immunological diagnosis and treatment of toxocarosis in children

Mashika V.Yu., Lenchenko A.V., Tomey A.I., Debretseni O.V. 80



УКД 616.521-08-097:616.15
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.6-10

ОСОБЛИВОСТІ ДЕРМАЛЬНОЇ ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЕКЗЕМУ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ДЕРМАТОЗУ

Чубірко К. І., Свирид С. Г.

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

Резюме. *Вступ.* Екзема відноситься до категорії найбільш поширених дерматозів, оскільки її питома вага в структурі патології шкіри коливається від 15 до 40 %. Їй притаманні нез'ясованість етіології, мультифакторність патогенезу, поліморфізм клінічних проявів, хронічно – рецидивуючий перебіг, часто – резистентність до традиційних засобів терапії. Однією з пріоритетних ланок патогенезу екземи залишаються зміни стану мікроциркуляторного русла шкіри.

Мета дослідження. Визначити амплітудно-частотні та інтегральні критерії оцінки стану мікроциркуляторного русла шкіри у хворих на екзему.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 59 хворих на екзему (38 жінок та 21 чоловік) у віці від 18 до 59 років. Тривалість захворювання коливалася від декількох місяців до 18 років. Істинну екзему діагностовано у 23 пацієнтів, мікробну – у 19 і мікотичну – у 17. Групу контролю утворили 20 здорових осіб, співставлені за статтю та віком. У всіх хворих проведено ЛДФ-дослідження вогнищ ураження. Визначались A_{max} , F_{max} , ПМ, δ і KV у діапазонах E, H, M.

Результати досліджень. Встановлено, що у хворих на екзему відбувається вірогідне зростання $A_{max}E$ та $A_{max}M$, котре поєднувалося з пригніченням $A_{max}H$. $F_{max}E$ і $F_{max}M$ залишались у межах контрольних значень, а $F_{max}H$ збільшувалась. Це відображає амплітудно-частотний дисбаланс. Зростання ПМ і δ поєднувалось з пригніченням KV, що ілюструє наявність у хворих на екзему гіперемічного типу гемодинаміки та зменшення ефективності мікроциркуляції. Отримані дані свідчать про розвиток у пацієнтів розгалужених і різновекторних розладів стану мікроциркуляторного русла шкіри, що охоплюють кілька гемодинамічних ланок. Це слід враховувати при виборі засобів терапевтичного впливу.

Висновки. У хворих на екзему доцільно призначати ЛДФ-дослідження вогнищ ураження з метою оцінки стану мікроциркуляторного русла шкіри. ЛДФ-параметри дермального кровообігу слід враховувати при виборі засобів терапевтичної корекції у якості критеріїв ефективності призначеного лікування хворим на екзему. До комплексної терапії хворих на екзему доцільно включати вазоактивні засоби широкого спектру дії з метою покращення результатів лікування.

Ключові слова: ЛДФ-дослідження, екзема, клінічні форми, мікроциркуляторне русло, кровообіг.

Specifics of dermal vascularization in patients with eczema, depending on the clinical course of dermatosis

Chubirko K.I., Svyryd S.H.

Abstract. *Introduction.* Eczema is referred to the category of the most widespread dermatoses, because its burden in the structure of all skin diseases is located between 15 to 40%. It has the characteristics of being of undefined etiology, multifactorial pathogenesis, polymorphism of clinical signs, chronically relapsing clinical course and often – resistance to traditional therapeutic treatment. Still, one of the most prioritized chains of eczema pathogenesis is the microcirculation of the skin.

Aim. To determine the amplitude, frequency and integral criteria, which evaluate the state of microcirculation of the skin in patients with eczema.

Materials and methods. 59 patients with eczema were monitored (38 female and 21 male), ages between 18 and 59 years old. The span of the disease was between a few months and up to 18 years. True eczema was diagnosed in 23 patients, microbial – in 19 and mycotic – in 17. The control group consisted of 20 healthy individuals of comparable age and gender. All patients were tested with LDF – examination of focal points. A_{max} , F_{max} , Microcirculation Index, δ and KV in E, H, M ranges were determined for all patients.

Results and discussion. It was determined that patients with eczema had a probable elevation of $A_{max}E$ and $A_{max}M$, which was combined with the depression of $A_{max}H$. $F_{max}E$ and $F_{max}M$ – stayed in the range of control



reference, and F_{maxH} – increased. This points to an amplitude and frequency disbalance. The elevation of MI and δ was combined with the depression of KV, which illustrates that patients with eczema have a hyperemic type of hemodynamic and a decrease in effectiveness of microcirculation. The gathered data suggests that monitored patients develop a branched and multi-vector disorder of the state of the microcirculation of the skin, which includes a few hemodynamic chains. This should be considered when choosing treatment options.

Conclusions. It is beneficial for patients with eczema to prescribe them LDF testing for determining focal points to evaluate the state of skin microcirculation. LDF parameters of dermal blood flow should be considered when choosing the methods for therapeutic correction as the criteria to determine the effectiveness of the chosen treatment for patients with eczema. The complex treatment plan for patients with eczema should include vasoactive drugs with a wide range of action to improve the results of treatment.

Key words: LDF – testing, eczema, clinical forms, microcirculation, blood flow.

Вступ

Екзема відноситься до категорії поширених дерматозів, оскільки її питома вага в структурі патології шкіри коливається від 15 до 40%. Екземи притаманні нез'ясованість етіології, мультифакторність патогенезу, поліморфізм клінічних проявів, хронічно-рецидивуючий перебіг, нерідко резистентність до традиційних засобів терапії [1,2,3,4]. Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

До пріоритетних чинників розвитку дерматозу відносять: спадкову схильність, порушення функції церебральної та вегетативної нервової системи, дисбаланс обміну нейромедіаторів і біологічно активних речовин, ендокринну патологію, розлади імунітету, гепатобіліарної системи і травного тракту [5,6,7,8,9]. Але особливе місце в патогенезі екземи посідають зміни судинної системи. Вважають, що у таких пацієнтів змінюється мікросудинний тонус: переважає вазоконстриція, зменшується мікросудинний тонус: переважає вазоконстрикція, зменшується капілярна перфузія, активується артеріоловеноулярне скидання, артеріоли перебувають у спастичному стані, капіляри в спастично-атонічному, венули в атонічному. У хворих на екзему в поєднанні з гіпертонічною хворобою реєструється гіперкінетичний тип кровообігу та зниження еластичної функції судинної стінки [10]. Підкреслюється, що посилення перекисного окислення ліпідів і призводить до змін судинної реактивності, проникливості судин і розладам мікроциркуляторних процесів у шкірі [11]. Але в той же час залишаються неокресленими критерії оцінки стану дермальної васкуляризації. І тому вельми перспективним методом їх визначення є застосування лазерної доплерівської флюорометрії (ЛДФ), котра представляє собою сучасну технологію у галузі оцінки функціональних можливостей кровообігу, що дозволяє контролювати особливості васку-

ляризації в реальному масштабі часу, як відомо, базується вона на реєстрації амплітудно-частотної характеристики лазерного променя, відображеного від компонентів крові, головним чином еритроцитів, котрі рухаються в його напрямку. За рахунок проникнення променя в шкіру на глибину до 1,5 мм отримується інформація про кровообіг у поверхневих мікросудинах. Тканинний кровообіг за допомогою ЛДФ визначається, як правило, в діапазонах Е, Н і М. Надповільні коливання в діапазоні Е обумовлені ритмічною активністю ендотелія капілярів. Хвилі в діапазоні Н (власне вазомоції – ритмічні зміни діаметру прекапілярних судин) відображають активні скорочення прекапілярних сфінктерів і знаходяться під нейрогенним впливом. Коливання в діапазоні М пов'язані з функціонуванням шляхів юкстакапілярного «шуніуючого» кровообігу. Їх джерелом виступає активність гладком'язових клітин стінки судин і прекапілярних сфінктерів. Зазначені структурні елементи постійно реагують на зміни внутрішньосудинного тиску, тобто заперечують реалізацію так званої міогенної реакції. Одним із параметрів ЛДФ-сичному, який інтегрально характеризує рух еритроцитів у об'ємі тканини, що зондується, служить показник мікроциркуляції (ПМ). Оскільки реєстрація ЛДФ-грами ведеться в режимі моніторингу, то цей показник віддзеркалює потік гемоеlementів за одиницю часу через одиницю об'єму тканини. Але зростий ПМ може бути обумовлений явищами застою крові у везикулярній ланці мікроциркуляторного русла. Тому чільне місце серед параметрів, що характеризують потік еритроцитів, відводиться середньоквадратичному відхиленню ПМ(б), тобто статично вагомому коливанню швидкості руху еритроцитів. Цей показник відображає тимчасову мінливість мікроциркуляції або варіабельність потоку гемоеlementів. Співвідношення між перфузією тканини та величиною її мін-



ливості ідентифікується як коефіцієнт варіації ПМ (KV) [12,13].

Отже, ЛДФ-дослідження дозволяє всебічно оцінити стан мікроциркуляторного русла шкіри у хворих на екзему.

Мета дослідження

Визначити амплітудно-частотні та інтегральні критерії оцінки стану мікроциркуляторного русла шкіри у хворих на екзему.

Матеріали та методи

Проводилося визначення амплітудно-частотних інтегральних критеріїв оцінки стану мікроциркуляторного русла шкіри у хворих на екзему. Під нашим спостереженням знаходилось 59 хворих на екзему (38 жінок та 21 чоловік) у віці від 18 до 59 років. Тривалість захворювання коливалась від декількох місяців до 18 років. Істинну екзему діагностовано у 23 пацієнтів, мікробну – у 19 і мікотичну – у 17. Групу контролю утворили 20 здорових осіб, співставлені за статтю та віком. Виконувалось дослідження у вогнищах ураження апаратом для ЛДФ «BLF -21» (фірма «Transonik Sistem Ins». USA). За допомогою спеціального фіксуючого пристрою, що забезпечує нерухомість положення світловоду (інакше можлива реєстрація великої кількості артефактів), встановлювали датчик. Запис кровотоку проводили на протязі 20-30 хв. Аналіз ЛДФ-грам здійснювали за допомогою вейвлет – перетворення. Визначили A_{max} (максимальну амплітуду коливань), F_{max} (максимальну частоту коливань), ПМ (показник мікроциркуляції), δ – (середньоквадратичне відхилення ПМ) і KV (коефіцієнт варіації ПМ) у діапазонах E, H і M.

Результати досліджень

Встановлено, що у хворих на екзему, незалежно від клінічного перебігу патологічного процесу, спостерігається вірогідне зростання $A_{max}E$. Зокрема, при істинній екземі формі дерматозу значення показника сягали $0,578 \pm 0,017$ перф. Од. (перфузійних одиниць); у осіб групи контролю $A_{max} E = 0,324 \pm 0,014$ перф. Од. ($p < 0,05$), при мікробній $A_{max}E = 0,598 \pm 0,027$ перф. Од. ($p < 0,05$) і при мікотичній $A_{max}E = 0,551 \pm 0,013$ перф. Од. ($p < 0,05$). $A_{max}H$, навпаки, пригнічувалась і становила, відповідно, $0,208 \pm 0,015$ перф. Од. (у осіб групи контролю $A_{max}H = 0,325 \pm 0,008$ перф. Од.; $p < 0,05$), $0,198 \pm 0,019$ перф. Од. ($p < 0,05$) і $0,191 \pm 0,020$ перф. Од. ($p < 0,05$). Це свідчить

про зростання амплітуди коливань ендотелія капілярів, котре поєднується з пригніченням нейрогенного впливу на мікроциркуляторне русло шкіри у вигляді зменшення амплітуди скорочень прекапілярних сфінктерів. $A_{max}M$ вірогідно підвищувалась, сягаючи при істинній формі дерматозу $0,626 \pm 0,022$ перф. Од. (у осіб групи контролю $A_{max}M = 0,415 \pm 0,013$ перф. Од.; $p < 0,05$) при мікробній $A_{max} M = 0,640 \pm 0,028$ перф. Од. ($p < 0,05$) і при мікотичній $A_{max}M = 0,598 \pm 0,032$ перф. Од. ($p < 0,05$). Ці дані демонструють зросло активність юстакapілярного кровообігу.

Деякі інші процеси фіксувались у частотному спектрі дермального кровообігу. Так, $F_{max}E$ залишалась у межах контрольних значень, незалежно від клінічного перебігу патологічного процесу. При істинній формі дерматозу показник становив $0,009 \pm 0,003$ Гц (у осіб групи контролю $F_{max}E = 0,013 \pm 0,004$ Гц ($p > 0,05$), при мікробній $F_{max}E = 0,016 \pm 0,005$ Гц ($p > 0,05$) і при мікотичній $F_{max}E = 0,018 \pm 0,003$ Гц ($p > 0,05$). Це відображає амплітудно-частотний дисбаланс коливань ендотелія капілярів. Вірогідне зростання $F_{max}H$ при істинній екземі до $0,044 \pm 0,003$ Гц (у осіб групи контролю $F_{max}H = 0,025 \pm 0,005$ Гц; $p < 0,05$), при мікробній $F_{max}H = 0,049 \pm 0,004$ Гц ($p < 0,05$) і при мікотичній $F_{max}H = 0,051 \pm 0,005$ Гц ($p < 0,05$) віддзеркалює модулюючий нейрогенний вплив на вазомотоцію, оскільки, зменшення амплітуди скорочень прекапілярних сфінктерів компенсується збільшенням їх частоти. Таким чином, відбувається перерозподіл питомої ваги чинників, формуючих активний механізм мікроциркуляції.

Зміни $F_{max}M$ не отримали вірогідного підтвердження. Значення показника сягали при істинній екземі $0,120 \pm 0,011$ Гц (у осіб групи контролю $F_{max}M = 0,129 \pm 0,013$ Гц ($p > 0,05$), при мікробній $F_{max}M = 0,139 \pm 0,015$ Гц ($p > 0,05$) і при мікотичній - $0,142 \pm 0,020$ Гц ($p > 0,05$). Це доводить дискоординований характер зрослої активності юстакapілярного кровообігу, котрий зумовлений підвищенням лише амплітуди його коливань.

Визначення інтегральних показників дозволило констатувати вірогідне зростання ПМ, котрий сягав при істинній екземі $23,58 \pm 0,22$ перф. Од. (у осіб групи контролю ПМ = $6,05 \pm 0,18$ перф. Од. ($p < 0,05$), при мікробній ПМ = $26,08 \pm 0,25$ перф. Од. ($p < 0,05$) і при мікотичній – $22,75 \pm 0,35$ перф. Од. ($p < 0,05$). Ці результати свідчать про зростання кількості



еритроцитів у мікросудинах шкіри. δ також вірогідно зростало, становлячи при істинній екземі $1,85 \pm 0,008$ перф. Од. (у осіб групи контролю $\delta = 0,45 \pm 0,04$ перф. Од.; $p < 0,05$), при мікробній – $1,97 \pm 0,09$ перф. Од. ($p < 0,05$) і при мікотичній – $2,10 \pm 0,12$ перф. Од. ($p < 0,05$). Це доводить напружений стан механізмів регуляції тканинного кровообігу в ділянках ураження. Крім того, зростання як ПМ, так і δ свідчить про наявність у таких пацієнтів гіперемічного типу гемодинамики. KV у досліджуваних хворих, навпаки, зменшувався, незалежно від клінічного перебігу патологічного процесу: при істинній екземі до $7,08 \pm 0,13$ %. (у осіб групи контролю KV = $9,35 \pm 0,24$ %; $p < 0,05$), при мікробній – до $6,47 \pm 0,22$ % ($p < 0,05$); при мікотичній – до $7,02 \pm 0,17$ % ($p < 0,05$), відображаючи зменшення ефективності мікроциркуляції.

Таким чином, розлади стану мікроциркуляторного русла шкіри у хворих на екзему но-

сять розгалужений і різновекторний характер, охоплюючи кілька гемодинамічних ланок. Це слід враховувати при виборі засобів терапевтичного впливу.

Висновки

1. У хворих на екзему доцільно призначати ЛДФ-дослідження вогнищ ураження з метою оцінки стану мікроциркуляторного русла шкіри.

2. ЛДФ-параметри дермального кровообігу слід враховувати при виборі засобів терапевтичної корекції як критеріїв ефективності призначеного лікування хворим на екзему.

3. До комплексної терапії хворих на екзему доцільно включати вазоактивні засоби широкого спектру дії з метою покращення результатів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александрук ОД. Вплив стандартного лікування на бактеріальне запалення шкіри хворих на atopічний дерматит, хронічну істинну екзему та обмежений нейродерміт. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013;4:56-60.
2. Кадигроб ІВ, Хитрина НВ, Гуцу НВ, Чірва ВБ. Ефективність негормонального крему Solivin ТМ у поєднанні із селективною фототерапією в лікуванні хронічних шкірних дерматозів. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2022;1-2:31. doi: 10.30978/UJDVK2022-1-2-31
3. Федорич ПВ, Остапенко СП, Ковалевська НЕ, Захарчук ЄА, Демченко ОВ, Новаковська ОП. Тестування вибраних косметичних та гігієнічних засобів компанії СНОІСЕ у хворих на хронічні дерматози за допомогою шкірних аплікаційних проб. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2022;1-2:36. doi:10.30978/UJDVK2022-1-2-36
4. Charles J, Pan Y, Miller G. Eczema. Aust Fam Physician. 2011 Jul;40(7):467. PMID: 21743849.
5. Литинська ТО. Роль і місце пробіотиків у комплексній терапії хворих на псоріаз та екзему інфекційну із супутнім порушенням мікробіоти кишечника. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2015;3:50-56.
6. Reznichenko NY, Dyudyun AD, Reznichenko GI. Атопічний дерматит і екзема: екстрена допомога та ефективне лікування. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2019;3: 58-68. doi: 10.30978/UJDVK2019-3-58
7. Хвайлех МХМ., Андрашко ЮВ. Стан ферментної ланки антиоксидантного захисту та його неспецифічна корекція у хворих на екзему. Український журнал дерматології, венерології, косметології, 2021;2:5-9
8. Apfelbacher CJ, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Matteredne U, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2013(2):CD007770. doi: 10.1002/14651858.CD007770.pub2. PMID: 23450580; PMCID: PMC6823266.
9. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. Allergy. 2014 Jan;69(1):37-45. doi: 10.1111/all.12246. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24053642.
10. Кутасевич ЯФ, Іщейкін КЄ, Зюбан ІВ, Мангушева ВЮ. Диференційований підхід до діагностики та зовнішньої терапії екземи. Дерматологія та венерологія. 2018;79:50-55.
11. Бардова КО. Деякі аспекти застосування дезлоратадину для лікування хронічної кропив'янки. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2019;1:84-90.
12. Лелюк ВГ, Лелюк СЕ. Методика ультразвукового дослідження судинної системи: технологія сканування нормативні показники: методичні рекомендації. К.: Реальний час. 2013;1-40.
13. Танканач ЛВ. Ультразвукові дослідження в практиці дерматовенеролога. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2014;1-2: 226-227.



REFERENCES

1. Aleksandruk OD. Vplyv standartnoho likuvannia na bakterialne zraselennia shkiry khvorykh na atopichni dermatyt, khronichnu istynnu ekzemu ta obmezheni neurodermit. [Effects of standard treatment on bacterial insemination of the skin in patients with atopic dermatitis, chronic true eczema and localized neurodermitis]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2013;4:56-60.
2. Kadyhrob IV, Khytryna NV, Hutsu NV, Chirva VB. Efektyvnist nehormalnoho kremu Solivin TM u poiednanni iz selektyvnoiu fototerapiieiu v likuvanni khronichnykh shkirnykh dermatoziv. [The effectiveness of non-steroid creme Solivin TM in addition to selective phototherapy when treating chronic skin dermatoses]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2022;1-2:31. doi: 10.30978/UJDVK2022-1-2-31
3. Fedorych PV, Ostapenko SP, Kovalevska NE, Zakharchuk YeA, Demchenko OV, Novakovska OP. Testuvannia vybranykh kosmetychnykh ta hiiienichnykh zasobiv kompanii CHOICE u khvorykh na khronichni dermatozy za dopomohoiu shkirnykh aplikatsiinykh prob. [Testing chosen cosmetic and hygienic remedies of company CHOICE in patients with chronic dermatoses using skin testing.] *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2022;1-2:36. doi:10.30978/UJDVK2022-1-2-36
4. Charles J, Pan Y, Miller G. Eczema. *Aust Fam Physician*. 2011 Jul;40(7):467. PMID: 21743849.
5. Lytynska TO. Rol i mistse probiotyky u kompleksnii terapii khvorykh na psoriaz ta ekzemu infektsiinu iz suputnim porushenniam mikrobioty kyshechnyka. [The role and place of probiotics in the complex therapy of patients with psoriasis and infectious eczema with a concomitant disturbance of the intestinal microbiota]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2015;3:50-56.
6. Reznichenko NY, Dyudyun AD, Reznichenko GI. Atopichni dermatyt i ekzema: ekstrena dopomoha ta efektyvne likuvannia. [Atopic dermatitis and eczema: emergency care and effective treatment.] *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2019;3: 58-68. doi: 10.30978/UJDVK2019-3-58
7. Khvailekh MKhM, Andrashko YuV. Stan fermentnoi lanky antyoksydantnoho zakhystu ta yoho nespetsyfichna korektsiia u khvorykh na ekzemu. [The state of the enzyme link of antioxidant protection and its non-specific correction in eczema patients.] *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2021;2:5-9
8. Apfelbacher CJ, vanZuuren E, Fedorowicz Z, Jupiter A, Mattered U, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2013(2):CD007770. doi: 10.1002/14651858.CD007770.pub2. PMID: 23450580; PMCID: PMC6823266.
9. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):37-45. doi: 10.1111/all.12246. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24053642.
10. Kutasevych YaF, Ishcheikin KIe, Ziuban IV, Manhusheva VIu. Dyferentsiiovanyi pidkhid do diahnozyky ta zovnishnoi terapii ekzemy. [A differentiated approach to the diagnosis and external therapy of eczema.] *Dermatologhiia ta venerologhiia*. [Dermatology and venereology] 2018;79:50-55.
11. Bardova KO. Deiaki aspekty zastosuvannia dezloratadynu dlia likuvannia khronichnoi kropyvianky. [Some aspects of the usage of deodorants for the treatment of chronic urticaria] *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2019;1:84-90.
12. Leliuk VH, Leliuk SE. Metodyka ultrazvukovoho doslidzhennia sudynnoi systemy: tekhnologhiia skanuvannia normatyvni pokaznyky: metodychni rekomendatsii. [Methods of ultrasound examination of the vascular system: scanning technology, normative indicators: methodical recommendations.] *K.: Realnyi chas*. [K.: Real time] 2013;1-40.
13. Tankanach LV. Ultrazvukovi doslidzhennia v praktytsi dermatovenerologa. [Ultrasound studies in the practice of a dermatovenerologist.] *Dermatovenerologhiia. Kosmetologhiia. Seksopatologhiia*. [Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology.] 2014;1-2: 226-227.

Отримано 04.12.2023 р.

УДК 616.12-008.315-08:315-08:616.15
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.11-19

ПОРІВНЯННЯ РІЗНОГО ПІДХОДУ ЛІКУВАННЯ ТА ОЦІНКА РІВНЯ HS-CTNT І NT-PROBNP У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Авдєєв В. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Серцево-судинні захворювання займають перше місце серед летальності населення. Хронічна серцева недостатність (ХСН) серйозно впливає на якість життя пацієнтів, соціальні та економічні аспекти.

Мета дослідження. Дослідити та порівняти різний підхід лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Також проаналізувати рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, ліву передню низхідну артерію (ЛПНА), кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка (КДДЛШ) та фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Матеріали та методи. Рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові визначали за допомогою електрохемілюмінесценції. Значення ЛПНА, КДДЛШ вимірювали за допомогою діагностичної кольорової доплерівської ультразвукової діагностики серця до та після лікування, а ФВЛШ розраховували шляхом формули. Розрахунки велись статистичними методами.

Результати досліджень. У дослідженні брали участь 120 пацієнтів, які були випадковим чином розподілені на групу С/В (сакубітрилу/валсартану) та В групу (валсартану), по 60 випадків у кожній. Пацієнтам у групі С/В призначали сакубітрил/валсартан. Перебуваючи в групі В їм вводили валсартан. Велись спостереження за клінічними ефектами та побічними реакціями впродовж двох тижнів. Сакубітрил/валсартан є комбінованим інгібітором рецепторів ангіотензину II та неприлізину, терапевтичним препаратом для лікування ХСН. Це дослідження спрямоване на спостереження за впливом сакубітрилу/валсартану на клінічне лікування та високочутливий рівень серцевого тропоніну Т (hs-cTnT), N-кінцевого промозкового натрійуретичного пептиду (NT-ProBNP) у сироватці крові, покращення діаметра лівого передсердя (ПДЛП) та діастолічного розміру лівого шлуночка (ДРЛШ), а також фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у пацієнтів із ХСН.

Виявлено 53 випадки позитивного ефекту в групі С/В (сакубітрилу/валсартану) та 42 у групі В (валсартану) ($P < 0,05$). Вісім учасників продемонстрували побічні реакції у групі С/В, тоді як у 17 – у контрольній групі В ($P < 0,05$). Рівні Hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ у групі С/В до початку лікування становили (23 ± 7) нг/мл, (143 ± 15) пг/мл, (49 ± 5) мм, (68 ± 6) мм та (31 ± 6) %; У групі В були (26 ± 10) нг/мл, (141 ± 12) пг/мл, (49 ± 4) мм, (67 ± 3) мм та (30 ± 6) % ($P > 0,05$), тоді як у групі С/В значення знизилися після лікування до (7 ± 4) нг/мл, (116) пг/мл, (42 ± 4) мм, (60 ± 7) мм та (45 ± 4) %; у В групі до (12 ± 7) нг/мл, (131 ± 5) пг/мл, (46 ± 4) мм, (64 ± 4) мм та (36 ± 5) % ($P < 0,05$). Спостерігалися достовірні відмінності в межах однієї групи, до і після лікування ($P < 0,05$).

Висновки. Лікування сакрубітрилом/валсартаном пацієнтів з ХСН покращує їх симптоми і заслугове на клінічне застосування. Про це також свідчить значне покращення рівня hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, а також функції лівого шлуночка.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, hs-cTnT, NT-ProBNP, діаметра лівого передсердя, діастолічного розміру лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка.

Comparison of different treatment approaches and assessment of serum hs-cTnT and NT-ProBNP levels in patients with concomitant chronic heart failure.

Avdeev V.V.

Abstract. *Introduction.* Cardiovascular diseases rank first among the lethality of the population. Chronic heart failure (CHF) seriously affects patients' quality of life, social and economic aspects.

The aim of the study. To investigate and compare different approaches to the treatment of patients with chronic heart failure. Serum levels of hs-cTnT and NT-ProBNP, left anterior descending artery (LADA), left ventricular end-diastole diameter (LVEDD), and left ventricular ejection fraction (LVEF) are also analyzed.



Materials and methods. Serum levels of hs-cTnT and NT-ProBNP were determined by electrochemiluminescence. The values of LADA, LVEDD were measured using diagnostic color Doppler ultrasound of the heart before and after treatment, and LVEF was calculated using a formula. The calculations were carried out by statistical methods.

Results. Our study involved 120 patients who were randomly assigned to group C/B (sacubitril/valsartan) and group B (valsartan), 60 cases each. Patients in the C/B group were treated with sacubitril/valsartan; While in group B, they were given valsartan. Clinical effects and adverse reactions were monitored for two weeks. Sacubitril/valsartan is a combined angiotensin II and neprilysin receptor inhibitor; a therapeutic drug for the treatment of CHF. This study aims to monitor the effects of sacubitril/valsartan on clinical management and high-sensitivity serum cardiac troponin T (hs-cTnT), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-ProBNP), improvement of left atrial diameter (LAD) and left ventricular diastolic size (LVDS), and left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with CHF.

There were 53 cases of positive effect in the C/B group (sacubitril/valsartan) and 42 in the B group (valsartan) ($P < 0.05$). Eight participants showed adverse reactions in the C/B group, while 17 showed adverse reactions in the B control group ($P < 0.05$). Serum Hs-cTnT and NT-ProBNP measurements of LADA, LVEDD and LVEF in the C/B group before initiation of treatment were (23 ± 7) ng/ml, (143 ± 15) pg/ml, (49 ± 5) mm, (68 ± 6) mm and (31 ± 6) %; Group B had (26 ± 10) ng/mL, (141 ± 12) pg/mL, (49 ± 4) mm, (67 ± 3) mm, and (30 ± 6) % ($P > 0.05$), while in group C/B the values decreased after treatment to (7 ± 4) ng/mL, (116 ± 5) pg/mL, (42 ± 4) mm, (60 ± 7) mm, and (45 ± 4)%; in group B up to (12 ± 7) ng/ml, (131 ± 5) pg/ml, (46 ± 4) mm, (64 ± 4) mm and (36 ± 5) % ($P < 0.05$). There were significant differences within the same group, before and after treatment ($P < 0.05$).

Conclusions. Treatment with sacubitril/valsartan in patients with CHF improves their symptoms and deserves clinical use. It is also evidenced by a significant improvement in serum hs-cTnT and NT-ProBNP levels, as well as left ventricular function.

Key words: chronic heart failure, hs-cTnT, NT-ProBNP, left atrial diameter, left ventricular diastolic size, left ventricular ejection fraction.

Вступ

Зі зростанням старіння населення захворюваність і смертність від хронічної серцевої недостатності (ХСН) має тенденцію до зростання, і при п'ятирічній виживаності близько 50% це є серйозною загрозою для здоров'я людини [1,2]. ХСН є термінальною стадією більшості захворювань міокарда. Такий стан виникає в результаті різних форм пошкодження кардіоміоцитів, і воно змінює структуру кардіоміоцита, що призводить до ремоделювання серця і в кінцевому підсумку пригнічує функцію перекачування крові серця. Задишка, набряк і швидка стомлюваність є основними характеристиками клінічного синдрому [3,4].

Хронічна серцева недостатність тривалий період у першу чергу асоціювалася з порушенням скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка, що є проявом систолічної та діастолічної дисфункції. З огляду на сучасні уявлення про патофізіологію синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН), систолічна дисфункція розглядається як один з етіологічних факторів поряд зі змінами товщини та дилатації стінок міокарда і структури діастолічного наповнення, тобто всього, що входить в поняття ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) [5,6].

У наші часи використовується термін «діастолічна дисфункція». Діастола порушується

також при систолічній СН і вважається більш стресовою з подальшим погіршенням непереносимості фізичних навантажень і визначає прогноз і порушення систолічного скорочення, тому СН є загальним утворенням з обома фенотипами [7,8].

Ознаки діастолічної дисфункції міокарда виявляються у людей з практично з будь-якими захворюваннями серця. Так, у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) трапляється в 50–90 % випадків і тісно корелює зі ступенем підвищення артеріального тиску (АТ) та наявністю АГ. Поширеність ДДЛШ у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД) без клінічних проявів вад серця виявляється в 75% випадків. Поєднання ЦД типу 2 з АГ збільшує частоту виявлення ознак ДДЛШ [9].

Сакубітріл/валсартан вперше був згаданий у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо гострої та хронічної систолічної серцевої недостатності у 2016 році. Який уявляє собою комбінацію блокатора рецепторів ангіотензину (валсартан) і інгібітора непрілізину (сакубітріл) [10].

У нашому дослідженні ми порівняли лікування сакубітрілом/валсартаном з лікуванням валсартаном, поєднали загальне лікування пригніченням непрілізину та блокатором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи



спостерігали клінічні ефекти, проаналізували рівні hs-cTnT та NTProBNP у сироватці крові та виміряли значення ЛПНА, КДДЛШ, ФВЛШ, щоб з'ясувати, чи можуть сакубітрил/валсартан покращити рівні hs-cTnT та NTProBNP у сироватці крові та функцію лівого шлуночка.

Мета дослідження

Удосконалити підхід лікування та визначити і проаналізувати основні маркери, параметри серцевої діяльності у пацієнтів із супутньою хронічною серцевою недостатністю.

Матеріали та методи

Стан функції кровообігу вивчався у 120 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), діагностованих та знайдених на лікуванні основного захворювання у від-

діленні анестезіології та інтенсивної терапії комунального некомерційного підприємства «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» закарпатської обласної ради. На основі критеріїв включення та виключення вони були розділені на групу С/В (сакубітрилу/валсартану) та групу В (валсартану), по 60 випадків у кожній. Основні захворювання та причина серцевої недостатності пацієнтів подані в таблиці 1. Вихідні дані були отримані від пацієнтів до початку лікування (табл. 1). Пацієнтам обох груп проводили інтенсивну терапію за локальним протоколом, розробленим відповідно до діючого протоколу МОЗ України. За демографічними та антропометричними показниками обстежені пацієнти не відрізнялися. Всім пацієнтам була надана письмова інформована згода.

Таблиця 1

Вплив сакубітрилу/валсартану на ХСН (вихідні дані пацієнтів двох груп)

Змінні	Група С/В (n=60)	Група В (n=60)	Значення P
Вік, роки	70.53±7.05	70.00±7.51	0.834
Чоловіки, (%)	46 (76.67)	42 (70.00)	0.409
NYHA класифікація, n (%)			
II	11 (18.33)	14 (23.33)	0.500
III	25 (41.67)	21 (35.00)	0.453
IV	24 (40.00)	25 (41.67)	0.853
Основні захворювання, n (%)			
Гіпертонія	42 (70.00)	40 (66.67)	0.882
Діабет	33 (55.00)	37 (61.67)	0.514
Ниркова недостатність	18 (30.00)	14 (23.33)	0.492
Аритмія	12 (20.00)	9 (15.00)	0.529
Гіперліпідемія	10 (16.67)	14 (23.33)	0.364
Гіперурикемія	18 (30.00)	16 (26.67)	0.764
Хронічні захворювання легенів	6 (10.00)	4 (6.67)	0.773
Інші захворювання	4 (6.67)	6 (10.00)	0.772
Причина серцевої недостатності, n (%)			
Ішемічна хвороба серця	41 (68.33)	44 (76.67)	0.078
Дилатаційна кардіоміопатія	9 (15.00)	7 (11.67)	0.591
Гіпертонічна хвороба серця	8 (13.33)	6 (10.00)	0.570
Клапанні вади серця	2 (3.33)	3 (1.67)	0.648
Систолічний тиск	139.60±10.78	140.82±10.77	0.740
Діастолічний тиск	83.24±9.38	83.35±9.79	0.972
Частота серцевих скорочень, ударів у хв	86.65±17.97	92.24±14.94	0.390



Продовження табл. 1

Концентрація калію, ммоль/л	4.32±0.54	4.19±0.58	0.472
Рівень креатиніну, мкмоль/л	103.21±26.0	104.82±26.4	0.859
Медикаментозний статус інгібіторів АПФ	42 (70.00)	40 (66.67)	0.695
Інгібітори АПФ	10 (16.67)	12 (20.00)	0.637
Еналаприл	6 (10.00)	5 (8.33)	0.752
Фозиноприл	2 (3.33)	4 (6.67)	0.675
Раміприл	1 (1.67)	2 (3.33)	1.000
Периндоприл	1 (1.67)	1 (1.67)	1.000
Інгібітори ангіотензину II	32 (53.33)	28 (46.67)	0.468
Валсартан	16 (26.67)	13 (21.67)	0.522
Лозартан	10 (16.67)	8 (13.33)	0.609
Телмісартан	4 (6.67)	6 (10.00)	0.509
Ірбесартан	2 (3.33)	1 (1.67)	1.000
Основні лікарські засоби, n (%)			
Бета-адреноблокатори	54 (90.00)	56 (93.33)	0.989
Метопролол	48 (80.00)	52 (86.67)	0.695
Бісопролол	6 (10.00)	4 (6.67)	
Антагоністи альдостерону	60 (100.00)	60 (100.00)	0.835
Спіронолактон	60 (100.00)	60 (100.00)	
Петльові діуретики	60 (100.00)	60 (100.00)	0.835
Фуросемід	42 (70.00)	47 (78.33)	0,835
Торасемід	18 (30.00)	13 (21.67)	
Дигіталіс	48 (80.00)	52 (86.67)	0.801
Дигоксин	48 (80.00)	52 (86.67)	
Протидіабетичні засоби	33 (55.00)	37 (61.67)	0.720
Гіперхолестеремія	10 (16.67)	14 (23.33)	0.454
Препарати, що знижують урати	18 (30.00)	16 (26.67)	0.649
Інші препарати	6 (10.00)	4 (6.67)	0.709

До початку лікування не було статистично значущих відмінностей у вихідних даних пацієнтів у двох групах, $P > 0,05$.

Критерії включення були такі:

- 1) вік >60 років;
- 2) точний діагноз ХСН класу II–IV, із ФВЛШ 40%;
- 3) припинити застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) принаймні на 36 годин;
- 4) відсутність пухлин або аутоімунних захворювань;
- 5) підписали інформовану згоду на лікування.

Критерії виключення були такими:

- 1) гостра серцева недостатність;
- 2) серйозні захворювання печінки, нирок або інших важливих органів;
- 3) серцева недостатність, спричинена анемічною хворобою серця, легеневою серцем, гіпертиреозною кардіопатією, вродженою та ідіопатичною кардіоміопатією, клапанними вадами серця, вродженими вадами серця, злоякісною пухлиною та гострим інфарктом міокарда;
- 4) систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень <55 уд/хв,
- 5) гіперкаліємія;
- 6) психічні захворювання;



7) неналежне дотримання лікування;

8) алергічна або інша побічна реакція на лікарські засоби, що використовуються в цьому дослідженні.

9) відсутність письмової згоди пацієнта.

До початку цього дослідження медикаментозний статус інгібіторів АПФ або БРА більше 36 годин знаходився в таблиці 1. Залежно від їх стану, всім пацієнтам призначали загальні методи лікування, такі як антагоністи альдостерону, дигіталіс та петльові діуретики, як показано в таблиці 1. На додаток до цих загальних методів лікування, пацієнтам у групі С/В призначали сакубітрин/валсартан перорально по 50 мг двічі на добу; у той час як пацієнти в групі В отримували валсартан перорально по 80 мг один раз на добу.

Через 2 тижні спостерігалися клінічні ефекти та будь-які побічні реакції, аналізувалися рівні hscTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, а в обох досліджуваних групах вимірювали ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ. Клінічні критерії оцінки лікування включали наступне:

1) виражений і помітний вплив на симптоми задишки, набряків і відсутності втоми, поліпшення серцевої функції двох класів або відновлення до класу I за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація);

2) очевидне поліпшення симптомів задишки, набряків і втоми, серцева функція покращилася на один клас, але не досягла I класу NYHA;

3) відсутність позитивного або негативного впливу на симптоми задишки, набряків і втоми, відсутність будь-яких позитивних або негативних змін у серцевій функції, які можуть потребувати госпіталізації.

Ці критерії були відзначені як класифікаційні назви «значний ефект», «ефект» і «відсутність ефекту» відповідно.

Частота виникнення побічних реакцій визначалася ангіоневротичним набряком, артеріальною гіпотензією, гіперкаліємією та тяжкою нирковою недостатністю. Пацієнтам вимірювали артеріальний тиск два рази на добу. У всіх пацієнтів було взято 4 мл крові в пробірках з розділюючим гелем. Кров відстоювали протягом 10 хвилин, а потім центрифугували протягом 10 хвилин при 3000 об/хв. Концентрації рівнів калію та креатиніну в крові визначали іонно-селективним електродним методом та ферментативним методом відповідно. Рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові визначали за допомогою елек-

трохемілюмінесценції. Крім того, значення ЛПНА, КДДЛШ вимірювали за допомогою діагностичної кольорової доплерівської ультразвукової діагностики серця (CX50, Philips, Нідерланди) до та після лікування, а ФВЛШ розраховували шляхом ділення об'єму крові, що викачується з лівого шлуночка за удар (ударний об'єм), на об'єм крові, зібраної в лівому шлуночку наприкінці діастолічного наповнення (кінцевий діастолічний об'єм).

Дані вимірювань були представлені як середнє значення \pm SD, а аналіз коваріації (ANCOVA) і t-критерія Стьюдента були використані для аналізу відмінностей між двома групами. Дані нумерації були представлені у вигляді співвідношень, а для аналізу відмінностей між двома групами використовувався тест хі-квадрат. Усі дані були проаналізовані за допомогою статистичного пакету для соціальних наук (SPSS) версії 17.0 (SPSS, Inc., Чикаго, США); $P < 0,05$ було визнано статистично значущим.

Результати досліджень

Оцінка терапевтичних ефектів, побічних реакцій: як показано в таблиці 2, у групі С/В (сакубітрин/валсартану) було зафіксовано 53 випадки ефекту - значний ефект 18 випадків, ефект 35 випадків, 7 випадків без ефекту та 42 випадки у групі В (валсартану) - значний ефект 4 випадки, ефект 38 випадків, відсутність ефекту 18 випадків. Позитивно ефективною частота клінічного лікування в групі С/В становила 88,33 % порівняно з 70,00 % у групі В. Ця різниця була статистично достовірною ($P < 0,05$). У восьми учасників (артеріальна гіпотензія – сім випадків, тяжка ниркова недостатність – один випадок) спостерігалися побічні реакції у групі С/В, тоді як у групі В – 17 випадків (артеріальна гіпотензія – сім випадків, гіперкаліємія – три випадки, тяжка ниркова недостатність – сім випадків). Частота виникнення побічних реакцій у групі С/В порівняно з групою В становила 13,33 % та 28,33 % відповідно; різниця також була статистично значущою ($P < 0,05$). Вісім учасників (серцева функція погіршилася в шести випадках, гострий інфаркт міокарда – два випадки, тяжка ниркова недостатність – один випадок, інсульт – нуль) в групі С/В, тоді як у групі В було 17 випадків (серцева функція погіршилася 15 випадків, гострий інфаркт міокарда – один випадок, тяжка ниркова недостатність – сім випадків, інсульт – 0 випадків).



Таблиця 2

Ефект від лікування двох груп

Результати	С/В група (n = 60)	В (n = 60)	Значення P
Лікувальна дія, n (%)	53 (88.33) *	42 (70.00)	< 0.05
Значний ефект	18 (30.00)	4 (6.67)	
Ефект	35 (58.33)	38 (63.33)	
Відсутність ефекту	7 (11.66)	18 (30.00)	
Побічна реакція, n (%)	8 (13.33) *	17 (28.33)	< 0.05
Ангіоневротичний набряк	0 (0.00)	0 (0.00)	
Артеріальна гіпотензія	7 (11.67)	7 (11.67)	
Гіперкаліємія	0 (0.00)	3 (5.00)	
Тяжка ниркова недостатність	1 (1.67)	7 (11.67)	
Погіршення серцевої функції	6 (10.00)	15 (25.00)	
Гострий інфаркт міокарда	2 (3.33)	1 (1.67)	
Тяжка ниркова недостатність	1 (1.67)	7 (11.67)	
Інсульт	0 (0.00)	0 (0.00)	

Порівняно з групою В (валсартану) після лікування позитивно ефективний показник клінічного лікування групи С/В (сакубітрил/валсартан) був вищим, а побічна реакція – нижчою. * $P < 0,05$.

Визначення рівнів hs-cTnT та NT-ProBNP сироватки крові до та після лікування: Як показано в таблиці 3, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP сироватки крові в групі С/В до початку лікування становили (23±7) нг/мл та (143±15) пг/мл відповідно; однак рівні в групі В становили (26±10) нг/мл та (141±12) пг/мл, відповідно. Статистично значущої різниці в цих рівнях між двома групами не виявлено ($P < 0,05$). На

протывагу цьому, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові у групі С/В знижувалися після лікування до (7±4) нг/мл та (116±5) пг/мл відповідно, а в групі В – до (12±7) нг/мл та (131±5) пг/мл, відповідно. Відмінності між двома групами були статистично значущими ($P < 0,05$). Також спостерігалися достовірні відмінності в межах однієї групи до і після лікування ($P < 0,05$), як показано у таблиці 3.

Таблиця 3

Рівні hs-cTnT і NT-ProBNP у сироватці крові до і після лікування (пг/мл), $\bar{x} \pm s$

Групи	n	hs-cTnT (нг/мл) До лікування	hs-cTnT (нг/мл) Після лікування	P Значення	NT-ProBNP (пг/мл) До лікування	NT-ProBNP (пг/мл) Після лікування	Значення P
Група С/В	60	23±7	7±4	<0.05	143±15	116±5	< 0.05
Група В	60	26±10	12±7	<0.05	141±12	131±5	< 0.05
Значення P		0.092	0.001		0.670	0.006	

Порівняно з групою валсартану після лікування, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові в групі С/В (сакубітрил/валсартану) були нижчими, $P < 0,05$. Порівняно з групою С/В (сакубітрил/валсартану) до початку лікування, клінічне лікування могло покращити рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові у групі С/В, $P < 0,05$ та те саме у групі В (валсартану).

Вимірювання значення ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ до та після лікування: до початку лікування вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ становили (49±5) мм, (68±6) мм та (31±6) % у групі С/В та (49±4) мм, (67±3) мм та (30±6) % у

групі В відповідно. Статистично значущої різниці в цих значеннях між двома групами не виявлено ($P > 0,05$). Вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ у групі С/В знизилися після лікування до (42±4) мм, (60±7) мм та (45±4) мм від-



повідно, а в групі В до (46 ± 4) мм, (64 ± 4) мм та $(36 \pm 5)\%$ відповідно. Відмінності між двома групами були статистично значущими

($P < 0,05$). Також спостерігалися значні відмінності в межах однієї групи, до і після лікування ($P < 0,05$), як показано у таблиці 4.

Таблиця 4

Вимірювання ЛПНА, КДДЛШ і ФВЛШ до та після процедур, $x \pm s$

Група	n	ЛПНА (мм) До лікування	ЛПНА (мм) Після лікування	Значення P	КДДЛШ (мм) До лікування	КДДЛШ (мм) Після лікування	Значення P	ФВЛШ (%) До лікування	ФВЛШ (%) Після лікування	Значення P
Група С/В	60	49±5	42±4	<0.05	68±6	60±7	<0.05	31±6	45±4	<0.05
Група В	60	49±4	46±4	<0.05	67±3	64±4	<0.05	30±6	36±5	<0.05
Значення P		0.893	0.013		0.579	0.048		0.749	0.749	

Після лікування, порівняно з групою В (валсартану), показники ЛПНА, КДДЛШ у групі С/В (сакубітрілу/валсартану) явно знизилися, а ФВЛШ значно покращився, $P < 0,05$. У порівнянні з групою В до початку лікування, клінічне лікування може покращити вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ у групі С/В, $P < 0,05$.

Обговорення результатів. ХСН є формою клінічного синдрому, основними характеристиками якого є задишка, набряки та втома. Це викликано стійким пошкодженням міокарда, що призводить до зниження функції серцевого насоса, що серйозно впливає на якість життя пацієнтів. Дослідження показали, що використання спільного тесту hs-cTnT та NT-ProBNP має значення для клінічної діагностики та прогнозу для пацієнтів із ХСН. [11]

Hs-cTnT є одним із білків зв'язку скорочення збудження кардіоміоцитів. Завдяки своїй чутливості, специфічності, відтворюваності та нижчому порогу виявлення, ніж традиційний серцевий тропонін Т (сTnT), він став золотим стандартом діагностики пошкодження міокарда [12,13] і позитивно пов'язаний зі ступенем пошкодження міокарда [14]. При виникненні серцевої недостатності насосна функція серця знижується, викликаючи ішемію міокарда за рахунок зниження перфузії коронарних артерій. Для компенсації частота серцевих скорочень швидко збільшується. Це в кінцевому підсумку призводить до пошкодження кардіоміоцитів, які виділяють hs-cTnT в кров. Що ще важливіше для його ролі як аналізу, рівень hs-cTnT позитивно корелює з тяжкістю захворювання [15,16] таким чином, що можна виміряти рівень серцевої недостатності та визначити прогноз [17,18].

NT-proBNP використовується для діагностики ХСН ESC з 2005 року [19]. Це 76-амінокислотний сегмент N-кінцевого пептидного гормону, що виділяється в основному шлуночковим міокардом при навантаженні, що виникає в результаті розщеплення промоз-

кового натрійуретичного пептиду (proBNP) [20,21]. NT-ProBNP є більш надійним для діагностики ХСН через його стабільність, відсутність біологічної активності, хорошу специфічність і чутливість. Він також не піддається впливу повсякденної діяльності та постуральних змін і має тривалий період напіввиведення, що забезпечує зручний період для тестування. Нещодавні звіти показали, що рівень NT-ProBNP у сироватці крові може бути використаний для оцінки серцевої функції у пацієнтів та прогнозу [22].

Комбінація інгібіторів АПФ та антагоністів альдостерону без протипоказань була рекомендована пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду [23]. Незважаючи на те, що пацієнти із серцевою недостатністю лікуються оптимізованими інгібіторами АПФ та антагоністами альдостерона, прогнозується майже на 50% більше випадків ХСН до 2030 року [24]. Це свідчить про те, що існує нагальна потреба у вивченні нових терапевтичних препаратів та нових мішеней втручання для лікування цього стану.

Сакубітріл/валсартан є комбінованим блокатором рецепторів ангіотензину II та інгібітором неприлізину. При серцевій недостатності напруга стінки лівого шлуночка буде збільшуватися зі збільшенням серцевого тиску або об'ємного навантаження, а це напружує кардіоміоцити [25]. Це, в свою чергу, викликає підвищену секрецію натрійуретичного пептиду та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через нейрогуморальну та ендокринну регуляцію. Неприлізин є ключовим ферментом у



деградації біоактивного натрійуретичного пептиду, який може сприяти натрійурезу та розширенню судин. Він широко поширений, головним чином у проксимальних ниркових канальців, але також розподілений у кардіоміоцитах, гладком'язових клітинах і нейтрофілах, а також у клітинах ендотелію судин. Розвиток серцевої недостатності також невіддільний від надмірної активації РААС, яка здатна посилювати запальні реакції і призвести до апоптозу кардіоміоцитів і, в кінцевому підсумку, до ремоделювання серця [26]. Крім того, він може підвищувати рівень біологічно активного натрійуретичного пептиду [27]. Завдяки інгібуючій дії сакубітрилу на не-прилізин, зменшенню деградації натрійуретичного пептиду та інгібування РААС валсартаном – блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), комбінований ефект двох препаратів може розширити судини, сприяти натрійурезу, ще більше пригнічувати ремоделювання серця і, нарешті, покращити виживаність пацієнтів із серцевою недостатністю [28].

Крім інших симптомів, пацієнти з ХСН часто страждають від хронічного кашлю, викликаного хронічним застоєм легенів або набряком легень, що обмежує застосування препаратів ігібаторів АПФ. Саме з цієї причини для контрольної групи був обраний препарат БРА, який не викликав дратівливого сухого кашлю.

Це дослідження показує, що терапевтичний вплив сакубітрилу/валсартану, комбінації блокатора рецепторів ангіотензину та інгібітора не-прилізину, на клінічне лікування ХСН був значно більшим, а побічні реакції меншими, ніж при застосуванні лише валсартану. Ми також показали рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, а також вимірювання ЛПНА та КДДЛШ у двох групах, що значно перевищують норму. ФВЛШ був набагато нижчим за

норму до початка лікування. Однак після лікування рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові у двох групах значно знизилися, вимірювання ЛПНА, КДДЛШ знизилися, а ФВЛШ значно покращився. Це вказує на те, що застосування сакубітрилу/валсартану та валсартану як загального лікування пацієнтів із ХСН може значно знизити рівень hs-cTnT у сироватці крові та NT-ProBNP, як наслідок значно покращити вимірювання ЛПНА, КДДЛШ та ФВЛШ, припускаючи, що зниження рівня NT-ProBNP може бути пов'язане з покращенням структури серця, що також може покращити ФВЛШ. Крім того, рівні hs-cTnT та NT-ProBNP у сироватці крові, показники ЛПНА, КДДЛШ також значно знизилися, а ФВЛШ значно покращився у тій же групі після лікування. Покращення групи сакубітрилу/валсартану було більш очевидним зі значними відмінностями, які повністю показали, що лікування ХСН сакубітрилом/валсартаном було більш ефективним, ніж валсартан.

Висновки

У результаті дослідження встановлено, що лікування сакубітрилом/валсартаном пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю покращує їх симптоми: знижує задишку, нормалізує артеріальний тиск, зменшує набряки та знижує втому, тому заслуговує на клінічне застосування. Напруга стінки лівого шлуночку знижується і покращується його функція, уповільнюється апоптоз кардіоміоцитів і, в кінцевому підсумку, це призводить до пригнічення ремоделювання серця, що веде до покращення виживаності пацієнтів із серцевою недостатністю. Про це також свідчить значне покращення рівня hs-cTnT та NT-ProBNP, а також ЛПНА, КДДЛШ і ФВЛШ у сироватці крові після отриманого лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aleksandrova EB, Sidorenko BA. Brain natriuretic peptide for early diagnosis of chronic heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologija* 2012; 52:27-32.
2. Ji CL, Nomi A, Li B, Shen C, Song BC, Zhang JG. Increased plasma soluble fractalkine in patients with chronic heart failure and its clinical significance. *Int Heart J* 2019; 60: 701-7.
3. Loretta Fala. Entresto (Sacubitril/Valsartan): first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for heart failure. *Am Health Drug Benefits* 2016; 3: 78-82.
4. Tian H-P, Sun Y-H, He L, Yi YF, Gao X, Xu DL. Singlestranded DNA-binding Protein 1 abrogates cardiac fibroblast proliferation and collagen expression induced by angiotensin II. *Int Heart J* 2018; 59: 1398-408.
5. Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, Fretheim H, Garen T, Gude E et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018. 72(15). 1804–1813. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.068



6. Nagueh SF. Classification of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure Diagnosis and Prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. 31(11), 1209–1211. doi: 10.1016/j.echo.2018.09.011
7. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Poyatos S, Vidal B & Stiges M. Differential clinical implications of current recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. 31(11), 1203–1208. doi: 10.1016/j.echo.2018.08.011
8. Prasad SB, Lin AK, Guppy-Coles KB, Stanton T, Krishnasamy R, Whalley GA. Diastolic dysfunction assessed using contemporary guidelines and prognosis following myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. 31(10), 1127–1136. doi: 10.1016/j.echo.2018.05.016
9. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017. 135(5), 426–439. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825
10. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J* 2015; 36: 434-9.
11. Yong-hao WU, Wei-hao W, Hai-yun LIN, Le-hua D. Value of combined detection of NT-proBNP and hs-cTnT in patients with chronic cardiac insufficiency. *Chin Mod Med* 2017; 24: 37-9.
12. Sanuki Y, Sonoda S, Muraoka Y, et al. Impact of high-sensitivity cardiac troponin elevation in relation to diagnostic invasive intravascular imaging for the assessment of coronary artery disease. *Int Heart J* 2019; 60: 601-7.
13. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011; 97: 823-31.
14. Garbern JC, Gauvreau K, Blume ED, Singh TP. Is myocarditis an independent risk factor for post-transplant mortality in pediatric heart transplant recipients? *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002328.
15. Von Lueder TG, Krum H. New medical therapies for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 730-40.
16. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131: 54-61.
17. Beatty AL, Ku IA, Robert H, DeFilippi CR, Schiller NB, Whooley MA. High-sensitivity cardiac troponin T and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 763-9.
18. Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H, Rothenbacher D. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up. *Clin Chem* 2012; 58: 1215-24.
19. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 870-6.
20. Park JK, Park EA, Lee W, et al. Baseline MRA predicts the treatment response to vasodilator udenafil in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl 86): S-167.
21. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med* 2018; 283: 530-43.
22. Holl MJ, van den Bos EJ, van Domburg RT, Fouraux MA, Kofflard MJ. NT-proBNP is associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. *Clin Cardiol* 2018; 41: 400-5.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-327.
24. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 606-19.
25. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 401-14.
26. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
27. Chirinos JA, Sweitzer N. Ventricular-arterial coupling in chronic heart failure. *J Card Fail Rev* 2017; 3: 12-8.
28. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 333-40.



УДК 616.379-008.64:616.833-002.4:616.85]-036-07
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.20-25

ВПЛИВ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Сабовчик А. Я.

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

Резюме. *Вступ.* Діабетична поліневропатія (ДПН) є одним із найчастіших ускладнень цукрового діабету 2 типу, що впливає на якість та тривалість життя пацієнтів. Поширеним проявом діабетичної поліневропатії є біль. Вивчення больового синдрому при ДПН та виявлення факторів ризику може розкрити нові аспекти щодо ранньої діагностики та своєчасної профілактики ускладнень.

Мета дослідження. Вивчити вплив фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-alpha) на розвиток діабетичної поліневропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. Нами обстежено 86 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: чоловіків – 52 (60,5%), жінок – 34 (39,5%). Основна група налічувала 43 (50%) пацієнтів із больовою формою ДПН, а контрольна – 43 (50%) пацієнтів без болю. Ступінь вираженості поліневропатії та наявність у пацієнтів больового синдрому визначалися за допомогою шкали Toronto clinical neuropathy score (TCNS). Шляхом електронейроміографічного дослідження вивчалися показники peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) та sensory nerve conduction velocity (SNCV). Рівень TNF-alpha досліджувався за допомогою TNF-a-ELISA (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Nordhorn, Germany).

Результати досліджень. У жінок частіше спостерігалася больова форма поліневропатії і становила 64,7%, а у чоловіків больова форма ДПН склала 40,4% ($p=0,03$). У пацієнтів основної групи (больова форма) рівень вираженості поліневропатії за TCNS склав $12,7\pm 3,71$, а в контрольній групі – $8,5\pm 3,75$ ($p=0,00001$). Виявлено вищий рівень TNF-alpha у групі пацієнтів із больовою формою ДПН ($9,58\pm 4,1$ пг/мл), порівняно із контрольною ($8,18\pm 2,34$ пг/мл) із статистично значимою різницею ($p=0,03$). Встановлено прямий напрямок кореляції із середньою силою зв'язку ($r=0,33$, $p=0,002$) між вираженістю поліневропатії та рівня TNF-alpha. У пацієнтів основної групи показники ЕНМГ були нижчими ніж у контрольній, але статистично значимої різниці між досліджуваними групами не знайдено ($p>0,05$).

Висновки. Більший ризик розвитку больової форми діабетичної поліневропатії виявлено в жінок. Ризик виникнення больового синдрому зростає із вираженістю поліневропатії. Фактор некрозу пухлин-альфа прямо залежить від ступеня вираженості поліневропатії та впливає на розвиток больової форми ДПН. ЕНМГ-показники не впливають на наявність больового синдрому.

Ключові слова: поліневропатія, фактор некрозу пухлин-альфа, TNF-alpha, цукровий діабет, електро-нейроміографія, нейропатичний біль.

Influence of tumor necrosis factor-alpha on the course of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Sabovchik A.Ya.

Abstract. *Introduction.* Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of type 2 diabetes mellitus, affecting the quality and duration of life of patients. A common manifestation of diabetic polyneuropathy is pain. Studying pain in DPN and identifying risk factors can reveal new aspects of early diagnosis and timely prevention of complications.

Objective of the study. To study the effect of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) on the development of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. We examined 86 patients with type 2 diabetes mellitus: 52 (60.5%) men and 34 (39.5%) women. The main group consisted of 43 (50%) patients with painful DPN, and the control group consisted of 43 (50%) patients without pain. The severity of polyneuropathy and the presence of pain in patients were determined using the Toronto clinical neuropathy score (TCNS). Peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) were studied by electroneuromyography. TNF-alpha levels were measured using TNF-a-ELISA (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Nordhorn, Germany).



Results of the study. In women, the painful form of polyneuropathy was more often observed and amounted to 64.7%, and in men, the painful form of DPN was 40.4% ($p=0.03$). In patients of the main group (painful form), the severity of polyneuropathy according to TCNS was 12.7 ± 3.71 , and in the control group - 8.5 ± 3.75 ($p=0.00001$). A higher level of TNF-alpha was found in the group of patients with painful DPN (9.58 ± 4.1 pg/ml) compared to the control group (8.18 ± 2.34 pg/ml) with a statistically significant difference ($p=0.03$). A direct correlation was found with an average correlation strength ($r=0.33$, $p=0.002$) between the severity of polyneuropathy and TNF-alpha levels. In patients of the main group, ENMG values were lower than in the control group, but no statistically significant difference was found between the study groups ($p>0.05$).

Conclusions. A higher risk of developing the painful form of diabetic polyneuropathy was found in women. The risk of pain syndrome increases with the severity of polyneuropathy. Tumor necrosis factor-alpha directly depends on the severity of polyneuropathy and affects the development of painful DPN. ENMG parameters do not affect the presence of pain syndrome.

Key words: polyneuropathy, tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha, diabetes mellitus, electroneurography, neuropathic pain.

Вступ

Патогенез цукрового діабету 2 типу є багатофакторним та складним, тому багато різних ланок розвитку хвороби та її ускладнень потрібно ще вивчити. Беззаперечним фактом є те, що ожиріння є суттєвим фактором ризику інсулінової резистентності та розвитку цукрового діабету 2 типу внаслідок стрес-індукованого запалення жирової тканини, що призводить до нечутливості рецептора до інсуліну [1]. Було спростовано, що жирова тканина є тільки звичайним депо жиру і досліджено, що вона має важливі ендокринні та запальні властивості, що неабияк виражено у вісцеральній жировій тканині. Виявлено, що активовані гіпоксією адипоцити виділяють цитокіни та адіпокіни, багато з яких мають прозапальні властивості [2].

Поряд із запаленням внаслідок ожиріння, надлишок глюкози при діабеті змінює гомеостаз сприяючи прогресуванню вивільнення прозапальних цитокінів [3]. З цього випливає, що системне запалення низької активності розглядається як супутній стан при цукровому діабеті 2 типу [4].

Дані досліджень показують підвищення ризику розвитку цукрового діабету 2 типу зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6) та С-реактивного протеїну (ЦРП), що свідчить про вплив запалення низької активності на патогенетичні механізми цукрового діабету 2 типу [3,5].

Системне запалення низької активності при цукровому діабеті 2 типу є клінічно важливим, оскільки сприяє розвитку ускладнень, таких як невропатія, нефропатія та ретинопатія [6,7].

У дослідженнях було показано зростання рівня прозапальних факторів у сироватці крові у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, а також зниження рівня деяких цитокінів при

лікуванні інгібіторами дипептидилпептидази-4 та збільшення рівня туморнекротизуючого фактора-альфа (TNF-alpha) при лікуванні агоністами глюкагонподібного пептиду-1 [3].

Запальні цитокіни, зокрема TNF-alpha, виділяються як медіатор нейропатичного болю [8]. Згідно з даними досліджень, у пацієнтів із больовою формою діабетичної поліневропатії спостерігається вищий рівень туморнекротизуючого фактора-альфа ніж у пацієнтів без больової форми [9,10].

Враховуючи те, що цукровий діабет визнано неінфекційною епідемією, ускладнення даного захворювання негативно впливають на тривалість та якість життя, а також повідомлення про імунну реакцію в розвитку діабетичних ускладнень, у нашій роботі ми спробували вивчити вплив TNF-alpha на клінічні та нейрофізіологічні аспекти прояву діабетичної невропатії.

Мета дослідження

Дослідити вплив фактора некрозу пухлин альфа (TNF-alpha) на перебіг діабетичної поліневропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи

3 серпня 2022 року по червень 2023 року на базі неврологічного та ендокринологічного відділень КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР було обстежено 86 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною невропатією (ДПН), з них 52 (60,5%) чоловіків та 34 (39,5%) жінок. Середній вік пацієнтів склав $53,6\pm 7,87$ року. Пацієнти ($n=86$) були поділені на дві групи. Основну групу склали 43 пацієнти із больовою формою ДПН (50%), а в контрольну групу ввійшли також 43 пацієнтів із безбольовою формою ДПН (50%).



Пацієнтів було ознайомлено з метою та умовами проведення даного дослідження. Перед початком дослідження всі пацієнти підписали інформовану згоду щодо проведення діагностичних та маніпуляційних процедур. Методика їх проведення відповідала вимогам Гельсінської декларації прав людини 1975 року та її переглянутої версії 1983 року та відповідно до Європейської конвенції з прав людини, а також біомедицини та законодавства України.

Критеріями включення в дослідження були вік 18–70 років та наявність цукрового діабету 2 типу. Критеріями виключення із даного дослідження були інші можливі причини поліневропатій, а саме: зловживання алкоголем та іншими токсичними речовинами, аутоімунні та онкологічні процеси, хронічні інфекції, в тому числі вірусні гепатити, в анамнезі.

Середній вік пацієнтів основної групи був $54,2 \pm 7,49$ року, а контрольної – $52,9 \pm 8,27$. Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів основної групи склав $31,0 \pm 4,29$ кг/м², а контрольної групи – $29,4 \pm 4,93$ кг/м². Середня тривалість цукрового діабету в пацієнтів основної групи складала $9,12 \pm 5,6$ років, контрольної ж групи – $8,98 \pm 5,12$ року. Рівень глікозильованого гемоглобіну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів основної групи відповідно складала $9,39 \pm 1,9\%$ та $86,0 \pm 18,7$ мл/хв, а в контрольній групі дані показники дорівнювали $9,15 \pm 2,28\%$ та $85,0 \pm 19,3$ мл/хв. Рівень холестерину та тригліцеридів у пацієнтів основної групи складав $5,22 \pm 1,52$ ммоль/л та $2,5 \pm 4,07$ ммоль/л, а контрольної – $5,18 \pm 1,61$ ммоль/л та $2,19 \pm 2,51$ ммоль/л відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних груп

Клінічні та демографічні показники на початку дослідження	Пацієнти з больовою формою ДПН	Пацієнти з безбольовою формою ДПН	Відмінність між групами на початку дослідження
Стать, n (%)			
Чоловіча	21 (40,4)	31 (59,6)	$\chi^2=4,86, p=0,03$
Жіноча	22 (64,7)	12 (35,3)	
Всього	43 (50)	43 (50)	
Вік, m	$54,2 \pm 7,49$	$52,9 \pm 8,27$	$t=0,75, p=0,45$
ІМТ, кг/м ²	$31,0 \pm 4,29$	$29,4 \pm 4,93$	$t=1,59, p=0,12$
Стаж хвороби, роки	$9,12 \pm 5,6$	$8,98 \pm 5,12$	$U=923, p=0,99$
HbA1c, %	$9,39 \pm 1,9$	$9,15 \pm 2,28$	$U=862, p=0,59$
ШКФ, мл/хв	$86,0 \pm 18,7$	$85,0 \pm 19,3$	$t=0,23, p=0,82$
Холестерин, ммоль/л	$5,22 \pm 1,52$	$5,18 \pm 1,61$	$U=911, p=0,91$
Тригліцериди, ммоль/л	$2,5 \pm 4,07$	$2,19 \pm 2,51$	$U=845, p=0,49$

Усі пацієнти були обстежені за допомогою загальноклінічних, антропометричних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Обслідування антропометричних даних включало вимірювання зросту та маси тіла з наступним вираховуванням індексу маси тіла (ІМТ) згідно з формулою $ІМТ = m/h^2$ (кг/м²), де m – маса тіла в кілограмах, h – висота тіла в метрах. За загальноновизначеними рамками, ІМТ менше 18,5 визначався як дефіцит маси тіла, 18,5–24,9 нормальна маса тіла, 25,0–29,9 – надлишкова маса тіла, 30,0–34,9 – ожиріння 1 ступеня, 35,0–39,9 – ожиріння 2 ступеня, більше 40,0 – ожиріння 3 ступеня.

Пацієнтам проведено лабораторні загальноклінічні та біохімічні дослідження, які вка-

зували на функціональний стан кровотворної системи, печінки, нирок, жирового та вуглеводного обміну.

Також від пацієнтів додатково була забрана кров та відцентрифугована протягом 10 хв при 1500 g. Отримана плазма була розміщена у епендорфи та зберігалася при температурі -20 °C до проведення аналізу. Рівень TNF-alpha визначався за допомогою TNF-a-ELISA (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Nordhorn, Germany).

Досліджуваним пацієнтам за допомогою Toronto clinical neuropathy score (TCNS) виставлено наявність поліневропатії та ступінь її вираженості. Дана шкала включала 15 суб'єктивних та об'єктивних показників по-

ліневропатії з максимальним балом 19, де за кількістю балів визначався ступінь поліневропатії, а саме: 0–5 – відсутність поліневропатії, 6–8 – легка поліневропатія, 9–11 – помірна поліневропатія, ≥ 12 – виражена поліневропатія.

Обстеження нервової провідності виконувалося за допомогою електронейроміографа Нейро-МВП-Микро, НЕЙРОСОФТ. Досліджувалися показники peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP), sensory nerve conduction velocity (SNCV).

Аналіз та обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми «Jamovi» Version 2.3.26.0 для IOS. Розподіл пацієнтів досліджувався за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та Q-Q графіка, згідно з якими встановлено нормальний розподіл пацієнтів. Застосовувалися параметричні та непараметричні методи оцінки отриманих результатів. Для номінальних ознак за допомогою критерія χ^2 по-

рівнювалися клінічні та демографічні показники між групами пацієнтів. Для порівняння відносних і порядкових ознак спочатку вивчалася відповідність нормальності розподілу, а потім застосовувався критерій Стьюдента у модифікації Уелча у разі відповідності розподілу або критерій Мана-Уїтні у разі відхилення розподілу ознаки від нормального.

Результати досліджень

Порівнюючи групи пацієнтів між собою виявлено, що у жінок частіше спостерігалася больова форма поліневропатії і становила 64,7%, а у чоловіків больова форма ДПН складала 40,4%; безбольова форма відповідно складала 35,3% та 59,6%. При оцінці частоти больового синдрому у вказаних групах пацієнтів за допомогою частотного аналізу встановлено статистично значиму різницю ($\chi^2=4,86$; $p=0,03$) у домінуванні больової форми ДПН у жінок (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за больовим синдромом залежно від статі ($p=0,03$)

Стать, n (%)	Пацієнти з больовою формою ДПН	Пацієнти із безбольовою формою ДПН	Всього
Чоловіча	21 (40,4)	31 (59,6)	52
Жіноча	22 (64,7)	12 (35,3)	34
Всього	43 (50)	43 (50)	86

Встановлено, що пацієнти, у яких діагностований більш виражений ступінь поліневропатії, частіше страждають на больову форму

ДПН. Середній показник за шкалою TCNS в основній групі пацієнтів був $12,7 \pm 3,71$, а в контрольній – $8,5 \pm 3,75$ ($U=419$, $p=0,00001$) (рис. 1).

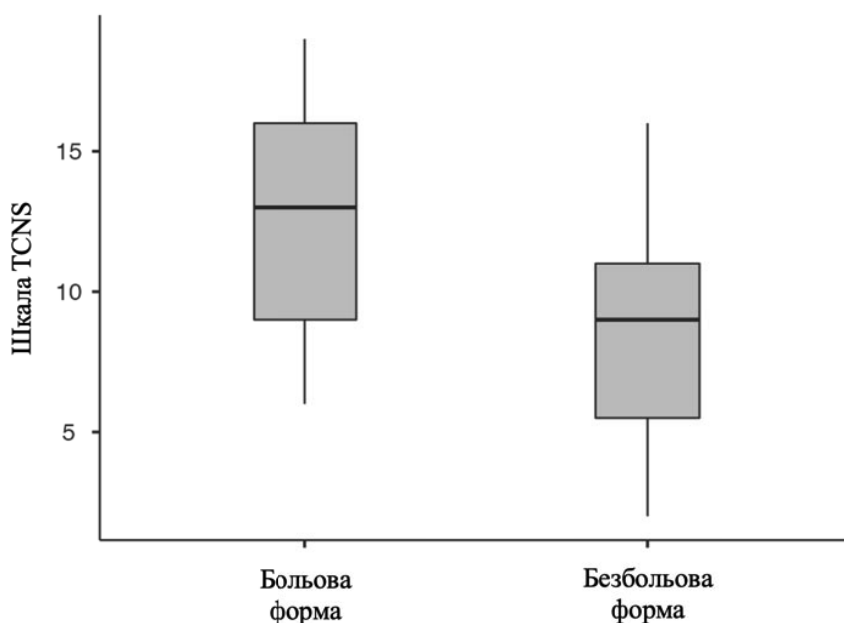


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за вираженістю поліневропатії у досліджуваних групах.



Порівнюючи рівень TNF-alpha у досліджуваних групах, виявлено вищий показник у групі пацієнтів із больовою формою ДПН, порівняно із контрольною групою. У основній групі даний показник становив $9,58 \pm 4,1$ пг/мл, а

в контрольній групі – $8,18 \pm 2,34$ пг/мл ($U=679$, $p=0,03$), що може свідчити про статистично значимий вплив TNF-alpha на розвиток больового синдрому при ДПН (рис. 2).

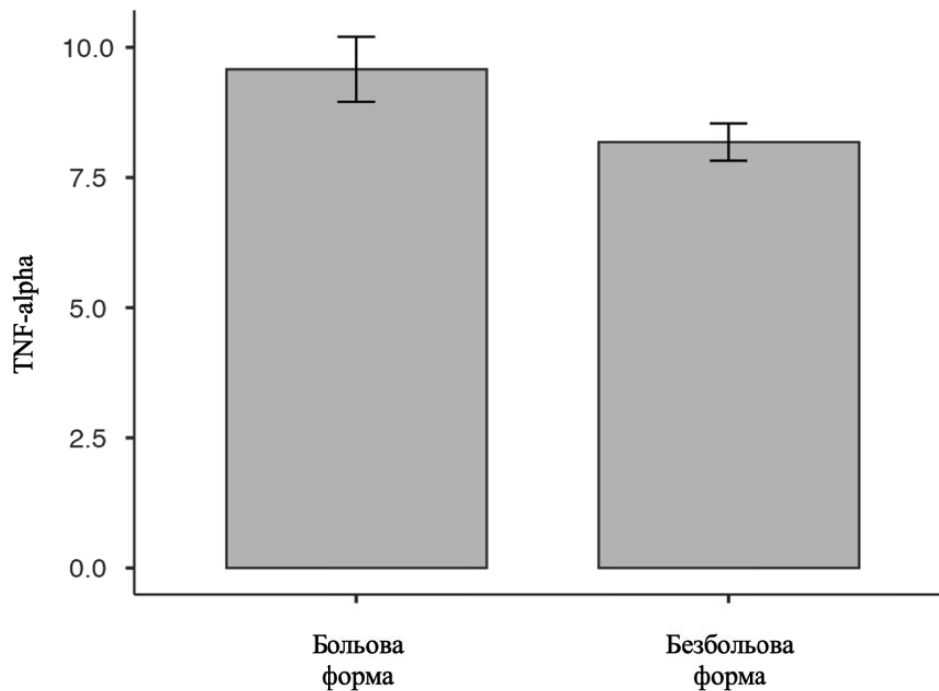


Рис. 2. Порівняння досліджуваних груп за рівнем TNF-alpha.

Вивчаючи кореляційний зв'язок між фактором некрозу пухлин-альфа та шкалою TCNS виявлено прямий напрямок кореляції із се-

редньою силою зв'язку ($r=0,33$, $p=0,002$), що вказує на залежність вираженості поліневропатії від рівня TNF-alpha (рис. 3).

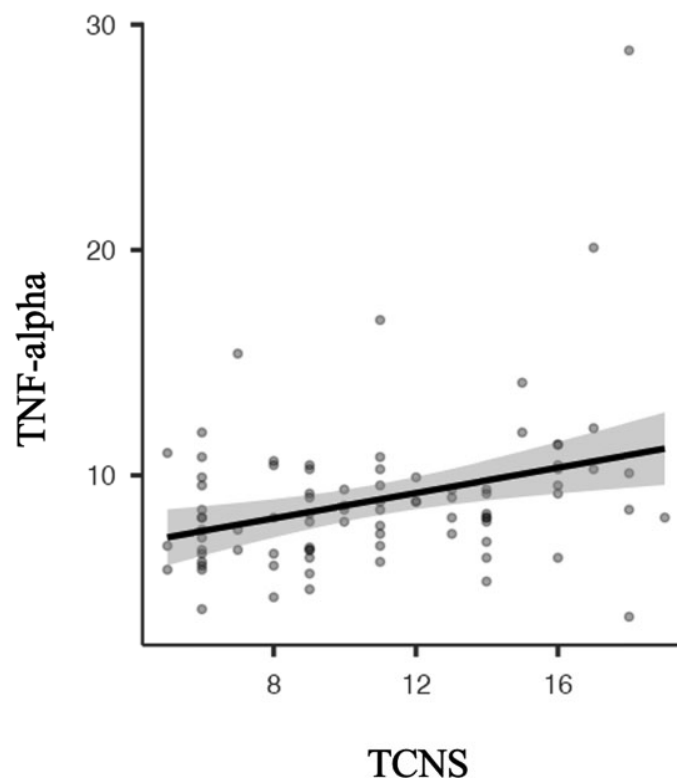


Рис. 3. Кореляційний зв'язок TNF-alpha та TCNS.



Показники нервової провідності виявилися менші у групі пацієнтів із больовим синдромом. Показник PMNCV основної групи становив $38,7 \pm 11,5$ мс, контрольної – $39,7 \pm 9,3$ мс; SNAP у основній групі склав

$2,39 \pm 4,55$ мВ, у контрольній – $3,19 \pm 4,77$ мВ; SNCV основної групи – $15,9 \pm 20,1$ мс, контрольної – $23,3 \pm 24,8$ мс. Статистичної різниці між досліджуваними групами не було виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Дані ЕНМГ у досліджуваних групах

Показники ЕНМГ	Пацієнти з больовою формою ДПН	Пацієнти із безбольовою формою ДПН	Всього
PMNCV	$38,7 \pm 11,5$	$39,7 \pm 9,3$	U=914; p=0,93
SNAP	$2,39 \pm 4,55$	$3,19 \pm 4,77$	U=766; p=0,15
SNCV	$15,9 \pm 20,1$	$23,3 \pm 24,8$	U=763; p=0,14

Отримані результати дозволяють глибше зрозуміти вплив прозапальних факторів, зокрема TNF-alpha, на прогресування діабетичної поліневропатії та розвиток больового синдрому при останній. Дані нашої роботи можуть бути основою подальших досліджень для кращого менеджменту больової форми ДПН.

Висновки

Жінки мають більший ризик розвитку больової форми діабетичної поліневропа-

тії. Ризик виникнення больового синдрому зростає із вираженістю поліневропатії. Рівень фактора некрозу пухлин-альфа прямо залежить від ступеня вираженості поліневропатії та впливає на розвиток больової форми ДПН. Зміни на ЕНМГ не впливають на розвиток больового синдрому при ДПН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Prasad M, Chen EW, Toh SA, Gascoigne NRJ. Autoimmune responses and inflammation in type 2 diabetes. *J Leukoc Biol.* 2020 May;107(5):739–48.
2. Gonzalez AC de O, Costa TF, Andrade Z de A, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):614–20.
3. Okdahl T, Wegeberg AM, Pociot F, Brock B, Størling J, Brock C. Low-grade inflammation in type 2 diabetes: a cross-sectional study from a Danish diabetes outpatient clinic. *BMJ Open.* 2022 Dec;12(12):e062188.
4. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Type 2 diabetes—an autoinflammatory disease driven by metabolic stress. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis.* 2018;1864(11):3805–23.
5. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2001;286(3):327–34.
6. Shao BY, Zhang SF, Li HD, Meng XM, Chen HY. Epigenetics and inflammation in diabetic nephropathy. *Front Physiol.* 2021;12:649587.
7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136.
8. Clark AK, Old EA, Malcangio M. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives. *J Pain Res.* 2013;803–14.
9. Purwata TE. High TNF-alpha plasma levels and macrophages iNOS and TNF-alpha expression as risk factors for painful diabetic neuropathy. *J Pain Res.* 2011;4:169–75.
10. Mu ZP, Wang YG, Li CQ, Lv WS, Wang B, Jing ZH, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor- α and Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2017 Mar;54(2):983–96.

Отримано 06.12.2023 р.



УДК 616.36-004:616.831+616.98:578.831.1+616.153:[577.122.3+577.175.823+577.175.859]
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.26-33

РІВЕНЬ АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОКАЗНИКАМИ НЕЙРОГОРМОНІВ СЕРОТОНІНУ І МЕЛАТОНІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ТА ПЕЧІНКОВУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ПІСЛЯ COVID-19

Сірчак Є. С., Марошан М. Т.

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

Резюме. *Вступ.* Дослідження особливостей зміни рівня нейрогормонів серотоніну та мелатоніну, а також їх попередників, таких як вільні амінокислоти в сироватці крові, особливо у пацієнтів на цироз печінки (ЦП) після COVID-19 може розкрити нові механізми прогресування такого ускладнення, як печінкова енцефалопатія (ПЕ) у даних пацієнтів.

Мета дослідження. Вивчити особливості зміни рівнів вільних амінокислот та їх зв'язок із показниками нейрогормонів серотоніну та мелатоніну у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 126 хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19. Хворим проведено визначення рівнів вільних амінокислот у сироватці крові, а також показника нейрогормонів серотоніну та мелатоніну.

Результати досліджень. У хворих з ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено достовірне зниження рівня орнітину (Orn), аргініну (Arg), тирозину (Tyr), аланіну (Ala), що супроводжувалося статистично достовірним збільшенням проліну (Pro), а також аспарагіну (Asp), цистеїну (Cys), глутаміну (Gln), валіну (Val) та фенілаланіну (Phe) із максимальними змінами від норми встановлено у хворих класу С за Child-Pugh. Рівень триптофану (Trp) у сироватці крові достовірне збільшився у хворих на ЦП та ПЕ класів А та В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦП класу С навпаки встановлено достовірне зменшення його рівня (до $25,4 \pm 0,3$ – $p < 0,01$). Виявлено збільшення рівня серотоніну (до $401,12 \pm 7,45$ мкг/л) та мелатоніну (до $47,31 \pm 0,86$ пг/мл) у сироватці крові у обстежених хворих на ЦП у групі цілому, хоча у хворих на ЦП класу С визначено зниження їх рівня (серотоніну – до $340,77 \pm 6,38$ мкг/л, мелатоніну – до $38,53 \pm 0,61$ пг/мл – $p < 0,01$).

Висновки. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено зміна рівнів ВАК, що прогресивно порушується залежно від класів важкості захворювання за Child-Pugh. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класів А та В за Child-Pugh діагностовано збільшення рівня серотоніну та мелатоніну у сироватці крові, тоді як у хворих класу С за Child-Pugh встановлено достовірне зменшення показників даних нейрогормонів. При цьому, встановлено пряма залежність між рівнем триптофану та показником серотоніну і мелатоніну у сироватці крові на стадії компенсації та субкомпенсації ЦП, за зворотна залежність – у стадії декомпенсації ЦП.

Ключові слова: цироз печінки; печінкова енцефалопатія; COVID-19; вільні амінокислоти; нейрогормони (серотонін, мелатонін).

Aminoacid levels and their relationship with serum levels of the neurohormones serotonin and melatonin in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy after covid-19

Sirchak Ye.S., Maroshan M.T.

Abstract. *Introduction.* The study of changes in the levels of the neurohormones serotonin and melatonin, as well as their precursors, such as free amino acids in the blood serum, especially in patients with liver cirrhosis (LC) after COVID-19, may reveal new mechanisms of progression of such complications as hepatic encephalopathy (HE) in these patients.

The aim of the study. To study the peculiarities of changes in the levels of free amino acids and their relationship with serum levels of the neurohormones serotonin and melatonin in patients with LC and hepatic encephalopathy (HE) after COVID-19.



Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 126 patients with LC and HE after COVID-19 were examined. The patients had their serum free amino acid (FAA) levels determined, as well as the levels of the neurohormones serotonin and melatonin.

Results of the study. In patients with LC and HE after COVID-19, a significant decrease in the level of ornithine (Orn), arginine (Arg), tyrosine (Tyr), alanine (Ala) was found, accompanied by a statistically significant increase in proline (Pro), as well as asparagine (Asp), cysteine (Cys), glutamine (Gln), valine (Val) and phenylalanine (Phe) with maximum changes from the norm were found in patients of class C according to Child-Pugh. The level of tryptophan (Trp) in the blood serum significantly increased in patients with LC and HE of classes A and B according to Child-Pugh, while in patients with LC class C, on the contrary, a significant decrease in its level was found (to 25.4 ± 0.3 , $p < 0.01$). An increase in serum levels of serotonin (up to 401.12 ± 7.45 $\mu\text{g/l}$) and melatonin (up to 47.31 ± 0.86 pg/ml) in the blood serum of the examined patients with LC in the group as a whole was detected, although in patients with LC class C a decrease in their levels was determined (serotonin - up to 340.77 ± 6.38 $\mu\text{g/l}$, melatonin - up to 38.53 ± 0.61 pg/ml - $p < 0.01$).

Conclusions. In patients with LC and HE after COVID-19, a change in the levels of FAA was found, which is progressively impaired depending on the severity of the disease according to Child-Pugh. In patients with LC and HE after COVID-19 of Child-Pugh classes A and B, an increase in serum serotonin and melatonin levels was diagnosed, while in patients of Child-Pugh class C, a significant decrease in these neurohormones was found. At the same time, a direct correlation between tryptophan level and serum serotonin and melatonin levels was found at the stage of compensation and subcompensation of LC, and an inverse correlation was found at the stage of decompensation of LC.

Key words: liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; COVID-19; free amino acids; neurohormones (serotonin, melatonin).

Вступ

Цироз печінки – це поширене захворювання печінки, що загрожує життю [1] і є одним із найбільших вагомих проблем в медицині. Згідно зі статистичними даними, у світі за рік до одного мільйона смертей пов'язано із ЦП та до 31 мільйона осіб втрачають працездатність внаслідок ускладнень ЦП. Цироз печінки значно знижує якість життя (ЯЖ), що погіршується в міру прогресування захворювання. Клінічні прояви та ускладнення ЦП дуже варіабельні і включають асцит, жовтяницю, шлунково-кишкові кровотечі та печінкову енцефалопатію (ПЕ) [1,2].

Печінкова енцефалопатія та розлади сну є одними з патологічних станів, пов'язаних з погіршенням ЯЖ, які можуть проявлятися як окремо, так і в поєднанні з іншими ускладненнями ЦП. ПЕ часто протікає субклінічно у формі мінімальної печінкової енцефалопатії, що часто не діагностується своєчасно, але яка відіграє важливу роль у порушенні ЯЖ, оскільки знижує когнітивні та моторні здібності як амбулаторних, так і госпіталізованих пацієнтів. Також як прояв субклінічної форми ПЕ спостерігається втома і порушення сну, що може призвести до погіршення ЯЖ [1,2].

У останніх американських та європейських настановах зміна ритму сну є важливим фактором діагностики ПЕ. У дослідженні Singh et al. (2017) 32% пацієнтів із ЦП мали ознаки ПЕ. У цих пацієнтів розлади сну мають серйозні наслідки для денного функціонування і найкра-

ще описуються як група порушень сну і неспання. Вперше це було описано в 1954 році Шерлоком та ін. як феномен «інверсії сну і неспання». Найпоширеніші порушення включають безсоння (труднощі із засинанням або підтриманням сну, або сон, що не бадьорить), надмірну денну сонливість та інверсію сну і неспання (порушення циркадної ритмічності) [1,3].

Дослідження показали, що циркадна секреція нейрогормонів, особливо мелатоніну змінена на всіх стадіях ЦП. Нічні рівні мелатоніну в сироватці крові змінюються під час енцефалопатії та ураження печінки, особливо на більш пізніх стадіях. Порушення циркадного циклу асоціюється зі зниженням нічних рівнів мелатоніну. У більш тяжких випадках рівні мелатоніну можуть підвищуватися вдень і вночі, ймовірно, через посилення ураження печінки, яке перешкоджає виведенню МТ; це може бути пов'язано з порушеннями сну у пацієнтів із цирозом печінки [3].

Серотонінергічна система відіграє важливу роль у широкому спектрі фізіологічних і поведінкових процесів. Серотонін переважно метаболізується в 5-гідроксиіндолоцтову кислоту за допомогою моноаміноксидази в ендотеліальних клітинах печінки та легень. Ефекти серотоніну найбільш помітні в серцево-судинній системі, з додатковими ефектами в дихальній системі та кишечнику. Звуження судин є класичною реакцією на введення серотоніну. Однак серотонін індукуює скорочення і проліферацію гладком'язових клітин, сти-



мує ендотеліальні клітини до вивільнення судинорозширювальних речовин і діє як «допоміжний агоніст» агрегації тромбоцитів у людини. Зміна концентрації циркулюючого серотоніну пов'язана з кількома патологічними станами, включаючи артеріальну гіпертензію, первинну легеневу гіпертензію, цироз печінки та психіатричні розлади [4].

Отже, дослідження особливостей зміни рівня нейрогормонів серотоніну та мелатоніну, а також їх попередників, таких як вільні амінокислоти в сироватці крові, особливо у пацієнтів на ЦП після COVID-19 може розкрити нові механізми прогресування такого ускладнення, як ПЕ у даних пацієнтів.

Мета дослідження

Вивчити особливості зміни рівнів вільних амінокислот та їх зв'язок із показниками нейрогормонів серотоніну та мелатоніну в сироватці крові у хворих на ЦП та печінкову енцефалопатію (ПЕ) після COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 126 хворих на ЦП та ПЕ, що перехворіли COVID-19. Обстежені хворі на ЦП за період 2020 р. по 2023 рр. лікувалися у Комунальному некомерційному підприємстві (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОП), а також у КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОП з підтвердженим діагнозом COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2) і вижили внаслідок інфікування гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих чоловіків було 68 (54,0 %), середній вік – 49,8±3,9 року; жінок було 58 (46,0 %), середній вік – 46,4±5,7 року. Наукове дослідження проведено на амбулаторному етапі спостереження за хворими на ЦП та ПЕ після COVID-19.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0%), жінок – 9 (45,0%). Середній вік – 51,7±6,4 року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від хворих отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики і лікування) із вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних, методика яких відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Критеріями виключення із дослідження були: вік обстежених до 18 років та більше 75 років, хворі з позапечінковою портальною гіпертензією, синдромом Бадда-Кіарі, тромбозами ворітної та селезінкової вен, застійною гепатопатією («кардіальний» ЦП), гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями, що супроводжується гепатоспленомегалією, а також відсутність інформаційної згоди від пацієнта, ВІЛ-інфекція, онкологічні захворювання, вагітність.

Важкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turkotte в модифікації Pugh (1973), враховуючи рівень білірубіну, альбуміну, показник протромбінового часу, наявність або відсутність асцити, ПЕ, а також за шкалою MELD (Model of End – Stage Liver Disease – математична модель кінцевої стадії захворювання печінки). Шкала MELD застосовується для прогнозу летальності у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, що включає оцінку біліарної системи, функції нирок і згортальної системи крові [5].

Обстеженим хворим на ЦП проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Human» (Німеччина) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті «Humareader» (Німеччина). Діагноз алкогольної хвороби печінки підтверджувався фактом тривалого зловживання алкоголем. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), високий рівень споживання для жінок становить понад 840 мл 40 об% алкоголю на тиждень; для чоловіків – понад 1260 мл 40 об% алкоголю на тиждень, що підтверджувалось результатами діагностичних тестів CAGE (загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю) або AUDIT розроблений ВООЗ (оцінка ≥8 для чоловіків віком до 60 років, або ≥4 для жінок, підлітків або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу). Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), як етіологічного фактору ЦП 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 [6].

Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, а також результатів еластометрії печінки. Усім обстеженим хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки, селезінки, а також – швидкісні показники кровотоку по судинах портальної системи та селезінки. Обстеженим хворим проведено фіброезофагогастро-дуоденоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для дослідження стану слизової оболонки та визначення ступені варикозно розширених вен стравоходу чи шлунка.

Важкість ПЕ визначали за критеріями West-Haven, згідно з якими розрізняють 4 клінічні стадії, а також латентну ПЕ (0 ст.) [7]. Неврологічний статус, стан психічних, когнітивних функцій у хворих на ЦП при COVID-19 оцінювали перед випискою із стаціонару, а також на амбулаторному етапі спостереження за даними пацієнтами після виписки з лікарні за допомогою психометричного тестування (шкала MMSE (Mini-Mental State Examination), тест зв'язку чисел, тест копіювання ліній, символно-цифровий тест, методика «Числовий квадрат», тест Мюнстерберга, методика «Розстановка чисел», методика «Пам'ять на числа», методика «Пам'ять на образи»), а також проводили електроенцефалографічне дослідження.

Усім обстеженим хворим на ЦП та ПЕ після COVID-19 проведено кількісне визначення рівнів вільних амінокислот (ВАК) у сироватці

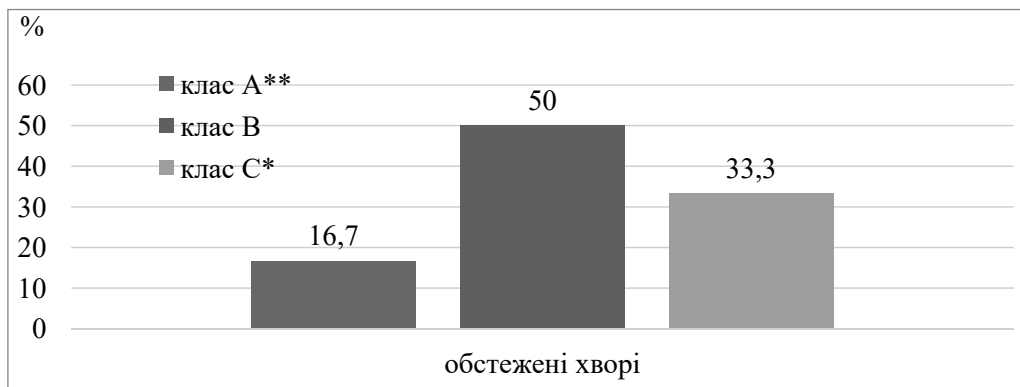
криві за методом обернено-фазової високо-ефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням. Для хроматографії використовували рідинний хроматограф «Міліхром» з електрохімічним детектором (потенціал електроду +0,75 та +0,85 В). Металева колонка (250*4,0 мм) була наповнена сорбентом Сферисорб ODS зернистістю 5 мкм. Рухомо фаза містила 18 об.% метанолу, 0,01 М гідрофосфату натрію, 0,01 М дигідрофосфату натрію, 0,002 М ЕДТА (рН 7,0).

Також обстеженим пацієнтам на ЦП та ПЕ після COVID-19 оцінено показник серотоніну у сироватці крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent 1100, використовуючи тест системи Agilent Technologies (США). Також хворим визначено рівень мелатоніну у сироватці крові за допомогою радіоімунного аналізу і використанням тест-систем (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH, Німеччина). Забір крові як у обстежених хворих, так і у здорових осіб контрольної групи проводили в один й той же час від 7.30 до 8.00 ранку, враховуючи добовий біоритм мелатоніну.

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

Результати досліджень

Після оцінки результатів клініко-лабораторних методів обстеження на амбулаторному етапі спостереження хворих на ЦП після COVID-19 розподілено за ступенями важкості на класи за Child-Pugh, а також оцінено вираженість і клінічні прояви ПЕ.



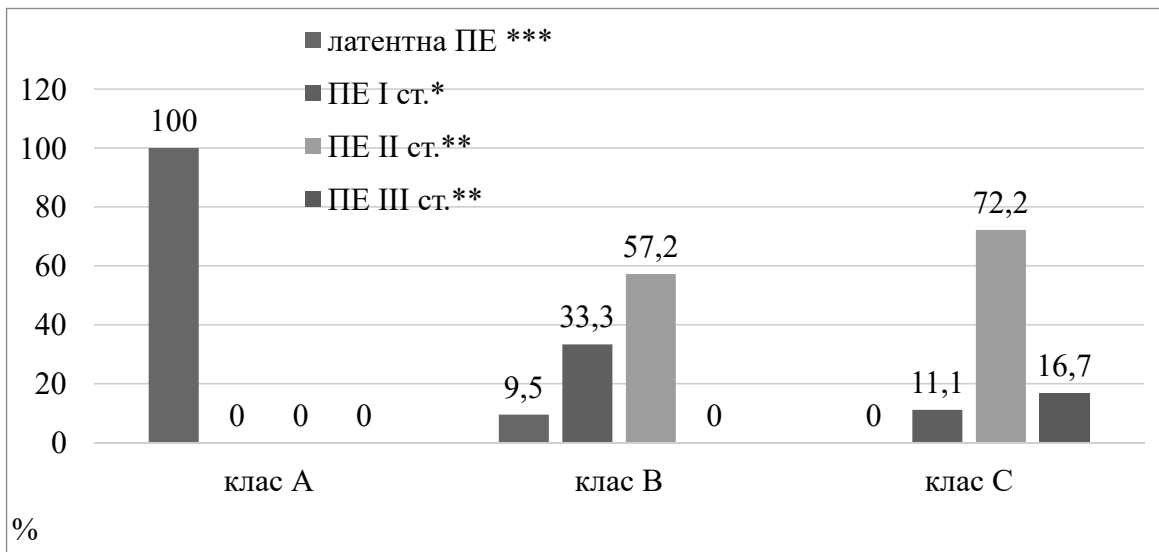
Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 за класами важкості за Child-Pugh.



Встановлено, що серед хворих на ЦП, котрі перехворіли COVID-19, важкість захворювання відповідала переважно класу В (стадія субкомпенсації – у 50,0 % обстежених) та

класу С (стадія декомпенсації – у 33,3 % пацієнтів) і лише у 16,7 % обстежених хворих діагностовано ЦП класу А (стадія компенсації) – рисунок 1.



Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 2. Вираженість клінічних проявів ПЕ у хворих на ЦП після COVID-19.

У всіх хворих на ЦП після COVID-19 класу А за Child-Pugh виявлено латентну форму ПЕ, тоді як серед хворих класів В та С переважали пацієнти із ПЕ II ст. (у 57,2 % та у 72,2 % обстежених відповідно – $p < 0,01$), а ПЕ III ст. діагностовано лише серед хворих на ЦП класу С за Child-Pugh (у 16,7 % обстежених) – рисунок 2.

Проведено визначення рівнів ВАК у сироватці крові. Як вказують результати наших досліджень, у хворих з ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено достовірне зниження рівня орнітину (Orn), аргініну (Arg), тирозину (Tyr), аланіну (Ala), а також метіоніну (Met), лейцину (Leu) у сироватці крові. Це супроводжувалось статистично достовірним збільшенням проліну (Pro), а також аспарагіну (Asp), цистеїну (Cys), глутаміну (Gln), валіну (Val) та фенілаланіну (Phe). Показники гістидину (His), гліцину (Gly) та ізолейцину (Ileu) майже не від-

різнялись від даних контрольної групи у жодній групі обстежених пацієнтів (табл. 1). При цьому, слід зазначити, що максимальні зміни від норми встановлено у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класу С за Child-Pugh, тоді як мінімальні зміни діагностовано у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класу А за Child-Pugh. Діагностовано цікаві зміни щодо рівня триптофану (Trp) у сироватці крові у обстежених пацієнтів, а саме – достовірне збільшення даної амінокислоти хворих на ЦП та ПЕ класу А за Child-Pugh (збільшення до $68,7 \pm 0,8$ нмоль/мл при нормі $55,4 \pm 1,3$ нмоль/мл у контрольній групі – $p < 0,05$), а також збільшення його показника у хворих на ЦП та ПЕ класу В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦП класу С за Child-Pugh діагностовано навпаки, достовірне зменшення його рівня у сироватці крові (до $25,4 \pm 0,3$ – $p < 0,01$).

Таблиця 1

Рівні ВАК у сироватці крові в обстежених

ВАК (нмоль/мл)	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі на ЦП (n=126)		
		Класи важкості за Child-Pugh		
		Клас А (n=21)	Клас В (n=63)	Клас С (n=42)
Cys	$176,4 \pm 3,7$	$188,3 \pm 2,1$	$192,8 \pm 2,0$	$227,4 \pm 2,8^{*+^{\wedge}}$
Orn	$245,0 \pm 3,1$	$224,9 \pm 3,0^*$	$214,8 \pm 1,7^*$	$187,6 \pm 2,4^{**+++^{\wedge}}$
Lys	$268,6 \pm 2,2$	$265,9 \pm 3,3$	$258,9 \pm 2,6$	$239,6 \pm 3,3^{*+^{\wedge}}$
His	$89,2 \pm 0,8$	$89,0 \pm 1,7$	$88,0 \pm 0,9$	$84,4 \pm 0,9$



Продовження табл. 1

Arg	92,5±1,2	75,2±0,8*	68,9±0,9*	37,4±1,0**+^^
Asp	8,3±0,4	8,8±0,5	9,6±0,5	12,9±0,7*+
Ser	119,2±3,4	112,4±2,6	107,5±1,1	93,7±1,0*+
Gly	277,9±2,8	276,7±1,3	274,3±1,7	267,9±2,0
Gln	518,7±3,9	533,6±2,3	540,4±3,1*	567,0±2,8*+
Thr	160,5±3,3	151,4±2,2	147,7±2,2	127,4±1,2*+^
Ala	416,3±3,8	395,6±3,1*	385,7±2,4**	349,3±1,9**+^
Pro	148,3±2,2	184,0±3,1*	194,6±2,0*	229,8±1,5**+^
Tyr	62,7±1,1	50,7±0,9*	48,8±0,9*	28,5±0,9**+^^
Trp	55,4±1,3	68,7±0,8*	58,9±1,1	25,4±0,3**+^^
Met	25,8±0,7	19,7±0,5	16,0±0,7*	8,6±0,5**+^^
Val	215,9±3,8	230,1±1,2	238,9±2,4*	274,7±2,0*+
Phe	85,3±2,1	87,7±1,3	89,2±1,3	102,3±0,9*
Leu	122,5±3,2	109,7±2,2	101,8±0,9*	72,4±1,3**+^
ILeu	116,6±2,0	115,8±1,3	113,5±0,7	108,5±0,8

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими на ЦП різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класами В і С за Child-Pugh після COVID-19 достовірна + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh після достовірна ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

Проведено визначення показників серотоніну та мелатоніну в сироватці крові у обстежених хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників нейрогормонів у обстежених

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на ЦП після ПЕ (n=126)
		після СЛ
Серотонін, мкг/л	329,72±18,91	401,12±7,45**
Мелатонін, пг/мл	28,08±0,42	47,31±0,86*

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Оцінка рівня нейрогормонів серотоніну та мелатоніну в сироватці крові вказує на збільшення їх показників у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 в групі в цілому порівняно з даними контрольної гру-

пи, тоді як подальший аналіз вказує на відмінності в їх показниках залежно від класу важкості циротичного процесу за Child-Pugh (табл. 3).



Таблиця 3

Динаміка показників нейрогормонів у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 залежно від важкості захворювання за класами Child-Pugh

Показник:	Хворі на ЦП та ПЕ після COVID-19		
	Клас А (n=21)	Клас В (n=63)	Клас С (n=42)
Серотонін, мкг/л	441,46±4,18	397,25±5,14*	340,77±6,38***+
Мелатонін, пг/мл	64,26±0,55	43,12±0,41*	38,53±0,61***+

Примітка: різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класами В і С за Child-Pugh після COVID-19 достовірна * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh після достовірна + – $p < 0,05$.

Як вказують результати, рівень мелатоніну та серотоніну збільшені у хворих з ЦП класів А та В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено достовірне зменшення даних нейрогормонів у сироватці крові.

Проведено статистичний аналіз між показником триптофану та рівнями мелатоніну і серотоніну у обстежуваних нами пацієнтів на ЦП та ПЕ після COVID-19 – рисунок 3.

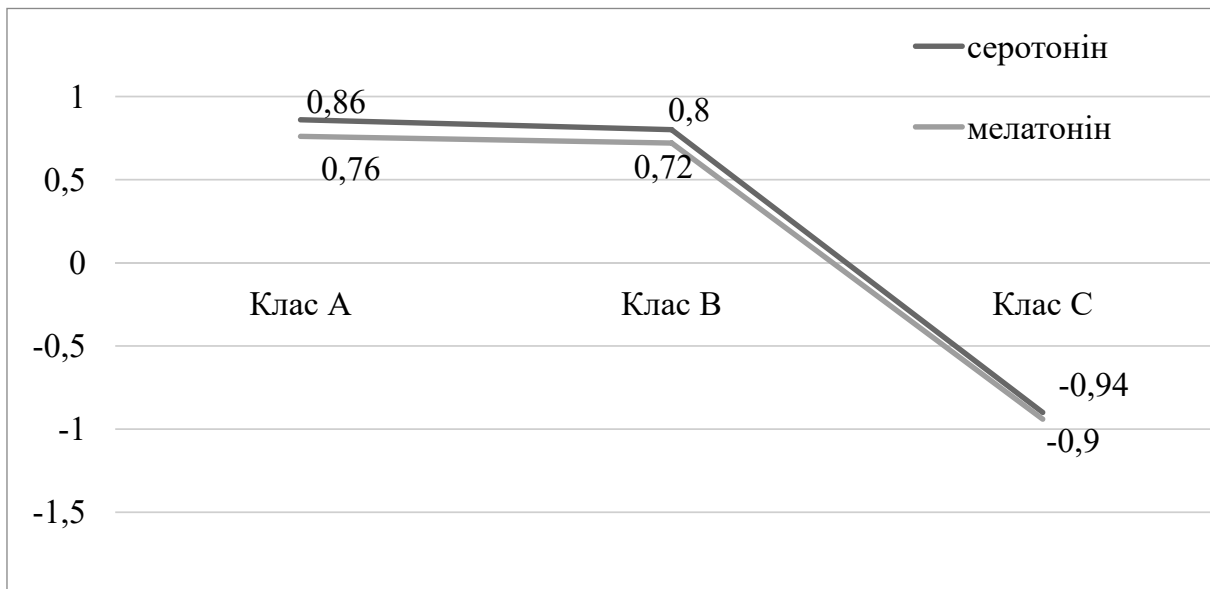


Рис. 3. Залежність між рівнем триптофану та показниками серотоніну і мелатоніну та й каллістатину в сироватці крові обстежених хворих залежно від класів важкості ЦП.

Встановлено пряму сильну залежність між показниками серотоніну та мелатоніну, рівнем триптофану у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класів А та В за Child-Pugh, тоді як у хворих на ЦП класу С виявлено негативну залежність ($r = -0,94$; $p < 0,01$ для серотоніну та $r = -0,90$; $p < 0,01$ для мелатоніну).

Отже, у хворих на ЦП та ПЕ після перенесеної COVID-19 встановлено зміни показників ВАК у сироватці крові, що порушується із прогресуванням важкості цирозу печінки і вказує на зменшення синтетичної функції печінки у даних пацієнтів.

Рівень нейрогормонів серотоніну та мелатоніну в групі хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 в цілому збільшений у порівнянні із даними контрольної групи, хоча у хворих з

декомпенсованим цирозом печінки визначається достовірне зменшення як серотоніну, так і рівня мелатоніну. На нашу думку, високі показники рівня мелатоніну у хворих на ЦП класів А та В за Child-Pugh можуть відповідати за такі прояви ПЕ, як втомлюваність, сонливість протягом доби. Навпаки, низькі показники серотоніну та мелатоніну у сироватці крові у хворих на ЦП класу С за Child-Pugh можуть відповідати за прогресування когнітивних порушень та ознак депресії, як клінічні ознаки ПЕ після COVID-19, що вимагає відповідної корекції. При цьому, потрібні подальші дослідження в даному напрямку для раннього розпізнавання ознак ПЕ після перенесеної COVID-19 у хворих на ЦП для профілактики їх прогресування.



Висновки

1. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено зміну рівнів ВАК, що прогресивно порушується залежно від класів важкості захворювання за Child-Pugh.

2. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 класів А та В за Child-Pugh діагностовано збільшення рівня серотоніну та мелатоніну

у сироватці крові, тоді як у хворих класу С за Child-Pugh встановлено достовірне зменшення показників даних нейрогормонів. При цьому, встановлено пряму залежність між рівнем триптофану та показником серотоніну і мелатоніну в сироватці крові на стадії компенсації та субкомпенсації ЦП і зворотну залежність – у стадії декомпенсації ЦП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bruyneel M, Sersté T. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018 Nov 2; 10: 369-375. doi: 10.2147/NSS.S186665.
2. Haeger P, Bouchet A, Ossandon C, Bresky G. Treatment with Melatonin Improves Cognitive Behavior and Motor Skills in a Rat Model of Liver Fibrosis. *Ann Hepatol*. 2019 Jan-Feb; 18 (1): 101-108. doi: 10.5604/01.3001.0012.7867.
3. Singh J, Sharma BC, Puri V, Sachdeva S, Srivastava S. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *Metab Brain Dis*. 2017; 32 (2): 595–605.
4. Culafic DM, Mirkovic DS, Vukcevic MD, Rudic JS. Plasma and platelet serotonin levels in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2007 Nov 21;13(43):5750-3. doi: 10.3748/wjg.v13.i43.5750. PMID: 17963303; PMCID: PMC4171263.
5. Wiesner RH Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2005; 11: 261–263. DOI: 10.1002/lt.20362
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388-1402.
7. Prakash R, Mullen KD Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 7 (9): 515–525. doi: 10.1038/nrgastro.2010.116.

Отримано 07.12.2023 р.



УКД 616.521-08-097:616.15
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.34-40

ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА У ХВОРИХ НА ЕКЗЕМУ

Михалко Я. О.

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

Резюме. *Вступ.* До теперішнього часу екзема залишається широко розповсюдженим дерматозом з нез'ясованою етіологією, мультифакторним патогенезом, який має хронічно-рецидивуючий перебіг, поліморфізм клінічних проявів і якому притаманна нерізка рефрактерність до стандартизованих засобів терапії. До пріоритетних чинників розвитку захворювання відносять нервово-психічні перенапруження, розлади шлунково-кишкового тракту, імунної системи, ендокринну патологію. Однак недостатня увага приділена вивченню ролі оксидантно-антиоксидантної системи в патогенезі дерматозу.

Мета дослідження. Оцінити деякі чинники оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на екзему залежно від клінічного перебігу дерматозу.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилось 64 хворих на екзему (34 чоловіки і 30 жінок), у віці від 18 до 47 років. Істинну екзему діагностовано у 19 пацієнтів, а мікробну – у 45. Групу контролю склали 20 здорових осіб, співставлених за статтю і віком. Розповсюджений патологічний процес ідентифікований у 43 пацієнтів, а обмежений – у 21. У 23 хворих тривалість перебігу дерматозу не перевищувала 6 міс., а у 41 – більше, ніж півроку. У досліджуваних пацієнтів визначали показники оксидантної системи крові – вміст в еритроцитах малонового альдегіду, у сироватці крові – рівень молекул середньої маси та компонентів антиоксидантного захисту – вміст в еритроцитах відновленого глутатіону та рівень у сироватці крові церулоплазміну.

Результати досліджень. У обстежених пацієнтів відбувається активація пероксидного окислення ліпідних і білкових структур із розгортанням стану ендогенної інтоксикації, котра проявляється збільшенням вмісту малонового альдегіду в еритроцитах і молекул середньої маси у сироватці крові. Цей процес супроводжується пригніченням функціональної здатності антиоксидантної системи у вигляді зменшення рівнів відновленого глутатіону в еритроцитах і церулоплазміну у сироватці крові. Зазначений дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи має більш виразний характер при інфекційній формі екземи, розповсюдженому перебігу дерматозу та тривалості патологічного процесу понад 6 міс.

Висновки. У хворих на екзему спостерігається активація пероксидного окислення ліпідів і білків з формуванням стану екзогенної інтоксикації. У даних пацієнтів розгортається пригнічення функціональної здатності антиоксидантної системи, яке проявляється зменшенням рівнів відновленого глутатіону в еритроцитах і церулоплазміну у сироватці крові. Дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на екзему слід враховувати при диференційованому виборі засобів терапевтичної корекції.

Ключові слова: екзема, малоновий альдегід, молекули середньої маси, відновлений глутатіон, церулоплазмін.

Oxidant-antioxidant system in patients with eczema

Mykhalko Y.O.

Abstract. *Introduction.* Till this day, eczema remains a widespread dermatosis with an unknown etiology, a multifactorial pathogenesis, which has a chronic-relapsing course, polymorphism of clinical manifestations, and which is characterized by a slight refractoriness to standardized means of treatment. The main factors in the development of the disease include nervous and mental overstrain, disorders of the gastrointestinal tract, immune system, and endocrine pathologies. However, not enough attentions is placed on the study of the role of the oxidant-antioxidant system in the pathogenesis of dermatosis.

Aim of the study. Evaluation of specific factors of the oxidant-antioxidant system in patients with eczema depending on the clinical course of dermatosis.

Materials and methods. 64 eczema patients (34 men and 30 women), aged 18 to 47 years, were observed. True eczema was diagnosed in 19 patients, and microbial – in 45. The control group consisted of 20 healthy individuals matched by gender and age. A widespread pathological process was identified in 43 patients, and a localized one in 21. In 23 patients, the duration of the course of dermatosis did not exceed 6 months, and in 41 – was more than six months. In the observed patients, indicators of the blood oxidant system were determined - the



content of malonaldehyde in erythrocytes, the level of medium-mass molecules and components of antioxidant protection in blood serum - the content of reduced glutathione in erythrocytes and the level of ceruloplasmin in blood serum.

Results and discussion. In the observed patients, the peroxidation of lipid and protein structures is activated with the development of a state of endogenous intoxication, which is manifested by an increase in the content of malonaldehyde in erythrocytes and medium-mass molecules in blood serum. This process is accompanied by suppression of the functioning of the antioxidant system in the form of a decrease in the levels of reduced glutathione in erythrocytes and ceruloplasmin in blood serum. The specified imbalance of the oxidant-antioxidant system is more expressed in the case of an infectious form of eczema, a widespread course of dermatosis, and the duration of the pathological process for more than 6 months.

Conclusions. In patients with eczema, activation of the peroxidation of lipids and proteins with the formation of a state of exogenous intoxication is observed. Eczema patients develop a decrease in the functional ability of the antioxidant system, which is manifested by lower levels of reduced glutathione in erythrocytes and ceruloplasmin in blood serum. Imbalance of oxidant-antioxidant homeostasis in patients with eczema should be taken into account in the differentiated selection of the means of therapeutic correction.

Key words: eczema, malonaldehyde, medium mass molecules, reduced glutathione, ceruloplasmin.

Вступ

До теперішнього часу екзема залишається широко розповсюдженим дерматозом з нез'ясованою етіологією, мультифакторним патогенезом, котрий має хронічно-рецидивуючий перебіг, поліморфізм клінічних проявів і якому притаманна нерізка рефрактерність до стандартизованих засобів терапії. До пріоритетних чинників розвитку захворювання відносять нервово-психічні перенапруження, розлади шлунково-кишкового тракту, імунної системи, ендокринну патологію [1,2,3]. Вивченню ролі оксидантно-антиоксидантної системи в патогенезі дерматозу приділено недостатньо уваги. Але ж, як відомо, будь-які патологічні стани супроводжуються активізацією вільнорадикальних процесів у тканинах хворого. До вільних радикалів відносять сполуки, які містять неспарені електрони та володіють значною реакційною здатністю. Вони містять у своєму складі кисень, тому їх об'єднують терміном «активовані форми кисню». До основних їх форм відносять: супероксидний радикал, гідроксильний радикал, оксид азоту, пероксид водню та інші. Їх реактивна агресивність в організмі стримується потужною антиоксидантною системою, однак за умов розвитку патологічних станів цей баланс порушується в бік неконтрольованого синтезу активованих форм кисню, що завершується формуванням окиснювального стресу [4,5,6].

Процеси утворення вільних радикалів поділяють на ферментативні (окислення α -амінокислот) та неферментативні (окислення фосфоліпідів мембран і ліпопротеїнів цитозолу, плазми крові, тіолових груп, глутатіону, білків). При цьому активовані форми кисню виявляють пошкоджуючу дію на

всі біологічні структури, але донедавна основна увага приділялась лише ліпідам, зокрема ланцюговій реакції вільно радикального окислення ліпідів у мембранах, яка може призвести до порушення їх проникливості та деструкції, аж до повної загибелі клітин. Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів у макроорганізмі оцінюють за вмістом дієнових кон'югатів (проміжних продуктів) і малонового альдегіду – одного з кінцевих продуктів їх окислення [7,8].

Доведено, що процеси пероксидного окислення ліпідів із порушенням стабільності клітинних мембран і формуванням стану екзогенної інтоксикації відіграють вагомую роль у патогенезі багатьох хронічних дерматозів, зокрема екземи. Так, наявні дані [7,9], що у хворих на справжню екзему ідентифіковано вірогідне зростання рівня малонового альдегіду у крові в 1,4 разу, але не підтверджується іншими повідомленнями [8].

За розвитку патологічних станів із переважанням деструктивних процесів і при порушенні прооксидантно/антиоксидантного балансу в крові пацієнтів накопичуються високоактивні продукти деградації білків клітин – молекули середньої маси, які представлені пептидами, глікопептидами, поліамінами та ін. і вважаються маркерами стану ендогенної інтоксикації [10,11].

У макроорганізмі вільнорадикальному окисленню протистоять фактори антиоксидантної системи. До ферментної, переважно внутрішньоклітинної її ланки відносять супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу та ін. [12,13]. У водних і ліпідних структурах факторами антиоксидантної системи слугують низькомолекулярні антиоксиданти – α -токоферол, аскорбінова кислота, відновле-



ний глутатіон, мелатонін, тироксин, стероїдні гормони, церулоплазмін, флаваноїди [6].

Потужним компонентом антиоксидантно-го захисту є глутатіонова система, яка включає відновлений глутатіон і ферменти його регенерації та обміну. Відновлений глутатіон бере участь в антиоксидантній протекції від активованих форм кисню, пероксидів, ксенобіотиків, проміжних продуктів клітинного метаболізму. При переважанні катаболічних реакцій рівень відновленого глутатіону знижується, що призводить до окиснювального стресу. Відновлення окисленого глутатіону каталізується ферментом глутатіонредуктазою, котру вважають основним чинником інактивації ліпідних гідропероксидів [14]. Важливою ланкою антиоксидантної системи є каталаза, яка захищає клітини від прооксидантної дії надлишкової кількості пероксиду водню, каталізуючи його розщеплення на молекулярний кисень та воду [11]. Основним антиоксидантом плазми крові, який проявляє як специфічну, так і неспецифічну активність, визначається церулоплазмін. Доведена його імуностимулююча та радіопротекторна дія, особливо за умови тривалого впливу радіаційного випромінювання [11].

У період загострення екземи у пацієнтів простежується зменшення активності глутатіонпероксидази та каталази [13]. Однак існує твердження [14], що у дорослих хворих на екзему змін активності каталази не виявлено, що свідчить про адекватну відповідь чинників антиоксидантного захисту на зростання рівня продуктів вільнорадикального окислення ліпідів.

Мета дослідження

Оцінити деякі чинники оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на екзему залежно від клінічного перебігу дерматозу.

Матеріали та методи

Проводилося дослідження певних чинників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на екзему залежно від клінічного перебігу дерматозу. Під спостереженням знаходилось 64 хворих на екзему (34 чоловіки і 30 жінок), у віці від 18 до 47 років. Істинну екзему діагностовано у 19 пацієнтів, а мікробну – у 45. Групу контролю склали 20 здорових осіб, співставлених за статтю і віком. Розповсюджений патологічний процес ідентифікований у 43 пацієнтів, а обмежений – у 21. У 23

хворих тривалість перебігу дерматозу не перевищувала 6 міс., а у 41 – більше, ніж півроку.

У обстежених пацієнтів визначали показники оксидантної системи крові – вміст в еритроцитах малонового альдегіду, у сироватці крові – рівень молекул середньої маси та компонентів антиоксидантного захисту – вміст в еритроцитах відновленого глутатіону та рівень у сироватці крові церулоплазмину. Вміст малонового альдегіду в еритроцитах визначали за допомогою методу Ю.А. Владимиrowa та О.І. Аргакова [15]. Рівень молекул середньої маси у сироватці крові визначали методом І.І. Парфенкової та співавт. [16]. Вміст відновленого глутатіону в еритроцитах визначали методом О.В. Травіної у модифікації І.Ф. Мецишена [17], а активність церулоплазмину у сироватці крові досліджували модифікованим методом М.І. Ревіна [18].

Статистичну обробку результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері із застосуванням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel» та STATISTICA6,0 Statsoft Ins.

Результати оцінювали у вигляді середніх значень показників (M) та стандартної похибки (m), для оцінки вірогідності різниці показників використовували t -критерій Ст'юдента, різницю показників вважали вірогідною з $p < 0,05$ [19].

Результати досліджень

Встановлено, що у хворих на екзему спостерігається дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи. Зокрема, відбувається збільшення вмісту в еритроцитах малонового альдегіду до $10,8 \pm 0,9$ мкмоль/л (у осіб групи контролю – $7,9 \pm 0,4$ мкмоль/л; $p < 0,05$) та у сироватці крові молекул середньої маси до $0,312 \pm 0,011$ о.о.г./мл (у осіб групи контролю – $0,215 \pm 0,006$ о.о.г./мл; $p < 0,05$). Це свідчить про активізацію пероксидного окислення ліпідних і білкових структур із формуванням стану ендогенної інтоксикації в процесі розвитку екзематозного процесу. В той же час, спостерігається пригнічення рівнів в еритроцитах відновленого глутатіону до $0,702 \pm 0,019$ мкмоль/л (у осіб групи контролю – $0,936 \pm 0,015$ мкмоль/л; $p < 0,05$) та у сироватці крові церулоплазміну – до $15,6 \pm 0,6$ мг/л (у осіб групи контролю – $22,4 \pm 0,9$ мг/л; $p < 0,05$). Це доводить наявність у таких пацієнтів зменшеної активності чинників антиоксидантного захисту.

Залежність показників від статі не була підтверджена. Так, вміст малонового альдегі-



ду в еритроцитах у чоловіків становив $10,5 \pm 0,7$ мкмоль/л, а у жінок – $11,0 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$), молекул середньої маси у сироватці крові, відповідно, $0,298 \pm 0,010$ о.о.г./мл і $0,315 \pm 0,009$ о.о.г./мл ($p < 0,05$), відновленого глутатіону в еритроцитах, відповідно, $0,695 \pm 0,017$ ммоль/л і $0,710 \pm 0,018$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу залежно від клінічної форми дерматозу показав, що у хворих на мікробну екзему спостерігаються більш глибокі розлади, ніж при істинній. Зокрема, при інфекційній формі патологічного процесу рівень малонового альдегіду в еритроцитах сягав $11,4 \pm 0,3$ мкмоль/л, а при істинній – $9,6 \pm 0,4$ мкмоль ($p < 0,05$), вміст молекул середньої маси у сироватці крові, відповідно, $0,33 \pm 0,009$ о.о.г./мл і $0,282 \pm 0,007$ о.о.г./мл ($p < 0,05$), відновленого глутатіону в еритроцитах, відповідно, $0,650 \pm 0,017$ ммоль/л і $0,747 \pm 0,015$ ммоль/л ($p < 0,05$) та церулоплазмину у сироватці крові, відповідно, $13,9 \pm 0,5$ мг/л і $16,8 \pm 0,3$ мг/л ($p < 0,05$).

Також доведена залежність значень показників оксидантно-антиоксидантної системи від поширеності патологічного процесу. Зокрема, виявлено більш рельєфні зміни при розповсюдженому процесі, ніж при обмеженому. Так, при наявності дісемінованих елементів висипки вміст малонового альдегіду в еритроцитах становив $11,6 \pm 0,5$ мкмоль/л, а при обмежених – $9,4 \pm 0,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$), молекул середньої маси у сироватці крові, відповідно, $0,341 \pm 0,010$ о.о.г./мл і $0,280 \pm 0,007$ о.о.г./мл ($p < 0,05$), відновленого глутатіону в еритроцитах, відповідно, $0,648 \pm 0,018$ ммоль/л і $0,752 \pm 0,013$ ммоль/л ($p < 0,05$) та церулоплазмину у сироватці крові, відповідно, $13,7 \pm 0,4$ мг/л і $16,9 \pm 0,5$ мг/л ($p < 0,05$).

Водночас зафіксовані вірогідні розбіжності між значеннями показників оксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів із гострою та підгострою (тривалість захворювання до 6 міс.) екземою порівняно з особами, котрі мали більш тривалий перебіг дерматозу. Зокрема, при тривалості захворювання більше 6 міс. констатовані більш глибокі розлади,

що проявлялися зростанням рівня малонового альдегіду в еритроцитах до $11,3 \pm 0,2$ мкмоль/л, у осіб з терміном перебігу дерматозу менше, ніж півроку – $9,2 \pm 0,6$ мкмоль/л ($p < 0,05$), молекул середньої маси у сироватці крові, відповідно, – до $0,345 \pm 0,009$ о.о.г./мл і $0,278 \pm 0,008$ о.о.г./мл ($p < 0,05$) та зменшенням вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах, відповідно, до $0,652 \pm 0,014$ ммоль/л і $0,747 \pm 0,012$ ммоль/л ($p < 0,05$), та церулоплазмину у сироватці крові, відповідно, до $13,6 \pm 0,3$ мг/л і $17,0 \pm 0,4$ мг/л ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про більшу виснаженість компенсаторних реакцій у хворих на екзему, що розвивається з тривалістю дерматозу понад 6 міс.

Таким чином, у досліджуваних пацієнтів відбувається активація пероксидного окислення ліпідних і білкових структур із розгортанням стану ендогенної інтоксикації, що проявляється збільшенням вмісту малонового альдегіду в еритроцитах і молекул середньої маси у сироватці крові. Цей процес супроводжується пригніченням функціональної здатності антиоксидантної системи має більше виразний характер при інфекційній формі екземи, розповсюдженому перебігу дерматозу та тривалості патологічного процесу понад 6 міс. Отримані результати досліджень засвідчують доцільність диференційованого призначення відповідних терапевтичних засобів антиоксидантної дії у комплексному лікуванні хворих на екзему.

Висновки

1. У хворих на екзему спостерігається активація пероксидного окислення ліпідів і білків із формуванням стану екзогенної інтоксикації.
2. У хворих на екзему розгортається пригнічення функціональної здатності антиоксидантної системи, що проявляється зменшенням рівнів відновленого глутатіону в еритроцитах і церулоплазмину у сироватці крові.
3. Дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на екзему слід враховувати при диференційованому виборі засобів терапевтичної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Калюжна ЛД, Гречанська ЛВ. Обґрунтування застосування імунобіотиків при алергічних захворюваннях шкіри. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2015; 3(58):95-98.
2. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. Immunol Rev. 2018 Jan;281(1):197-232. doi: 10.1111/imr.12606. PMID: 29248002.



3. Lawton S. Assessing and treating adult patients with eczema. *Nurs Stand.* 2009 Jul 1-7;23(43):49-56; quiz 58, 60. doi: 10.7748/phc2010.05.20.4.32.c7770. PMID: 19634607.
4. Бабинець ЛС, Галабідька ІМ. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. *Здобутки клін. та експерим. Медицини.* 2013;1:7-10.
5. Корольова ЖВ. Патогістологічні зміни шкіри у хворих з неуточною інфекцією підшкірної клітковини-бактеріальним целюлітом та варикозною (інфекційною) екземою. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2014;2(53):63-66.
6. Резніков ОГ, Полумбрик ОМ, Бальон ЯГ. та ін. Про- та антиоксидантна система і патологічні процеси в організмі людини. *Вісн. Національної академії наук України.* 2014;10:17-29.
7. Паращук БМ. Стан системи про-та антиокислювальних реакцій у хворих на екзему. *Практична медицина: Науково-практичний журнал.* 2008;14(3):217-222.
8. Солошенко ЕМ, Ярмак ТП, Шевченко ЗМ. та ін. Цитокіни і азоту оксид у хворих на поширені дерматози з ускладненим алергологічним анамнезом. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2016;4(63):103-104.
9. Степак НА, Денисенко ОІ. Цитокіновий профіль периферійної крові хворих на екзему в стадії загострення. *Клін. та експер. Патол.* 2014;3(49):176-179.
10. Бойко ВВ, Денисенко ОІ, Маццуляк АВ. та ін. Застосування сучасного гепатопротекторного засобу з антиоксидантною дією у комплексному лікуванні екземи. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Твій дерматологічний ребус».* Дніпро.2019. *Дерматовенерологія . Косметологія. Сексопатологія.* 2019;1-2:37-38.
11. Гілюк ВВ. Значення метаболітів ендogenous оксиду азоту для розвитку патологічних станів організму. *Дослідження рівня метаболітів оксиду азоту в крові та стану мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему.* *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2017;2(65):103-111.
12. Литинська ТО, Степаненко РЛ. Диференційований підхід до призначення гепатопротекторів хворим на хронічні дерматози (псоріаз, червоний плескатий лишай, атопічний дерматит, екзема) із супутньою патологією органів травлення. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2013;2:84-91.
13. Богомолів АЕ, Клименко ТІ. Використання антигістамінних препаратів у пацієнтів зі сверблячими дерматозами в практиці дерматолога (огляд літератури та результати власних досліджень). *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2019;4(75):95-101
14. Денисенко ОІ. Сучасні підходи до лікування хронічної спонтанної кропив'янки у дорослих пацієнтів . *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2020;2(47):34-40.
15. Вольбин СВ, Іванюшко-Назарко НВ, Рудник ТІ. До питання лікування екземи. *Тези доповіді Всеукраїнської науково-практичної конференції Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів. «Сучасні підходи до формування клінічних настанов з діагностики і лікування шкірних захворювань та інфекцій, що передаються статевим шляхом: європейський досвід і українські реалії .* Тернопіль. 2016. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2016;4(63):100-101.
16. Погребняк ЛА, Горбунцов ВВ, Погребняк МО. та ін. Особливості лікування пацієнтів, хворих на імунозалежні дерматози з урахуванням коморбідної патології в практиці сімейного лікаря. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Твій дерматологічний ребус».* Дніпро.2019. *Дерматовенерологія . Косметологія. Сексопатологія.* 2019;1-2:57-58.
17. Литинська ТО. Зміни мікробіоти кишечника у хворих на псоріаз та інфекційну екзему: сучасні методи дослідження та корекція. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2014;3(54):31-38.
18. Кузнецова ЛВ. Сучасні методи лікування хворих на алергодерматози . *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2014;5(74):51-53.
19. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. *МОРНОН.*2001;408

REFERENCES

1. Kaliuzhna LD, Hrechanska LV. Obhruntuvannia zastosuvannia imunobiotykyv pry alerhichnykh zakhvoriuvanniakh shkiry. [Justification of the use of immunobiotics in allergic skin diseases] *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii.* [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2015; 3(58):95-98.



2. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev*. 2018 Jan;281(1):197-232. doi: 10.1111/imr.12606. PMID: 29248002.
3. Lawton S. Assessing and treating adult patients with eczema. *Nurs Stand*. 2009 Jul 1-7;23(43):49-56; quiz 58, 60. doi: 10.7748/phc2010.05.20.4.32.c7770. PMID: 19634607.
4. Babynets LS, Halabitska IM. Oksydatyvnyi stres i systema antyoksydantnoho zakhystu v patohenezi formuvannya terapevtychnoi patolohii. [Oxidative stress and the system of antioxidant protection in the pathogenesis of the formation of therapeutic pathology.] *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny [Achievements in clinical and experimental medicine]*. 2013;1:7-10.
5. Korolova ZhV. Patohistolohichni zminy shkiry u khvorykh z neutochnoioiu infektsiieiu pidshkirnoi klitkovyny-bakterialnym tseliulitom ta varykoznoiu (infektsiioiu) ekzemoiu. [Pathohistological changes of the skin in patients with an unspecified infection of the subcutaneous tissue-bacterial cellulitis and varicose (infectious) eczema.] *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]*. 2014;2(53):63-66.
6. Reznikov OH, Polumbryk OM, Balon YaH. ta in. Pro- ta antyoksydantna systema i patolohichni protsesy v orhanizmi liudyny. [Pro- and antioxidant system and pathological processes in the human body] *Visnyk Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy [Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine]* 2014;10:17-29.
7. Parashchuk BM. Stan systemy pro- ta antyokysliuvalnykh reaktsii u khvorykh na ekzemu. [The state of the system of pro- and antioxidant reactions in patients with eczema] *Praktychna medytsyna : Naukovo-praktychnyi zhurnal. [Practical medicine: Scientific and practical journal.]* 2008;14(3):217-222.
8. Soloshenko EM, Yarmak TP, Shevchenko ZM. ta in. Tsytokiny i azotu oksyd u khvorykh na poshyreni dermatozy z uskladnenym alerholohichnym anamnezom. [Cytokines and nitric oxide in patients with widespread dermatoses with complicated allergic anamnesis.] *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]*. 2016;4(63):103-104.
9. Stepak NA, Denysenko OI. Tsytokinovi profil peryferiinoi krovi khvorykh na ekzemu v stadii zahostrennia. [Cytokine profile of peripheral blood of patients with eczema in the exacerbation stage.] *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia [Clinical and experimental pathology]* 2014;3(49):176-179.
10. Boiko VV, Denysenko OI, Matskuliak AV. ta in. Zastosuvannia suchasnoho hepatoprotekturnoho zasobu z antyoksydantnoiu diieiu u kompleksnomu likuvanni ekzemy. Materialy vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu «Tvii dermatolohichniy rebus». Dnipro.2019. [The use of a modern hepatoprotective agent with an antioxidant effect in the complex treatment of eczema. Materials of the all-Ukrainian scientific and practical conference with international participation «Your dermatological puzzle». Dnipro. 2019.] *Dermatovenerolohiia. Kosmetolohiia. Seksopatolohiia. [Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology.]* 2019;1-2:37-38.
11. Hiliuk VV. Znachennia metabolitiv endohennoho oksydu azotu dlia rozvytku patolohichnykh staniv orhanizmu. Doslidzhennia rivnia metabolitiv oksydu azotu v krovi ta stanu mikrotsyrukuliatsii v shkiri khvorykh na spravzhniu ekzemu. [The value of metabolites of endogenous nitric oxide for the development of pathological conditions of the body. Study of the level of nitric oxide metabolites in the blood and the state of microcirculation in the skin of patients with true eczema.] *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]*. 2017;2(65):103-111.
12. Lytynska TO, Stepanenko RL. Dyferentsiiovanyi pidkhid do pryznachennia hepatoprotektoriv khvorym na khronichni dermatozy (psoriaz, chervonyi pleskatyi lyshai, atopichniy dermatyt, ekzema) iz suputnoiu patolohiieiu orhaniv travlennia. [A differentiated approach to the appointment of hepatoprotectors to patients with chronic dermatoses (psoriasis, lichen planus, atopic dermatitis, eczema) with accompanying pathology of the digestive organs.] *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]*. 2013;2:84-91.
13. Bohomolov AE, Klymenko TI. Vykorystannia antyhistaminnykh preparativ u patsientiv zi sverbliachymy dermatozamy v praktytsi dermatoloha (ohliad literatury ta rezultaty vlasnykh doslidzhen). [The use of antihistamines in patients with pruritic dermatoses in the practice of a dermatologist (literature review and results of own research).] *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]*. 2019;4(75):95-101



14. Denysenko OI. Suchasni pidkhody do likuvannia khronichnoi spontannoï kropyvianky u doroslykh patsientiv. [Modern approaches to the treatment of chronic spontaneous urticaria in adult patients.] *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2020;2(47):34-40.
15. Volbyn SV, Ivaniushko-Nazarko NV, Rudnyk TI. Do pytannia likuvannia ekzemy. Tezy dopovidi Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii Ukrainskoi asotsiatsii likariv-dermatovenerologiv i kosmetologiv. «Suchasni pidkhody do formuvannia klinichnykh nastanov z diahnozyky i likuvannia shkirnykh zakhvoriuvan ta infektsii, shcho peredaiutsia statevym shliakhom: yevropeyskyi dosvid i ukraïnski realii . Ternopil. 2016. [Regarding the treatment of eczema. Summaries of the report of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of the Ukrainian Association of Dermato-Venerologist and Cosmetologists. «Modern approaches to the formation of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of skin diseases and sexually transmitted infections: European experience and Ukrainian realities. Ternopil 2016.] *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2016;4(63):100-101.
16. Pohrebniak LA, Horbuntsov VV, Pohrebniak MO. ta in. Osoblyvosti likuvannia patsientiv, khvorykh na imunozalezni dermatozy z urakhuvanniam komorbidnoi patolohii v praktytsi simeinoho likaria. Materialy vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu «Tvii dermatologichniy rebus». Dnipro.2019. [Peculiarities of treatment of patients with immune-dependent dermatoses taking into account comorbid pathology in the practice of a family doctor. Materials of the all-Ukrainian scientific and practical conference with international participation «Your dermatological puzzle». Dnipro. 2019.] *Dermatovenerolohiia. Kosmetolohiia. Seksopatolohiia* [Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology]. 2019;1-2:57-58.
17. Lytynska TO. Zminy mikrobioty kyshechnyka u khvorykh na psoriaz ta infektsiinu ekzemu: suchasni metody doslidzhennia ta korektsiia. [Changes in intestinal microbiota in patients with psoriasis and infectious eczema: modern research methods and correction.] *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. [Ukrainian journal of dermatology, venerology cosmetology]. 2014;3(54):31-38.
18. Kuznetsova LV. Suchasni metody likuvannia khvorykh na alerhodermatozy. [Modern methods of treatment of patients with allergic dermatoses.] *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. [Clinical immunology. Allergology. Infectology] 2014;5(74):51-53.
19. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statystychni metody v medyko-biolohichnykh doslidzhenniakh z vykorystanniam Excel. [Statistical methods in medical and biological research using Excel.] *MORNON* [MORNON].2001;408

Отримано 07.12.2023 р.



УДК 61:371.261.004.14[] – 057.87
DOI 10.24144 /1998-6475.2023.62.41-46

ПОКРАЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ: ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ

Меньшикова А. О., Добрянський Д. О.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії №2,
м. Львів*

Резюме. *Вступ.* Підготовка висококваліфікованих працівників є критично важливою для медичної галузі. Водночас навчання у медичних вузах є певним викликом і для студентів, і для викладачів.

Метою дослідження є покращення результатів навчання студентів-медиків шляхом оптимізації навчального процесу.

Матеріали та методи. Обговорення проблеми підвищення ефективності навчання студентів-медиків за допомогою сучасних методів навчання, які покращують засвоєння матеріалу й опанування практичних навичок.

Результати досліджень. У статті представлені практичні рекомендації для викладачів, які допоможуть підвищити ефективність навчання та покращити успішність студентів, а також рекомендації для студентів, як можна полегшити засвоєння навчального матеріалу. Враховуючи особливості навчання за медичними спеціальностями, для покращення результатів важливо приділяти постійну увагу клінічно-орієнтованому навчанню на противагу теоретичному викладанню матеріалу; заохочувати та мотивувати студентів ознайомлюватися з матеріалом перед лекцією та повторювати його після лекції та практичного заняття; визначати і пропонувати оптимальний об'єм нової інформації; розвивати позитивне рольове моделювання; урізноманітнювати практичні заняття; індивідуально консультувати студентів; з'ясовувати причини поганої успішності та надавати практичні поради щодо їх подолання; сприяти покращенню умов навчання та проживання у гуртожитках; удосконалювати педагогічну компетентність викладачів.

Висновки. Для кращої підготовки студентів-медиків найважливішими є практична орієнтованість навчання з використанням ефективних організацій, методів і форм, оптимальний об'єм нового матеріалу, підвищення педагогічної компетентності викладачів, а також застосування студентами ефективних методик запам'ятовування нового матеріалу.

Ключові слова: медична освіта, методи навчання, студенти-медики.

Improving performance of medical students: practical aspects

Menshykova A.O., Dobryansky D.O.

Abstract. *Introduction.* The training of highly qualified workers is critically important for the medical industry. At the same time, studying in medical universities is a challenge for both students and tutors.

This review aims to improve the learning outcomes of medical students by optimizing the educational process.

Materials and methods. Discussion of the problem of enhancing the effectiveness of teaching medical students using modern teaching techniques that improve material learning and mastering practical skills.

Results. The article presents practical recommendations for educators to help improve teaching effectiveness and student performance, as well as recommendations for students on how to improve learning. Taking into account the peculiarities of teaching in medical specialties, it is important to pay attention to clinically oriented teaching as opposed to theoretical material teaching to improve results; encourage and motivate students to read the topic in advance before the lecture and repeat it after lectures and practical classes; determine and propose the optimal amount of new information; develop positive role modeling; diversify practical classes; provide personal students consultations; determine the reasons for poor performance and offer practical advice how to overcome them; contribute to study and dormitories living conditions improvement; enhance teaching competence of educators.

Conclusions. For the better training of medical students, the essential points are the practical orientation of education using effective organization, methods, and forms, the optimal amount of new information, improving the teaching competence of educators, as well as the use of effective techniques of new material learning by students.

Key words: medical education, methods of teaching, medical students



Вступ

Успішність студентів є ключовим показником якості підготовки майбутніх фахівців. Високий рівень знань і добре засвоєння навчального матеріалу мають особливе значення для студентів медичних спеціальностей. Особливості навчання за медичними спеціальностями полягають не лише у необхідності засвоєння великого обсягу знань, а й у потребі оволодіти практичними навичками. Необхідно підтримувати високу мотивацію та зацікавленість студентів у навчанні, незважаючи на певний рівень втоми студентів через значні навантаження й складність навчання. Тому важливо застосовувати методики, які допомагають скоріше та краще засвоювати новий матеріал.

Сучасна медична практика ґрунтується на застосуванні доказової медицини, інноваційних методів діагностики й лікування, а також новітніх інформаційних технологій. Важливим є підвищення якості професійної підготовки майбутніх лікарів відповідно до світових стандартів задля посилення конкурентоспроможності вітчизняної вищої медичної освіти. Стимулювання клінічного мислення у студентів, застосування міждисциплінарних підходів у навчанні, прищеплення уміння систематично опрацьовувати значний обсяг інформації, а також інтегрувати та систематизувати здобуті нові знання – все це є умовами підвищення конкурентоспроможності майбутніх фахівців. На виконання цих завдань необхідно скеровувати педагогічні методи та форми навчання, які застосовуються [1].

Результати навчання студентів залежать від різноманітних чинників, обізнаність викладачів щодо яких може покращити академічну успішність й якість підготовки студентів. Зокрема, це акцент на клінічно орієнтованому навчанні й стимулюванні у студентів клінічного мислення, практичному відпрацюванні навичок, інтеграції клінічних і неклінічних дисциплін, використанні різноманітних форм навчання для зацікавлення студентів у навчальному процесі, поданні новітньої інформації з оптимальним обсягом нового матеріалу, застосуванні викладачами стратегії покращення рольового моделювання, а також підвищенні педагогічної компетентності викладачів.

Мета дослідження

Покращення результатів навчання студентів-медиків шляхом оптимізації навчального процесу.

Матеріали та методи

Обговорення проблеми підвищення ефективності навчання студентів-медиків за допомогою сучасних методів навчання, які покращують засвоєння матеріалу й опанування практичних навичок.

Результати досліджень

Клінічно орієнтоване навчання та практичне відпрацювання навичок

Дослідження, виконане в Індії серед студентів-медиків першого року навчання, продемонструвало, що 95,6–98,1% студентів були зацікавлені у клінічно орієнтованому навчанні навіть під час вивчення неклінічних дисциплін. Також було встановлено, що тільки 1,9–10,3% студентів читали матеріал теми наперед (завжди або найчастіше) перед лекцією, водночас відсоток студентів, які ніколи або тільки іноді знайомились зі змістом наступної теми заздалегідь, був дуже високим (89,7–98,1%). Приблизно четверта частина усіх студентів (20,8–25,4%) читали матеріал за темою лекції (або завжди, або більшість разів) у той же день після лекції, але відсоток студентів, які ніколи або тільки іноді читали такі матеріали в той же день після лекції, відповідно, знов-таки був досить високим – 74,6–79,2% [2]. Більшість студентів зазначили, що надають перевагу викладанню у клінічно орієнтований спосіб. На їх думку, це викликати більший інтерес до предметів і мотивувати ознайомитися з матеріалами теми заздалегідь або відразу після запланованої лекції. Основні висновки, яких дійшли автори цього дослідження, полягають у важливості клінічно орієнтованого навчання, а також у необхідності інтеграції клінічних і неклінічних предметів [2]. Оскільки клінічно орієнтовані заняття викликають більший інтерес до теми та стимулюватимуть процес клінічного мислення, це може допомогти студентам глибше зрозуміти концепцію теми та краще її запам'ятати.

Практична складова навчання має ще більше значення для викладання клінічних дисциплін. Студентам складно зрозуміти концепції різних патологій, які викладаються теоретично. Розгляд клінічних випадків та задач, а також контакт та практична робота з пацієнтами, демонстрація відеоматеріалів, присвячених особливостям об'єктивного огляду й обстеженню пацієнтів за вивченою тематикою, а також відпрацювання практичних на-



вичок на манекенах, мають важливе значення для зацікавлення студентів та їх успішного навчання. Вивчення тем із додатковим наголосом на актуальності з клінічної точки зору спонукатиме студентів вчитися краще.

Інші дослідження також довели можливість ефективного застосування переваг віртуального пацієнта для навчання й оцінювання знань студентів-медиків [3,4]. Тестування знань й умінь студентів за допомогою цієї технології перевіряє їх здатність інтегрувати знання, клінічно мислити й оперативно ухвалювати рішення, на відміну від використання тестів, коли необхідно знайти лише найкращу відповідь [3].

Застосування ефективних методів навчання

Обговорення помилок студентів під час роботи з клінічними випадками та створення доброзичливої атмосфери під час заняття покращує розуміння і засвоєння теми. Для підтримання динамічної та більш живої атмосфери на практичних заняттях доцільно застосувати відкриту позитивну дискусію й обговорювати ключові питання у малих групах, давати завдання студентам у підгрупах (парах), а також у використовувати різноманітні додаткові активності – від рольових ігор до застосування або демонстрації й обговорення інтернет-додатків і матеріалів.

Рольове моделювання є потужним навчальним інструментом для передачі знань, навичок і цінностей медичної професії, але його вплив на поведінку студентів може мати не лише позитивне, але і негативне значення, залежно від того, що і кого вони беруть за приклад [5].

Стратегія покращення рольового моделювання [5]:

1. Усвідомлювати свою роль викладача як прикладу для наслідування студентами.
2. Демонструвати студентам клінічну компетентність.
3. Резервувати час для інтерактивного навчання (відводити час для діалогів, рефлексії студентів і підведення підсумків, щоби завдання рольового моделювання були зрозумілими студентам).
4. Виявляти позитивне ставлення до того, що робить викладач.
5. Впроваджувати підхід до навчання, орієнтований на студента.
6. Сприяти рефлексіям на клінічний досвід і на те, що моделюється.

7. Заохочувати діалог із колегами.

8. Залучати студентів у професійний розвиток.

9. Сприяти підвищенню інституційної культури.

10. За можливості пояснювати, що моделює викладач.

Ознайомлення з матеріалом теми наперед та повторення після вивчення

Важливим для кращого засвоєння нового матеріалу є заохочення студентів ознайомитись з ним перед лекцією та повторити матеріал у той самий день, після того, як він буде викладений на лекції або розібраний на практичному занятті [2]. Читання теми з підручника і методичних рекомендацій того самого дня зробить інформацію зрозумілішою і сприятиме її кращому засвоєнню. У підсумку студентам буде потрібно менше часу для вивчення матеріалу теми. Науковою основою таких рекомендацій є ефект інтервалу для повторення засвоєної раніше інформації за певний проміжок часу [6]. Незважаючи на те, що ці рекомендації давно відомі, реальним викликом є заохочення студентів використовувати їх під час навчання.

Правильне визначення обсягу нового матеріалу

Необхідно уникати переобтяження інформацією студентів у поданих матеріалах для вивчення, оскільки це знижує ефективність її засвоєння і не сприяє ефективному навчанню. Ця закономірність була передбачена багато років тому нобелівським лауреатом, економістом Гербертом Саймоном, який зазначив, що «велика кількість інформації породжує бідність уваги» [7]. Тому необхідно дотримуватись раціонального підходу у виборі інформації, яку доцільно пропонувати студентам для вивчення, ґрунтуючись на її важливості або другорядності.

Індивідуальні консультації

Особливу увагу необхідно приділяти студентам, які мають проблеми з навчанням і відповідно нижчу успішність із будь-яких причин або не складають іспити з першої спроби. Індивідуальні консультації та повторна мотивація, які часто ігноруються викладачами, можуть насправді допомогти. Має значення з'ясування причин низької успішності, а також надання підтримки й практичних рекомендацій студентам щодо того, як вони можуть змінити ситуацію, що склалася. Оскільки невдачі у навчанні можуть створювати почуття неповно-



цінності й стресу, а також призводити до психологічних проблем у студентів, які відстають, це може спричинити погіршення їхньої академічної успішності в наступні роки [2].

Підвищення педагогічної компетентності викладачів

Викладачі клінічних медичних дисциплін переважно мають високу кваліфікацію за фахом, але можуть не мати достатньої професійної підготовки або досвіду викладання [8,9]. Особливо це стосується викладачів-сумісників. За таких умов викладачі можуть стикатись із проблемою ефективного навчання у своїй щоденній практиці. Щоб підвищити якість викладання, академічним медичним працівникам потрібно вивчати педагогіку вищої освіти, звертатись за порадами та консультаціями до досвідчених колег, а також постійно працювати над здобуттям і вдосконаленням відповідних навичок й умінь [8].

Педагогічні працівники медичних і немедичних організацій США та Канади розробили концептуальну модель «Викладання як компетенція». До чотирьох основних складових цієї моделі належать: залучення студента, орієнтація на студента, здатність до адаптації та саморефлексія. Автори визначили шість основних компетенцій викладача університетської медичної школи: 1) медичні знання; 2) орієнтація на студента; 3) міжособистісні та комунікативні навички; 4) професіоналізм і рольова модель; 5) рефлексія на основі практики та 6) системна практика. Розвиток цих компетенцій та їх застосування у щоденній викладацькій роботі підвищує ефективність викладання [9].

Ефективні методики вивчення нового матеріалу

Під час визначення найефективніших методик навчання студентів було встановлено, що важливими є тестування знань за вивченою темою, яке покращує запам'ятовування та розуміння, а також організація навчання, яка передбачає повторне вивчення теми через певний проміжок часу. Водночас кращий рівень засвоєння матеріалу відзначався у разі більш відстроченого повторного вивчення (через 30 днів), ніж після скорішого повторення матеріалу (через 1 день). Помірно ефективними виявились пояснення студентами свого розуміння матеріалу й детальні опитування студентів. Такі методики як-от повторне читання, підбиття підсумків, пошук і конспектування найважливіших складових

теми мали низьку ефективність [10]. Водночас визначення та конспектування основних моментів теми є ефективнішими, ніж дослівне переписування усього матеріалу [11].

Організація навчального процесу

Навчальний процес може бути організованим у вигляді безперервного (циклового) або періодичного навчання. Хоча під час безперервного навчання студенти демонструють кращі результати тестування [12], навчальний процес, розділений у часі на певні періоди з проміжками між ними, має переваги у контексті підсумкових результатів оцінювання знань студентів порівняно з навчанням, коли певна дисципліна вивчається одним циклом (блоком) за відносно короткий час. Водночас є дані про те, що періодичне навчання може бути дійсно корисним лише після досягнення певного рівня компетентності за допомогою циклової організації педагогічного процесу [10].

Ще одним важливим чинником впливу на результати навчання є соціально-побутові умови. Зокрема, забезпечення задовільних умов навчання та проживання у гуртожитках впливає на рівень успішності студентів, тому це потребує додаткової уваги працівників університетів.

Отже, для покращення результатів навчання студентів-медиків важливо:

- приділяти постійну увагу клінічно-орієнтованому навчанням на протилежну теоретичному викладанню матеріалу (обговорення клінічних випадків під час заняття, огляд тематичних пацієнтів та обговорення їх історій хвороб, демонстрації відео-матеріалів і використання манекенів);
- заохочувати й мотивувати студентів ознайомлюватись із матеріалом перед лекцією та повторювати його після лекції та практичного заняття у той самий день;
- визначати і пропонувати оптимальний об'єм нового матеріалу, необхідного для засвоєння; уникати перевантаження студентів другорядною інформацією;
- розвивати позитивне рольове моделювання;
- створювати доброзичливу атмосферу під час заняття;
- урізноманітнювати практичні заняття;
- індивідуально консультувати студентів;
- приділяти особливу увагу студентам, які мають проблеми з навчанням;



з'ясовувати причини поганої успішності та надавати практичні поради щодо їх подолання;

- сприяти покращенню умов навчання та проживання у гуртожитках;
- удосконалювати педагогічну компетенцію викладачів.

Висновки

Для кращої підготовки студентів-медиків найважливішими є практична орієнто-

ваність навчання з використання ефективних організації, методів і форм, оптимальний об'єм нового матеріалу, підвищення педагогічної компетентності викладачів, а також застосування студентами ефективних методик запам'ятовування нового матеріалу.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори статті не мають конфлікту інтересів, пов'язаних з її публікацією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Харченко НВ, Кундій ЖП, Ющенко ЮП, Костріков АВ. Вимоги сучасної медичної освіти. Матеріали навчально-наукової конференції з міжнародною участю «Реалії, проблеми та перспективи вищої медичної освіти»; 25 березня 2021 року; Полтава. Полтава: Українська медична стоматологічна академія; 2021, с. 276-278.
2. Nimesh A, Mehndiratta M, Garg S, Kar R, Pure D. Improving academic performance of medical undergraduates: impediments and solutions. *RUHS J Health Sci.* 2018; 3(1): 11-16.
3. Gunning WT, Fors UG. Virtual patients for assessment of medical student ability to integrate clinical and laboratory data to develop differential diagnoses: comparison of results of exams with/without time constraints. *Med Teach* 2012;34(4):e222-8.
4. Kononowicz A, Woodham LA, Edelbring S, Stathakarou N, Davies D, Saxena N. Virtual patient simulations in health professions education: systematic review and meta-analysis by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res.* 2019; 21(7):e14676.
5. Cruess SR, Cruess RL, Steinert Y. Role modelling--making the most of a powerful teaching strategy. *BMJ.* 2008; 336:718-21.
6. Kerfoot BP. Adaptive spaced education improves learning efficiency: a randomized controlled trial. *J Urol.* 2010; 183(2):678-81.
7. Simon HA. *Designing Organizations for an Information-Rich World* in: Martin Greenberger, Computers, Communication, and the Public Interest, Baltimore. MD: The Johns Hopkins Press. 1971:40-41.
8. Al-Faris EA, Naeem N. Effective teaching in medical schools. Guiding principles. *Saudi Med J.* 2012; 33:237-43.
9. Srinivasan M, Li S-TT, Meyers F, Pratt DD, Collins JB, Braddock C et al. Teaching as a Competency»: competencies for medical educators. *Acad Med.* 2011; 86:1211-20.
10. Dunlosky J, Rawson KA, Marsh EJ, Nathan MJ, Willingham DT. Improving students` learning with effective learning techniques: promising directions from cognitive and educational psychology. *PSPI.* 2013; 14 (1):4-58.
11. Bretzing BH, Kulhavy RW. Notetaking and depth of processing. *Contemp Educ Psychol.* 1979; 4:145-153.
12. Rohrer D., Taylor K. The shuffling of mathematics problems improves learning. *Instructional Science,* 2007; 35:481-498.

REFERENCES

1. Kharchenko NV, Kundii ZhP, Yushchenko YuP, Kostrikov AV. Vymohy suchasnoi medychnoi osvity. Materialy navchalno-naukovoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu «Realii, problemy ta perspektyvy vyshchoi medychnoi osvity»; 25 bereznia 2021 roku; Poltava. Poltava: Ukrainka medychna stomatolohichna akademiia; 2021, s. 276-278.
2. Nimesh A, Mehndiratta M, Garg S, Kar R, Pure D. Improving academic performance of medical undergraduates: impediments and solutions. *RUHS J Health Sci.* 2018; 3(1): 11-16.
3. Gunning WT, Fors UG. Virtual patients for assessment of medical student ability to integrate clinical and laboratory data to develop differential diagnoses: comparison of results of exams with/without time constraints. *Med Teach* 2012;34(4):e222-8.
4. Kononowicz A, Woodham LA, Edelbring S, Stathakarou N, Davies D, Saxena N. Virtual patient simulations in health professions education: systematic review and meta-analysis by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res.* 2019; 21(7):e14676.



5. Cruess SR, Cruess RL, Steinert Y. Role modelling--making the most of a powerful teaching strategy. *BMJ*. 2008; 336:718-21.
6. Kerfoot BP. Adaptive spaced education improves learning efficiency: a randomized controlled trial. *J Urol*. 2010; 183(2):678-81.
7. Simon HA. *Designing Organizations for an Information-Rich World* in: Martin Greenberger, Computers, Communication, and the Public Interest, Baltimore. MD: The Johns Hopkins Press. 1971:40-41.
8. Al-Faris EA, Naeem N. Effective teaching in medical schools. Guiding principles. *Saudi Med J*. 2012; 33:237-43.
9. Srinivasan M, Li S-TT, Meyers F, Pratt DD, Collins JB, Braddock C et al. Teaching as a Competency»: competencies for medical educators. *Acad Med*. 2011; 86:1211-20.
10. Dunlosky J, Rawson KA, Marsh EJ, Nathan MJ, Willingham DT. Improving students` learning with effective learning techniques: promising directions from cognitive and educational psychology. *PSPI*. 2013; 14 (1):4-58.
11. Bretzing BH, Kulhavy RW. Notetaking and depth of processing. *Contemp Educ Psychol*. 1979; 4:145-153.
12. Rohrer D., Taylor K. The shuffling of mathematics problems improves learning. *Instructional Science*, 2007; 35:481-498.

Отримано 08.12.2023 р.



УДК 616-018.4:612.014-073.432.19
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.47-57

ПЕРЕДЧАСНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ ПРИ МОЗАЇЧНІЙ ФОРМІ СИНДРОМУ ТЕРНЕРА

Корчинська О. О., Хаща І. І., Міцода Р. М., Шуміліна Т. Р.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. Вступ. Синдром Тернера (ТС) – це хромосомне захворювання, яке вражає приблизно 1 з 2500 новонароджених дівчаток і характеризується частковою або повною відсутністю другої X-хромосоми. Залежно від каріотипу ТС асоціюється з первинною недостатністю яєчників (ПНЯ). Приблизно 50% дівчат з мозаїчним каріотипом 45, X/46, XX можуть мати нормальне статеве дозрівання, але лише 5–10% жінок із ТС можуть завагітніти без донорства яйцеклітини. У цьому огляді ми оцінимо клінічне використання маркерів функції яєчників у пацієнтів із ТС, базуючись на довготривалих дослідженнях сироваткових концентрацій репродуктивних гормонів, морфології яєчників у здорових жінок і пацієнтів із ТС, ми оцінимо, як їх можна застосовувати в клінічних умовах. Це важливо під час консультування пацієнтів та їхніх сімей щодо майбутньої функції яєчників, необхідної для статевого дозрівання та фертильності. Крім того, ми повідомимо про 20-річний досвід переходу від педіатричної, гінекологічної та дорослої ендокринологічної допомоги.

Мета дослідження. Вивчити механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера.

Матеріали та методи. Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера. Ми надали пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах, були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Результати досліджень. Дівчата з ТС мають підвищений ризик передчасної недостатності яєчників. У багатьох із цих пацієнтів діагноз діагностують у підлітковому віці. Дослідження морфології яєчників і репродуктивних гормонів у здорових дівчат підтверджують, що АМГ виробляється гранульозними клітинами, що оточують малі фолікули яєчників. Навіть до початку статевого дозрівання ці фолікули безперервно поповнюються з пулу примордіальних фолікулів незалежно від стимуляції гонадотропінами. Обмежені дані свідчать про те, що АМГ є унікальним предиктором передчасної недостатності яєчників у пацієток із мозаїчною формою синдрому Тернера із ризиком прискореної втрати фолікулів. Тому АМГ є ключовим параметром при консультуванні пацієток та їхніх родин щодо майбутньої функції яєчників.

Висновки. 1. Механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера полягає в апоптозі, спричиненому порушенням злиття гомологічних хромосом у мейозі I. 2. Варіації АМГ у дівчаток вказують на кількість первинних фолікулів, що залишилися. АМГ не передбачає конкретного віку менопаузи для даної жінки, а також низький рівень АМГ не пов'язаний зі зниженою здатністю до запліднення у молодих здорових жінок. 3. Каріотип пацієтки, а також послідовна оцінка циркулюючих рівнів інгібіну В і ФСГ можуть збільшити прогностичну цінність функції яєчників даної пацієтки. Ця інформація є важливою при розгляді питання про користь пацієтки від кріоконсервації яєчників.

Ключові слова: синдром Тернера, недостатність яєчників, фертильність, антимюллерів гормон (АМГ), ФСГ (фолікулостимулюючий гормон), інгібін В.

Premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome

Korchynska O.O., Khashcha I.I., Mitsoda R.M., Shumilina T.R.

Abstract. Introduction. Turner syndrome (TS) is a chromosomal disorder that affects approximately 1 in 2,500 female newborns and is characterized by partial or complete absence of the second X chromosome. Depending on the karyotype, TS is associated with primary ovarian failure (PON). Approximately 50% of girls with mosaic karyotype 45, X/46, XX can have normal puberty, but only 5-10% of women with TS can become pregnant without egg donation. In this review, we will evaluate the clinical use of ovarian function markers in TS patients. Based on long-term studies of serum concentrations of reproductive hormones as well as ovarian morphology



in healthy women and patients with TS, we will evaluate how these can be applied in the clinical setting. This is important when counseling patients and their families regarding future ovarian function necessary for puberty and fertility. In addition, we will report on 20 years of experience transitioning from pediatric, gynecological, and adult endocrinology care.

Goal. To study the mechanism of premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome.

Materials and methods. The methods of bibliographic and content analysis of the literature, comparative approach and synthesis, as well as semantic grouping in relation to premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome were used. We prioritized large-scale, randomized controlled trials and systematic reviews. All documents found on various official websites were analyzed, and the collected information was compared and grouped.

The results. Girls with TS have an increased risk of premature ovarian failure. Many of these patients are diagnosed in adolescence. Studies of ovarian morphology and reproductive hormones in healthy girls confirm that AMH is produced by granulosa cells surrounding small ovarian follicles. Even before the onset of puberty, these follicles are continuously replenished from the pool of primordial follicles regardless of gonadotropin stimulation. Limited data suggest that AMH is a unique predictor of premature ovarian failure in patients with mosaic Turner syndrome at risk of accelerated follicular loss. Therefore, AMG is a key parameter in counseling patients and their families regarding future ovarian function.

Conclusions. 1. The mechanism of premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome consists in apoptosis caused by a violation of the fusion of homologous chromosomes in meiosis I. 2. AMH variations in girls indicate the number of remaining primary follicles. AMH does not predict a specific age of menopause for a given woman, and low AMH levels are not associated with reduced fertility in young, healthy women. 3. The patient's karyotype, as well as the consistent assessment of circulating levels of inhibin B and FSH can increase the prognostic value of the ovarian function of this patient. This information is important when considering the question of the patient's benefit from ovarian cryopreservation.

Key words: Turner's syndrome, ovarian failure, fertility, anti-Mullerian hormone (AMH), FSH (follicle-stimulating hormone), inhibin B.

Вступ

Різні патологічні стани викликають ранню втрату фолікулів яєчників, що призводить до відсутності або припинення статевого дозрівання, первинної та вторинної аменореї (передчасна недостатність яєчників, POI). Найпоширенішим спадковим станом прискороної втрати фолікулів є синдром Тернера (ТС), який вражає приблизно 1:2500 жінок [1].

Через повну або часткову втрату однієї X-хромосоми в усіх клітинах (наприклад, 45,X) або частині клітин (мозаїцизм, наприклад 45,X/46,XX), пацієнти з ТС страждають на різний ступінь внутрішньоутробної втрати фолікулів [2]. Однак оцінити діяльність яєчників у дівчаток є складним завданням, а ще важче передбачити майбутню функцію яєчників

Мета дослідження

Вивчити механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера.

Матеріали та методи

Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно передчасної недостатності

яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера. Ми надали пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах, були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Результати досліджень

Якщо ТС діагностовано в дитинстві, пацієнти та їхні родини часто хвилюються щодо майбутнього репродуктивного потенціалу. Чи будуть вони розвиватися так само, як їхні однолітки-підлітки? Чи вступлять вони в статеве дозрівання без замісної гормональної терапії? Чи завагітніють вони врешті-решт? Зростаючий рівень успіху кріоконсервації яєчників для майбутньої фертильності у дівчаток при неефективності терапії спонукав до подібних протоколів у пацієнтів із ТС. В експериментальних умовах було проведено кріоконсервацію тканини яєчників, і важливо пропонувати кріоконсервацію лише пацієнтам із наявністю фолікулів яєчників.

Вважається, що механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера полягає в апоптозі, спричиненому порушенням злиття гомологічних хромосом у мейозі I (рис. 1).

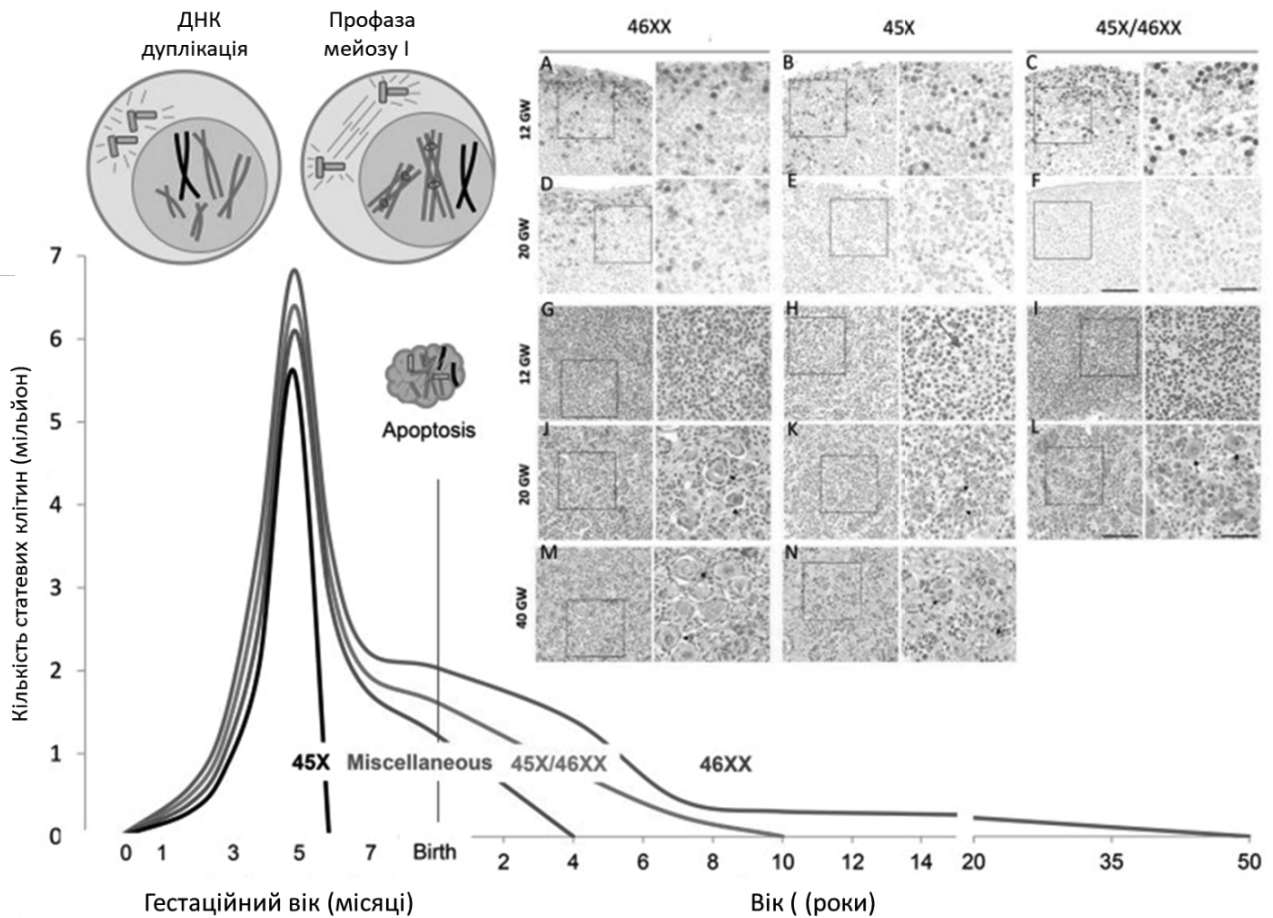


Рис. 1. Залежність прискореної втрати фолікулів від каріотипу TS [3].

Гістологічні зразки A-N: на ранньому етапі внутрішньоутробного життя є багато OCT4 (Octamer Binding Transcription Factor 4-октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор) позитивних оогоній, присутніх у 45, X яєчниках (B), але багато статевих клітин дегенерують з маленькими ядрами та тонким шаром цитоплазми (H). Пізніше під час вагітності примордіальні та малі зростаючі фолікули присутні в здоровому яєчнику (J+M), тоді як соматичні клітини та фіброласти у великій кількості присутні в 45, X яєчнику (K+N). Нижче показано схематичне зображення кількості статевих клітин у здорових жінок (46,XX, сіра лінія) від раннього

внутрішньоутробного життя до періоду менопаузи; дані на основі Baker et al. [3].

Крім транзиторного гонадотропного сплеску в новонароджених, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова (ГГЯ) вісь знаходиться в стані спокою до початку статевого дозрівання, дозволяючи лише гонадотропін-незалежному росту фолікулів, які досягають малих антральних стадій. Таким чином, у пацієток із ТС є звичайна відсутність негативного зворотного зв'язку та, як наслідок, гіпергонадотропний гіпогонадізм не є очевидними до очікуваного початку пубертатного періоду (рис. 2).

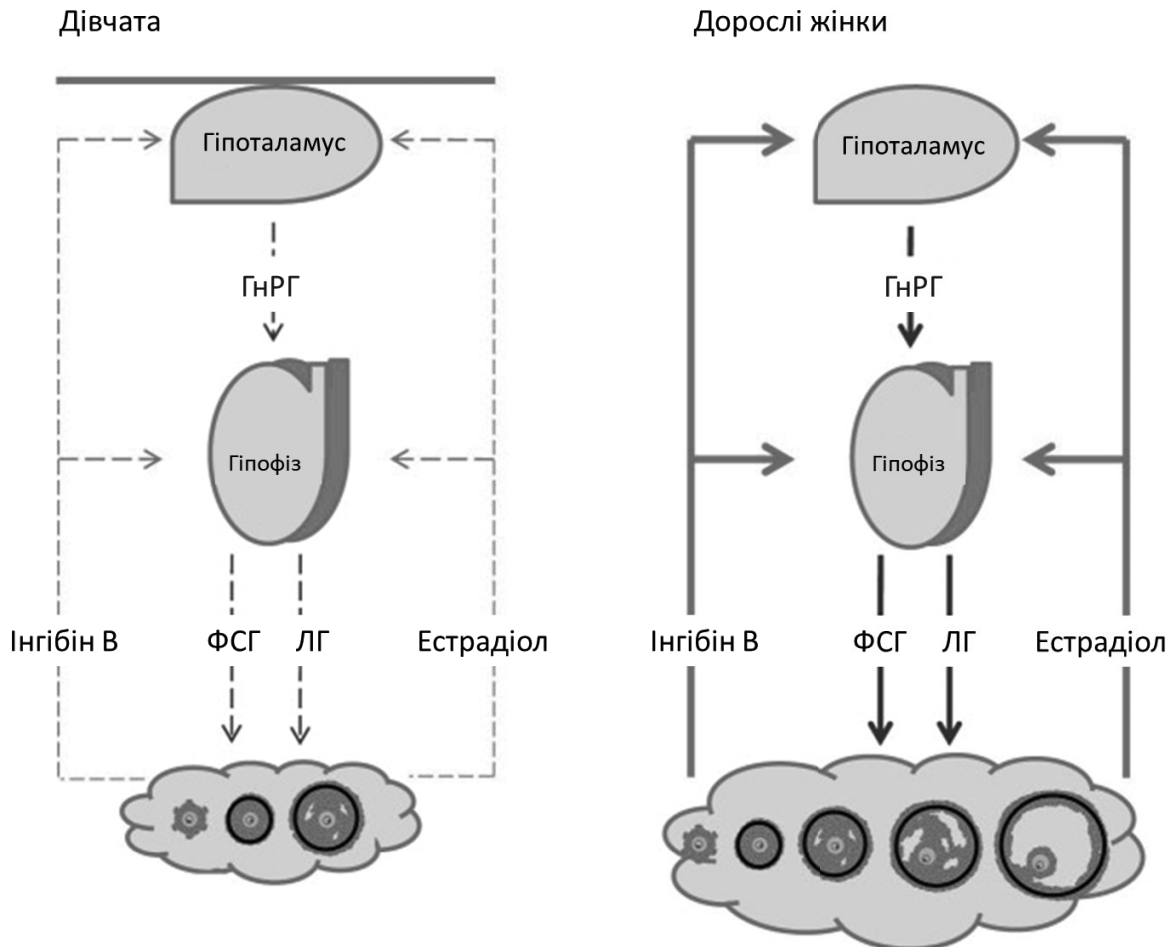


Рис. 2. Гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова (ГГЯ) вісь [4].

Діяльність гіпоталамуса і гіпофіза регулюється негативним зворотним зв'язком гормонів яєчників (праворуч). Вісь ГГЯ центрально гальмується в дитинстві (зліва). Фолікули переважно обмежені стадіями, що ростуть незалежно від стимуляції ФСГ. Лише іноді відбувається індукований ФСГ ріст фолікула.

Сьогодні найкращим вибором у якості маркера ледь помітної активності яєчників є антимюллерів гормон (АМГ), який виробляється клітинами гранульози в маленьких зростаючих фолікулах [5]. Альфред Йост був першим, хто припустив, що речовина, яка виробляється з статевих залоз, що розвиваються у плода чоловічої статі, відповідає за регресію Мюллерових проток (проток яєчників, матки та проксимальної третини піхви) [6]. Цим гормоном є АМГ, який виробляється незрілими клітинами Сертолі в плоді чоловічої статі. Він кодується геном АМН, що розташований на хромосомі 19p13.3. АМН діє через єдиний трансмембранний рецептор АМН типу 2 (AMHR2), що призводить до фосфори-

лювання Smad 1/5/8, який потрапляє в ядро та регулює транскрипційну активність.

У жінок циркулюючий АМГ походить виключно з яєчників. Функція АМГ не повністю з'ясована, але мишачі моделі та дані *in vitro* людини вказують на те, що АМГ пригнічує ріст фолікулів, а також активність ароматази, індуковану ФСГ. Дані підтверджують стимулюючу дію АМГ на преантральний ріст фолікулів (рис. 3). Таким чином, продукція та вплив АМГ залежать від стадії фолікула, і АМГ відіграє важливу роль як воротаря для індукованого ФСГ дозрівання фолікула, виробництва естрадіолу, і як регулятор відбору домінантного фолікула в пізній фолікулярній фазі менструального циклу. У людей рідкісні мутації гена, що кодує АМН, призводять до передчасної недостатності яєчників. Були запропоновані екстрагонадні ефекти АМГ, і АМГ може відігравати певну роль у посиленні пульсації ЛГ, залежної від ГнРГ. Рівні циркулюючого АМГ зазвичай підвищені у пацієнтів із СПКЯ і гранульозоклітинними пухлинами.

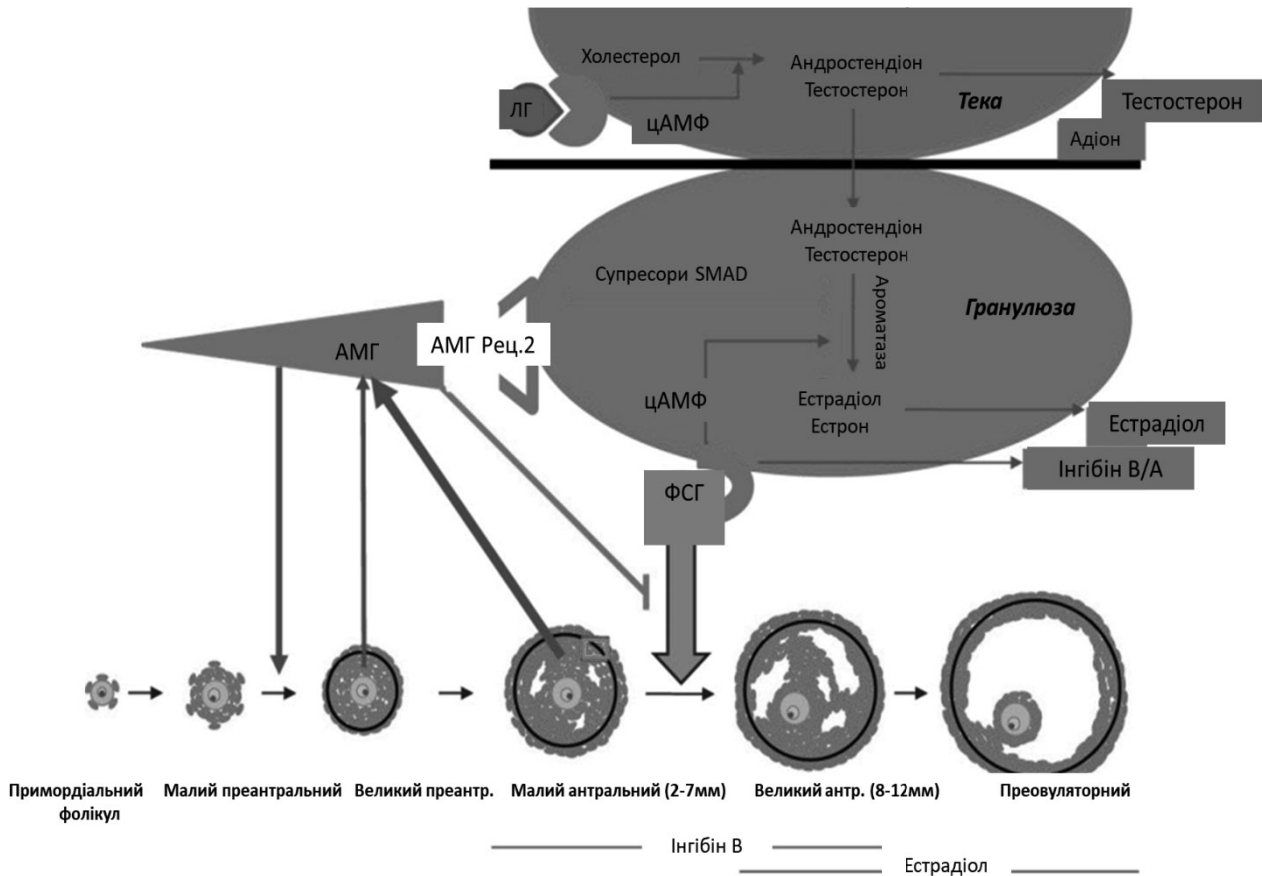


Рис. 3. Модель утворення та дії АМГ [7].

АМГ виробляється гранульозними клітинами малих зростаючих фолікулів. Він пригнічує індукований ФГС ріст фолікулів, а також індуковану гонадотропінами ароматизацію андрогенів до естрогенів.

Унікальне утворення АМГ із фолікулів, що ростуть незалежно від ФГС-стимуляції, має кілька клінічних переваг. Циркуючі концентрації АМГ є відносно стабільними протягом менструального циклу. Рівні АМГ відображають кількість примордіальних фолікулів, що становлять оваріальний резерв. АМГ знижується \approx у 30% при застосуванні оральних контрацептивів і у 50% під час вагітності. У здорових дорослих жінок рівень АМГ корелює з кількістю антральних фолікулів. Отже, у здорових дорослих жінок циркулюючий АМГ є прогностичним показником тривалості репродуктивного життя. Жінки з віковим низьким АМГ, як правило, вступають у менопаузу раніше, ніж жінки з вищим АМГ.

Гістологічні дослідження свідчать про те, що кількість фолікулів на різних стадіях знаходиться в рівновазі; тобто жінка з великою кількістю примордіальних фолікулів має більше преантральних і антральних фолікулів порівняно з жінкою з меншою кількістю примордіальних фолікулів.

У пацієнтів із ТС каріотип тісно пов'язаний зі станом яєчників; тобто ризик передчасної недостатності яєчників (POI) найвищий у моносомних пацієнтів порівняно з каріотипами з мозаїцизмом, включаючи здорову клітинну лінію (45,X/46,XX) або ізохромосоми. Вважається, що механізмом, який прискорює втрату статевих клітин, є апоптоз, спричинений порушенням злиття гомологічних хромосом у мейозі I. На ранньому етапі внутрішньоутробного життя, коли перші ооцити вступають у диплотенову стадію мейотичної профазі I, в яєчниках 45,X присутні досить багато оогоній, але чимало зі статевих клітин дегенеруються з конденсованими ядрами й тонким шаром цитоплазми (рис. 1, стрілка в розділі Н). Пізніше, під час вагітності, в здоровому яєчнику присутні первісні й малі зростаючі фолікули (рис. 1, J+M), тоді як в яєчнику 45,X (рис. 1, K+N) присутні велика кількість соматичних клітин і фібробластів, а фолікули майже відсутні [6].

Теоретично втрата фолікулів залежить від конкретного каріотипу Тернера: пацієнтки з 45,X часто народжуються з атрезованими яєчниками (рис. 1, чорна лінія), тоді як пацієнтки з мозаїчною формою, включаючи здорову лінію клітин (45,X/46,XX) мають приблизно 50%



шансів на спонтанне настання статевого дозрівання. Усі інші каріотипи Тернера, зумовлені структурними аномаліями однієї X хромосоми, називаються різними і мають проміжний шанс збереження функції яєчників (рис. 1).

Ступінь мозаїцизму, оцінюваного в 30 лейкоцитах, може не повністю відображати гонадний мозаїцизм. Це також стосується випадків, коли пацієнтам діагностують його пренатально за допомогою неінвазивного пренатального тестування, амніоцентезу, біопсії ворсин хоріона або ДНК плоду в зразку крові матері. Крім того, різні тканини одного пацієнта – і навіть різні клітини одного яєчника можуть проявляти різний ступінь мозаїцизму [7]. Таким чином, частка уражених клітин у периферичній крові не завжди є прогностичною для решти примордіальних фолікулів. Це може пояснити випадки явно моносомних пацієнтів із збереженою функцією яєчників. Є навіть повідомлення про 45,X пацієток із багатоплідною вагітністю. Пацієнтки з різними каріотипами мають проміжний шанс зберегти активність яєчників, але з обмеженої кількості пацієнтів із певними генотипами неможливо уточнити, чи певні локуси більш схильні до передчасної недостатності яєчників, ніж інші. Пацієнти з ТС, включно з матеріалом Y-хромосоми, мають ризик розвитку гонадобластоми, тому рекомендується гонадектомія, хоча ступінь ризику все ще належить точно встановити [7].

Таким чином, каріотип на основі ДНК лейкоцитів може вводити в оману щодо ступеня дисгенезії яєчників. Каріотип є сильним індикатором ступеня дисгенезії яєчників, але додаткові маркери необхідні для оцінки функції яєчників у дівчаток із ТС.

Детальна магнітно-резонансна томографія (МРТ) і трансабдомінальне ультразвукове дослідження (ТАУС) кількості фолікулів яєчників у здорових дівчат показали, що малі антральні фолікули присутні в усіх дівчат у препубертатному віці. Великі фолікули були присутні після початку статевого дозрівання, і кількість великих фолікулів збільшувалась із прогресуванням статевого дозрівання. Ці знання морфології яєчників важливі для інтерпретації циркулюючих рівнів репродуктивних гормонів у дитинстві. Пубертатна реактивація осі ГГЯ і підвищення рівня гонадотропінів є важливими для дозрівання фолікулів у великі антральні, відповідальні за утворення стероїдних гормонів. Таким чином, інгібін В та естрадіол (вироблені гранульозними клітинами), а також тестостерон і андростендіон

(вироблені тека-клітинами) сильно корелюють із кількістю великих фолікулів, незалежно від стадії статевого дозрівання.

Ці морфологічні дані та їх зв'язок із рівнем гормонів пояснюють клінічні проблеми, з якими стикається педіатр під час оцінки активності яєчників під час спокою осі ГГЯ у дівчаток. Тому рівень репродуктивних гормонів у дитинстві такий же, як і у здорових дівчат; тобто низькі рівні ЛГ і ФСГ з гіпофіза, а також низькі або незначні рівні інгібіну В і естрадіолу, що виробляються гранульозними клітинами, що оточують більші антральні фолікули. Таким чином, у нашому дослідженні рівнів репродуктивних гормонів у хворих на ТС протягом дитинства, гонадотропіни не були підвищені у більшості пацієнтів, у яких не виникло спонтанне статеве дозрівання. Рівень ФСГ підвищений у молодих пацієнтів із синдромом Тернера у препубертатному віці до 6 років. Одночасове вимірювання невизначеного інгібіну В було поширеним у здорових дівчат і, отже, не дуже специфічним предиктором відсутності початку статевого дозрівання у пацієнтів із ТС. Проте повторні зразки крові підвищили ймовірність виявлення активності яєчників шляхом виявлення інгібіну В, що виробляється випадково дозрілим великим фолікулом.

Запровадження ультрачутливої рідинної хромато-мас-спектрометрії (LCMS/MS) свідчить про те, що естрон (E1) можна виміряти у більшості здорових дівчат препубертатного віку. Для оцінки прогностичної цінності цих біомаркерів необхідні подальші дослідження концентрацій естрогену та естрадіолу в кровообігу (LCMS/MS) у дівчат із ТС. Незважаючи на те, що ультрачутливі методи РХМС/МС дозволяють вимірювати низькі рівні циркулюючих андрогенів, ці гормони спільно виробляються наднирковими залозами і тому не є специфічними для діяльності яєчників [8].

Навіть після спонтанного настання статевого дозрівання та/або менархе оцінка функції яєчників залишається клінічною проблемою. Нерегулярні ановуляторні цикли переважають у здорових дівчат до 2-3 років після менархе. Крім того, репродуктивні гормони можуть залишатися в межах норми до того, як ПНЯ стане клінічно очевидною, незважаючи на значне виснаження оваріального резерву [8].

Таким чином, у дитинстві клінічне використання гонадотропінів з більших фолікулів яєчників (інгібін В, естрадіол, тестостерон і андростендіон) перешкоджає центральному інгібуванню осі ГГЯ.

Однак під час клінічного спостереження повторні оцінки до початку статевого дозрівання можуть виявити активність яєчників (рівень інгібіну В) або гіпергонадотропний гіпогонадізм (підвищений рівень ФСГ).

Цікаво, що циркулюючий АМГ відображає кількість малих і середніх антральних фоліку-

лів у здорових дівчат перипубертатного віку. Таким чином, АМГ є унікальним маркером активності яєчників під час спокою осі ГГЯ в середньому дитинстві [8].

Було встановлено перший контрольний діапазон АМГ у жінок. Він базувався на 926 здорових жінках від народження до 69 років (рис. 4).

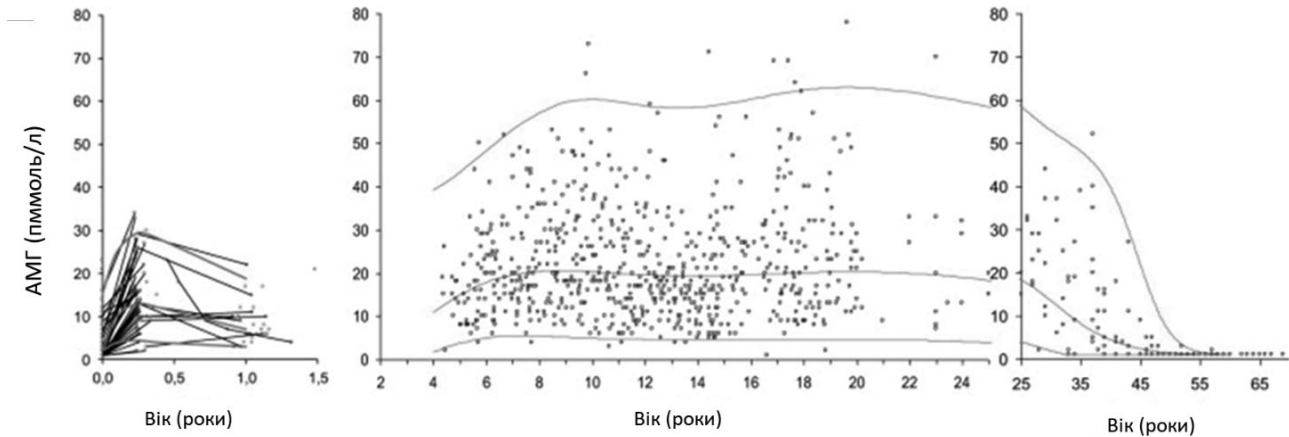


Рис. 4. Сироватковий АМГ (пмоль/л) у 926 здорових немовлят, дівчат, підлітків і дорослих жінок. Поздовжні значення в грудному віці з'єднані чорними лініями [9].

Транзиторна стимуляція яєчників під час мініпубертату призводить до збільшення кількості антральних фолікулів, що виробляють АМГ. Схоже, що АМГ зростає у віці від 4 до 8 років, але порівняно з іншими репродуктивними гормонами циркулюючі рівні АМГ є надзвичайно стабільними в дитинстві, пубертатному та підлітковому віці. Кількість фолікулів, що продукують АМГ (антральні фолікули <6 мм), різна у здорових дівчат у перипубертатному періоді, але кількість цих маленьких зростаючих фолікулів не збільшується після початку статевого дозрівання.

Нещодавнє тривале довготривале дослідження здорових жінок, які спостерігали від дитинства до підліткового віку, виявило вражаючі стабільні рівні АМГ протягом усього дитинства [8]. Якщо дівчина мала високий рівень АМГ, вона залишалася з високим рівнем протягом дитинства, статевого дозрівання та підліткового віку, і навпаки, якщо у неї був низький рівень, вона мала відповідно низькі рівні [9].

Таким чином, у здорових дівчат АМГ є унікальним репродуктивним гормоном, який відображає і прогнозує кількість малих антральних фолікулів. Індивідуальні циркулюючі рівні є стабільними протягом дитинства, середнього дитинства, статевого дозрівання та підліткового віку.

У здорових дівчат рівні циркулюючого АМГ негативно пов'язані з рівнями ФСГ до початку

статевого дозрівання. Крім того, детальні дані показали обмежене, але значне підвищення АМГ до початку пубертатного періоду (+17%) з наступним зниженням рівня (-30%) через два роки після початку пубертатного періоду. Ці висновки були підтверджені двома британськими когортами здорових дівчат перипубертатного віку. Спочатку ми припустили, що постпубертатне зниження АМГ було спричинене пубертатним збільшенням ФСГ, що призвело до посиленого дозрівання фолікулів, що зменшило б кількість фолікулів, що продукують АМГ. Однак наше детальне дослідження морфології яєчників показало, що кількість фолікулів, що виробляють АМГ (<6 мм), фактично зросла під час раннього статевого дозрівання. У цьому ж дослідженні, незалежно від кількості фолікулів, рівні естрадіолу негативно корелювали з АМГ. Таким чином, підвищення естрадіолу під час раннього статевого дозрівання може безпосередньо пригнічувати вироблення АМГ.

Отже, негативна кореляція між АМГ і ФСГ підтверджує те, що певний ступінь негативного зворотного зв'язку між секрецією гонадотропіну гіпофіза та яєчниками існує навіть у дівчаток препубертатного віку.

Оскільки значення АМГ як кількісного маркера фолікулів, здається, встановлено, залишається дискусійним питання про те, чи є АМГ маркером якості ооцитів. Дані налаштовані ЕКЗ переконливо свідчать про те, що



циркулюючий АМГ є маркером якості ооцитів (рис. 5). АМГ передбачає реакцію яєчників і позитивні зв'язки з шансом на зачаття і живонародження. У великому проспективному дослідженні за участю 186 здорових жінок (середній вік 27 років) ми виявили, що високий рівень АМГ передбачив зниження репродуктивної здатності. В іншому дослідженні жінок із зниженою фертильністю, яким не вдалося завагітніти після 12 місяців незахищеного статевого акту (середній вік 36), рівень АМГ у 14 жінок, які завагітніли протягом наступних 6 місяців, не відрізнявся від рівня 69 невагітних. У першому звіті про АМГ як маркер фертильності у здорових жінок зазначено, що дуже низький рівень АМГ передбачав зниження репродуктивної здатності у 100 жінок у пізньому репродуктивному віці (30–42 роки). Наш висновок про те, що високий АМГ

був пов'язаний зі зниженою плодючістю, скоріше за все пояснюється біохімічним профілем, подібним до СПКЯ, у жінок із високим АМГ. У іншому дослідженні рівень АМГ, виміряний у першому триместрі вагітності, не був пов'язаний зі здатністю до запліднення [10].

Пацієнти з ТС мають підвищений ризик аутоімунних станів, а нелікований гіпотиреоз Хашимото може сприяти зниженню репродуктивної здатності у дорослих пацієнтів із збереженою функцією яєчників.

Підсумовуючи, АМГ у дорослих жінок, здається, є кількісним, а не якісним маркером фолікулів яєчників. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи впливає надзвичайно низький рівень АМГ на час до вагітності, і підтвердити, чи низький рівень АМГ є прогнозом зниження репродуктивної здатності здорових жінок наприкінці репродуктивного життя.

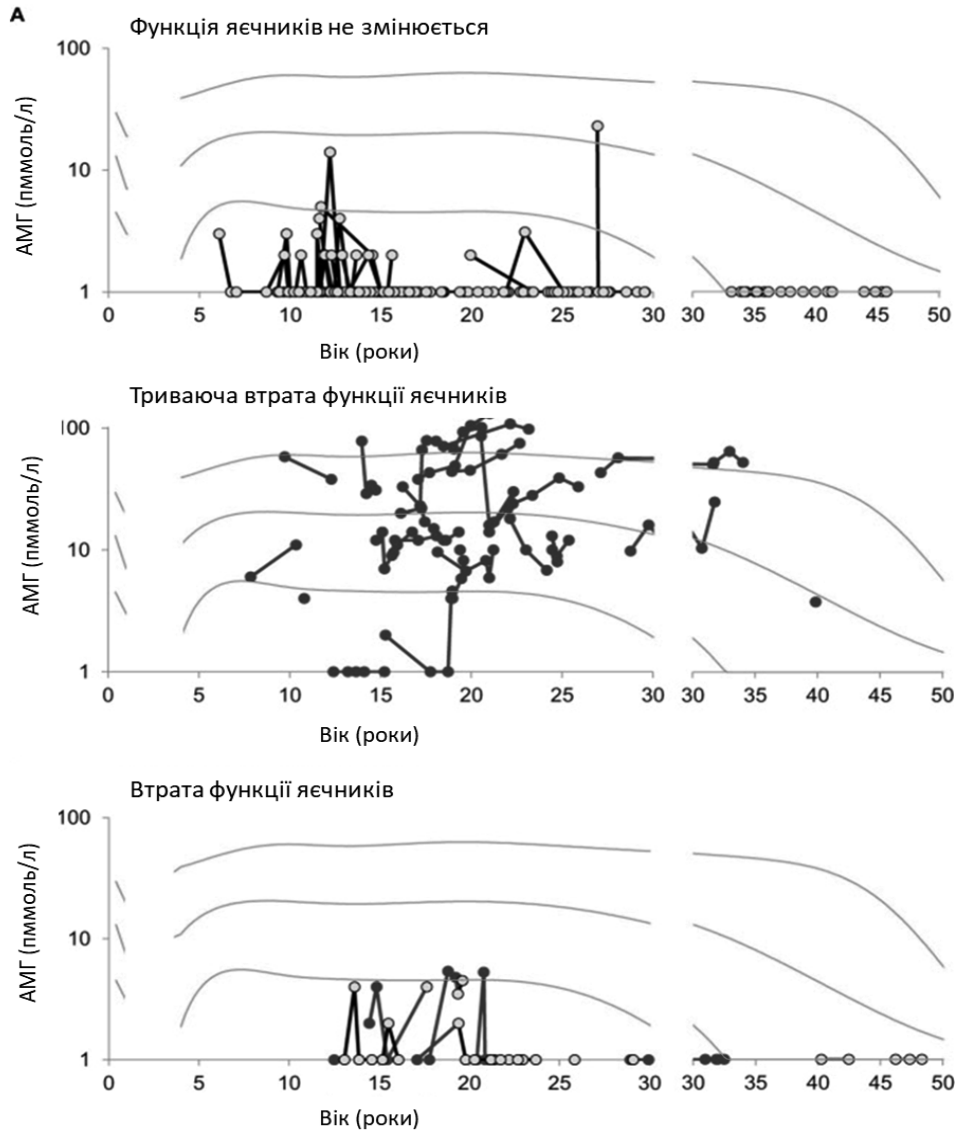


Рис. 5. АМГ як маркер активності яєчників. Рівні АМГ у сироватці крові (пмоль/л) у дівчаток, підлітків і жінок із ТС залежно від віку, референтного діапазону та статусу яєчників: функція яєчників ніколи не змінюється (А). (В) - триваюча втрата функції яєчників, (С) - втрата функції яєчників [11].



ФСГ, ЛГ, інгібін В та естрадіол можуть залишатися без змін до моменту клінічних проявів ПНЯ, коли кількість фолікулів, що залишилися, значно зменшується [12].

Питання кріоконсервації яєчників залишається дуже актуальним для пацієнток із синдромом Тернера. Згідно з Данським дослідженням, до участі були запрошені всі пацієнти з ТС віком від 2 до 18 років. З початкової оцінки функції яєчників (каріотип, стадія за Таннером, регулярність менструального циклу, циркулюючі рівні репродуктивних гормонів, трансабдомінальне ультразвукове дослідження та МРТ яєчників) оцінили, чи функція яєчників є нормальною або дуже низькою/відсутньою. Пацієнтці запропоновано кріоконсервацію яєчників, лише якщо параметри функції яєчників перебувають у відповідних вікових діапазонах. Ґрунтуючись на детальній інформації щодо потенціалу фертильності, включаючи оцінку ризику ПНЯ до повноліття, пацієнт приймає рішення про кріоконсервацію. Пацієнтка може відмовитися від кріоконсервації та уважно стежити за функцією яєчників, щоб обрати кріоконсервацію на більш пізньому етапі, якщо функція яєчників погіршується. Якщо початкова оцінка функції яєчників виявить дуже низьку або повну відсутність активності яєчників, пацієнткам не буде запропоновано кріоконсервацію [15].

У дівчат у препубертатному віці збір тканини яєчників зазвичай включає лапароскопічне видалення одного з яєчників, що викликає невеликий ризик виникнення кровотечі та інфекції. Якщо після аутотрансплантації не вдається завагітніти, кріоконсервація може викликати помилкову надію чи психосоціальну шкоду [16].

Як альтернативну стратегію збереження фертильності у підлітків і молодих людей із ТС можна розглянути вітрифікацію ооцитів після стимуляції яєчників – це швидкий метод кріоконсервації, при якій спеціально підготовлені ооцити і ембріони опускаються у рідкий азот. Нещодавно було повідомлено про перше живонародження після вітрифікації ооцитів у жінки з Синдромом Тернера [17].

Протягом останніх 20 років були створені спільні клініки з дитячими та дорослими ендокринологами і гінекологами. У гінекологічне відділення хворих на ТС переводять переважно після підліткового віку. Якщо вони страждають гіпотиреозом або іншими ендокринними захворюваннями, їх також переводять в ендокринологічне відділення. Педіатр та гінеколог/ендокринолог мають проводити спільні консультації в звичній обстановці педіатричного відділення кілька разів до досягнення 18 років. Зміст спільного візиту дуже індивідуальний. Звичайні теми включають наприклад лікування порушень менструального циклу, інформацію про замісну гормональну терапію (ЗГТ), включаючи дозу та лікування, контрацепцію, захворювання, що передаються статевим шляхом, вакцину проти ВПЛ та варіанти фертильності. Це також можливість оцінити трансабдомінальним УЗД внутрішні статеві органи з особливим акцентом на ріст матки при лікуванні естрадіолом. Педіатри та колеги у відділеннях для дорослих також отримують взаємну професійну та наукову вигоду від спільних консультацій, сприяючи обміну знаннями щодо рідкісних ендокринних розладів, оновленням настанов з інших дисциплін, новими варіантами діагностики та лікування, організацією відділень та натхнення для дослідницьких проектів, що об'єднують підлітків і молодих пацієнтів.

кринними захворюваннями, їх також переводять в ендокринологічне відділення. Педіатр та гінеколог/ендокринолог мають проводити спільні консультації в звичній обстановці педіатричного відділення кілька разів до досягнення 18 років. Зміст спільного візиту дуже індивідуальний. Звичайні теми включають наприклад лікування порушень менструального циклу, інформацію про замісну гормональну терапію (ЗГТ), включаючи дозу та лікування, контрацепцію, захворювання, що передаються статевим шляхом, вакцину проти ВПЛ та варіанти фертильності. Це також можливість оцінити трансабдомінальним УЗД внутрішні статеві органи з особливим акцентом на ріст матки при лікуванні естрадіолом. Педіатри та колеги у відділеннях для дорослих також отримують взаємну професійну та наукову вигоду від спільних консультацій, сприяючи обміну знаннями щодо рідкісних ендокринних розладів, оновленням настанов з інших дисциплін, новими варіантами діагностики та лікування, організацією відділень та натхнення для дослідницьких проектів, що об'єднують підлітків і молодих пацієнтів.

Висновки

Дівчата з ТС мають підвищений ризик передчасної недостатності яєчників. У багатьох із цих пацієнтів діагноз діагностують у підлітковому віці, але через центральне пригнічення осі ГГЯ важко оцінити активність яєчників у дівчаток до початку статевого дозрівання. Дослідження морфології яєчників і репродуктивних гормонів у здорових дівчат підтверджують, що АМГ виробляється гранульозними клітинами, що оточують малі фолікули яєчників. Навіть до початку статевого дозрівання ці фолікули безперервно поповнюються з пулу примордіальних фолікулів незалежно від стимуляції гонадотропінами.

Рівні циркулюючого АМГ є прогнозом репродуктивної тривалості здорових дорослих жінок. Дані аналізу літератури переконливо вказують на те, що варіації АМГ у дівчаток вказують на кількість первинних фолікулів, що залишилися. Незважаючи на існування АМГ як кількісного маркера фолікулів яєчників, АМГ не передбачає конкретного віку менопаузи для певної жінки, а також низький рівень АМГ не пов'язаний зі зниженою здатністю до запліднення у молодих здорових дівчат.

Таким чином, дівчата зберігають свій відносний рівень активності яєчників за рахунок



фолікулів, що ростуть незалежно від стимуляції ФСГ, протягом періоду дитинства, статевого дозрівання та до закінчення підліткового віку. Обмежені дані свідчать про те, що АМГ є унікальним предиктором передчасної недостатності яєчників у пацієнок із мозаїчною формою синдрому Тернера із ризиком при-

скореної втрати фолікулів. Тому АМГ є ключовим параметром при консультуванні пацієнок та їхніх родин щодо майбутньої функції яєчників. Каріотип, а також послідовна оцінка циркулюючих рівнів інгібіну В і ФСГ можуть збільшити прогностичну цінність функції яєчників для даних пацієнок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Qiao Y, Zhao J, Cao L, Li Y, Wu J. Clinical and genetic analysis of a case of Gitelman syndrome with comorbid Graves disease and adrenocortical adenoma. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2023 Nov 10;40(11):1409-1413. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20210922-00767. PMID: 37906151.
2. Lundgaard Riis M, Nielsen JE, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Græm N, Jørgensen A, Juul A. Accelerated loss of oogonia and impaired folliculogenesis in females with Turner syndrome start during early fetal development. *Hum Reprod*. 2021 Oct 18;36(11):2992-3002. doi: 10.1093/humrep/deab210. PMID: 34568940.
3. Khan SA, Theunissen TW. Modeling X-chromosome inactivation and reactivation during human development. *Curr Opin Genet Dev*. 2023 Oct;82:102096. doi: 10.1016/j.gde.2023.102096. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37597506.
4. Rodriguez-Wallberg KA, Sergouniotis F, Nilsson HP, Lundberg FE. Trends and outcomes of fertility preservation for girls, adolescents and young adults with Turner syndrome: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 3;14:1135249. doi: 10.3389/fendo.2023.1135249. PMID: 36936144.
5. Liu S, Zhao J, Ye X, Fu M, Zhang K, Wang H, Zou Y, Yu K. Fine particulate matter and its constituent on ovarian reserve: Identifying susceptible windows of exposure. *Sci Total Environ*. 2023 Dec 15;904:166744. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.166744. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37659528.
6. Iwase A, Hasegawa Y, Tsukui Y, Kobayashi M, Hiraishi H, Nakazato T, Kitahara Y. Anti-Müllerian hormone beyond an ovarian reserve marker: the relationship with the physiology and pathology in the life-long follicle development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 3;14:1273966. doi: 10.3389/fendo.2023.1273966. PMID: 38027144.
7. Hagen CP, Fischer MB, Mola G, Mikkelsen TB, Cleemann LH, Gravholt CH, Viuff MH, Juul A, Pedersen AT, Main KM. AMH and other markers of ovarian function in patients with Turner syndrome - a single center experience of transition from pediatric to gynecological follow up. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 29;14:1173600. doi: 10.3389/fendo.2023.1173600. PMID: 37455919.
8. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2023 May 2;29(3):327-346. doi: 10.1093/humupd/dmac045. PMID: 36651193.
9. Mamsen LS, Kristensen SG, Pors SE, Bøtkjær JA, Ernst E, Macklon KT, Gook D, Kumar A, Kalra B, Andersen CY. Consequences of β -Thalassemia or Sickle Cell Disease for Ovarian Follicle Number and Morphology in Girls Who Had Ovarian Tissue Cryopreserved. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 15;11:593718. doi: 10.3389/fendo.2020.593718. PMID: 33519708.
10. Qiu W, Luo K, Lu Y, Zhao J, Wang Y, Yang H, Sun Y, Zhang J; Shanghai Birth Cohort. Anti-Müllerian hormone has limited ability to predict fecundability in Chinese women: a preconception cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2022 Jun;44(6):1055-1063. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.014. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35461761.
11. Hamza RT, Mira MF, Hamed AI, Ezzat T, Sallam MT. Anti-Müllerian hormone levels in patients with Turner syndrome: Relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1929-1934. doi: 10.1002/ajmg.a.40473. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30088853.
12. Tuke MA, Ruth KS, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, Jones SE, Yaghootkar H, Turner CLS, Donohoe ME, Brooke AM, Collinson MN, Freathy RM, Weedon MN, Frayling TM, Murray A. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med*. 2019 Apr;21(4):877-886. doi: 10.1038/s41436-018-0271-6. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30181606.
13. Coccia PF, Pappo AS, Beaupin L, Borges VF, Borinstein SC, Chugh R, Dinner S, Folbrecht J, Frazier AL, Goldsby R, Gubin A, Hayashi R, Huang MS, Link MP, Livingston JA, Matloub Y, Millard F, Oeffinger



- KC, Puccetti D, Reed D, Robinson S, Rosenberg AR, Sanft T, Spraker-Perlman HL, von Mehren M, Wechsler DS, Whelan KF, Yeager N, Gurski LA, Shead DA. Adolescent and Young Adult Oncology, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jan;16(1):66-97. doi: 10.6004/jnccn.2018.0001. PMID: 29295883.
14. Mamsen LS, Kristensen SG, Pors SE, Bøtkjær JA, Ernst E, Macklon KT, Gook D, Kumar A, Kalra B, Andersen CY. Consequences of β -Thalassemia or Sickle Cell Disease for Ovarian Follicle Number and Morphology in Girls Who Had Ovarian Tissue Cryopreserved. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 15;11:593718. doi: 10.3389/fendo.2020.593718. PMID: 33519708.
 15. Schleedoorn M, van der Velden J, Braat D, Beerendonk I, van Golde R, Peek R, Fleischer K. TurnerFertility trial: PROTOCOL for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner syndrome. *BMJ Open*. 2019 Dec 11;9(12):e030855. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030855. PMID: 31831533.
 16. van der Coelen S, van der Velden J, Nadesapillai S, Peek R, Braat D, Schleedoorn M, Fleischer K, Oerlemans A. The Decision-Making Process regarding Ovarian Tissue Cryopreservation in Girls with Turner Syndrome by Patients, Parents, and Healthcare Providers: A Mixed-Methods Study. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(4):374-383. doi: 10.1159/000525374. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35671713.
 17. Strypstein L, Van Moer E, Nekkebroeck J, Segers I, Tournaye H, Demeestere I, Dolmans MM, Verpoest W, De Vos M. First live birth after fertility preservation using vitrification of oocytes in a woman with mosaic Turner syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Feb;39(2):543-549. doi: 10.1007/s10815-022-02420-4. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35122176.

Отримано 11.12.2023 р.



УДК 616.248 - 053.2:577.334 + 577.115
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.58-64

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ЗРУШЕННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПІД ВПЛИВОМ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Білак В. М.¹, Ігнатко Л. В.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ¹медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами; ²факультет післядипломної підготовки, кафедра охорони материнства і дитинства, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Бронхіальна астма є найпоширенішим хронічним захворюванням у дітей та молоді. Гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів також є однією з головних глобальних проблем охорони здоров'я. Повідомлялося, що астма підвищує сприйнятливість до гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, хоча механізми недостатньо вивчені. Нагальний інтерес становлять відповідні прозапальні та антизапальні реакції, що формують метаболічну адаптацію хворих на бронхіальну астму в умовах дії таких тригерів запалення, як гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, особливо у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років). Роботи, присвячені цьому питанню, не розглядають даний стан в повній мірі як комплекс метаболічних зрушень, які перебігають при бронхіальній астмі у дітей, що не дає можливість відслідкувати формування, взаємозв'язки та наслідки цих змін у дитячому організмі.

Мета дослідження: визначити роль і взаємозв'язки показників метаболічної адаптації під впливом гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей 10–14 років.

Матеріали та методи. Обстежено 40 школярів віком 10–14 років, хворих на бронхіальну астму, з них хлопчиків було 21, дівчаток – 19. За важкістю перебігу бронхіальної астми всі діти були з легким персистоючим перебігом захворювання. 20 дітей перебували в стані загострення хвороби, що пов'язано з впливом на них гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів (риніти, фарингіти, тонзиліти), інші 20 знаходились у стані клінічної ремісії. Метаболічну адаптацію у дітей вивчали досліджуючи стан окислювального гомеостазу за активністю первинних, проміжних та вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів. Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом супероксиддисмутази та мієлопероксидази. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм «Excel», із вираховуванням середніх величин показників (M), стандартної похибки (m). Достовірність розбіжностей середніх величин (P) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

Результати досліджень. Аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у хворих з легким перебігом БА в стані ремісії спостерігаються помірно високі показники як первинних, так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей у 1,2–3 рази. У дітей, що перебували під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів та загострення бронхіальної астми, відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням в 1,9–3,9 як первинних, так і вторинних сполук ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать що у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років), що хворіють на БА, виявлено достовірні метаболічні зрушення, що зумовлюють персистоюче запалення та його посилення в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів при його розгалуженні та активації, показало залежність від впливу гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Найбільш значуще зниження показників антиоксидантного захисту – супероксидази в 3,3 разу ($p < 0,05$) спостерігалось у дітей із загостренням бронхіальної астми в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів та показників антиоксидантного захисту показав наступне: показники кореляції у школярів з бронхіальною астмою в стані ремісії між мієлопероксидазою та гідроперекисами склали $r = -0,670$, мієлопероксидази та супероксиддисмутази $r = 0,440$. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розгля-



датися як метаболічно адаптаційний. Низькі показники корелятивних взаємозв'язків спостерігались у хворих із загостренням бронхіальної астми під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Так, виявлено зниження в 2,4 разу рівня корелятивних взаємозв'язків показників мієлопероксидази і гідроперексидів $r = 0,280$, і 1,6 разу показників мієлопероксидази і супероксиддисмутази відповідно $r = -0,266$. Дані свідчать, що у хворих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук і система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролювати відповідні процеси, які формуються при загостренні бронхіальної астми під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів, що може розглядатися як прояв метаболічної дизадаптації.

Висновки. Таким чином, дослідження ролі метаболічних зрушень при бронхіальній астмі у школярів 10–14 років виявило їх тісний функціональний взаємозв'язок спрямований на усунення патологічної дії хронічного запалення. У дітей у стані ремісії бронхіальної астми ферменти антиоксидантного захисту мієлопероксидаза та супероксиддисмутаза, діючи узгоджено, контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про те, що процеси перебувають у стані метаболічної адаптації. У хворих у стані загострення БА під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про метаболічну дизадаптацію у цих дітей.

Ключові слова: діти шкільного віку (10–14 років), гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, метаболічна адаптація, бронхіальна астма

Clinical-metabolic changes in children with bronchial asthma under the influence of acute respiratory infections of the upper respiratory tract

Bilak V.M., Ihnatko L.V.

Abstracts. Introduction. Bronchial asthma is the most common chronic disease in children and young people. Acute respiratory infections of the upper respiratory tract are also one of the main global health problems. Asthma has been reported to increase susceptibility to acute upper respiratory tract infections, although the mechanisms are poorly understood. Of urgent interest are the corresponding pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions that form the metabolic adaptation of patients with bronchial asthma under the influence of such inflammatory triggers as acute infections of the upper respiratory tract, especially in children of prepubertal and pubertal age (10–14 years). Works devoted to this issue do not fully consider this condition as a complex of metabolic changes that occur during bronchial asthma in children, which does not provide an opportunity to monitor the formation, relationships and consequences of these changes in the child's body.

The purpose of the study is to investigate the role and relationships of metabolic adaptation indicators under the influence of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children 10-14 years old suffering from bronchial asthma

Materials and methods. 40 schoolchildren aged 10-14 years with bronchial asthma were examined, 21 of them were boys, 19 were girls. According to the severity of the course of bronchial asthma, all children had a mild persistent course of the disease. 20 children were in a state of exacerbation of the disease, which is associated with the effect on them of acute infections of the upper respiratory tract (rhinitis, pharyngitis, tonsillitis), the other 20 were in a state of clinical remission. Metabolic adaptation in children was studied by examining the state of oxidative homeostasis by the activity of primary, intermediate and secondary products of lipid peroxidation. The system of antioxidant protection was examined by the content of superoxide dismutase and myeloperoxidase. The control group consisted of 20 practically healthy children. The results of the research were processed with the help of the «Exel» statistical program package, with the calculation of the average values of the indicators (M), standard error (m). The reliability of the differences in the average values (P) was determined using the Student's criterion. A correlation analysis of the obtained indicators was carried out with their further analysis.

Research results. The analysis of the obtained data of the lipid peroxidation system revealed that patients with a mild course of BA in a state of remission have moderately high indicators of both primary and secondary compounds, which exceed the corresponding indicators of healthy children by 1,2-3 times. In children who were under the influence of acute infections of the upper respiratory tract and exacerbation of bronchial asthma, there is a significant intensification of lipid peroxidation with a sharp increase in 1,9–3,9 of both primary and secondary compounds ($p < 0,05$). The obtained data show that children of pre-pubertal and pubertal age (10-14 years old) suffering from asthma have significant metabolic changes that lead to persistent inflammation and its intensification under the influence of acute infections of the upper respiratory tract. Determination of enzymes that provide antioxidant protection of the child's body against damage by reactive oxygen species during the induction of lipid peroxidation during its branching and activation showed dependence on the influence of acute infections of the upper respiratory tract. The most significant decrease in indicators of antioxidant protection - superoxidase by 3,3 times ($p < 0,05$) was observed in children with exacerbation of bronchial



asthma under the influence of acute infections of the upper respiratory tract. The analysis of the correlative relationships of indicators of lipid peroxidation and indicators of antioxidant protection showed the following - correlation indicators in schoolchildren with bronchial asthma in remission between myeloperoxidase and hydroperoxides were $r = -0,670$, myeloperoxidase and superoxide dismutase $r = 0,440$. Corresponding data indicate that the process is under the control of antioxidant effects and can be considered as metabolically adaptive. Low indicators of correlation relationships were observed in patients with exacerbation of bronchial asthma under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, thus a 2.4-fold decrease in the level of correlation relationships of indicators of myeloperoxidase and hydroperoxides $r = 0,280$, and 1.6 times of indicators of myeloperoxidase and superoxide dismutase, respectively, $r = -0,266$. The data show that in patients there is an excessive formation of hydroxyl compounds and the system of antioxidant protection is not able to adequately control the corresponding processes that are formed during the exacerbation of bronchial asthma under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, which can be considered as a manifestation of metabolic maladaptation.

Conclusions. Thus, the study of the role of metabolic changes in bronchial asthma in schoolchildren aged 10-14 revealed their close functional relationship aimed at eliminating the pathological effect of chronic inflammation. In children in a state of remission of bronchial asthma, the antioxidant protection enzymes myeloperoxidase and superoxide dismutase act in concert to control the course and intensification of lipid peroxidation processes, which indicates that the processes are in a state of metabolic adaptation. In patients with BA exacerbation under the influence of acute infections of the upper respiratory tract, uncontrolled antioxidant system intensification of lipid peroxidation processes is observed, which indicates metabolic maladaptation in these children.

Key words: school-aged children (10–14 years old), acute respiratory infections of the upper respiratory tract, metabolic adaptation, bronchial asthma.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є найпоширенішим хронічним захворюванням у дітей та молоді [1]. Гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів (ГРІВДШ) також є однією з головних глобальних проблем охорони здоров'я. Повідомлялося, що астма підвищує сприйнятливість до ГРІВДШ, хоча механізми недостатньо вивчені [2,3]. Інфекції дихальних шляхів, спричинені як вірусами, так і/або атипичними бактеріями, беруть участь у патогенезі астми. Зокрема, деякі віруси, такі як респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус і віруси грипу/парагрипу, можуть сприяти прояву астматичного фенотипу, будучи також причетними до індукції загострень захворювання. У цьому патологічному контексті значну роль також можуть відігравати бактеріальні колонізації дихальних шляхів та інфекції, спричинені *Chlamydiae* та *Mycoplasmas* [4]. Також, згідно з дослідженнями [5,6], респіраторні віруси збільшують чутливість до бактеріальної інфекції. Усі ці інфекційні агенти, ймовірно, сприяють формуванню складних імунологічних шляхів, таким чином сприяючи індукції та загостренню астми у генетично схильних осіб. Сучасні клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що два основні компоненти астматичного фенотипу включають бронхіальне запалення, головним чином за участю Т-лімфоцитів, еозинофілів і тучних клітин, і ремоделювання дихальних шляхів, котрі характеризується структурни-

ми змінами, що охоплюють всю епітеліальну оболонку, субепітеліальні мезенхімальні шари, гладку мускулатуру дихальних шляхів, і бронхіальні судини. Ці патофізіологічні закономірності виникають через складну мережу взаємодій між генетичними факторами та факторами навколишнього середовища, включаючи алергени, забруднюючі речовини та інфекційні агенти. Стосовно останніх, їх роль справді дуже інтригуюча, оскільки існує гіпотеза про те, що респіраторні інфекції, окрім сприяння як розвитку, так і загостренню астми, можуть також мати захисний ефект проти цієї хвороби та атопії. Окрім алерген-специфічного Th2-керованого адаптивного імунітету, клітини вродженого імунітету, включаючи макрофаги, гранулоцити, епітеліальні клітини, вроджені лімфоїдні клітини 2 типу, тучні клітини, еозинофіли, дендритні клітини, природні клітини-кілери та інші, беруть участь як у алергічних, так і в неалергічних механізмах патогенезу бронхіальної астми [7]. Вважається, що метаболічні процеси імунних клітин за патогенних умов тісно пов'язані із загостреннями астми [8,9]. Однак точний патогенез порушень імунітету при астмі залишається неясним. Морфологічною основою запалення є участь у ньому великої кількості ефекторних клітин, переважно еозинофілів, хоча в останні роки з'явилися роботи, присвячені ролі нейтрофілів при бронхіальній астмі у дітей та дорослих, що формує різні фенотипи захво-



рювання. Збільшення кількості нейтрофілів характерне для пізньої алергічної відповіді або появи інфекції в дихальних шляхах. У нормі більшість нейтрофілів знаходиться в стані спокою. Функціональні можливості нейтрофілів розкриваються тільки після факту їх стимуляції, яка різко змінює їх метаболічний профіль [10]. Як наслідок значно зростає споживання кисню і утворення сильних біооксидантів – вільних радикалів, таких як супероксиданіон радикал, перекис водню, гідроксил радикал, синглетний кисень. Швидкість і сила, з якою виникають дані реакції, дали можливість назвати їх респіраторним вибухом, який дає поштовх до виділення мієлопероксидази і разом з галогенами складати ефекторний ланцюг цитотоксичності нейтрофіла, що відображає метаболічні адаптаційно-захисні реакції організму [11]. Разом із тим, такий механізм, у разі його надмірного та неконтрольованого утворення запускає механізми руйнації біологічних мембран клітин мішеней з посиленням перекисного окислення ліпідів та зниженням антиоксидантного захисту що може супроводжуватись метаболічною дизадаптацією. Нагальний інтерес становлять відповідні прозапальні та антизапальні реакції що формують метаболічну адаптацію хворих на бронхіальну астму в умовах дії таких тригерів запалення як гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, особливо у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років). Роботи присвячені даному питанню не розглядають даний стан у повній мірі як комплекс метаболічних зрушень які перебігають при бронхіальній астмі у дітей, що не дає можливість відслідкувати формування, взаємозв'язки та наслідки цих змін у дитячому організмі.

Мета дослідження

Визначити роль і взаємозв'язки показників метаболічної адаптації під впливом гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей 10–14 років.

Матеріали та методи

Обстежено 40 школярів віком 10–14 років, хворих на бронхіальну астму, з них хлопчиків було 21, дівчаток – 19. За важкістю перебігу бронхіальної астми всі діти були з легким персистоючим перебігом захворювання.

20 дітей перебували в стані загострення хвороби, що пов'язано з впливом на них гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів (риніти, фарингіти, тонзиліти), інші 20 знаходились у стані клінічної ремісії. Метаболічну адаптацію у дітей вивчали досліджуючи стан окислювального гомеостазу за активністю таких показників: первинні та проміжні продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ) дієнові кон'югати (ДК), гідроперекиси (ГП) у мембранах еритроцитів за Волчегорский І.А. зі співавт. [12], кінцеві речовини перекисного окислення ліпідів – активні продукти, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) у сироватці хворих за тестом із тіобарбітуровою кислотою за Гавриловим Б.В. зі співавт. [13]. Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом в еритроцитах крові антирадикального ферменту – супероксиддисмутази (СОД) за Овсянніковою Л.М. зі співавт. [14], активність мієлопероксидази (МПО), згідно з методичними рекомендаціями, для оцінки імунного статусу людини з виведенням цитохімічного коефіцієнта (ЦХК). Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей. Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм «Exel», із врахуванням середніх величин показників (М), стандартної похибки (м). Достовірність розбіжностей середніх величин (Р) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

Результати досліджень

Дослідження та подальший аналіз отриманих даних системи перекисного окислення ліпідів виявив, що у хворих із легким перебігом БА у стані ремісії спостерігаються помірно високі показники як первинних, так і вторинних сполук, що перевищує відповідні показники здорових дітей у 1,2–3 рази (див. табл. 1). У дітей, що перебували під впливом ГРІВДШ та загострення БА, відбувається значна інтенсифікація перекисного окислення ліпідів із різким зростанням у 1,8–3,9 як первинних сполук ІПЗ, ДК, ГП, так і ТБК-АП в 1,9 разу ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що у дітей препубертатного та пубертатного віку (10–14 років), котрі хворіють на БА, спостерігаються достовірні метаболічні зрушення, що зумовлюють персистоюче запалення та його посилення в умовах дії ГРІВДШ.



Таблиця 1

Показники перекисного окислення ліпідів при бронхіальній астмі у школярів

	ІПЗ у.о.	ДК у.о.	ГП. у.о.	ТБК-АП нМоль/мл
БА ремісія № = 20	4,3±0,76	2,51±0,6	0,8±0,29	4,8±0,5
БА загострення № = 20	6,8±0,81*	3,2±0,61*	1,9±0,42*	6,9±0,65*
Здорові № = 20	2,2±0,27	0,83±0,18	0,44±0,09	3,87±0,018

Примітка: показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.

Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції перекисного окислення ліпідів при його розгалуженні та активації, показало залежність від впливу ГРІВДХ. Найбільш значуще зниження показників анти-

оксидантного захисту – супероксидази в 3,3 разу ($p < 0,05$) спостерігалось у дітей із загостренням БА в умовах дії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. Як видно з таблиці 2, зміни антиоксидантного статусу зберігаються і в періоді ремісії хвороби.

Таблиця 2

Показники антиоксидантного захисту у школярів, хворих на бронхіальну астму

	МПО%	ЦХК у.о.	СОД од/мг Нб
БА ремісія № = 20	91,9±0,74	1,7±0,05	5,8±0,8
БА загострення № = 20	90,3±0,85	1,9±0,07	3,3±0,6*
Здорові № = 20	92,2±0,33	2,08±0,31	7,6±0,5

Примітка: показники вірогідно відрізняються порівняно з показниками норми.

Аналіз корелятивних зв'язків показників перекисного окислення ліпідів і показників антиоксидантного захисту показав наступне: показники кореляції у школярів з БА в стані ремісії між МПО та ГП склали $r = -0,670$, МПО та СОД - $r = 0,440$. Отримані дані виявили сильний зворотний зв'язок між рівнем МПО й рівнем гідроперексидів і відповідно помірної сили прямий зв'язок з протективними ферментами антирадикального захисту. Відповідні дані вказують, що процес є підконтрольний антиоксидантним впливам і може розглядатися як метаболічно адаптаційний. Низькі показники корелятивних взаємозв'язків спостерігались між рівнем МПО та СОД з проміжними та вторинними сполуками перекисного окислення ліпідів, що відображає їх різні шляхи в патогенезі БА. У хворих з загостренням БА на фоні впливу ГРІВДХ виявлено зниження в 2,4 рази

рівня корелятивних взаємозв'язків показників МПО і ГП - $r = 0,280$, і 1,6 рази показників МПО і СОД відповідно $r = -0,266$. Отримані дані свідчать, що у хворих відбувається надмірне утворення гідроксильних сполук, яке супроводжується подальшим зниженням МПО. Однак для компенсації низького вмісту нейтрофільної МПО у хворих виникає лейкоцитоз, який не супроводжується адекватним зростанням СОД. Досліджувані дані свідчать про те, що система антиоксидантного захисту не в змозі адекватно контролювати метаболічні зрушення які формуються при загостренні БА під впливом ГРІВДХ.

Висновки

Таким чином, дослідження ролі метаболічних зрушень при бронхіальній астмі у школярів 10–14 років виявило їх тісний функціо-



нальний взаємозв'язок, спрямований на усунення патологічної дії хронічного запалення.

У дітей у стані ремісії бронхіальної астми ферменти антиоксидантного захисту МПО та СОД діючи узгоджено контролюють перебіг та інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про те, що процеси перебувають у стані метаболічної адаптації.

У хворих у стані загострення БА під впливом гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів спостерігаються неконтрольована антиоксидантною системою інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, що свідчить про метаболічну дизадаптацію у цих дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR. et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020; 8(6): 585-596
2. Belachew AB, Rantala AK, Jaakkola MS. et al. Asthma and Respiratory Infections From Birth to Young Adulthood: The Espoo Cohort Study *American Journal of Epidemiology*. 2023; 192(3): 408–419, doi.org/10.1093/aje/kwac210
3. Juhn YJ Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134 (2): 247–257
4. von Hertzen LC. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J*. 2002;19:546–56.
5. Hewitt R, Farne H, Richie et.al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2016;10 (2):158-174
6. Papadoupulos NG, Christodoulou I, Rohde G. et.al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN-DARE systemic review. *Allergy*. 2011; 66:458-468
7. James KM, Peebles RS, Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130 (2):343–351
8. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ*. 1995;310(6989):1225–9.
9. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, Boyle MJ. et al . Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):433–9.
10. Симулик ВД. Ензиматична активність гранулоцитів крові у міжприступному преїоді бронхіальної астми у дітей, лікованих методом спелеотерапії. *Науковий вісник Ужгородського університету*, №2, 1996; 259-263
11. Білак ВМ, Баджо ЕМ, Решетар ОІ. з співавт. Показники мієлопероксидази в системі вільнорадикальних порушень у дітей хворих на бронхіальну астму. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2005; 60-63
12. Волчегоский ИА, Налимов АГ, Яровинский БЯ, Лифшиц РИ. Сопоставление различных подходов к определению различных продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*.1989; 35 (1):127-131
13. Гаврилов БВ, Гаврилов АР, Мажуль МЛ. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*.1987; 33(1):118-122
14. Овсянникова ЛМ. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС. *Методичні рекомендації*. Київ: Чорнобильінтерформ.1999; 18

REFERENCES

1. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR. et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020; 8(6): 585-596
2. Belachew AB, Rantala AK, Jaakkola MS. et al. Asthma and Respiratory Infections From Birth to Young Adulthood: The Espoo Cohort Study *American Journal of Epidemiology*.2023; 192(3): 408–419, doi.org/10.1093/aje/kwac210



3. Juhn YJ Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134 (2): 247–257
4. von Hertzen LC. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J.* 2002;19:546–56.
5. Hewitt R, Farne H, Richie et.al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* 2016; 10(2):158-174
6. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G. et.al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN-DARE systemic review. *Allergy.* 2011; 66:458-468
7. James KM, Peebles RS, Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 30 (2):343–351
8. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ.* 1995;310(6989):1225-12299.
9. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, Boyle MJ. et al . Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):433-439.
10. Simulyk VD. Enzymatic activity of blood granulocytes in the inter-attack period of bronchial asthma in children treated by speleotherapy. *Scientific bulletin of Uzhhorod University, No. 2, 1996; 259-263*
11. Bilak VM, Bajo EM, Reshetar OI. et al. Indicators of myeloperoxidase in the system of free radical disorders in children with bronchial asthma. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University.* 2005; 25: 60-63
12. Volchegosky IA, Nalymov AG, Yarovinsky BYA, Lifshits RI. Comparison of various approaches to the oxidation of various products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood. *Questions of medical chemistry.* 1989; 35 (1): 127-131
13. Gavrilov BV, Gavrilov AR, Mazhul ML. Analysis of methods for determining products of lipid peroxidation in blood serum using the thiobarbituric acid test. *Questions of medical chemistry.* 1987; 33 (1):118-122
14. Ovsyannikova LM. Biochemical and biophysical methods of assessment of oxidative homeostasis disorders in individuals exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Guidelines.* Kyiv: Chornobylinterform. 1999; 18

Отримано 11.12.2023 р.



УДК 612.172-053.3-056.7:613.25
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.65-74

АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПІДЛІТКІВ ІЗ НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ЗАЛЕЖНО ВІД КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ТІЛА

Паламарчук О. С., Сливка Я. І., Лукашук С. В., Дербак М. А., Ганич О. Т.

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

Резюме. *Вступ.* На сьогодні існують епідеміологічні, клінічні і експериментальні дані, що підтверджують несприятливі наслідки ускладнень, викликаних надмірною масою тіла, особливо у дітей молодшого та середнього шкільного віку. Ожиріння має різні етіологічні передумови, включаючи незбалансованість автономної нервової системи та вплив на метаболічні та функціональні розлади в органах та системах організму. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є важливим показником функціонального стану автономної нервової системи у дітей з надмірною вагою, але механізми цих дисфункцій залишаються маловивченими.

Мета дослідження полягає у вивченні взаємозв'язку між показниками вмісту м'язів та параметрами функціонального стану автономної нервової системи (АНС), зокрема варіабельністю серцевого ритму (ВСР), у підлітків із надмірною масою тіла. Робота спрямована на визначення ролі скелетних м'язів у підтримці метаболічного та гомеостатичного балансу в контексті ожиріння.

Матеріали та методи. Показники компонентного складу тіла досліджували за допомогою біоімпульсного аналізатора Tanita MC-780 (Японія), який дозволяє отримати значення індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²), відсоткового вмісту скелетних м'язів (ВСМ, %) та саркопенічного індексу (СІ, кг/м²). Показники ВСР отримували за допомогою апаратно-програми «Кардіолаб» (ХАІ, Медика) шляхом реєстрації 5-хвилинних проміжків 1-го відведення ЕКГ за загальноприйнятою методикою.

Результати досліджень. На першому етапі дослідження проведено крос-кореляційний аналіз залежності між індексом маси тіла (ІМТ), вмістом скелетних м'язів (ВСМ), показниками компонентного складу тіла (СІ) та показниками варіабельності серцевого ритму (ВСР) у групі дівчат і хлопчиків. Досліджено кореляції між ІМТ та ВСР, де виявлені слабкі, статистично невірні зв'язки. Високі коефіцієнти кореляції показали взаємозв'язок між показниками ВСР та вмістом скелетних м'язів у обох групах. На другому етапі застосовано однофакторний регресійний аналіз, де виявлено, що показники ВСР значно визначаються вмістом скелетних м'язів, особливо у дівчат. Отримані регресійні моделі вказують на високий вплив ВСМ на показники ВСР, що може свідчити про важливість фізичної активності та м'язової маси для адаптації автономної нервової системи.

Висновки. У підлітків із надмірною масою тіла функціональна активність парасимпатичної ланки АНС суттєво залежить від процентного вмісту скелетних м'язів. Із зростанням м'язової маси зростає тонус парасимпатичної ланки і реципрокно пригнічується тонус симпатичної ланки АНС. Використання показника індексу маси тіла недоцільно застосовувати як діагностичний критерій імовірності автономних дисфункцій, оскільки він практично не корелює із показниками функціонального стану АНС ні у дівчат, ні у хлопчиків.

Ключові слова: індекс маси тіла, варіабельність серцевого ритму, автономна нервова система, скелетні м'язи, регресійний аналіз, надмірна маса тіла.

Autonomous regulation of heart rhythm in adolescents with excessive body weight depending on the body composition.

Palamarchuk O.S., Slyvka Ya.I., Lukashchuk S.V., Derbak M.A., Hanych O.T.

Abstract. *Introduction.* Currently, there are epidemiological, clinical, and experimental data confirming the adverse consequences of complications caused by excessive body weight, especially in younger and middle-school-aged children. Obesity has various etiological factors, including an imbalance in the autonomic nervous system and its impact on metabolic and functional disorders in organs and systems of the body. Heart rate variability (HRV) is an essential indicator of the functional state of the autonomic nervous system in overweight children, but the mechanisms of these dysfunctions remain poorly understood.



The aim of the study is to explore the relationship between muscle content indicators and parameters of the functional state of the autonomic nervous system (ANS), particularly heart rate variability (HRV), in overweight adolescents. Specifically, the work aims to determine the role of skeletal muscles in maintaining metabolic and homeostatic balance in the context of obesity.

Materials and Methods. Indicators of body composition were examined using a bioimpedance analyzer Tanita MC-780 (Japan), which provides values for body mass index (BMI, kg/m²), percentage content of skeletal muscles (SM%, %), and sarcopenic index (SI, kg/m²). HRV indicators were obtained using the hardware-software complex «Cardiolab» (XAI, Medica) by recording 5-minute intervals of a 1-lead ECG according to generally accepted methods.

Results. In the first stage of the study, a cross-correlation analysis was conducted to determine the relationship between body mass index (BMI), skeletal muscle content (SM%), body composition indicators (SI), and heart rate variability (HRV) indicators in a group of girls and boys. Correlations between BMI and HRV revealed weak, statistically insignificant connections. High correlation coefficients demonstrated the relationship between HRV indicators and skeletal muscle content in both groups. In the second stage, single-factor regression analysis was applied, revealing that HRV indicators are significantly influenced by skeletal muscle content, especially in girls. The obtained regression models indicate a strong influence of SM% on HRV indicators, highlighting the importance of physical activity and muscle mass for autonomic nervous system adaptation.

Conclusions. In adolescents with excessive body weight, the functional activity of the parasympathetic branch of the ANS significantly depends on the percentage content of skeletal muscles. As muscle mass increases, the tone of the parasympathetic branch rises, reciprocally suppressing the tone of the sympathetic branch of the ANS. Using the body mass index as a diagnostic criterion for probable autonomic dysfunctions is inappropriate since it virtually does not correlate with indicators of the functional state of the ANS in either girls or boys.

Key words. body mass index, heart rate variability, autonomic nervous system, skeletal muscles, regression analysis, excessive body mass.

Вступ

На сьогодні існують численні епідеміологічні, клінічні і експериментальні дані, які свідчать про несприятливі наслідки для здоров'я ускладнень, викликаних надмірною масою тіла, в тому числі й у дітей молодшого та середнього шкільного віку [1,2,3,4]. У останні десятиліття наші знання з цього питання значно збагатилися. Відомо, що ожиріння має різні етіологічні передумови і механізми розвитку, серед яких значне місце займає незбалансованість відділів автономної нервової системи, яка у тісному симбіозі з ендокринною системою регулює біохімічні та фізіологічні процеси в організмі людини. Саме ці механізми впливають на метаболічні та функціональні розлади практично у всіх органах та системах. Своєчасне виявлення порушень автономної регуляції дозволяє застосувати ранні профілактичні програми і упередити формування метаболічних наслідків ожиріння та досягти стабілізації ваги тіла. У зв'язку з цим дослідження функціонального стану автономної нервової системи, нормалізація стану регуляторних систем, адаптаційних та компенсаторних можливостей організму під впливом диференційованих програм корекції ваги в осіб з надмірною вагою є важливим завданням сучасної профілактичної медицини.

Відомо, що варіабельність серцевого ритму (ВСР) є своєрідним «вікном» у функціональний стан автономної нервової системи (АНС), через яке можна об'єктивно оцінити її тонус, адапта-

ційний резерв, збалансованість периферичних ланок та ступінь централізації виконавчих механізмів, які корелюють із вираженістю розладів у інших функціональних системах організму дітей. Зокрема, у підлітків з надмірною вагою тіла виявлена більша частота вегетативних дисфункцій, ніж у їх однолітків з нормальною вагою тіла [5,6]. Водночас механізм розвитку цих дисфункцій залишається недостатньо з'ясованим, що заважає розробці ефективних методів їх діагностики та лікування. У літературі домінує точка зору про те, що провідним патогенетичним фактором вегетативних розладів є накопичення в організмі дітей жирових мас, і особливо вісцерального жиру [7,8]. Запальний процес в жировій тканині на сьогодні розглядається як одна із ланок патогенезу більшості коморбідних станів. Цей феномен реалізується за трьома напрямками: порушення секреції адипокінів; метаболічні порушення, індуковані запаленням жирової тканини; власне запальна реакція, особливо на внутрішньоклітинному рівні. Однак у більшості випадків ігнорується той факт, що в організмі дітей з надмірною масою тіла існує дефіцит скелетних м'язів, які, навпаки, мають протективний ефект у відношенні порушень метаболізму та гомеостазу. Тому в нашому дослідженні ми поставили за мету з'ясувати взаємозалежність між показниками вмісту м'язів та параметрами функціонального стану АНС за даними показників ВСР у підлітків із надмірною масою тіла.



Мета дослідження

Вивчення взаємозв'язку між показниками вмісту м'язів і параметрами функціонального стану автономної нервової системи (АНС), зокрема варіабельністю серцевого ритму (ВСР), у підлітків із надмірною масою тіла. Робота спрямована на визначення ролі скелетних м'язів у підтримці метаболічного та гомеостатичного балансу в контексті ожиріння.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі Закарпатського обласного дитячого санаторію «Малютко» шляхом функціонального обстеження підлітків допубертатного періоду віком від 9 до 14 років з дотриманням усіх біоетичних стандартів, що застосовуються у такого роду дослідженнях. До обстежень було залучено 66 дітей (36 хлопчиків та 30 дівчаток). Критерієм включення до дослідження був показник індексу маси тіла (ІМТ) вищий за 25,0 кг/м² та відсутність скарг на здоров'я і клінічних ознак патології за даними зовнішнього огляду та фізикального обстеження.

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 (ВСМ,%) та саркопенічного індексу (СІ, кг/м²).

Показники ВСР отримували за допомогою апаратно-програмного комплексу «Кардіолаб» (ХАІ, Медика) шляхом реєстрації 5 хвилинних проміжків 1-го відведення ЕКГ за загальнопринятою методикою [9]. Для оцінки функціонального стану АНС були використані наступні параметри ритмокардіограми:

SDNN, мс – стандартне відхилення інтервалів R-R. Показник, який сумує всі джерела мінливості R-R інтервалів за період спостереження і відображає сумарний ефект автономної регуляції кровообігу. Це інтегральний показник, який характеризує ВСР у цілому і залежить від впливу на синусовий вузол симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС.

RMSSD, мс – квадратний корінь із суми квадратів різниці між послідовними інтервалами RR. Значення даного показника визначається переважно впливом парасимпатичної ланки вегетативної регуляції.

rNN50, % – відсоток від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мілісекунд. Цей показник також вважається маркером вагусної активності,

яка визначає вираженість дихальної аритмії.

АМо, % – (амплітуда моди) – це кількість кардіоінтервалів, що відповідають значенню моди, виражена у відсотках до загальної кількості кардіоінтервалів. Цей показник відображає стабілізуючий ефект централізації управління ритмом серця, який обумовлений, в основному, активацією симпатичного відділу АНС.

ІН, ум.од. – індекс напруження Баєвського. також відображає активність симпатичного відділу АНС.

TR, мс² – Загальна потужність спектру кризової ВСР в діапазоні від 0,003 до 0,40 Гц. Відображає сумарний вплив АНС на серцевий ритм і має той же фізіологічний сенс, що і SDNN.

HF, % – відносна потужність високочастотних коливань спектру серцевого ритму в діапазоні 0,15-0,40 Гц, яка відображає відносний вклад парасимпатичної ланки у загальну регуляторну активність АНС.

LF, % – відносна потужність низькочастотних коливань спектру ритмокардіограми в діапазоні 0,04-0,15 Гц. Ця ділянка спектру відображає вплив на серцевий ритм як симпатичної (переважно), так і парасимпатичної активності. Механізм цих коливань має барорефлекторну природу.

VLF, % – відносна потужність наднизькочастотних коливань спектру ритмокардіограми в діапазоні 0,003-0,04 Гц, які відображають вплив на серцевий ритм цілого комплексу так званих надсегментарних структур АНС (гіпоталамус, лімбічна система), а також ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, катехоламінів і т.д. Фізіологічна природа хвиль цього діапазону ще не з'ясована остаточно і загалом трактується, як індикатор перерозподілу регуляторної дії АНС від сегментарних рівнів (симпатична і парасимпатична ланки) до її центральних відділів.

Взємозв'язок між параметрами компонентного складу тіла та показниками ВСР досліджувався методом кореляційного та регресійного аналізу окремо для 2 вибірок обстежених, сформованих за статеву ознакою, з допомогою статистичного програмного пакету Minitab® 21.3.1 (freeware version).

Результати досліджень

На першому етапі дослідження нами був проведений крос-кореляційний аналіз залежності між ІМТ, ВСМ, СІ та показниками варіабельності серцевого ритму окремо по групі дівчат і хлопчиків (табл. 1 і табл. 2).



Таблиця 1

Крос-кореляційний аналіз залежності між показниками компонентного складу тіла та параметрами ВСР у дівчат із надмірною масою тіла (n=30)

Показники ВСР	ІМТ, кг/м ²	ВСМ, %	СІ, кг/м ²
SDNN, мс	-0,112	0,397	-0,423
RMSSD, мс	-0,023	0,495	-0,501
pNN50, %	-0,132	0,769	-0,665
АМо, %	0,043	-0,537	0,426
ІН, ум.од.	0,080	-0,352	0,410
TP, мс ²	-0,350	0,383	-0,514
HF, %	-0,145	0,623	-0,483
LF, %	0,153	-0,307	0,350
VLF, %	0,140	-0,486	0,264

Таблиця 2

Крос-кореляційний аналіз залежності між показниками компонентного складу тіла та параметрами ВСР у хлопчиків із надмірною масою тіла (n=36)

Показники ВСР	ІМТ, кг/м ²	ВСМ, %	СІ, кг/м ²
SDNN, мс	0,051	0,448	-0,405
RMSSD, мс	0,101	0,539	-0,455
pNN50, %	0,099	0,860	-0,455
АМо, %	-0,121	-0,718	0,589
ІН, ум.од.	0,008	-0,483	0,559
TP, мс ²	0,176	0,611	-0,572
HF, %	-0,318	0,544	-0,594
LF, %	0,168	-0,184	0,318
VLF, %	0,118	-0,378	0,406

Згідно з даними цього аналізу, як у дівчаток, так і хлопчиків, не вдалося виявити статистично вірогідної кореляції ІМТ практично з усіма показниками ВСР. Виняток становили кореляційні пари TP з ІМТ у дівчат та HF% з ІМТ у хлопчиків, між якими був виявлений слабкий, але статистично вірогідний негативний зв'язок з коефіцієнтами кореляції за Пірсоном відповідно -0,350 (p=0,013) та -0,318 (p=0,018). В той же час показники, що характеризують вміст поперечно-посмугової мускулатури у тілі обстежених (ВСМ та СІ) в обох групах продемонстрували статистично значимий кореляційний зв'язок з усіма показ-

никами ВСР, за винятком їх кореляційних пар з LF% та VLF% у дівчат. Найвищі коефіцієнти кореляції у дівчат спостерігалися між ВСМ та pNN50 (0,769; p=0,0007) і СІ та pNN50 (-0,665; p=0,0011), а у хлопчиків - між ВСМ та pNN50 (0,860; p=0,0004) і між СІ та HF% (-0,594; p=0,0014).

Узагальнюючи результати цього етапу дослідження, можна відзначити, що показник індексу маси тіла (ІМТ) не може вважатися надійним маркером автономних дисфункцій, оскільки, за нашими даними, він не корелює із більшістю параметрів, які характеризують різні ланки АНС та її адаптаційний



резерв. Водночас ці параметри статистично вірогідно пов'язані із показниками компонентного складу тіла, що характеризують вміст скелетних м'язів. Перш за все, звертає на себе увагу комплекс показників ВСР, які характеризують парасимпатичну ланку АНС. Це RMSSD, рNN50 та HF%. Достатньо високою є кореляція між показниками вмісту скелетних м'язів та маркерами активності симпатичної ланки – АМо та ІН. Сумарна ВСР, що оцінюється за показниками SDNN та TP, які, як відомо, відображають адаптаційний резерв АНС по відношенню до стресорних факторів будь-якої етіології, також продемонструвала статистично вірогідний кореляційний зв'язок з ВСМ та СІ. Дещо слабший, проте статистично значимий кореляційний зв'язок був виявлений між показниками компонентного складу тіла та VLF%, який характеризує централізацію автономної регуляції серцевого ритму і розцінюється як критерій напруженості вегетативної регуляції в цілому. Дещо вищі коефіцієнти кореляції між досліджуваними парами показників у хлопчиків порівняно з дівчатами, на нашу думку, пояснюються більшою кількістю обстежених хлопчиків (36 проти 30).

На другому етапі дослідження, до всіх кореляційних пар, які показали статистично вірогідну кореляцію, був застосований однофакторний регресійний аналіз, який дозволяє отримати математичну модель залежності між парами показників, що виражається лінійним або квадратичним рівнянням. У цій

моделі один із показників приймався за функцію (Y), яка залежить від аргументу (X). Така залежність статистично оцінюється з точки вірогідності цієї моделі на рівні $p < 0,05$. Отримані рівняння дозволяють кількісно оцінити вплив аргументу на дисперсію значень функції і з високою ймовірністю передбачити напрям зсуву функції у наступних спостереженнях. В якості функції ми розглядали показники функціонального стану АНС, а в якості аргументу – параметри компонентного складу тіла.

У таблиці 3 наведено рівняння регресійних моделей залежності досліджуваних пар показників та кількісна оцінка впливу параметру компонентного складу тіла на відповідний показник ВСР. Аналіз представлених у таблиці даних показує, що як у дівчат, так і у хлопчиків низка показників ВСР значною мірою детермінована процентним вмістом скелетних м'язів (ВСМ) у тілі обстежених. Зокрема, у дівчат такими параметрами є SDNN, RMSSD, рNN50 та HF, вплив на дисперсію яких з боку ВСМ складав відповідно 36,86%, 34,98%, 57,75% та 38,76%. У хлопчиків ВСМ суттєво впливав на дисперсію таких параметрів ВСР, як рNN50, АМо та HF на відповідно 73,96%, 50,09% та 44,25%. Що стосується регресійних моделей залежності показників ВСР від СІ, то більш-менш суттєвий вплив цього параметру на зміни ВСР встановлено тільки щодо рNN50 у дівчат на рівні 23,05%.

Таблиця 3

Результати регресійного аналізу залежності показників ВСР від параметрів компонентного складу тіла

X	Y	Рівняння регресії	Ступінь впливу X на Y
Дівчата			
SDNN	ВСМ	$Y = - 806,6 + 42,36 X - 0,5085 X^2$	36,86%
SDNN	СІ	$Y = 37,49 + 4,106 X$	6,69%
RMSSD	ВСМ	$Y = - 525,0 + 26,84 X - 0,3098 X^2$	34,98%
RMSSD	СІ	$Y = 38,43 + 1,440 X$	1,17%
рNN50	ВСМ	$Y = - 106,5 + 3,489 X$	57,75%
рNN50	СІ	$Y = - 8,76 + 5,800 X$	23,05%
АМо	ВСМ	$Y = 134,6 - 2,417 X$	28,85%

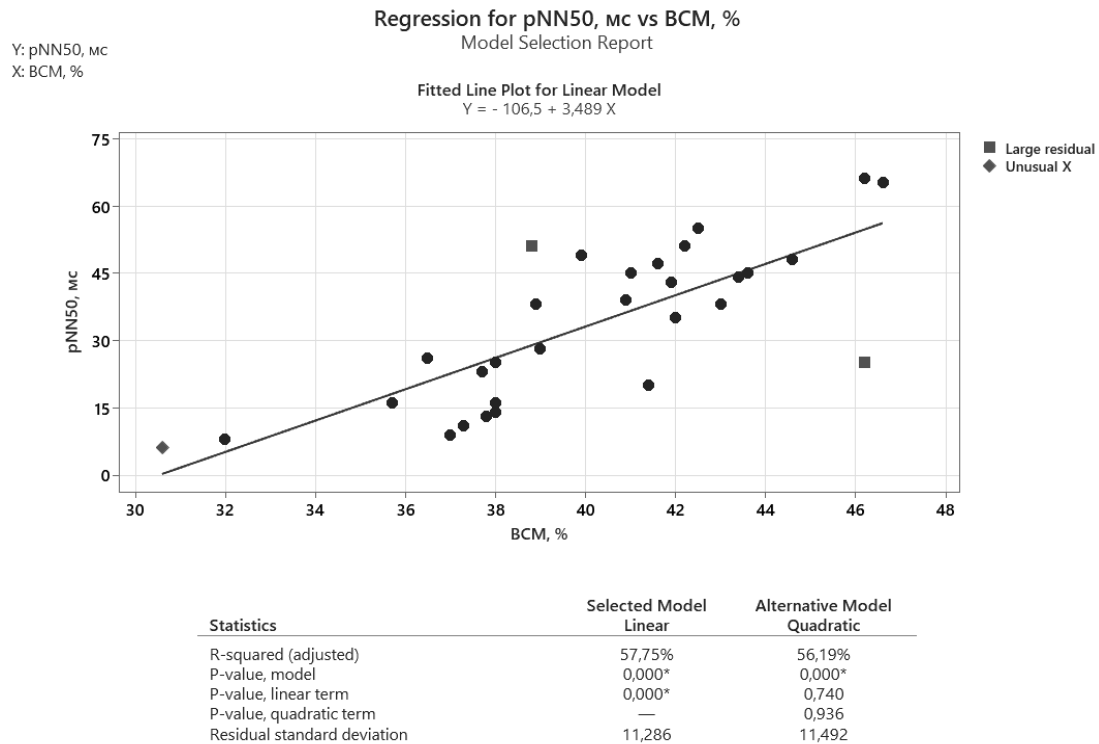


Продовження табл. 3

AMo	CI	$Y = 72,35 - 4,774 X$	15,86%
IH	BCM	$Y = 345,7 - 5,632 X$	12,37%
IH	CI	$Y = 172,1 - 7,195 X$	2,84%
TP	BCM	$Y = - 6269 + 251,4 X$	14,69%
TP	CI	$Y = 2290 + 208,9 X$	1,43%
HF	BCM	$Y = - 77,04 + 2,840 X$	38,76%
HF	CI	$Y = 5,36 + 4,331 X$	12,71%
VLF	BCM	$Y = 45,07 - 0,7055 X$	17,59%
Хлопчики			
SDNN	BCM	$Y = - 44,11 + 2,746 X$	20,11%
SDNN	CI	$Y = 64,37 + 0,732 X$	0,26%
RMSSD	BCM	$Y = - 70,83 + 2,939 X$	29,10%
RMSSD	CI	$Y = 50,81 + 0,014 X$	0,07%
pNN50	BCM	$Y = - 164,1 + 4,893 X$	73,96%
pNN50	CI	$Y = 9,87 + 3,980 X$	8,93%
AMo	BCM	$Y = 187,8 - 3,724 X$	50,09%
AMo	CI	$Y = 44,17 - 1,475 X$	1,47%
IH	BCM	$Y = 447,2 - 8,113 X$	23,36%
IH	CI	$Y = 172,1 - 7,195 X$	0,64%
TP	BCM	$Y = - 15240 + 475,4 X$	37,35%
TP	CI	$Y = 2132 + 321,2 X$	3,11%
HF	BCM	$Y = - 805,9 + 38,46 X - 0,4337 X^2$	44,25%
HF	CI	$Y = 62,59 - 3,414 X$	10,10%
HF	IMT	$Y = 87,65 - 2,252 X$	35,31%
VLF	BCM	$Y = 44,32 - 0,6701 X$	14,26%
VLF	CI	$Y = - 806,6 + 42,36 X - 0,5085 X^2$	1,39%

Продемонструємо отримані регресійні моделі на прикладі залежності pNN50 від BCM у дівчат (рис. 1). Дана залежність описувалася лінійним рівнянням $Y = - 106,5 + 3,489 X$. Аналіз коефіцієнтів цієї регресійної моделі дає підстави вважати, що більше половини (57,75%)

можливих змін pNN50 залежать від BCM. На практиці це означає, що із зростанням вмісту скелетних м'язів у 95% випадків буде збільшуватися й показник pNN50, що, в свою чергу, свідчить про зростання активності парасимпатичної ланки АНС.

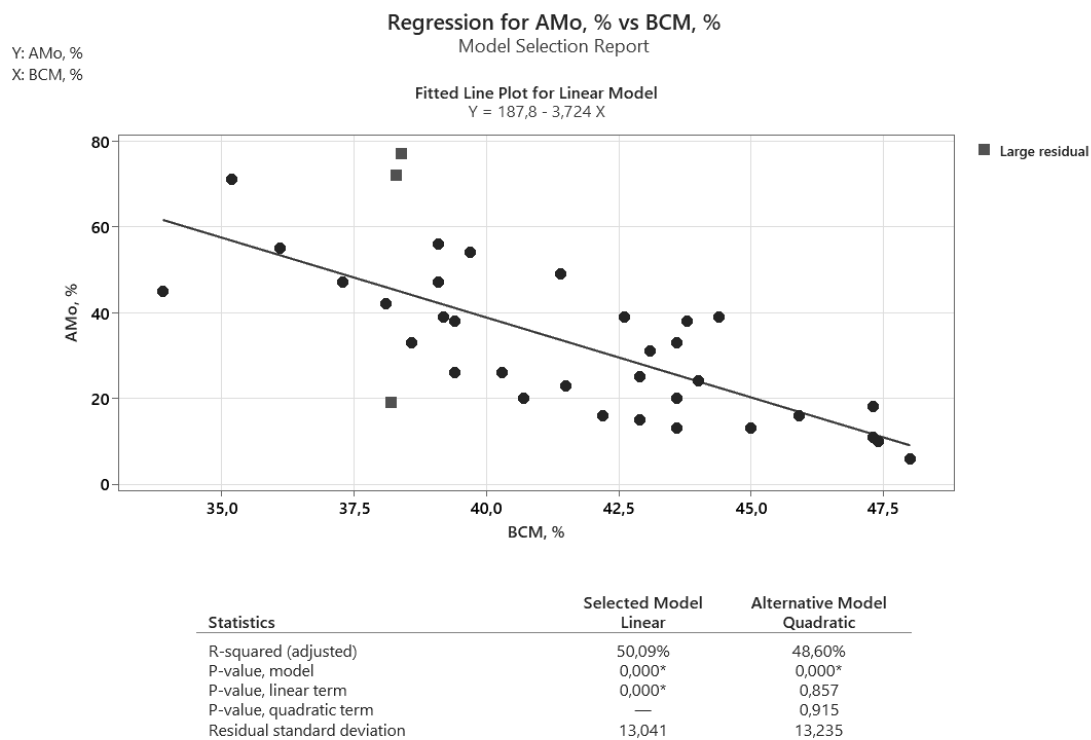


* Statistically significant ($p < 0,05$)

Рис. 1. Регресійний аналіз залежності pNN50 від BCM у вибірці, яка включала тільки дівчат ($n=30$).

Аналіз залежності АМо від BCM у хлопчиків (рис. 2), яка описувалася лінійним рівнянням $Y = 187,8 - 3,724 X$, свідчить про те, що 50,09% можливих змін АМо з імовірністю 95% викликане змінами BCM. Низхідний напрям прямої, що відображає цю залежність,

вказує на те, що із зростанням BCM значення АМо зменшується. Як відомо, АМо відображає активність симпатичної ланки і її зниження у даного контингенту обстежених слід розцінювати, як позитивну для організму адаптаційну реакцію.



* Statistically significant ($p < 0,05$)

Рис. 2. Регресійний аналіз залежності АМо від BCM у вибірці, яка включала тільки хлопчиків ($n=36$).



Обговорення. На сьогоднішній день більшість науковців погоджуються з тим, що підтримка високого відсотку скелетної м'язової маси корисна для загального стану здоров'я як у дорослих, та і у дітей. Скелетні м'язи відповідають за підтримання постави, дихання та рух, а також є важливим джерелом поживних речовин і регулятором метаболізму [10]. Дослідження показали, що збільшення синтезу м'язових білків за допомогою фізичних вправ або білкового харчування підтримує сильну, здорову м'язову масу, що, в свою чергу, призводить до покращення здоров'я та підвищення адаптаційних резервів організму [11]. Крім того, вищий відсоток м'язової маси також відображає нижчий відсоток жиру в організмі, що важливо для підтримки оптимальної ваги тіла. У низці досліджень показано, що збільшення вмісту скелетних м'язів в організмі пов'язане з меншою частотою серцево-судинної смертності [2,12].

З іншого боку, втрата м'язової маси, яка позначається терміном «саркопенія» негативно відображається на всіх аспектах здоров'я людей будь-якого віку [13]. Причиною саркопенії є насамперед природний процес старіння, але низька фізична активність і неправильне харчування також можуть сприяти розвитку цього стану. Захворювання найчастіше спостерігається у малоактивних людей і може призвести до зниження активності, що ще більше зменшує м'язову масу. Саркопенія може суттєво вплинути на якість життя, знижуючи здатність виконувати повсякденні завдання, а також може призвести до втрати мобільності та необхідності довготривалого догляду. Ці стани, в свою чергу, можуть спричинити необхідність госпіталізації та хірургічних втручань, що збільшує ризик ускладнень, включаючи смерть [14].

Хоча саркопенія найчастіше асоціюється зі старінням, вона також може траплятися у дітей. Однак поширеність саркопенії в клінічній практиці недооцінюється, а на розвиток скелетних м'язів у дитячому віці можуть впливати кілька пре- і постнатальних факторів, що робить проблему більш складною [15]. Дослідження показали, що вищий відсоток м'язової маси у дітей пов'язаний з кращими фізичними показниками, включаючи покращення рівноваги, координації та сили [16,17,18]. Встановлено, що діти з вищим відсотком м'язової маси мають нижчий ризик розвитку метаболічного синдрому – групи

станів, які підвищують ризик серцевих захворювань, інсульту та діабету [19,20].

У нашому дослідженні отримано результати, які стосуються ще одного маловивченого аспекту участі скелетних м'язів у підтриманні гомеостазу – їх взаємозв'язку із функціональною активністю різних відділів АНС у підлітків із надмірною вагою тіла. Так, нами встановлено, що активність парасимпатичної ланки АНС значною мірою залежить від процентного вмісту скелетних м'язів у тілі обстежених дітей. Про це свідчать як дані кореляційного, так і регресійного аналізу взаємозв'язку ВСМ із такими показниками ВСР, як RMSSD, SDNN та pNN50. Причому ця залежність спостерігалася як у дівчат, так і у хлопчиків і, ймовірно, є загальнофізіологічною закономірністю. Однак ця гіпотеза потребує подальшого підкріплення на ширшому клінічному матеріалі. З практичної точки зору, це дає підстави застосовувати оздоровчі програми, спрямовані на збільшення м'язової маси у дітей з вегетативною дисфункцією у вигляді пригнічення парасимпатичної ланки АНС та одночасної гіперактивності її симпатичної ланки. Особливо показовим є той факт, що від впливу ВСМ залежало 55,75% показника pNN50 у дівчат і 73,96% цього ж показника у хлопчиків.

Водночас не вдалося довести суттєвого впливу ВСМ на показники функціональної активності симпатичного відділу АНС, за винятком АМо у хлопчиків на рівні 50,09%. Причиною цього може бути відносно невелика кількість обстежених, яка не достатня для підтвердження статистично значимих ефектів. Те ж саме стосується і такого показника, як саркопенічний індекс (CI), який продемонстрував статистично кореляцію з більшістю показників ВСР, але не проявляв суттєвого впливу на ці показники за результатами регресійного аналізу.

Ще одним важливим результатом нашого дослідження стало підтвердження низької інформативності широко розповсюдженого показника – індексу маси тіла – щодо його прогностичної цінності в дослідженнях впливу надмірної маси тіла на функціональний стан АНС. Так, нами виявлена слабка кореляція цього показника з одним параметром ВСР у дівчат (TP) та з одним параметром у хлопчиків (HF), що повністю контрастує з показниками компонентного складу тіла. На наш погляд, це пов'язано з тим, що у категорію з



значенням $IMT > 25,0$ кг/м² потрапляють діти з різним співвідношенням жирової і м'язової тканини, яке робить цю категорію неоднорідною і спричинює значну дисперсію показників ВСР.

Висновки

1. У підлітків із надмірною масою тіла функціональна активність парасимпатичної ланки АНС суттєво залежить від процент-

ного вмісту скелетних м'язів. Із зростанням м'язової маси зростає тонус парасимпатичної ланки і реципрокно пригнічується тонус симпатичної ланки АНС.

2. Використання показника індексу маси тіла недоцільно застосовувати як діагностичний критерій імовірності автономних дисфункцій, оскільки він практично не корелює із показниками функціонального стану АНС ні у дівчат, ні у хлопчиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kalicki B, Lipińska-Opałka A, Kowalczyk K, Mycroft K, Królikowska J, Rustecka A, Wawrzyniak A. Excessive Body Weight and Immunological Response in Children with Allergic Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2019. Vol. 1211. P. 77-87. doi: 10.1007/5584_2019_426. – PMID: 31456043.
2. Tyrovolas S, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, et al. Skeletal muscle mass in relation to 10-year cardiovascular disease incidence among middle-aged and older adults: the ATTICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2020. T. 74, №1. C. 26-31.
3. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017. Vol. 92, №2. P. 251-265. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28065514.
4. Singhal A. Obesity in Toddlers and Young Children: Causes and Consequences. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2020. Vol. 95. P. 41-51. doi: 10.1159/000511510. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33161404.
5. Kumar A, Jaryal A, Gulati S, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Children and Adolescents With Rett Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017. Vol. 70. P. 61-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.010. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28351539.
6. Liao D, Rodríguez-Colón SM, He F, Bixler EO. Childhood obesity and autonomic dysfunction: risk for cardiac morbidity and mortality. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014. Vol. 16, No. 10. P. 342. doi: 10.1007/s11936-014-0342-1. PMID: 25143120; PMCID: PMC4159679.
7. Riva P, Martini G, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Chiandussi L, Veglio F. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens.* 2001. Vol. 23, No. 1-2. P. 57-67. doi: 10.1081/ceh-100001197. PMID: 11270589.
8. Baum P, Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 1. e54546. doi: 10.1371/journal.pone.0054546. PMID: 23358101; PMCID: PMC3554723.
9. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019. Vol. 140, No. 8. P. e382-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000000628.
10. McLeod M, Breen L, Hamilton DL et al. Live strong and prosper: the importance of skeletal muscle strength for healthy ageing. *Biogerontology.* 2016. Vol. 17. P. 497-510.
11. Boileau R A, Lohman, T G & Slaughter MH. (1985). Exercise and body composition of children and youth. *Scandinavian Journal of Sports Sciences.* 1985. Vol. 7, No. 1. P. 17-27.
12. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of muscle mass and fat mass to cardiovascular disease mortality. *Am J Cardiol.* 2016. Vol. 117, No. 8. P. 1355-1360.
13. Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Cruz-Jentoft AJ. Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2020. P. 127-132.
14. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019 Jun 29;393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3.
15. Landi F, Calvani R, Cesari M, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, et al. Sarcopenia: an Overview on Current Definitions, Diagnosis and Treatment. *Curr Protein Pept Sci.* 2018;19:633–8.
16. Zembura M, Czepczor-Bernat K, Dolibog P, Dolibog PT, Matusik P. Skeletal muscle mass, muscle strength, and physical performance in children and adolescents with obesity. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1252853.



17. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PloS One*. 2014;9(12):e113637.
18. McCarthy HD, Samani-Radia D, Jebb SA, Prentice AM. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents. *Pediatr Obes*. 2014;9(4):249–59.
19. Merli M. Pediatric sarcopenia: exploring a new concept in children with chronic liver disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:406–8.
20. Jung HN, Jung CH, Hwang YC. Sarcopenia in youth. *Metabolism*. 2023 Jul;144:155557.

Отримано 12.12.2023 р.



УДК 611.438.018:599.23+612.392.61.02(Е 621)
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.75-79

ГІСТОЛОГІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИМУСА БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ВПЛИВІ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ

Кочмарь М. Ю., Гаврилець М. М.

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

Резюме. *Вступ.* Глутамат натрію (ГН) має комплексний механізм дії на організм. Підвищення добової дози ГН навіть на 1 г достовірно підвищувало ризик розвитку метаболічного синдрому та ожиріння у людей, незалежно від способу життя. Безпосередній вплив ГН – виникнення запальних процесів у тканинах, інфільтрація лімфоїдними клітинами, набряк та порушення мікроциркуляції.

Мета дослідження. Вивчити вплив тривалого перорального введення ГН з розрахунку 30 мг/кг маси тіла на морфометричні показники тимуса у білих щурів самців.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 30 білих нелінійних щурах репродуктивного віку. Піддослідні тварини були поділені на дві експериментальні групи (по 10 щурів в кожній групі), які щодня перорально отримували ГН у дозі 30 мг/кг ваги. Вивчали вплив 6 та 8 тижневого введення ГН відповідно в I та II групі піддослідних тварин (залежно від тижня їх декапітації). Щурам контрольних груп (n=10) вводили упродовж 6 та 8 тижнів плацебо (0,5 мл питної водопровідної дехлорованої води кімнатної температури). Інтактних тварин контролю також розподілено на дві групи (по 5 щурів у кожній, залежно від терміну декапітації). Визначали гістологічні та морфометричні зміни у тимусі на відповідні тижні досліджу.

Результати досліджень. Тривале введення ГН щурам у дозі 30 мг/кг маси тіла призводить до збільшення товщини капсули тимуса із максимальними змінами на 6 тиждень експерименту. Введення ГН у тимусі призводить до збільшення відносної площі кіркової речовини та зменшення відносної площі мозкової речовини через 6 тижнів (у щурів II групи), а на 8 тижні експерименту навпаки – зменшується площа кіркової речовини, що супроводжується збільшенням відносної площі мозкової речовини. Кількість тимоцитів у кірковій та мозковій речовині часточок загрудинної залози збільшується максимально на 6-й тиждень експерименту, а потім кількість цих клітинних елементів поступово зменшується на 8-й тиждень експерименту.

Висновки. Тривале введення ГН білим щурам у дозі 30 мг/кг маси тіла призводить до морфологічних змін у структурі тимуса (до збільшення товщини його капсули, збільшення відносної площі його кіркової речовини, а також кірково-мозкового індексу) із максимально вираженими змінами на 6-му тижні введення ГН, що мало тенденцію до поступового зменшення на 8 тиждень досліджу.

Ключові слова: глутамат натрію, тимус, морфологічні та гістологічні зміни, експеримент.

Histological and morphological changes of the thymus in white rats under the influence of prolonged administration of sodium glutamate

Kochmar M.Yu., Havrylec M.M.

Abstract. *Introduction.* Monosodium glutamate (MG) has a complex mechanism of action on the body. An increase in the daily dose of MG by even 1 g significantly increased the risk of developing metabolic syndrome and obesity in people, regardless of their lifestyle. The direct effect of MG is the occurrence of inflammatory processes in tissues, infiltration by lymphoid cells, edema and microcirculatory disorders.

The aim of the study. To study the effect of prolonged oral administration of MG at the rate of 30 mg/kg body weight on histological and morphometric parameters of the thymus in male white rats.

Materials and methods. The experiment was conducted on 30 white nonlinear rats of reproductive age. The experimental animals were divided into two groups (10 rats in each group), which received daily oral administration of MG at a dose of 30 mg/kg body weight. The effect of 6 and 8 weeks of MG administration was studied in groups I and II, respectively (depending on the week of their decapitation). Control rats (n=10) were administered placebo (0.5 ml of drinking tap water at room temperature) for 6 and 8 weeks. The intact control animals were also divided into two groups (5 rats in each group, depending on the period of decapitation).



Histological and morphometric changes in the thymus were determined in the corresponding weeks of the experiment.

Results of the study. Prolonged administration of MG to rats at a dose of 30 mg/kg body weight leads to an increase in the thickness of the thymus capsule with maximum changes at week 6 of the experiment. The administration of MG in the thymus leads to an increase in the relative area of cortical substance and a decrease in the relative area of cerebral substance after 6 weeks (in rats of group II), and on the contrary, at week 8 of the experiment, the area of cortical substance decreases, accompanied by an increase in the relative area of cerebral substance. The number of thymocytes in the cortical and cerebral substance of the thyroid lobules increased to a maximum at week 6 of the experiment, and then the number of these cellular elements gradually decreased at week 8 of the experiment.

Conclusions. Prolonged administration of MG to white rats at a dose of 30 mg/kg body weight leads to morphological changes in the structure of the thymus (to an increase in the thickness of its capsule, an increase in the relative area of its cortical substance, as well as the cortical-brain index) with the most pronounced changes at the 6th week of MG administration, which tended to gradually decrease at the 8th week of the experiment.

Key words: monosodium glutamate, thymus, morphological and histological changes, experiment.

Вступ

Харчова добавка, що більше 100 років відома як «підсилювач смаку», у Японії є п'ятим різновидом смаку – «умами», після кислого, гіркого, соленого та солодкого. Вперше виявлена японським науковцем, професором Кікунае Ікеда та впроваджена у масове виробництво як одна з найбільш поширених харчових добавок після солі і перцю [1]. Глутамат натрію (ГН) використовується в більшості сучасних харчових технологій як харчова добавка і кількість його вживання досить часто перевищує допустимі норми, що зумовлює необхідність контролю за його використанням. Показано, що надлишок ГН викликає діабет, ураження слизової оболонки шлунка, мігрень, аутизм, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, хворобу Альцгеймера, збільшення маси тіла [2], реєстрували ознаки запалення, інфільтрації лімфоцитами в уражених органах при морфологічному дослідженні [3].

Глутамату натрію має комплексний механізм дії, який умовно можна розділити на опосередкований та прямий. Опосередкований вплив ГН на організм реалізується шляхом впливу на нейроендокринну систему та ушкодження гіпоталамусу, як наслідок - порушення роботи органів-мішеней гормонів гіпоталамусу. Внаслідок ураження вегетативної нервової системи відбувається порушення роботи підконтрольних органів та систем. Безпосередній вплив ГН – виникнення запальних процесів у тканинах, інфільтрація лімфоїдними клітинами, набряк та порушення мікроциркуляції. Як наслідок, в тканинах розвивається гіпоксія та фіброз [4]. Підвищення добової дози ГН навіть на 1 гр. достовірно підвищувало ризик розвитку метаболічного синдрому та ожиріння у людей, неза-

лежно від способу життя (харчування, фізичної активності) [5,6].

Отже, дослідження впливу ГН на структуру зміни в різних органах і систем, в тому числі і в тимусі є актуальним завданням не тільки експериментальної, а й і клінічної медицини.

Мета дослідження

Вивчити вплив тривалого перорального введення ГН з розрахунку 30 мг/кг маси тіла на гістологічні та морфометричні показники тимуса у білих щурів самців.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри анатомії людини та гістології «Морфологічна характеристика внутрішніх органів та судинного русла в онтогенезі у нормі та закономірності їх перебування при ожирінні та дії на організм фізичних чинників» (номер державної реєстрації 0119U102059).

Матеріали та методи

Наукова експериментальна робота виконана на 30 білих нелінійних щурах репродуктивного віку (4-5 місяців), які були розподілені на дві експериментальні групи по 10 щурів в кожній. Піддослідних тварин утримували в умовах віварію з дотриманням всіх нормативів, а саме положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Піддослідні та контрольні щури перебували в окремих боксах у примі-



щенні віварію. Усіх експериментальних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Експериментальні тварини були розподілені на дві групи (по 10 щурів в кожній групі), залежно від терміну декапітації. Вивчали вплив 6 та 8 тижневого введення ГН на організм експериментальних тварин (I та II група піддослідних щурів). Експериментальні тварини щодня перорально отримували ГН у дозі 30 мг/кг ваги, що розчинювали у 0,5 мл питної водопровідної дехлорованої води кімнатної температури.

Контрольним щурам III та IV груп (по 5 щурів у кожній із контрольних груп) вводили упродовж 6 та 8 тижнів плацебо (0,5 мл питної водопровідної дехлорованої води кімнатної температури). Тваринам контрольних груп (III та IV) декапітація проведена відповідно на 6 та 8 тижнях експерименту.

Перед декапітацією всіх тварин зважували. Після декапітації у тварин робили розтин грудної порожнини для видалення тимуса. За допомогою леза вирізали невеликі тканинні блоки. Отриманий матеріал обробляли за загальноприйнятими методами. Для гістологічного дослідження тканинні блоки тимуса фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формальдегіду. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали в серії спиртів, що відзначалися зростаючою концентрацією, проводили через хлороформ та заливали в парапласт. Зрізи тканини товщиною 5-7 мкм розміщували на склі, зафарбовували 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 ви-

водили з мікроскопу за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Морфометрично визначали відносну площу кіркової речовини, відносну площу мозкової речовини часточки тимуса, кірково-мозковий індекс (КМІ), товщину капсули, кількість (щільність) тимоцитів на одиницю площі в кірковій та мозковій речовинах часточки за груднинної залози, а також діаметр малих тимоцитів у складів кіркової та мозкової речовини часточки тимуса.

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

Результати досліджень

При характеристиці тимуса у щурів контрольних груп (III-IV групи) відмінностей між гістологічними показниками на 6 та 8 тижні декапітації нами не виявлено. Гістологічні та морфометричні показники тимуса у контрольних груп тварин (III та IV) в подальшому нами розцінено як норма, з якими проводили співставлення результатів I та II груп експериментальних щурів-самців.

При морфометричному дослідженні враховано відносну площу кіркової речовини та мозкової речовини тимуса у щурів контрольної групи (табл. 1). У кірковій речовині компактно розташовані малі і середні тимоцити, кількість яких складає $4,61 \pm 0,09$ на площі 100 мкм^2 (у щурів III групи) та $4,65 \pm 0,07$ на площі 100 мкм^2 (у щурів IV групи). Мозкова речовина часточки за груднинної залози утворена малими, середніми та великими тимоцитами, кількість яких значно менша, ніж у кірковій речовині тимуса.

Таблиця 1

Морфометричні показники структурних компонентів тимуса у піддослідних щурів

Показники	Групи досліджуваних щурів			
	Експериментальні групи		Контрольні групи	
	I група (n=10)	II група (n=10)	III група (n=5)	IV група (n=5)
Товщина капсули, мкм	$98,16 \pm 1,35$ **,+	$85,23 \pm 1,61$ **	$30,71 \pm 1,22$	$30,75 \pm 1,37$
Відносна площа кіркової речовини за груднинної залози, %	$74,75 \pm 1,31$ *	$72,36 \pm 1,23$ *	$60,30 \pm 1,07$	$60,44 \pm 1,21$



Продовження табл. 1

Відносна площа мозкової речовини загруднинної залози, %	26,44±1,19	29,57±1,25	39,31±0,74 *	39,42±0,92 *
Кірково-мозковий індекс	2,88±0,23 **,+	2,41±0,31 *	1,54±0,11	1,57±0,10
Кількість тимоцитів на площі 100 мкм ² кіркової речовини	4,92±0,11 *,+	4,68±0,14	4,61±0,09	4,65±0,07
Кількість тимоцитів на площі 100 мкм ² мозкової речовини	1,27±0,04 +	1,08±0,07	1,34±0,06 *	1,38±0,06
Діаметр малих тимоцитів у кірковій та мозковій речовинах часточок тимуса, мкм	5,21±0,08	5,21±0,08	5,21±0,08	5,21±0,08

Примітка: різниця між показниками у щурів експериментальних груп (I та II групи) та контрольних груп (III–IV групи) достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у щурів I та II групи достовірна: + – $p < 0,05$.

Дані морфометричного аналізу тимуса у щурів I групи (6-й тиждень прийому ГН) вказує на збільшення товщина капсули тимуса до $98,16 \pm 1,35$ мкм із поступовим його зменшенням до $85,23 \pm 1,61$ мкм на 8-й тиждень введення ГН (щери II групи) – $p < 0,05$. Подальший аналіз морфометричних даних вказує на достовірне збільшення відносної площі кіркової речовини часточок загруднинної залози із максимальним показником у тварин I групи (до $74,75 \pm 1,31$ % – $p < 0,05$). Мозкова речовина достовірно зменшується (до $26,44 \pm 1,19$ % у тварин I групи) із поступовим її збільшенням у щурів II групи – до $29,57 \pm 1,25$ % ($p < 0,01$). Кірково-мозкового індекс при цьому, у тварин I групи становив $2,88 \pm 0,23$, тоді як у щурів II групи – $2,41 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

На 6-й тиждень введення ГН щурам I групи у дозі 30 мг/кг ваги виявлено збільшення кількості клітинних елементів у часточках органу: у кірковій речовині кількість тимоцитів збільшилася до $4,92 \pm 0,11$ на площі 100 мкм², а в мозковій речовині – до $1,27 \pm 0,04$ на площі 100 мкм² ($p < 0,05$). Діаметр малих тимоцитів у кірковій та мозковій речовинах часточок тимуса не змінився і складає $5,21 \pm 0,08$ мкм як у щурів I, так і II груп піддослідних тварин. На 8-й тиждень введення ГН тваринам II гру-

пи визначено поступове зменшення кількості клітинних елементів як у кірковій, так і у мозковій речовинах.

Отже, вже через 6 тижнів введення ГН білим щурам-самцям у дозі 30 мг/кг маси тіла максимально збільшується товщина капсули тимуса із поступовим її зменшенням до 8 тижня експерименту. Введення ГН на 6-й тиждень досліду призводить до збільшення відносної площі кіркової речовини в тимусі та зменшення відносної площі мозкової речовини. Кількість тимоцитів у кірковій речовини часточок тимуса збільшується максимально на 6-й тиждень експерименту із поступовим зменшенням при 8 тижневому введенні ГН. Така ж динаміка клітинних елементів прослідковується і на площі 100 мкм² мозкової речовини на відповідні тижні експерименту.

Висновки

Тривале введення ГН білим щурам у дозі 30 мг/кг маси тіла призводить до морфологічних змін у структурі тимуса (до збільшення товщини його капсули, збільшення відносної площі його кіркової речовини, а також кірково-мозкового індексу) із максимально вираженими змінами на 6-му тижні введення ГН, що мало тенденцію до поступового зменшення на 8 тиждень досліду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Vashcheniuk MI. Sodium glutamate: mechanisms of influence on different organs and body systems (Literature review). Art of Medicine. Glutamat natriju: mehanizmi vplivu na rizni organi ta sistemi (Ohlad literature). Art of Medicine. 2021; 1 (25): 101-105. DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.101
2. Bevzo VV. The catalytic activity of rat liver enzymes-markersfunctional state under long-term administration of monosodium glutamate. Clin. and experim. pathol. 2016; Vol.15, 4 (58): 15-18.



3. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lisachenko OD et al. Reactive changes in the vessels of the rat's duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives Word of medicine and biology. 2021; 2 (76): 213–216. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-211-216.
4. Kinash OV, Chupryna OB, Donets IM, Hryhorenko AS, Zhaha OM. Mechanisms of monosodium glutamate impact on organs and systems. Actual problems of modern medicine. 2021; 4 (21): 178-183.
5. Kinash OV, Yeroshenko GA, Shevchenko KV et al. Effects of sodium glutamate on human and animal. Herald of problems of biology and medicine. 2021; 3 (161): 49-52.
6. Sodomora OO. Monosodium Glutamate: Mechanisms of Action and Role in the Development of Structural Changes of Organs and Systems (Literature Review). Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2022; Vol.7, 2 (36): 40-48.

Отримано 13.12.2023 р.



УДК 616.995.132-07/-08 (477.87)
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.80-85

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ТОКСОКАРОЗУ У ДІТЕЙ

Машіка В. Ю., Ленченко А. В., Томей А. І., Дебрецені О. В.

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

Резюме. *Вступ.* Токсокароз – це несвітня зоонозна інфекція, що викликається личинками аскарид роду *Toxocara*, включаючи *Toxocara canis* (*T. canis*) та *Toxocara cati* (*T. cati*). Описані чотири розлади інфекції, що часто трапляються: конверсійний токсокароз (КТ), нейротоксокароз (НТ) (наприклад, еозинофільний менінгоенцефаліт), мігруюча личинка ока (ОЛМ) та вісцеральна міграція личинок.

Мета дослідження. Визначити розповсюдженість токсокарозу у дітей з різною соматичною патологією та оцінити ефективність лікування токсокарозу антигельмінтними препаратами.

Матеріали та методи. Проведено анамнестичне та клініко-лабораторне обстеження дітей із різною соматичною патологією з прицільним аналізом еозинофілії в загальному аналізі крові та визначенням специфічних IgG до токсокар у крові імуноферментним методом. Рівень специфічного IgG до токсокар вважали позитивним вище за 1,1 од. від діагностичного контролю.

Проведено оцінку ефективності курсу лікування вермоксом та зентелом у пацієнтів із підтвердженим токсокарозом.

Результати досліджень. Під час дослідження 72 дітей з різною соматичною патологією з хронічним затяжним перебігом у 43% обстежених спостерігалася еозинофілія більше 8–10%, а у 48,6% пацієнтів реєструвався рівень специфічного IgG до токсокар вище за 1,1 од., що свідчить про інфікування організму токсокарами.

У 36 пацієнтів із бронхолегеневою патологією (бронхіальна астма $n=20$; рецидивуючий бронхіт $n=15$; еозинофільний легеневий інфільтрат $n=1$) еозинофілія (еозинофілів більше 8–10%) спостерігалась у 13 (36,1%) пацієнтів, а позитивна реакція на специфічні IgG до токсокар – у 17 (47,2%).

Серед 10 дітей із хронічним гастродуоденітом у 4 (40%) дітей відмічалось збільшення рівня еозинофілів та позитивні результати на специфічні IgG до токсокар. У обстежуваних дітей із нефрологічною патологією більш виражені зміни досліджуваних показників реєструвались при хронічному гломерулонефриті (3 дітей з еозинофілією та 3 із позитивним специфічним IgG до токсокар). Очну форму токсокарозу було виявлено всього в 1 випадку з розвитком часткової сліпоти лівого ока ($\text{visus} -0,2$). Найбільш вагомими ознаками у 35 дітей з підтвердженим токсокарозом були легеневий синдром (бронхіальна астма, рецидивуючий бронхіт, еозинофільна пневмонія) – 59,5%.

Після проведеного курсу антигельмінтної терапії зазначеними вище препаратами ми отримали позитивну динаміку. Ефективність застосування препаратів «Вермокс» та «Зентел» у лікуванні дітей, хворих на токсокароз за індивідуальними схемами підтверджувалась позитивною клінічною динамікою, регресом клінічних проявів основного захворювання та зниженням еозинофілії.

Висновки. Перебіг токсокарозу характеризується поліорганністю ураження. Найбільш частими рецидивуючими хворобами, при яких спостерігається токсокароз є бронхіальна астма, рецидивуючий бронхіт, хронічний гломерулонефрит, рецидивуюча алергічна кропив'янка, тривала залізодефіцитна анемія.

Цілеспрямоване імунологічне обстеження на наявність специфічного до токсокар IgG в крові слід проводити дітям різного віку з вищеописаними нозологічними формами на фоні високої еозинофілії крові (вище за 8–10%) та відповідним анамнезом – має місце постійний контакт дітей із домашніми та вуличними собаками.

Лікування дітей, хворих на токсокароз, вермоксом та зентелом було достатньо ефективним, що підтверджувалось позитивною клінічною динамікою з нівелюванням симптомів основного захворювання та нормалізацією лабораторних показників.

Ключові слова: діти, токсокароз, соматична патологія, діагностика, еозинофілія, антигельмінтні препарати.

Clinical and immunological diagnosis and treatment of toxocarosis in children
Mashika V.Yu., Lenchenko A.V., Tomey A.I., Debretseni O.V.



Abstract. Introduction. Toxocariasis is a worldwide zoonotic infection caused by the larvae of roundworms of the genus *Toxocara*, including *Toxocara canis* (*T. canis*) and *Toxocara cati* (*T. cati*). Four common infection disorders have been described: conversion toxocariasis (CT), neurotoxocariasis (NT) (eg, eosinophilic meningoencephalitis), ocular larval migration (OLM), and visceral larval migration.

The aim. To determine the prevalence of toxocarosis in children with various somatic pathologies and to evaluate the effectiveness of treatment of toxocarosis with anthelmintic drugs.

Materials and methods. An anamnestic and clinical laboratory examination of children with various somatic pathologies was carried out with a targeted analysis of eosinophilia in the general blood test and determination of specific IgG to toxocar in the blood by the immunoenzymatic method. The level of specific IgG to toxocar was considered positive above 1.1 units. from diagnostic control.

The effectiveness of the course of treatment with vermoz and zentel in patients with confirmed toxocarosis was evaluated.

Results. During the study of 72 children with various somatic pathologies with a chronic protracted course, 43% of the examined had an eosinophilia of more than 8-10%, and 48.6% of the patients had a level of specific IgG to *Toxocar* higher than 1.1 units, which indicates infection organism with toxocars.

In 36 patients with bronchopulmonary pathology (bronchial asthma n=20; recurrent bronchitis n=15; eosinophilic pulmonary infiltrate n=1), eosinophilia (eosinophils more than 8-10%) was observed in 13 (36.1%) patients, and a positive reaction to specific IgG to toxocar in 17 (47.2%).

Among 10 children with chronic gastroduodenitis, 4 (40%) children had an increase in the level of eosinophils and positive results for specific IgG to toxocar. In the examined children with nephrological pathology, more pronounced changes in the studied indicators were registered in chronic glomerulonephritis (3 children with eosinophilia and 3 with positive specific IgG to toxocar). The ocular form of toxocariasis was detected in only 1 case with the development of partial blindness of the left eye (visus -0.2). The most significant symptoms in 35 children with confirmed toxocarosis were pulmonary syndrome (bronchial asthma, recurrent bronchitis, eosinophilic pneumonia) - 59.5%.

After a course of anthelmintic therapy with the above-mentioned drugs, we got positive dynamics. The effectiveness of the use of "Vermox" and "Zentel" drugs in the treatment of children with toxocarosis according to individual schemes was confirmed by positive clinical dynamics, regression of clinical manifestations of the main disease and a decrease in eosinophilia.

Conclusions. The course of toxocarosis is characterized by multiorgan damage. The most frequent recurrent diseases in which toxocariasis is observed are bronchial asthma, recurrent bronchitis, chronic glomerulonephritis, recurrent allergic urticaria, long-term iron deficiency anemia.

A targeted immunological examination for the presence of IgG specific to toxocariasis in the blood should be carried out in children of various ages with the above-described nosological forms on the background of high blood eosinophilia (higher than 8-10%) and a corresponding history - there is constant contact of children with domestic and street dogs.

Treatment of children with toxocariasis with vermoz and zentel was quite effective, which was confirmed by positive clinical dynamics with the elimination of symptoms of the main disease and normalization of laboratory parameters.

Key words: children, toxocarosis, somatic pathology, diagnostics, eosinophilia, anthelmintic drugs.

Вступ

Токсокароз – це всесвітня зоонозна інфекція, що викликається личинками аскарид роду *Toxocara*, включаючи *Toxocara canis* (*T. canis*) і *Toxocara cati* (*T. cati*). *Toxocara canis* є найчастішою причиною токсокарозу, тоді як *T. cati* трапляється рідше. Їх остаточними господарями є домашні собаки і кішки відповідно [1].

Ці паразити мають орально-фекальний цикл передачі, і люди можуть бути інфіковані шляхом проковтування личинок із недостатньо термічно обробленим інфікованим м'ясом (рідко); через інфіковані яйця паразита із зараженого ґрунту (городи, пісочниці та дитячі майданчики); через немиті руки чи сирі овочі, або через прямий контакт із домашніми тваринами [1-3].

Дослідження, проведені в усьому світі, продемонстрували високі показники (10–30%) забруднення ґрунту яйцями *Toxocara* spp. на присадибних ділянках, пісочницях, у парках, на дитячих майданчиках, пляжах озер та в інших громадських місцях. Було виявлено, що яйця *T. canis* найбільш поширені в громадських парках, у той час як більшість досліджених пісочниць були забруднені яйцями *T. cati* [2].

Людина діє як паратенічний хазяїн, у якого личинки *Toxocara* spp. мігрують, а потім виживають протягом місяців або років, перебуваючи в різних тканинах організму. Клінічна картина інфекції неспецифічна, але може включати в себе неврологічну, очну, легеневу (астматичний компонент), дерматологічну симптоматику та симптоматику ревмато-



їдного артриту [3]. Існує чотири часто описані розлади: конверсійний токсокароз (КТ), нейротоксокароз (НТ) (наприклад, еозинофільний менінгоенцефаліт), мігруюча личинка ока (ОЛМ) та вісцеральна міграція личинок (ВЛМ) [4].

Тяжкість захворювання у людини залежить не тільки від інтенсивності інфекції і місць перфорації, але і від інтенсивності запальної реакції господаря. Запальна реакція є результатом імунологічної відповіді на секреторно-екскреторні антигени личинок, що представляють собою суміш глікопротеїнів, що містять компонент ТВА-1 з потенційними імуногенними властивостями. У інфікованих хазяїв підвищується рівень імуноглобулінів IgG, IgM і зокрема IgE, що супроводжується еозинофілією [3-5].

Незважаючи на те, що токсокароз вважається однією з найпоширеніших тканинних гельмінтозних інфекцій у дітей, педіатри мають обмежену обізнаність про це захворювання, і в Європі було проведено мало досліджень в даному напрямку [6].

У зв'язку з високою захворюваністю на токсокарозну інфекцію дітей, ризиком розвитку клінічно тяжких форм захворювання, відсутністю чітких діагностичних критеріїв активної фази захворювання та її лікування, нами були проведені дослідження дітей із різною соматичною патологією з вираженою еозинофілією в периферичній крові, спрямовані на виявленні можливої токсокарозної інфекції для подальшої корекції лікувальної тактики при підтвердженому інфікуванні.

Мета дослідження

Визначити розповсюдженість токсокарозу у дітей із різною соматичною патологією та оцінити ефективність лікування токсокарозу антигельмінтними препаратами.

Матеріали та методи

Проведено анамнестичне та клініко-лабораторне обстеження 72 дітей із різною соматичною патологією з прицільним аналізом на еозинофілію в загальному аналізі крові. Середній вік пацієнтів склав $7,3 \pm 3,4$ року. Пацієнтам із показниками еозинофілів крові вище 5 % проводилось визначення специфічних IgG до токсокар в крові імуноферментним методом. Рівень специфічного IgG до токсокар вважали позитивним вище за 1,1 од. від діагностичного контролю.

Проведено оцінку ефективності курсу лікування вермоксом та зентелом у пацієнтів із підтвердженим токсокарозом. Лікування токсокарозу проводилось вермоксом (мебендазолом) 0,1 г по 1 т. х 2 рази в день протягом 10-14 днів, усього 2-3 курси з проміжком в 1 місяць, або зентелом (альбендазолом) по 1 т. х 1 раз на день протягом 10 днів, усього 3-5 курсів залежно від рівнів еозинофілії та специфічного IgG до токсокар. Поряд з антигельмінтною проводилась і десенсибілізуюча терапія (лоратадин по 5 мг або 10 мг, враховуючи вік та вагу х 1 раз на день).

Результати досліджень

Отримані результати проведеного дослідження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень виявлення специфічних до токсокар IgG та еозинофілів крові у дітей із різними нозологічними формами хвороб

№ з/п	Нозологічні форми	Кількість обстежених дітей Абс.	Рівень виявлених специфічних IgG до токсокар n (%)	Рівень еозинофілів >8-10 у хворих дітей із виявленим токсокарозом n (%)
1	Бронхіальна астма	20	8 (40%)	6 (75%)
2	Рецидивуючий бронхіт	15	8 (53,3%)	6 (75%)
3	Пневмонія з еозинофільним легенеvim інфільтратом – синдром Леффлера	1	1 (100%)	1(100%)
4	Хронічний гастроудоденіт	10	4 (40 %)	4 (40%)
5	Хронічні: громерулонефрит пієлонефрит	5	3 (60%)	3 (100%)
		1	0 (0%)	1 (100%)



Продовження табл. 1

6	Алергічний риніт	4	1 (25,0%)	1 (100%)
7	Залізодефіцитна анемія	10	6(60%)	6(100%)
8	Одностороннє зниження гостроти зору (поступовий розвиток)	1	1(100%)	1(100%)
9	Рецидивуючий алергічний дерматит	5	2 (40%)	2(40%)
10	Загальна кількість обстежених дітей	72	35 (48,6%)	31 (43%)

Як бачимо з таблиці, із 72 обстежених пацієнтів у 35 (48,6 %) був виявлений високий рівень специфічних IgG до токсокар, що свідчило про інфікування дітей токсокарозом. У 31 (43%) хворої дитини спостерігалася значна еозинофілія крові (вище 8–10 %), що вказує на достатньо високу інформативність еозинофілії в діагностиці токсокарозу.

У 36 пацієнтів із бронхолегеневою патологією (бронхіальна астма n – 20; рецидивуючий бронхіт n – 15; еозинофільний легеневий інфільтрат n – 1) еозинофілія (збільшення кількості еозинофілів у мазку периферичної крові понад 8% від усіх лейкоцитів) спостерігалась у 13 (36,1%) пацієнтів, а позитивна реакція на специфічні IgG до токсокар – у 17 (47,2%).

Серед 10 дітей із хронічним гастроудоденітом у 4 (40%) дітей виявлено збільшення рівня еозинофілів та позитивні результати на специфічні IgG до токсокар.

У обстежуваних дітей із нефрологічною патологією більш виражені зміни досліджуваних показників реєструвались при хроніч-

ному гломерулонефриті (3 дітей з еозинофілією та 3 із позитивним специфічним IgG до токсокар).

Очну форму токсокарозу було виявлено всього в 1 випадку з розвитком часткової сліпоти лівого ока (visus - 0,2).

Менш часто високий рівень специфічного IgG до токсокар виявлявся у дітей, хворих на рецидивуючий алергічний дерматит (40%), на алергічний риніт (25%).

Необхідно відзначити, що токсокароз виявлявся і без еозинофілії у 4-х (11,4 %) дітей (віком до двох років), що можна пояснити початковим періодом цього захворювання.

У 8 (22,8%) дітей із токсокарозом відзначалось підвищення рівня специфічних анти-тіл крові до аскарид, у 4 (11,4 %) – до лямблій, що вказує на поєднаний перебіг токсокарозу з аскаридозом і лямбліозом.

У таблиці 2 представлено порівняння отриманих під час дослідження основних і тимчасових ознак із відомими середньостатистичними показниками.

Таблиця 2

Порівняння основних і тимчасових ознак у дітей із виявленим токсокарозом щодо відомих середньо-статистичних показників

№	Основні та тимчасові ознаки можливого токсокарозу	Середньо-статистичні показники в %	Дані у досліджуваних дітей із підтвердженням токсокарозу (n=35) Абс.(%)
1	Легеневий синдром	65%	17 (59,5%)
2	Еозинофілія крові >8–10%	100%	31 (88,5%)
3	Збільшення печінки	80%	-
4	Збільшення селезінки	20%	-
5	Висипи на шкірі	30%	2 (5,7%)
6	Залізодефіцитна анемія	25%	6 (17,1%)
7	Абдомінальний синдром	50%	4 (11,4%)



Продовження табл. 2

8	Неврологічні прояви	20%	3 (8,6%)
9	Помірна лімфоаденопатія	70%	1(2,9%)
10	Постійний контакт із собакою	100%	31 (88,6%)

Як бачимо з таблиці, найбільш вагомими ознаками у 35 дітей із підтвердженням токсокарозом були легеневий синдром (bronхіальна астма, рецидивуючий бронхіт, еозинофільна пневмонія) – 59,5 %. Еозинофілію крові >8–10 у 88,5% отриманих під час дослідження порівняно зі середньостатистичними показниками – 100% можна пояснити початковим періодом інфікування у 4 дітей (11,4%), не збігається з даними багатьох наукових досліджень (відсутність еозинофілії на початковому періоді інфікування). Із дефіцитних станів можна виділити залізодефіцитну анемію, що спостерігалась 17,1 % випадків. Збільшення печінки та селезінки не відзначались у жодному випадку (підтверджено УЗД печінки та селезінки).

Постійний контакт із собакою у 88,6% випадків порівняно зі середньостатистичними показниками (100%) вказує на можливі інші шляхи інфікування через забруднення ґрунту яйцями *Toxosara spp.* на присадибних ділянках, пісочницях, у парках, на дитячих майданчиках, пляжах озер тощо.

Отже, результати проведеного аналізу вказують на те, що токсокароз у дітей у більшості випадків може перебігати без гепатолієнального синдрому та зовсім нечасто з абдоминальним синдромом (11,4%), алергічними висипами на шкірі (5,7%) чи неврологічною симптоматикою (8,6%), тобто наявність перерахованих симптомів не є діагностично значимими при постановці даного діагнозу.

Підсумовуючи проведене дослідження, можна зробити заключення, що проводити імунологічне обстеження (ІФА) на токсокароз слід дітям, у яких спостерігається значна (більша за 8–10 %) еозинофілія крові, коли має місце постійний контакт із домашніми або вуличними собаками, коли наявне соматичне захворювання має рецидивуючий перебіг та не піддається загально прийнятому лікуванню.

Після проведеного курсу антигельмінтної терапії зазначеними вище препаратами ми отримали позитивну динаміку, що виражалось в нівелюванні симптоматики основного захворювання. У 4-х хворих на бронхіальну астму була досягнута ремісія протягом

одного року, у 2-х дітей зменшилась частота та тривалість нападів. У 2 дітей одноразовий курс лікування вермоксом не вплинув на перебіг астми, що спонукало проводити повторні курси лікування зентелом. Проведення повторного курсу антигельмінтним препаратом призвело до зменшення частоти приступів захворювання. У 8 дітей хворих на рецидивуючий бронхіт після лікування вермоксом протягом 10 днів спостерігалась відсутність рецидивів бронхіту протягом 1 року. У пацієнта з еозинофільною пневмонією (еозинофільним легеневим інфільтратом) після 2-х курсів лікування зентелом простежувалося повне розсмоктування інфільтрату, що було підтверджено рентгенологічно. У 4-х дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, та у пацієнта з хронічним пієлонефритом спостерігалась позитивна динаміка, що виражалось в нормалізації показників загального аналізу сечі – відсутність протеїнурії та гематурії. У пацієнта з одностороннім зниженням гостроти зору зентелом протягом 1 року, 5-ма курсами, окулістом було констатовано поступове відновлення зору. У однієї дитини після лікування загострення хронічного гіперацидного гастриту омепразолом та подальшої терапії токсокарозу зентелом було отримано тривалу ремісію гастриту впродовж 1-го року.

Слід відзначити, що застосування другого курсу Зентелу без десенсибілізуючих препаратів у 1 дитини з хронічним гіперацидним гастритом в період загострення призвело до тяжкої токсичної реакції з колаптоїдним станом, що потребувало проведення реанімаційних заходів. Також відзначалась тяжка токсична реакція під час лікування токсокарозу вермоксом у дитини, хворої на персистуючу бронхіальну астму, та у хворої дитини на atopічний дерматит у вигляді нейродерміту.

Отже, ефективність застосування препаратів «Вермокс» та «Зентел» у лікуванні дітей, хворих на токсокароз, за вищевказаними схемами підтверджувалась позитивною клінічною динамікою, регресом клінічних проявів основного захворювання та зниженням еозинофілії.



Слід зауважити, що після лікування антигельмінтними препаратами можуть виникнути різноманітні ускладнення, пов'язані з токсичною дією зруйнованих личинок гельмінтів на організм дитини. Також антигельмінтні препарати можуть мати токсичний вплив на організм дитини, особливо при великих дозах або тривалому лікуванні.

Висновки

Перебіг токсокарозу характеризується поліорганністю ураження. Найбільш частими рецидивуючими хворобами, при яких спостерігається токсокароз, є бронхіальна астма, рецидивуючий бронхіт, хронічний гломеруло-нефрит, рецидивуюча алергічна кропив'янка, тривала залізодефіцитна анемія.

Цілеспрямоване імунологічне обстеження на наявність специфічного до токсокар IgG у крові слід проводити дітям різного віку

з вищеписаними нозологічними формами на фоні високої еозинофілії крові (вища за 8–10%) та відповідним анамнезом – має місце постійний контакт дітей із домашніми та вуличними собаками.

Лікування дітей, хворих на токсокароз, вермоксом і зентелом було достатньо ефективним, що підтверджувалося позитивною клінічною динамікою з нівелюванням симптомів основного захворювання та нормалізацією лабораторних показників.

Оцінку ефективності терапії слід проводити за рівнем еозинофілії і титрів специфічних антитіл (їх зниження) та регресом клінічних проявів хвороби.

Під час лікування антигельмінтними препаратами можуть виникнути різноманітні ускладнення, пов'язані з токсичною дією зруйнованих личинок гельмінтів на організм дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Khoshsima-Shahraki M, Dabirzadeh M, Azizi H, Khedri J, Djahed B, Neshat AA. Seroepidemiology of *Toxocara canis* in Children under 14 Years Referring to Laboratories of Sistan and Baluchestan Province in Southeast of Iran. *Iran J Parasitol*. 2019 Jan-Mar;14(1):89-94. PMID: 31123472; PMCID: PMC6511586.
2. Overgaauw PA, van Knapen F. Veterinary and public health aspects of *Toxocara* spp. *Vet Parasitol*. 2013 Apr 15;193(4):398-403. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.12.035. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23305972
3. Sharma R, Singh BB, Gill JP. Larva migrans in India: veterinary and public health perspectives. *J Parasit Dis* 2015;39:604–12.
4. Wang S, Li H, Yao Z, Li P, Wang D, Zhang H, Xie Q, Zhang Z, Li X. *Toxocara* infection: seroprevalence and associated risk factors among primary school children in central China. *Parasite*. 2020;27:30. doi: 10.1051/parasite/2020028. Epub 2020 May 5. PMID: 32374716; PMCID: PMC7202827.)
5. Wiśniewska-Ligier M, Woźniakowska-Gęśicka T, Sobolewska-Dryjańska J, Markiewicz-Jóźwiak A, Wieczorek M. Analysis of the course and treatment of toxocariasis in children-a long-term observation. *Parasitol Res*. 2012 Jun;110(6):2363-71. doi: 10.1007/s00436-011-2772-y. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22205349; PMCID: PMC3362726).
6. Bustamante J, Sainz T, Pérez S, Rodríguez-Molino P, Montero Vega D, Mellado MJ, García López-Hortelano M. Toxocariasis in migrant children: A 6 years' experience in a reference pediatric unit in Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2022 May-Jun;47:102288. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102288. Epub 2022 Mar 2. PMID: 3524758.

Отримано 14.12.2023 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx),

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. **Таблиці** повинні мати заголовки та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). **Рисунки** повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

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

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

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

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

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

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

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

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

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

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

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

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

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

Структура статті

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

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

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

1. Список використаних джерел (література) розміщується в кінці статті після основного тексту, 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.