

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 17, № 5, 2022

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 17, № 5, 2022

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 5, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 5, 2022

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: *Дніпровський державний медичний
університет, Донецький національний
медичний університет, Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією

Купрінченко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби**

reclama@mif-ua.com
office.zaslavsky@gmail.com
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 22.09.2022 р., протокол № 1

Українською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.
Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 7,67
Зам. 2022-ч-123. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabaturov@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

**Головний редактор
Абатуров О.Є.**

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)
Больбот Ю.К. (Дніпро)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)
Гнатейко О.З. (Львів)
Дегтяр В.А. (Дніпро)
Іванов Д.Д. (Київ)
Карімджанов І.А. (Узбекистан)
Крамарьов С.О. (Київ)
Кривопустов С.П. (Київ)
Крючко Т.О. (Полтава)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)
Омельченко Л.І. (Київ)
Хайтович М.В. (Київ)
Чернишова О.Є. (Лиман)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)
Аряєв М.Л. (Одеса)
Бережний В.В. (Київ)
Бондаренко І.М. (Дніпро)

**Відповідальний секретар
Борисова Т.П. (Дніпро)**

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Дніпровський державний медичний університет, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 17, № 5, 2022

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: *Dnipro State Medical University,
Donetsk National
Medical University, Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

Subscription department *info@mif-ua.com*
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
reclama@mif-ua.com
office.zaslavsky@gmail.com
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 22/09/2022, Protocol № 1

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.

Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7.67.

Order 2022-ch-123. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107

E-mail: *medredactor@i.ua*

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturov@i.ua

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)

Bolbot Yu.K. (Dnipro)

Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv)

Gnateiko O.Z. (Lviv)

Digtyar V.A. (Dnipro)

Ivanov D.D. (Kyiv)

Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)

Kramarov S.O. (Kyiv)

Krivopustov S.P. (Kyiv)

Kryuchko T.A. (Poltava)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)

Omelchenko L.I. (Kyiv)

Khaitovych M.V. (Kyiv)

Chernyshova O.Ye. (Lyman)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief
(Austria)

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief
(Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv)

Aryayev M.L. (Odesa)

Berezhny V.V. (Kyiv)

Bondarenko I.M. (Dnipro)

Executive Secretary
Borysova T.P. (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Dnipro State Medical University, 2022
© Donetsk National Medical University, 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

V.I. Pankiv¹, T.Yu. Yuzvenko¹, I.V. Pankiv²¹Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vitamin D status among adolescent females with polycystic ovary syndrome

Abstract. Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex disorder affecting the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and leading to menstrual irregularities and hyperandrogenism. Studies have suggested that low vitamin D levels may play a role in the pathogenesis of PCOS. There is currently insufficient data regarding association of serum vitamin D levels and PCOS in adolescent females. The purpose of the study was to compare 25-hydroxyvitamin D levels in adolescent females with and without PCOS. **Materials and methods.** Participants were categorized as having PCOS or as controls based on National Institutes of Health PCOS diagnostic criteria. Exact logistic regression analysis was done to compare normal (≥ 30 ng/mL) versus low (< 30 ng/mL) serum 25(OH)D levels in the PCOS and control groups. Data regarding the participant's age, body mass index (BMI) percentile, serum 25(OH)D levels, and the season the blood was drawn were recorded in the database. **Results.** Eighty-two participants (32 were in the PCOS group and 50 were in the control group) met the inclusion criteria and were categorized as either PCOS or control. All participants in PCOS group had BMI greater than the 85th percentile. Therefore, participants with BMI percentile of less than 85th in the control group were excluded from analysis. The mean age of participants was 17.3 years. Vitamin D deficiency and insufficiency were frequently diagnosed in our study population. Sufficient 25(OH)D levels were found in only 7 of 82 participants (8.5 %). The majority of participants with BMI greater than 95th percentile were vitamin D deficient with statistical difference in mean 25(OH)D levels based on each category of BMI percentile. Vitamin D deficiency was noted among 65.6 % of participants with PCOS versus 38.0 % in the control group. The mean serum 25(OH)D level was 16.02 ng/ml in the PCOS group and 22.80 ng/ml in the control group. The difference in 25(OH)D levels between the groups was statistically significant ($P = 0.036$). **Conclusions.** Vitamin D deficiency was noted among 65.6 % of participants with PCOS versus 38.0 % in the control group. The mean serum 25(OH)D level was 16.02 ng/ml in the PCOS group and 22.80 ng/ml in the control group.

Keywords: vitamin D; polycystic ovary syndrome; adolescents

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous disorder characterized by hyperandrogenism and chronic anovulation [1]. Depending on diagnostic criteria, 6 to 20 % of reproductive aged women are affected [2]. PCOS is a complex disorder affecting the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and leading to menstrual irregularities and hyperandrogenism marked by elevated serum androgen levels and clinical features such as hirsutism, acne, or alopecia [3].

PCOS is often associated with obesity and insulin resistance leading to metabolic disturbances including impaired glucose tolerance (IGT), type 2 diabetes mellitus (DM), and

dyslipidemia with future risk of cardiovascular disease [4]. Other associated health concerns include infertility, endometrial hyperplasia, and cancer. PCOS is a predominant cause of infertility and a common gyne-endocrine disorder affecting 7 to 15% of women in reproductive age [5].

The aetiology of this syndrome remains largely unknown, but mounting evidence suggests that PCOS might be a complex multigenic disorder with strong epigenetic and environmental influences, including diet and lifestyle factors [6].

Recently, it has been reported that vitamin D deficiency was a common complication of PCOS and vitamin D status was associated with reproductive ability, metabolic alterations,

and mental health of PCOS patients [7]. The serum cholecalciferol level is correlated with metabolic risk factors in PCOS women [8].

Vitamin D is thought to regulate gene transcription through vitamin D receptors (VDR) that are widely distributed in tissues including ovaries [9]. VDR-related genetic polymorphisms have been linked to serum levels of luteinizing hormone, sex hormone binding globulin, testosterone, and insulin [10].

Current literature suggests a correlation between low vitamin D levels and insulin resistance (IR) in women with PCOS [11]. Limited evidence supports beneficial effect of vitamin D supplementation on IR, menstrual dysfunction, and fertility [12–14].

Vitamin D deficiency is highly prevalent in infertile PCOS women [15, 16]. Studies hypothesize that vitamin D deficiency in PCOS seems to be associated with obesity [17, 18].

There is currently insufficient data regarding association of serum vitamin D levels and PCOS in adolescent females [3]. It is unknown if adolescent females with PCOS have higher prevalence of vitamin D deficiency than do adolescent females without PCOS.

The purpose of the study was to compare prevalence of vitamin D deficiency in adolescent females with and without PCOS.

Materials and methods

The study sample of adolescent females aged 15–19 years included 82 participants; 32 were in the PCOS group and 50 were in the control group.

The study was approved by the Ukrainian Research and Scientific Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues institutional review board. Serum 25(OH)D levels were obtained using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, which is a standard method at the institutional laboratory.

Exclusion criteria included history of vitamin D deficiency; current vitamin D supplementation; increased risk of vitamin D deficiency secondary to current medication including steroids, antiretrovirals, antiepileptics, or antifungals; or chronic medical conditions such as chronic kidney disease, osteoporosis, osteopenia, cystic fibrosis, or inflammatory bowel disease.

Chart review was performed to collect information on menstrual pattern, clinical signs of hyperandrogenemia such as hirsutism, and serum free testosterone level.

The participants were categorized as in either the PCOS or the control group based on National Institutes of Health (NIH) PCOS diagnostic criteria (chronic anovulation characterized by oligomenorrhea, primary or secondary amenorrhea, clinical or biochemical hyperandrogenemia with exclusion of other mimicking conditions) [19].

All participants in the PCOS group had chronic anovulation with elevated serum free testosterone. Conditions such as hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, thyroid disease, and androgen-secreting tumors were effectively excluded by collecting information on prolactin, 17-hydroxyprogesterone, thyroid-stimulating hormone (TSH), and dehydroepiandrosterone sulfate levels.

Data regarding the participant’s age, body mass index (BMI) percentile, serum 25(OH)D levels, and the season the blood was drawn were recorded in the database. Serum 25(OH)D levels were defined as deficient if the levels were 20 ng/ml or less, insufficient if levels were between 21 and 29 ng/ml, and sufficient if levels were 30 ng/ml or greater [20]. BMI percentile was used as a marker for adiposity; using the Centers for Disease Control and Prevention criteria for BMI percentile, participants were categorized as normal (< 85th percentile), overweight (85th–95th percentile), obese (95th–99th percentile), and morbid obese (> 99th percentile) [21]. Serum 25(OH)D levels were compared between the PCOS and control groups based on BMI percentile.

Statistical Analysis

Logistic regression analysis was done to compare normal (≥ 30 ng/ml) vs low (< 30 ng/ml) serum 25(OH)D levels in the PCOS and control groups. Effects of BMI percentile were controlled in the model. All data management and analyses were carried out using the Statgraphics Plus 5.0 software. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

82 participants (32 were in the PCOS group and 50 were in the control) group met the inclusion criteria and were categorized as either PCOS or control. All participants in PCOS group had BMI percentile greater than the 85th percentile. Therefore, participants with BMI percentile of less than 85th in the control group were excluded for analysis. The mean age of participants was 17.3 years.

Vitamin D deficiency and insufficiency were frequently diagnosed in our study population. Sufficient 25(OH)D levels

Table 1. Distribution of participants in PCOS and control group based on their vitamin D status, n (%)

Vitamin D status	Group with PCOS (n = 32)	Control group (n = 50)
Deficient (≤ 20 ng/ml)	21 (65.6)	19 (38.0)
Insufficient (21–29 ng/ml)	9 (28.1)	26 (54.0)
Sufficient (≥ 30 ng/ml)	2 (6.2)	5 (10.0)

Table 2. Vitamin D levels in PCOS and control groups

Group	n	Mean serum 25(OH)D level (ng/ml)	Standard deviation	Median	Minimum	Maximum	P value
PCOS	32	16.02	4.92	15.00	6.00	34.00	0.036
Control	50	22.80	6.24	19.00	5.00	42.00	

were found in only 7 of 82 participants (8.5 %). The majority of participants with BMI greater than 95th percentile were vitamin D deficient with statistical difference in mean 25(OH)D levels based on each category of BMI percentile.

Vitamin D deficiency was noted among 65.6 % of participants with PCOS versus 38.0 % of participants in the control group (Table 1).

The mean serum 25(OH)D levels was 16.02 ng/ml in the PCOS group and 22.80 ng/ml in the control group. The difference in 25(OH)D levels between the groups was statistically significant ($P = 0.036$) (Table 2).

Discussion

Our study was devoted to the study of vitamin D levels in adolescent females with PCOS. There was statistically significant difference in mean 25(OH)D levels between the PCOS and control groups. The majority of participants with PCOS were obese with low serum 25(OH)D levels. BMI percentile in adolescents has been found to correlate with 25(OH)D levels.

Vitamin D is fat soluble and regulates numerous processes in adipose tissue and their dysregulation leads to metabolic disorders [22]. Obese individuals may spend less time outdoors with less sun exposure and have insufficient vitamin D biosynthesis in the skin [17].

The many PCOS diagnostic models in the adolescent population used in clinical practice, commonly referred to as the NIH criteria, Rotterdam criteria, and androgen excess society criteria [23]. Rotterdam criteria were proposed specific to adolescents that includes the presence of all 3 major criteria: oligomenorrhea or amenorrhea for 2 years after menarche, clinical and biochemical hyperandrogenism, and increased ovarian volume of 10 cm³ or greater in 1 ovary [24].

There has been no consensus on diagnostic approach. PCOS falls under the domain of various pediatric subspecialties such as endocrine, adolescent medicine, and gynecology. These specialties often have different approaches to documenting clinical examination findings, androgen panel evaluation, and use of ultrasound when evaluating for PCOS and, ultimately, often subscribe to different PCOS diagnostic recommendations. We chose to use the NIH diagnosis model based on the clinical practice.

Limitation of the study was that a comparison of serum 25(OH)D levels involving participants with BMI in the normal percentile was not done as there were no normal BMI percentile adolescent females with PCOS in our study. Sample size in each group was smaller than the calculated sample size. A future, large-scale study that includes normal-BMI adolescent females with PCOS would be helpful to determine if there is an association between PCOS and vitamin D.

Conclusions

Vitamin D deficiency was noted among 65.6 % of participants with PCOS versus 38.0 % of participants in the control group.

The mean serum 25(OH)D levels was 16.02 ng/ml in the PCOS group and 22.80 ng/ml in the control group. The difference in 25(OH)D levels between the groups was statistically significant ($P = 0.036$)

Vitamin D deficiency in adolescent females with PCOS is related to obesity.

References

1. Witchel S.F., Oberfield S.E., Peña A.S. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J. Endocr. Soc.* 2019. 3(8). 1545-1573. doi: 10.1210/je.2019-00078. PMID: 31384717; PMCID: PMC6676075.
2. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — Part 1. *Endocr. Pract.* 2015. 21(11). 1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC. PMID: 26509855.
3. Sadhir M., Kansra A.R., Menon S. Vitamin D Deficiency among Adolescent Females with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015. 28(5). 378-81. doi: 10.1016/j.jpog.2014.11.004.
4. Livadas S., Anagnostis P., Bosdou J.K., Bantouna D., Paparodis R. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review. *World J. Diabetes.* 2022. 13(1). 5-26. doi: 10.4239/wjdv13.i1.5. PMID: 35070056; PMCID: PMC8771268.
5. Collée J., Mawet M., Tebache L., Nisolle M., Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol. Endocrinol.* 2021. 37(10). 869-874. doi: 10.1080/09513590.2021.1958310.
6. Escobar-Morreale H.F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14(5). 270-284. doi: 10.1038/nrendo.2018.24.
7. Mu Y., Cheng D., Yin T.L., Yang J. Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review. *Reprod. Sci.* 2021. 28(8). 2110-2117. doi: 10.1007/s43032-020-00369-2.
8. Wang L., Lv S., Li F., Yu X., Bai E., Yang X. Vitamin D Deficiency Is Associated With Metabolic Risk Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study in Shaanxi China. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. 11. 171. doi: 10.3389/fendo.2020.00171. PMID: 32296394; PMCID: PMC7136495.
9. Vulcan T., Filip G.A., Lenghel L.M., Suciu T., Ilut P., Procopciuc L.M. Polymorphisms of Vitamin D Receptor and the Effect on Metabolic and Endocrine Abnormalities in Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Horm. Metab. Res.* 2021. 53(10). 645-653. doi: 10.1055/a-1587-9336.
10. Shi X.Y., Huang A.P., Xie D.W., Yu X.L. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2019. 20(1). 32. doi: 10.1186/s12881-019-0763-5. PMID: 30764792; PMCID: PMC6376757.
11. Kaminska K., Grzesiak M. The relationship between vitamin D₃ and insulin in polycystic ovary syndrome — a critical review. *J. Physiol. Pharmacol.* 2021. 72(1). doi: 10.26402/jpp.2021.1.02. PMID: 34099581.
12. Miao C.Y., Fang X.J., Chen Y., Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2020. 19(4). 2641-2649. doi: 10.3892/etm.2020.8525. PMID: 32256745; PMCID: PMC7086222.
13. Contreras-Bolivar V., Garcia-Fontana B., Garcia-Fontana C., Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients.* 2021. 13(10). 3491. doi: 10.3390/nu13103491. PMID: 34684492; PMCID: PMC8539968.
14. Lerchbaum E., Theiler-Schwetz V., Kollmann M., Wölfler M., Pilz S., Obermayer-Pietsch B., Trummer C. Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2021. 13(2). 547. doi: 10.3390/nu13020547. PMID: 33562394; PMCID: PMC7914670.

15. Mogili K.D., Karuppusami R., Thomas S., Chandy A., Kamath M.S., Tk A. Prevalence of vitamin D deficiency in infertile women with polycystic ovarian syndrome and its association with metabolic syndrome — A prospective observational study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. 229. 15–19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.001. PMID: 30096464.

16. Figurová J., Dravecká I., Javorský M., Petriková J., Lazírová I. Prevalence of vitamin D deficiency in Slovak women with polycystic ovary syndrome and its relation to metabolic and reproductive abnormalities. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2016. 128(17–18). 641–8. doi: 10.1007/s00508-015-0768-9. PMID: 25787215.

17. Karampela I., Sakellou A., Vallianou N., Christodoulatos G.S., Magkos F., Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep.* 2021. 10(2). 162–180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1. PMID: 33792853.

18. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019. (2). 46–51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

19. Rosenfield R.L. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics.* 2015. 136(6). 1154–65. doi: 10.1542/peds.2015-1430. PMID: 26598450.

20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.; Endocrine Society.

Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(7). 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

21. Moselagomo K.V., Van Staden M. Diagnostic comparison of Centers for Disease Control and Prevention and International Obesity Task Force criteria for obesity classification in South African children. *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med.* 2017. 9(1). e1–e7. doi: 10.4102/phcfm.v9i1.1383. PMID: 28893079; PMCID: PMC5594237.

22. Szymczak-Pajor I., Miazek K., Selmi A., Balcerzyk A., Śliwińska A. The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(2). 956. doi: 10.3390/ijms23020956.

23. Peña A.S., Witchel S.F., Hoeger K.M., Oberfield S.E., Vogiatzi M.G., Misso M. et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020. 18(1). 72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.

24. Neven A.C.H., Laven J., Teede H.J., Boyle J.A. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin. Reprod. Med.* 2018. 36(1). 5–12. doi: 10.1055/s-0038-1668085.

Received 21.07.2022

Revised 03.08.2022

Accepted 10.08.2022 ■

Information about authors

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>
Tetyana Yuzvenko, MD, PhD, DSc, Prof., Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Deputy Director for Research, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

Ivan Pankiv, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Contribution of the authors to the writing of the article: V.I. Pankiv — concept and design of the study, collection of materials, critical proofreading of the text; T.Yu. Yuzvenko — collection of materials, statistical processing of the material, analysis of the obtained data, critical proofreading of the text; I.V. Pankiv — patient recruitment to the study, collection of materials, creation of an electronic database of patients, processing of clinical data, outpatient records.

Паньків В.І.¹, Юзвенко Т.Ю.¹, Паньків І.В.²

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Статус вітаміну D у дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників

Резюме. Актуальність. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — розлад, який вражає гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь і призводить до порушень менструального циклу й гіперандрогенії. Дослідження показали, що низький рівень вітаміну D може відігравати певну роль у патогенезі СПКЯ. На сьогодні недостатньо даних щодо зв'язку рівнів вітаміну D у сироватці крові та СПКЯ у дівчат-підлітків. **Метою** дослідження було порівняння рівнів 25-гідроксिवітаміну D у дівчаток-підлітків із СПКЯ і без нього. **Матеріали та методи.** Учасники були класифіковані як такі, що мають СПКЯ, або як контрольні на основі діагностичних критеріїв National Institutes of Health. Був проведений логістичний регресійний аналіз для порівняння нормального (≥ 30 нг/мл) і низького (< 30 нг/мл) рівнів 25(ОН)D у сироватці крові в групі із СПКЯ і контрольній. Дані щодо віку учасниць, процентила індексу маси тіла (ІМТ), рівня 25(ОН)D у сироватці крові й сезону, коли була взята кров, були внесені в базу даних. **Результати.** 82 учасниці (32 — у групі СПКЯ і 50 — у контрольній) відповідали критеріям включення і були класифіковані за наявністю СПКЯ. Усі учасниці групи із СПКЯ мали показ-

ник ІМТ вище від 85-го процентилля. Тому учасниці з процентилем ІМТ менше за 85-й у контрольній групі були виключені з аналізу. Середній вік учасників становив 17,3 року. У досліджуваній популяції вірогідне частіше діагностували дефіцит і недостатність вітаміну D. Достатні рівні 25(ОН)D були виявлені лише в 7 із 82 учасників (8,5 %). Більшість учасників з ІМТ вище від 95-го процентилля мали дефіцит вітаміну D зі статистичною різницею середніх рівнів 25(ОН)D на основі кожної категорії процентилля ІМТ. Дефіцит вітаміну D було відзначено в 65,6 % учасниць із СПКЯ проти 38,0 % учасниць контрольної групи. Середній рівень 25(ОН)D у сироватці крові становив 16,02 нг/мл у групі СПКЯ і 22,80 нг/мл у контрольній групі. Різниця в рівнях 25(ОН)D між групами була статистично значущою ($P = 0,036$). **Висновки.** Дефіцит вітаміну D було відзначено в 65,6 % учасниць із СПКЯ проти 38,0 % учасниць контрольної групи. Середній рівень 25(ОН)D у сироватці крові становив 16,02 нг/мл у групі СПКЯ і 22,80 нг/мл у контрольній групі.

Ключові слова: вітамін D; синдром полікістозних яєчників; підлітки



Інгаляційна анестезія та стрес у дітей з онкологічними захворюваннями

Резюме. Актуальність. Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що вимагають анестезії під час гострої фази хвороби або в період ремісії. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є врахування прямих пухлинних ефектів. Локалізація пухлинного процесу, особливості організму дитини, яка страждає від раку, його реакція на стресову ситуацію вимагають від анестезіолога уважного підходу до вибору анестетика та врахування всіх можливих ускладнень під час проведення анестезії. Багато дослідників порівнювали ефекти різних анальгетиків та анестетиків, особливо севофлюрану та пропофолу, а саме вплив на біль, здатність запобігти інтраопераційному стресу або зменшити його, а також післяопераційне відновлення та профіль побічних ускладнень після різних оперативних втручань. Однак не було проведено порівняльного вивчення севофлюрану та пропофолу при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань у дітей. **Мета дослідження** — порівняння знеболювальних та антистресових ефектів інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей з онкологічною патологією шляхом вивчення в них реакції гемодинаміки, рівня кортизолу, прозапальних цитокінів та показників варіабельності серцевого ритму. **Матеріали та методи.** Обстежені 49 дітей з онкологічною патологією (перша група), яким оперативним шляхом проводилось лікування. Пацієнти були розподілені на дві підгрупи залежно від варіанта анестезіологічної допомоги — севофлюран/фентаніл (у 26 дітей) та пропофол/фентаніл (у 23 дітей). У структурі оперативного втручання переважала лапаротомія (36 дітей) із видаленням пухлинного процесу. Торакальні операції проводились у 13 онкологічних випадках. Для порівняння оцінки особливостей севофлюрану та пропофолу в дітей із раком в обстеження були включені 49 дітей (друга група), яких оперують із приводу різної травматологічної патології. Оцінювалися показники гемодинаміки (частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний, діастолічний, середній артеріальний тиск (АТ сер.) та пульсовий АТ), кількість циркулюючих клітин крові, включаючи нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, рівень С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини, рівень кортизолу в плазмі. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за допомогою показників варіабельності серцевого ритму. **Результати.** Під час анестезії при інгаляційній та внутрішньовенній анестезії ЧСС і АТ сер. мали однакову спрямованість і змінювалися у всіх пацієнтів, що перебували під наглядом, але у дітей із раком АТ сер. при використанні севофлюрану знижувався більше. Показник рівня випробуваного стресу при онкологічних операціях та застосуванні інгаляційної анестезії був меншим порівняно з внутрішньовенною анестезією. На тлі пропофолу в цих пацієнтів рівень кортизолу підвищувався до 286,80 нмоль/л (ІКР 244,90–374,50), а при інгаляційній анестезії — до 303,20 нмоль/л (ІКР 299,90–398,60; $p = 0,0494$). Аналогічна динаміка спостерігалася і в рівні ІЛ-6, різниця приросту якого становила 7 %. Показники варіабельності серцевого ритму свідчили, що ні севофлюран, ні пропофол не змінювали потужності низькочастотної складової спектра LF. Тільки в групі онкологічних хворих значення «дуже» низькочастотної амплітуди (VLF) спектра вказували на підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи після внутрішньовенної анестезії ($p < 0,05$). **Висновки.** Сказати переконливо про якусь перевагу між інгаляційною та внутрішньовенною анестезією в зниженні рівня інтраопераційного стресу при онкологічних захворюваннях поки що неможливо. Вид пухлинного процесу, його давність, ступінь потенційно великих фізіологічних розладів повинні визначати план анестезії та вибір відповідного анестетика.

Ключові слова: діти; онкологічна патологія; анестезія; севофлюран; пропофол; стрес

Вступ

Мультимодальна аналгезія, анестезія із застосуванням поєднання різних агентів, таких як анальгетики, інгаляційні та внутрішньовенні анестетики, міорелаксанти, снодійне, дозволяють досягти адекватного знеболювання при мінімумі побічних ефектів [1, 2]. Однак визначення ідеального анестетика, що був би універсальним для всіх хірургічних втручань, є непростим завданням для анестезіологів. Вибір головного компонента для загальної анестезії повинен ґрунтуватися на характеристиках пацієнтів, статі, віці, статусі ASA, а також на різновиді патології та характері оперативного втручання [3].

Останнім часом спостерігається зростання онкологічної захворюваності, тому лікарям-анестезіологам необхідно знати не лише про базові поняття лікування онкології, але і про специфічні професійні аспекти. Сьогодні актуальність теми дуже велика, тому що догляд за немовлятами та дітьми вимагає підвищеної уваги до фізіологічних та психологічних змін, що відбуваються під час розвитку, та потребує іншого періопераційного підходу, ніж у дорослих. Догляд за пацієнтом у педіатричній онкології може бути особливо складним через множинні невідомі та неконтрольовані ефекти пухлин, токсичність терапії, значні супутні захворювання та психосоціальну уразливість, що виникають під час лікування критичного захворювання. Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що вимагають анестезії під час гострої фази хвороби або в період ремісії. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є врахування прямих пухлинних ефектів [4]. Локалізація пухлинного процесу, особливості організму дитини, яка страждає від раку, його реакція на стресову ситуацію вимагають від анестезіолога уважного підходу до вибору анестетика та врахування всіх можливих ускладнень під час проведення анестезії [5].

Багато дослідників порівнювали ефекти різних анальгетиків та анестетиків, особливо севофлюрану та пропофолу, а саме вплив на біль, здатність запобігти інтраопераційному стресу або зменшити його, а також післяопераційне відновлення та профіль побічних ускладнень після різних оперативних втручань [6–9]. Однак не було проведено порівняльного вивчення севофлюрану та пропофолу при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань у дітей.

Тому **метою даної роботи** було порівняння знеболювальних та антистресових ефектів інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей з онкологічною патологією шляхом вивчення в них реакції гемодинаміки, рівня кортизолу, прозапальних цитокінів та показників варіабельності серцевого ритму.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети в обстеження були включені 49 дітей з онкологічною патологією (перша група), яким проводилось оперативне лікування. Пацієнти були розподілені на дві підгрупи залежно від варіанта анестезіологічної допомоги — севофлюран/фентаніл (у 26 випадках — А) та пропофол/фента-

ніл (у 23 випадках — Б). У структурі оперативного втручання переважала лапаротомія (36 дітей) із видаленням пухлинного процесу. Торакальні операції проводились у 13 онкологічних випадках.

Для порівняння оцінки особливостей севофлюрану та пропофолу в дітей із раком в обстеження були включені 49 дітей (друга група), які оперувалися з приводу різної травматологічної патології: відкрита репозиція — 8 випадків, видалення металоконструкцій — 27, пластика сухожиль та ін. — 13 дітей. Ця група також була розподілена на дві підгрупи залежно від виду анестезії. У 22 пацієнтів для проведення анестезії використали інгаляційний анестетик + фентаніл (А), у 27 дітей — внутрішньовенний пропофол + фентаніл (Б).

Методика тотальної внутрішньовенної анестезії в дітей із пухлинами. В операційній після катетеризації периферичної вени усім хворим проводили внутрішньовенну премедикацію. Індукцію здійснювали пропофолом у дозі 3 мг/кг та фентанілом — 2 мкг/кг. Після засинання дитини вводили недеполяризуючий міорелаксант атракуріуму бесилат у дозі 0,6 мг/кг. Пряму ларингоскопію та інтубацію трахеї виконували за загальноприйнятою методикою через 1,5–2 хвилини після введення міорелаксанта.

Підтримку анестезії забезпечували безперервним внутрішньовенним введенням пропофолу за допомогою перфузійного насоса «Інфузомат Спейс» В. Браун (Німеччина) у дозі 10–12 мг/кг/год. При призначенні фентанілу орієнтувались на ознаки адекватності загальної анестезії. Міорелаксацію підтримували болусним введенням атракуріуму в дозі 0,2 мг/кг.

Штучну вентиляцію легень (ШВЛ) під час операції в режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{--}38$ мм рт.ст.) проводили киснево-повітряною сумішшю з FiO_2 0,4 за допомогою наркозно-дихального апарата Leonbasic (Heinen + Löwenstein, Німеччина) по напівзакритому контуру.

Методика інгаляційної анестезії в дітей із пухлинами. Після надходження дітей в операційну катетеризацію периферичної вени та премедикацію не проводили. Відразу ж починали індукцію, що у всіх випадках здійснювалась севофлюраном масковим способом по циркуляційному контуру з високим газотоком (кисень, 8 л за 1 хв). Індукція була ініційована швидким насиченням життєвої ємності легенів газонаркотичною сумішшю, що містила 6–8 % севофлюрану (БП ЖЕЛ), із подальшим переходом на низький газотік (суміш кисню з повітрям 1 : 2, 1 л за 1 хв) у період підтримки анестезії. Анастетик подавали за допомогою наркозного апарата Leon basic (Heinen + Löwenstein, Німеччина) із використанням випарника для севофлюрану Sevofane Abbott. У роботі застосовували препарат Sevofane (Abbott, США, флакони по 250 мл). При виникненні гіперкапнії під час індукції на тлі спонтанного дихання проводили допоміжну вентиляцію легенів за допомогою мішка та маски до досягнення нормокапнії. Одноразово після засипання дитини здійснювалась катетеризація периферичної вени з подальшим введенням препаратів для премедикації. Вибір методу «болусної індукції» севофлюраном пов'язаний із бажанням змен-

шити тривалість переднаркозного психоемоційного збудження в дітей раннього віку, особливо за умови відсутності венозного доступу. Після досягнення клініки хірургічної стадії наркозу та введення атракуріуму бесилату в дозі 0,6 мг/кг проводили оротрахеальну інтубацію. Підтримання анестезії здійснювалося за методикою low flow anesthesia з концентрацією севофлюрану на видиху 0,6–0,8 МАК. При призначенні фентанілу та міорелаксантів орієнтувались на ознаки адекватності загальної анестезії.

ШВЛ під час операції в режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{--}38$ мм рт.ст.) проводили киснево-повітряну сумішню з FiO_2 0,5.

Дослідження складалося з 5 етапів: I етап — до хірургічного втручання та анестезіологічного супроводу; II етап — визначення показників під час індукції в анестезію; III етап — визначення показників під час травматичного етапу операції; IV етап — визначення показників наприкінці операції; V етап — визначення показників через 24 години після операції.

Для оцінки стану дітей, ступеня вираженості в них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно-адаптаційних реакцій на операційний стрес ми використовували низку клініко-лабораторних, біохімічних та функціональних методів обстеження. Усі показники крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх формула розподілу) досліджувалися на аналізаторі AE-600 (Японія). Дані гемодинаміки (частота серцевих скорочень, систолічний, діастолічний, середній, пульсовий артеріальний тиск) контролювались за допомогою монітора ЮТАС-300 (Україна). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму за модифікованою формулою для дітей STARR із подальшим розрахунком хвилинного об'єму кровообігу, загального периферичного судинного опору, а також рівня випробовуваного стресу за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за показниками варіабельності серцевого ритму. Записи електрокардіограми використовувалися для розрахунку параметрів варіабельності серцевого ритму в годинній та частотній ділянках. Холтерівські вхідні дані електрокардіограми записували протягом 5 хвилин за допомогою триканального холтерівського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3» (Україна, серійний номер SN 0035). Усі записи були проаналізовані за допомогою програми Arnica (версія 8.4.012, Україна). З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації дитини, яка проходить оперативне лікування, крім визначення в неї можливих вегетативних реакцій, був оцінений і рівень кортизолу в плазмі.

Показники, що пов'язані із запальними реакціями, які є ключовими факторами в оцінці вихідного стану дитини в періопераційному періоді, можуть надати цінну інформацію для кращого розуміння компенсаторно-адаптаційних можливостей дитини під час хірургічного втручання та анестезії. Кількість циркулюючих клітин крові, включаючи нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, рівень С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлини (TNF), визначалася стандартними наборами.

Статистичний аналіз проводився за допомогою стандартної програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Порівняння показників здійснювалося на початку лікування за допомогою критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважаються значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Значне зниження компенсаторних можливостей організму дитини, якій планується хірургічне лікування, вимагає ретельного планування методу анестезії з урахуванням локалізації пухлинного процесу. Це свідчить про те, що загальна анестезія не повинна завдавати додаткової шкоди дитині, тобто не містити фармакологічних препаратів із токсичними властивостями, а методики проведення анестезії повинні застосовуватися за суворими показаннями та виконуватися технічно бездоганно [10].

Сьогодні вважається доведеним, що загальна анестезія на основі інгаляційних або внутрішньовенних анестетиків не може вважатися адекватною для надійної блокади ноцицептивних імпульсів із зони оперативного втручання і повністю не запобігає реакції у відповідь на хірургічні стресори [11, 12]. Тому, ґрунтуючись на цих висновках, ми провели клінічні контрольовані дослідження з метою порівняння знеболювальної та антистресової дії інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей під час хірургічного лікування пухлин. Говорячи про «ідеальні» засоби для інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей, можна сказати, що найбільш близькими до таких є севофлюран і пропофол, що використовуються для індукції анестезії, її підтримки та відновлення. Для оцінки адекватності проведеної анестезії ми використовували стандартні рекомендовані методи, що дозволяють швидко визначити недостатність анагетичного ефекту, що може призвести до тяжких інтра- та післяопераційних ускладнень.

Для визначення особливостей перебігу інгаляційної та внутрішньовенної анестезії в дітей з онкологічними захворюваннями необхідно було порівняти їх із пацієнтами, захворювання яких не викликало хронічних системних реакцій організму та не вимагало частих діагностичних процедур та анестезій. У цю групу увійшли діти з травматологічною патологією, без супутніх захворювань.

Стимулюючий ефект на операцію та стрес проявляється насамперед гемодинамічними змінами, а також низкою гормональних та цитокинових реакцій внаслідок гіпоталамічної стимуляції симпатичної нервової системи. Збільшена симпатична активність викликає загальнонизані серцево-судинні ефекти тахікардії та гіпертонії. Однак необхідно враховувати і фармакодинамічні ефекти севофлюрану та пропофолу. Так, частота серцевих скорочень мала однакову спрямованість і зменшувалася на другому та третьому етапах операції буквально у всіх пацієнтів, які перебувають під наглядом (рис. 1). І якщо говорити про вірогідні зміни між групами, то можна сказати, що тільки при інгаляційній анестезії севофлюраном в онкологічних пацієнтів ЧСС мала відмінність порівняно з іншими.

Середній артеріальний тиск (АТ сер.), як один із головних показників загальної гемодинаміки хворих, при інгаляційній та внутрішньовенній анестезії знижувався практично у всіх пацієнтів, які перебували під наглядом. Однак на тлі пропофолу спостерігалось більше його зменшення у хворих при травматологічних операціях порівняно з онкологічними (рис. 2). При анестезії севофлюраном було навпаки: АТ сер. у дітей першої групи вірогідно знижувався на тлі севофлюрану. Так, на першому етапі в цій групі при використанні пропофолу медіана показника дорівнювала 94,0 мм рт.ст. (ІКР 85,50–102,33), а при анестезії севофлюраном АТ сер. був 83,0 мм рт.ст. (ІКР 72,92–96,67) ($p = 0,0195$). Але вже на другому етапі пропофол знижував АТ сер. до

81,33 мм рт.ст. (ІКР 77,0–92,0), а севофлюран — до 75,5 мм рт.ст. (ІКР 69,75–91,50) ($p = 0,0998$).

Порівнюючи динаміку хвилинного об'єму кровообігу між групами при анестезії пропофолом та севофлюраном, ми виявили невірогідні відмінності МОК ($p > 0,05$) при внутрішньовенній анестезії на першому, третьому, четвертому та п'ятому етапах. Тільки на другому етапі оперативного лікування дітей з онкологічними патологіями при анестезії пропофолом МОК знижувався до 5,070 л/хв (ІКР 4,700–5,529), а у групі травматологічних операцій медіана цього показника становила 5,846 л/хв (ІКР 4,915–7,386) ($p = 0,0306$).

При інгаляційній анестезії на всіх етапах оперативного лікування хвилинний об'єм кровообігу онколо-

Таблиця 1. Динаміка показників клінічного аналізу крові при анестезії севофлюраном (С) та пропофолом (П) у дітей

Лабораторний показник крові	Онкологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)				Травматологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)			
	Початковий етап		Після операції		Початковий етап		Після операції	
	С	П	С	П	С	П	С	П
Нв, г/л	129,50 (119,20–139,20)	127,00 (117,50–143,50)	121,00 (109,20–129,50)	121,00 (107,50–134,50)	134,00 (123,20–139,00)	127,00 (118,00–136,50)	130,00 (122,20–135,50)	126,00 (116,00–135,50)
p	0,4284		0,6028		0,1117		0,2134	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,15 (3,80–4,675)	4,00 (3,80–4,40)	3,90 (3,62–4,27)	3,90 (3,70–4,05)	4,20 (3,80–4,70)	3,90 (3,65–4,25)	3,90 (3,50–4,27)	3,70 (3,50–4,00)
p	0,2870		0,4242		0,0591		0,1076	
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	12,50 (9,02–15,27)	12,00 (9,40–14,20)	10,35 (9,02–14,65)	9,60 (7,95–14,00)	6,80 (5,72–9,42)	8,20 (6,20–10,15)	7,95 (6,05–11,20)	7,60 (5,75–8,65)
p	0,4641	0,3480	0,2902	0,1992				
Лімфоцити, %	30,00 (21,25–37,75)	28,00 (24,50–33,00)	27,50 (20,00–37,25)	28,00 (23,00–33,50)	39,00 (29,75–45,75)	32,00 (25,00–38,50)	36,50 (30,00–42,75)	28,00 (23,00–33,50)
p	0,2638		0,6741		0,0242*		0,0025*	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	9,50 (5,25–12,75)	6,00 (4,00–9,00)	8,00 (5,00–12,50)	5,00 (4,50–7,50)	7,00 (5,00–9,00)	8,00 (5,00–9,50)	8,00 (6,00–10,00)	7,00 (6,00–9,00)
p	0,0384*		0,0068*		0,2723		0,2062	
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	271,50 (212,00–319,20)	244,00 (189,50–296,00)	212,00 (194,00–272,50)	215,00 (174,50–261,00)	223,50 (190,80–290,20)	232,00 (184,00–268,50)	220,50 (180,50–254,00)	215,00 (172,00–258,50)
p	0,1226		0,3667		0,4125		0,4440	
ШОЕ, мм/год	14,00 (9,25–17,75)	15,00 (11,50–18,50)	14,00 (10,00–19,75)	18,00 (15,50–21,50)	7,00 (4,25–8,00)	9,00 (6,50–12,00)	8,00 (6,00–9,75)	10,00 (8,00–12,50)
p	0,1832	0,0129*	0,0056*	0,0066*				
Глюкоза, ммоль/л	4,15 (3,72–5,22)	4,20 (3,75–5,20)	3,95 (3,52–4,65)	4,00 (3,50–4,85)	4,15 (3,65–4,77)	5,00 (4,30–5,80)	4,85 (4,52–5,17)	4,20 (3,65–4,75)
p	0,5040		0,3514		0,0028*		0,0108*	

Примітки: p — вірогідність між групами; * — показники з вірогідно значущими відмінностями між групами ($p < 0,05$).

гічних дітей був вірогідно вищим порівняно з травма-тологічними пацієнтами (рис. 3).

У табл. 1 наведені результати клінічного аналізу крові, зміни яких не мали вірогідних відмінностей в обстежуваних групах та при використанні анестезії різними препаратами. При травматологічних операціях з анестезією пропофолом на операційний стрес реагував

лише рівень глюкози ($p < 0,02$), що є результатом збільшення надмірного напруження в організмі цих дітей. Це не можна сказати про показник чутливості до стресу (рис. 4).

Визначення рівня стресу є актуальним теоретичним та практичним завданням в анестезіології, вирішення якого дозволить об'єктивно оцінювати адекватність

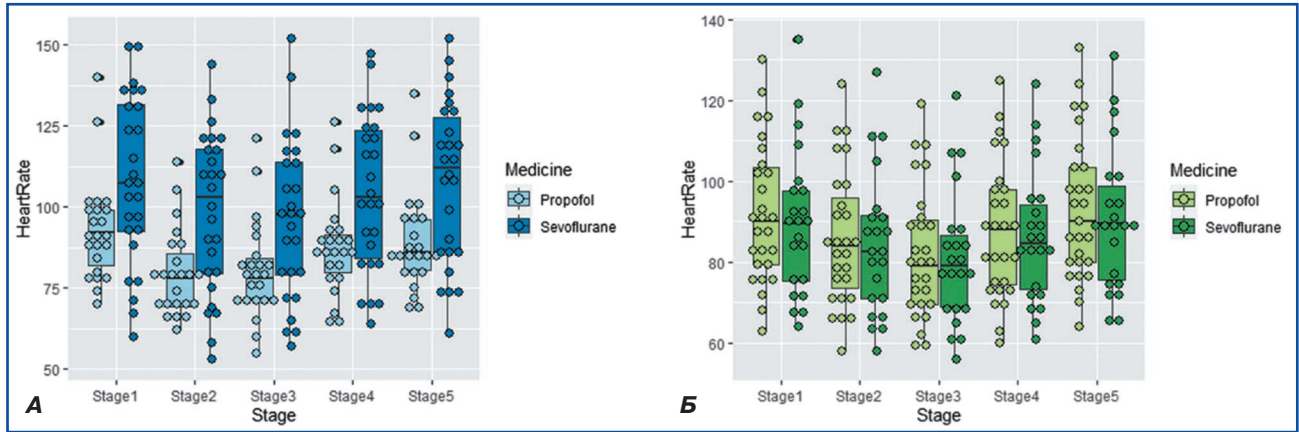


Рисунок 1. Частота серцевих скорочень у першій (А) та другій (Б) групах при використанні пропофолу та севофлюрану

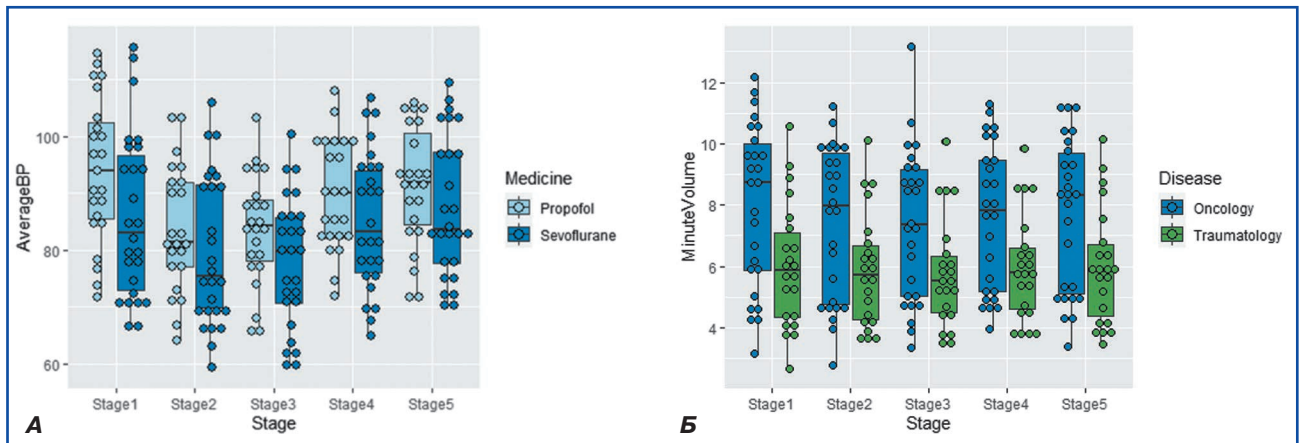


Рисунок 2. Варіабельність середнього артеріального тиску в першій (А) та другій (Б) групах при використанні пропофолу та севофлюрану

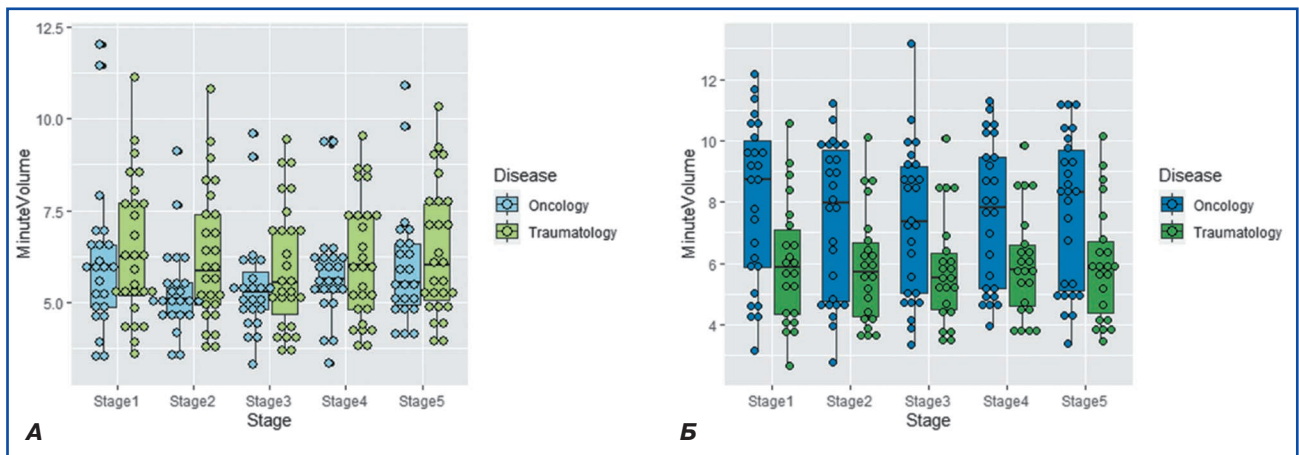


Рисунок 3. Варіабельність хвилинного об'єму кровообігу у хворих онкологічної та травматологічної груп при анестезії пропофолом (А) та севофлюраном (Б)

аналгезії, що проводиться, функціональний стан організму, а також ступінь його стійкості. Метод визначення рівня випробуваного стресу Ю.Р. Шейх-Заде та С.П. Цветковського [13] є простим і доступним, однак педіатрична практика потребує перевірки. Таким чином, при визначенні цього показника нас більше цікавила його динаміка порівняно з різними хірургічними втручаннями, що виконуються з використанням інгалаційної та внутрішньовенної методики.

Коментуючи отримані показники рівня випробуваного стресу слід зазначити, що при онкологічних операціях та застосуванні інгалаційної анестезії стресова реакція в дітей була вірогідно меншою порівняно з анестезією пропофолом (рис. 4). При травматологічних операціях анестетики, що застосовувалися, знижували випробуваний стрес в обох підгрупах практично однаково ($p > 0,05$).

Основною особливістю ендокринологічної реакції на стрес є виділення «гормонів стресу». Таким чином, ступінь реакції на хірургічний стрес і захист певного виду анестезії, що застосовується, можна виміряти шляхом визначення рівня кортизолу в сироватці. Дослідження Voix-Ocha et al. продемонстрували, що рівень кортизолу в плазмі у новонароджених та немовлят під час операції значно підвищився (до 1000 нмоль/л) і досяг вихідного значення в дуже ранньому післяопера-

ційному періоді [14]. Загалом у педіатричній популяції кортизол, як правило, був набагато вищим під час операції, але в ранньому післяопераційному періоді швидко повертався до вихідного рівня, тоді як у дорослих він залишався підвищеним [15].

У наших дослідженнях ми також відзначали 4–5-кратне підвищення сироваткового вмісту катехоламінів у дітей, які обстежуються. Однак нашою метою було виявити відмінність у підвищенні кортизолу при онкологічних та травматологічних операціях у дітей, а також ступінь антистресового захисту пропофолу та севофлюрану. Якщо говорити про отримані результати, то в пацієнтів із раком на другому етапі спостереження на тлі анестезії пропофолом медіана показника кортизолу підвищилась до 286,80 нмоль/л (ІКР 244,90–374,50), а в групі інгалаційної анестезії вона була вище та становила 303,20 нмоль/л (ІКР 299,90–398,60). Різниця показників була вірогідною ($p = 0,0494$).

При травматологічних операціях на другому етапі хірургічної агресії рівень кортизолу був на 30% більшим, ніж в онкологічних пацієнтів (рис. 5). При цьому медіана показника при анестезії севофлюраном — 492,0 нмоль/л (ІКР 464,90–648,10) перевищувала середні значення кортизолу при внутрішньовенній анестезії на другому етапі в групі — 412,5 нмоль/л (ІКР

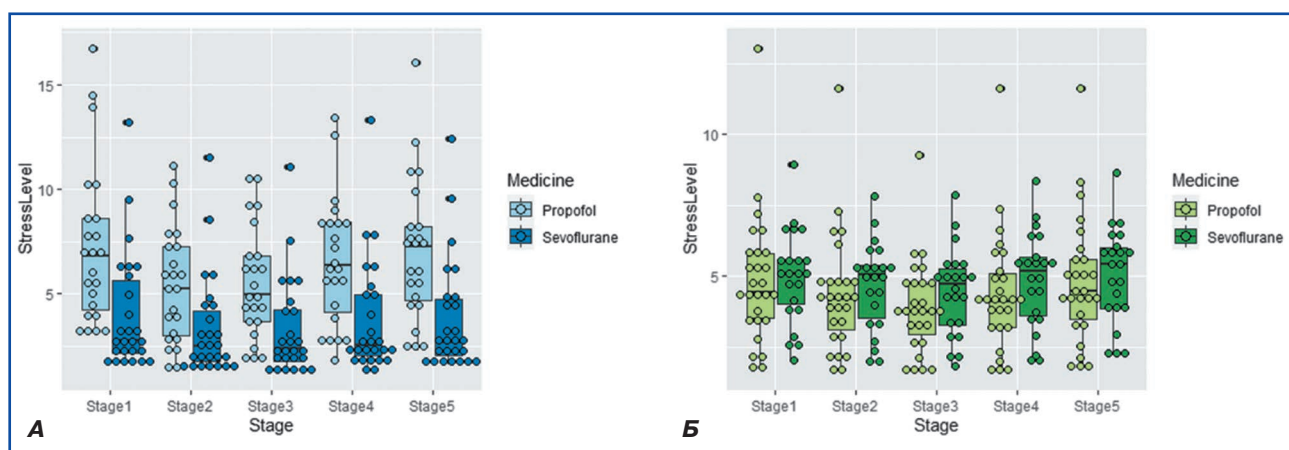


Рисунок 4. Варіабельність рівня відчуваного стресу в онкологічній (А) та травматологічній (Б) групах при анестезії пропофолом та севофлюраном

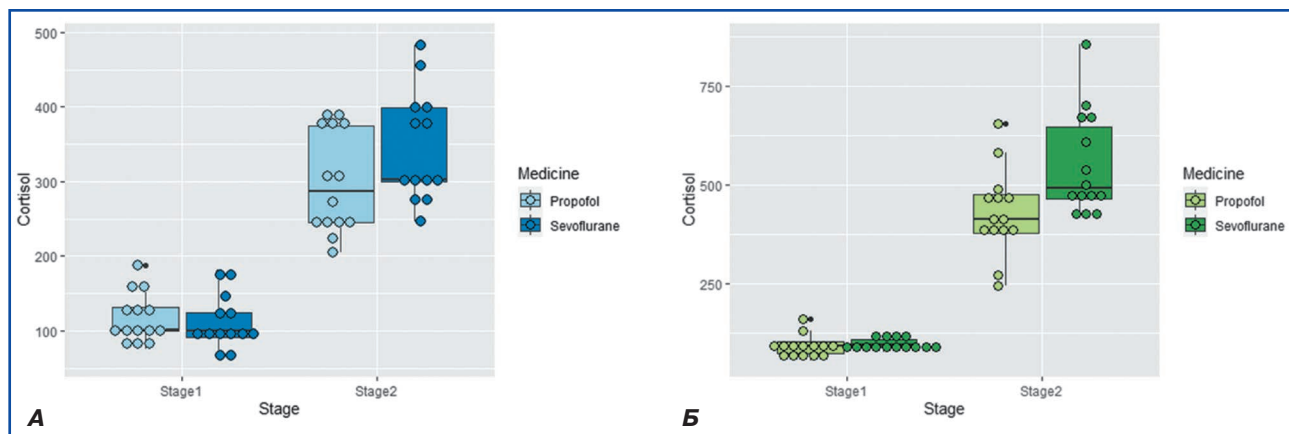


Рисунок 5. Варіабельність кортизолу в пацієнтів онкологічної (А) та травматологічної (Б) груп при анестезії пропофолом та севофлюраном

378,9–475,8). Відмінності показників були вірогідно значущими ($p = 0,003$).

У літературі велика увага приділяється впливу стресу на імунну функцію організму, проте недостатньо інформації щодо впливу гострого (транзиторного) стресу на медіатори запалення та цитокини в дітей [16]. У табл. 2 наведені показники змін С-реактивного білка (СРБ), IL-6 і TNF в обстежених хворих залежно від оперованої патології та виду анестезії. Ми не виявили жодної динаміки в показнику СРБ у дітей після травматологічних операцій. Щодо пацієнтів першої групи, то незалежно від виду анестезії медіана СРБ мала невірогідне зростання у 2 рази.

TNF в умовах внутрішньовенної анестезії при онкологічних операціях не збільшувався, але при анестезії севофлюраном його рівень все ж таки підвищувався на 10 % ($p > 0,05$). Сильна реакція дитячого організму на операцію та анестезію відображалася в показнику IL-6 (табл. 2). В онкологічних хворих різниця між початковим та післяопераційним етапом при інгаляційній анестезії становила +19%, тоді як при внутрішньовенній анестезії збільшення було всього на 13 %. В умовах травматологічних операцій в підгрупах з використанням севофлюрану та пропофолу різниця в збільшенні IL-6 між ними була більшою і дорівнювала +7 % та +22 % відповідно ($p > 0,05$).

Одним із завдань у виявленні стресової реакції в дітей з онкологічною патологією в умовах оперативного лікування, внутрішньовенної та інгаляційної анестезії була оцінка активності вегетативної нервової системи з використанням показників варіабельності серцевого ритму (табл. 3).

Як було зазначено вище, групу порівняння становили пацієнти, яким проводилося також хірургічне лікування, але травматологічної патології.

Комплексно оцінюючи варіабельність серцевого ритму, можна сказати, що сумарна активність регуляторних механізмів за показником TP (сумарної потужності спектра) була однаковою у всіх пацієнтів, які спостерігалися, і не мала вірогідної динаміки.

При аналізі потужності височастотної складової спектра, що вказує на ступінь гальмування активності автономного контуру регуляції, за який відповідальний парасимпатичний відділ, ми виявили вірогідні зміни лише в групі травматологічних пацієнтів, де HF при інгаляційній анестезії зростав до 642,0 мс² (ІКР 521,50–696,50), порівняно з групою, де використовували пропофол (459,0 мс², ІКР 414,50–587,00) ($p = 0,0011$).

Характеризуючи стан симпатичного відділу вегетативної нервової системи, зокрема системи регуляції судинного тону, за показником LF, слід сказати, що ні севофлюран, ні пропофол вірогідно не змінювали потужності низькочастотної складової спектра. Тільки в групі онкологічних хворих значення «дуже» низькочастотної амплітуди (VLF) спектра вказували на підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи після внутрішньовенної анестезії ($p < 0,05$).

Висновки

Таким чином, на підставі отриманих даних можна сказати, що всі діти, яким проводиться оперативне лікування будь-якої патології, переносять стрес. Його інтенсивність може відрізнятися залежно від виду захворювання, стану організму та виду анестезії. На підставі отриманих результатів сказати переконливо про якусь перевагу між інгаляційною та внутрішньовенною анестезією в зниженні рівня інтраопераційного стресу при онкологічних захворюваннях поки що неможливо. Вид пухлинного процесу, його давність, ступінь

Таблиця 2. Динаміка рівня С-реактивного білка, IL-6, TNF при анестезії севофлюраном (С) та пропофолом (П) у дітей

Імунологічний показник крові	Онкологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)				Травматологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)			
	Початковий етап		Після операції		Початковий етап		Після операції	
	С	П	С	П	С	П	С	П
СРБ, мг/л	12,00 (6,00–24,00)	12,00 (6,00–24,00)	24,00 (12,00–48,00)	24,00 (12,00–48,00)	6,00 (6,00–6,00)	6,00 (6,00–6,00)	6,00 (6,00–12,00)	6,00 (6,00–12,00)
p	0,6363		0,3518		0,2845		0,4062	
Рівень цитокіну IL-6, пг/мл	3,26 (2,56–4,19)	2,68 (2,36–3,08)	4,04 (3,36–4,25)	2,99 (2,36–3,62)	2,05 (1,44–2,49)	1,98 (1,50–2,81)	2,34 (2,01–3,71)	2,56 (1,54–2,99)
p	0,0817		0,0114*		0,5779		0,9049	
Рівень TNF, пг/мл	29,55 (25,74–34,80)	19,72 (15,76–21,53)	32,61 (28,18–38,89)	19,72 (15,76–21,53)	7,12 (6,89–7,53)	7,53 (6,93–10,05)	13,04 (10,52–17,53)	12,98 (10,08–18,66)
p	0,0006*		4,512e–05*		0,1220		0,6146	

Примітки: p – вірогідність між групами; * – показники з вірогідно значущими відмінностями між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Динаміка показників ВСР при анестезії севофлюраном (С) та пропофолом (П) у дітей

Показник кардіоінтервалограм	Онкологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)				Травматологічні хворі (показник + інтерквартильний розмах)			
	Початковий етап		Після операції		Початковий етап		Після операції	
	З	П	З	П	З	П	З	П
TP, мс²	1643,0 (1382,0–2207,0)	1837,0 (1388,0–2200,0)	1626,0 (1418,0–2007,0)	1900,0 (1425,0–2465,0)	1959,0 (1681,0–2463,0)	2279,0 (1755,0–2576,0)	2374,0 (1978,0–2835,0)	2296,0 (1918,0–2702,0)
p	0,3791		0,1890		0,1599		0,3550	
VLF, мс²	912,5 (773,0–1132,0)	1036, 0(836,5–1184,5)	863,0 (728,0–1044,2)	1005,0 (822,0–1178,0)	928,5 (764,2–1175,8)	1964,0 (1084,0–2402,0),	1071,5 (931,8–1228,2)	1968,0 (1128,0–2433,0)
p	0,1890		0,0534*		1,449 е–05*		8,186 е–05*	
LF, мс²	742,0 (560,0–950,0)	803,0 (641,5–947,0)	712,5 (543,5–870,8)	772,0 (613,0–913,5)	715,5 (591,2–906,2)	824,0 (708,5–927,5)	906,0 (776,2–1110,0)	898,0 (735,5–980,5)
p	0,2739		0,1053		0,0811		0,2503	
HF, мс²	467,5 (371,0–647,8)	456,0 (401,5–595,5)	508,5 (434,2–614,0)	501,0 (391,5–586,0)	457,0 (366,8–579,8)	421,0 (366,5–556,5)	642,0 (521,5–696,5)	459,0 (414,5–587,0)
p	0,4522		0,2115		0,2732		0,0011*	
LF/HF	1,250 (0,825–1,675)	1,100 (0,800–1,500)	1,050 (0,800–1,400)	1,200 (0,950–1,500)	0,850 (0,700–1,475)	1,200 (0,900–1,400)	1,300 (1,100–1,700)	1,200 (1,100–1,400)
p	0,1367		0,1526		0,1517		0,2066	
SDNN, ms	57,0 (42,2–82,0)	63,0 (51,0–84,0)	53,0 (36,2–75,0)	57,0 (38,0–70,5)	52,0 (35,2–66,7)	56,0 (44,5–71,0)	80,5 (54,0–92,0)	65,0 (50,5–74,0)
p	0,2085		0,3117		0,2284		0,0375*	
RMSSD, ms	51,5 (34,0–80,0).	55,0 (38,0–67,0)	45,5 (26,7–73,5)	48,0 (30,5–60,5)	40,5 (29,0–54,2)	51,0 (37,5–68,5)	65,0 (46,7–82,7)	47,0 (33,5–67,5)
p	0,6740		0,6105		0,0921		0,0169*	
pNN50, %	4,00 (3,00–6,00)	3,00 (2,00–5,00)	4,00 (2,00–4,75)	3,00 (3,00–4,00)	5,00 (3,25–6,75)	4,00 (3,00–6,00)	4,00 (3,00–5,75)	4,00 (3,00–5,00)
p	0,1162		0,3378		0,2914		0,2224	

Показники: р – вірогідність між групами; * – показники з вірогідно значущими відмінностями між групами ($p < 0,05$).

потенційно великих фізіологічних розладів повинні визначати план анестезії та вибір відповідного анестетика.

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

Список літератури

1. Moro E.T., Leme F.C., Noronha B.R., Saraiva G.F., de Matos Leite N.V., Navarro L.H. Quality of recovery from anesthesia of patients undergoing balanced or total intravenous general anesthesia. Prospective randomized clinical trial. J. Clin. Anesth. 2016. Vol. 35. P. 369-375. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.08.022.

2. Basha A.S., Al-Zaben K.R., Al Mustafa M.M., Alghanem S.M. A balanced anesthesia with dexmedetomidine decreases postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. Saudi Med. J. 2009. Vol. 30. P. 1537-1541.

3. Siampalioti A., Karavias D., Zotou A., Kalfarentzos F., Filos K. Anesthesia management for the super obese: is sevoflurane superior to propofol as a sole anesthetic agent? A double-blind randomized controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. P. 2493-2500.

4. Latham G.J. *Anesthesia for the Child with Cancer. Anesthesiology Clin.* 2014. Vol. 32. P. 185-213. doi: 10.1016/j.anclin.2013.10.002.

5. Broadhead M., Walker I. *Anaesthesia for oncology and other medical procedures in children. Core Topics in Paediatric Anaesthesia*. Ed. by I. James, I. Walker. Cambridge University Press, 2013. P. 366-375.

6. Gupta A., Stierer T., Zuckerman R., Sakima N., Parker S.D., Fleisher L.A. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth. Analg.* 2004. Vol. 98(3). P. 632-641. doi: 10.1213/01.ane.0000103187.70627.57.
7. Hasani A., Gecaj-Gashi A., Llullaku S., Jashari H. Postoperative analgesia in children after propofol versus sevoflurane anesthesia. *Pain Med.* 2013. Vol. 14(3). P. 442-446. doi: 10.1111/pme.12031.
8. Shah A., Adaroja R.N. Comparison of haemodynamic changes with propofol and sevoflurane anaesthesia during laparoscopic surgery. *National Journal of Medical Research.* 2011. Vol. 1 (2). P. 76-79.
9. Pieters B.J., Penn E., Nicklaus P., Bruegger D., Mehta B., Weatherly R. Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia. *Pediatr. Anesth.* 2010. Vol. 20(10). P. 94. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03394.x.
10. Салтанов А.И., Матиян Н.В. Общая анестезия в клинике детской онкологии. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 256 с.
11. Овечкин А.М., Любошевский П.А. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли. Под ред. А.М. Овечкина, Е.С. Горобца, Е.М. Шифмана. Петрозаводск: Интел-Тек, 2009. С. 22-48.
12. Paola A., Carlo L., Cinzia D.R., Valter P., Pierluigi N., Liliana S. Stress Response to Surgery, Anesthetics Role and Impact on Cognition. *J. Anesth. Clin. Res.* 2015. Vol. 6. Article No. 539. doi: 10.4172/2155-6148.1000539.
13. Шейх-Заде Ю.Р., Цветковский С.П. Способ оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы: пат. 2013990 РФ. МПК А 61 В 5/02 (1990.01). № 4868231/14; заявл. 03.10.90; опубл. 15.06.94.
14. Yuki K., Matsunami E., Tazawa K., Wang W., DiNardo J.A., Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl. Perioper Pain Med.* 2017. Vol. 2(1). P. 1-12.
15. Schmeling D., Coran A.G. The hormonal and metabolic response to stress in the neonate. *Pediatric Surgery International.* 1990. Vol. 5. P. 307-321. doi: 10.1007/BF00177096.
16. Kim Y.K., Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatrica.* 2003. Vol. 15. P. 148-155. doi: 10.1034/j.1601-5215.2003.00026.x.

Отримано/Received 16.08.2022

Рецензовано/Revised 01.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2022 ■

Information about authors

Snisar Volodymyr, MD, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. Myronov Denys, postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +38 (066) 7268053.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Snisar, D.V. Myronov

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Inhalation anesthesia and stress in children with oncological pathology

Abstract. Background. Children with cancer undergo many operations and procedures that require anesthesia in the acute phase of the disease or during remission. An integral element of a safe anesthesia plan is the consideration of direct tumor effects. The localization of the tumor process, the features of the body of a child suffering from cancer, his reaction to a stressful situation force an anesthesiologist to select an anesthetic carefully and consider all possible complications during anesthesia. Many researchers have compared the effects of different analgesics and anesthetics, especially sevoflurane and propofol, namely their effect on pain, ability to prevent or reduce intraoperative stress, as well as the postoperative recovery and adverse complications after various surgical interventions. However, a comparative study of sevoflurane and propofol in the surgical treatment of cancers in children has not been conducted. The aim of the study: to compare the analgesic and anti-stress effects of inhalation and intravenous anesthesia in children with cancer by studying their hemodynamic response, level of cortisol, proinflammatory cytokines, and heart rate variability indicators. **Materials and methods.** We have examined forty-nine children with cancer (the first group) who were treated surgically. They were divided into two subgroups depending on the type of anesthetic care — sevoflurane/fentanyl (n = 26) and propofol/fentanyl (n = 23). In the structure of surgical interventions, laparotomy with removal of the tumor prevailed (36 children). Thoracic operations were performed in 13 oncological cases. To compare the characteristics of sevoflurane and propofol in patients with cancer, 49 children (the second group) operated for various traumatological pathologies were included in the examination. Hemodynamic indicators (heart rate, systolic, diastolic blood pressure, mean arterial

pressure, pulse pressure), the number of circulating blood cells, including neutrophils, lymphocytes, platelets, the level of C-reactive protein and interleukin-6, tumor necrosis factor, plasma cortisol were evaluated. The activity of the autonomic nervous system was measured using indicators of heart rate variability. **Results.** During inhalation and intravenous anesthesia, heart rate and mean arterial pressure had the same direction and decreased in all observed patients, but in children with cancer, mean arterial pressure decreased more with sevoflurane. The level of stress during oncological operations and the use of inhalation anesthesia was lower compared to intravenous anesthesia. Against the background of propofol, the cortisol level in these patients increased to 286.80 nmol/l (interquartile range 244.90–374.50), and during inhalation anesthesia — to 303.20 nmol/l (interquartile range 299.90–398.60; p = 0.0494). Similar dynamics was observed for the level of interleukin-6, the difference in its increase was 7 %. Heart rate variability indicators showed that neither sevoflurane nor propofol changed the power of the low-frequency component of the spectrum. Only in the group of cancer patients, the value of the “very” low-frequency component of the spectrum indicated an increase in the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system after intravenous anesthesia (p < 0.05). **Conclusions.** It is still not possible to say convincingly about any advantage between inhalation and intravenous anesthesia in reducing the level of intraoperative stress in cancer. The type of the tumor process, its duration, the degree of potentially large physiological disorders should determine the plan of anesthesia and the choice of an appropriate anesthetic.

Keywords: children; cancer; anesthesia; sevoflurane; propofol; stress

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізального запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкування забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та екскретивну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запальне захворювання (салпінгіт, оофорит, періоофорит, салпіноофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не виявлено впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2 тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною піччутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Ефективність модифікованої схеми лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей

Резюме. Актуальність. Жодна відома схема лікування *H.pylori*-асоційованої пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВДПК) не має 100% ефективності. **Мета:** оцінити ефективність модифікованої комплексної терапії *H.pylori*-асоційованої пептичної виразки дванадцятипалої кишки в дітей. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 66 дітей віком від 7 до 18 років, хворих на *H.pylori*-асоційовану ПВДПК у стадії загострення. Рівні вітаміну D в сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Німеччина). Використовувався класичний метод посіву фекалій. Дітей розподілено на три групи: I — 20 дітей, які отримували протокольну ерадикаційну терапію, II — 23 дитини, які отримували модифіковану комплексну терапію із включенням препарату вітаміну D₃, III — 23 дитини, які отримували модифіковану комплексну терапію із включенням препарату вітаміну D₃ та синбіотик. **Результати.** Середня тривалість перебування у стаціонарі хворих, які отримували модифіковану терапію із додаванням препарату вітаміну D₃, скоротилась на 18,8 %, а у хворих, які отримували додатково ще і синбіотик, — на 23,8% порівняно з особами I групи. При ендоскопічному дослідженні, проведеному через 1 місяць, вірогідно частіше в дітей I групи спостерігали наявність на місці виразкового дефекту витягнутого рубця червоного кольору (65,5 %), ніж у дітей II (47,8 %) та III групи (39,1 %), $\chi^2 = 3,87$, $p < 0,05$; через 1 рік у 33,3 % осіб I групи, у 17,3 % осіб II групи та у 8,7 % осіб III групи ($p < 0,01$) встановлено рецидив захворювання. Визначення основних показників оцінки ефективності лікування ПВДПК із застосуванням модифікованої схеми показало, що відносний ризик розвитку рецидивів захворювання знизиться в 0,42 раза ($\chi^2 = 3,96$, $p < 0,05$) при включенні препарату вітаміну D₃ в схему лікування та в 0,52 раза ($\chi^2 = 4,06$, $p < 0,01$) при застосуванні препарату D₃ та синбіотика. **Висновки.** 1. У дітей із *H.pylori*-асоційованою пептичною виразкою дванадцятипалої кишки визначається недостатність вітаміну D₃ та реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, що може ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антиселикобактерної терапії. 2. У результаті використання модифікованого комплексного лікування виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з мікроорганізмом *H.pylori*, спостерігалось скорочення термінів купірування основних клінічних проявів захворювання, тривалості стаціонарного лікування хворих дітей та зменшення частоти рецидивування захворювання.

Ключові слова: діти; *H.pylori*; пептична виразка дванадцятипалої кишки; модифіковане лікування

Вступ

У даний час доведено етіологічну роль інфекції *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) у розвитку хронічних запальних та деструктивних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [1]. Повсюдним та високим поширенням хелікобактерної інфекції зумовлений

великий інтерес до *H.pylori*-асоційованих захворювань [2]. Серед цих захворювань у дітей чільне місце посідає виразкова хвороба, зокрема виразка дванадцятипалої кишки. Проблема лікування даного захворювання набуває не тільки наукової, а й соціальної значущості і є актуальною для дільничних лікарів, фахівців-гастро-

ентерологів та дитячих хірургів. Багатофакторність виникнення, рецидивуючий перебіг та неухильне прогресування патологічних змін у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки роблять актуальною розробку та впровадження заходів, спрямованих на підвищення ефективності терапевтичних підходів у таких хворих [3].

Вивчення особливостей інфекційного процесу, зумовленого присутністю в слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки мікроорганізму *H.pylori* [4], дозволило по-новому подивитися на патогенез виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, а також призвело до успішної ерадикаційної терапії інфекції [5]. Останні десятиліття суттєво трансформували уявлення про співвідношення причинних факторів виразкової хвороби, що призвело до значних змін у лікувальних підходах щодо таких хворих. Провідне місце в лікуванні виразкової хвороби відводиться антибактеріальному впливу на мікроорганізм *H.pylori*. Антибактеріальна терапія — найбільш жорстко регламентований у всьому світі розділ фармакотерапії [6]. Це продиктовано міркуваннями ефективності та безпеки використання медичної технології. Тому в багатьох державах Європи та Америки розроблено стандарти лікування інфекції *H.pylori* у хворих на виразкову хворобу [7, 8]. Елімінація мікроорганізмів із шлункової слизової оболонки значно знижує частоту виникнення ускладнень виразкової хвороби [9]. Однак практичний досвід показує, що антихелікобактерна терапія супроводжується у частини хворих виникненням несприятливих побічних реакцій. Крім того, у низці випадків при виразковій хворобі, асоційованій з інфекцією *H.pylori*, після курсу ерадикаційної терапії можуть виникати рецидиви інфекції та клініко-ендоскопічні ознаки загострення захворювання [10]. Відповідно до результатів досліджень, виконаних із позицій науково обґрунтованої медичної практики, найкращі результати в етіотропній терапії хворих із шлунковим хелікобактеріозом сьогодні досягаються шляхом застосування комбінацій одного препарату, що блокує шлункову секрецію, та двох або трьох препаратів, що безпосередньо впливають на бактерію. Жодна відома схема лікування *H.pylori*-асоційованої пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВДПК) не має 100% ефективності. Дискутабельними залишаються питання, пов'язані з використанням конкретних фармакотерапевтичних режимів лікування ПВДПК. Все більше обґрунтованою є думка про необхідність індивідуалізації лікування захворювання.

Матеріали та методи

У дослідження включені 66 дітей віком від 12 до 18 років, хворих на *H.pylori*-асоційовану ПВДПК у стадії загострення. Усім дітям проведено комплексне клінічно-параклінічне дослідження за загальноприйнятими методиками. Діагноз ПВДПК верифікувався за допомогою клінічного, ендоскопічного та морфологічного дослідження (наказ МОЗ України № 59, 2013 р.). Критерії включення в дослідження: місце проживання (м. Чернівці та Чернівецька область); вік (7–18 років); стать (кількість хлопчиків та дівчаток); однотипність клінічного діагнозу, однотипний характер порушень функцій

шлунка, єдина діагностична програма, позитивний тест на *H.pylori*. Критерії виключення з дослідження: наявність декомпенсованої супутньої патології; вік до 7 років, обстеження в інших лікувально-профілактичних закладах, проживання за межами Чернівецької області; вживання антибактеріальної терапії, біопрепаратів, пробіотиків упродовж одного місяця та антисекреторних препаратів за 4 доби до дослідження. Дослідження проведено з урахуванням основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості дитини й інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами дослідження.

Верифікація *H.pylori* проводилася безпосередньо під час ендоскопічного дослідження (забір біоптатів із тіла, антрального відділу шлунка та цибулини ДПК). У сироватці крові дітей, хворих на виразкову хворобу ДПК, методом імуоферментного аналізу виявляли сумарні антитіла до антигену CagA *H.pylori*.

Рівні вітаміну D в сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Німеччина). Сироватки, отримані центрифугуванням, зберігали при -20°C і аналізували одночасно. Оцінка результатів проводилася відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (Holick M.F., 2011): дефіцит вітаміну D — рівень менше 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D — 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальний уміст вітаміну D — 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л).

Дослідження мікрофлори товстої кишки проводилося відповідно до рекомендацій Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської (1977). Використовувався класичний метод посіву фекалій [22], розведених в ізотонічному розчині натрію хлориду (10^2 – 10^9) на диференційно-діагностичні середовища (референтні штами *Escherichia coli* ATCC25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853-(F51); *Bacillus subtilis* ATCC6633; *Staphylococcus aureus* ATCC25923-(F-49); *Klebsiella pneumoniae* № 43; *Proteus mirabilis* № 50; *Proteus vulgaris* № 52; *Citrobacter coseri* ATCC 27156). Для оцінки ступеня тяжкості дисбактеріозу використовували класифікацію І.В. Куваєвої і К.С. Ладодо (1991).

Дітей розподілено на три групи: I — 20 дітей, які отримували протокольну ерадикаційну терапію (інгібітор протонної помпи (езомепразол по 40 мг/добу), флемоксин солютаб (по 20 мг/кг 2 рази/добу), фуразолідон (по 10 мг/кг 2 рази/добу), колоїдний субцитрат вісмуту (де-нол по 0,12 г 3 рази/добу) впродовж 7 діб), II — 23 дитини, які отримували модифіковану комплексну терапію (протокольна ерадикаційна терапія із включенням препарату вітаміну D₃ у дозі 2000 МО щодня впродовж 1 місяця), III — 23 дитини, які отримували модифіковану комплексну терапію (протокольна ерадикаційна терапія з включенням препарату вітаміну D₃ у дозі 2000 МО щодня впродовж 1 місяця та синбіотик, що містить *Bifidobacterium animalis* ssp. (BB-12), *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) у співвідношенні 1 : 1 у кількості 4×10^9 КУО та фруктоолігосахарид 1400 мг

(рафтилоза) по 1 саше 2 рази на день 1 місяць). Групи спостереження репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ($p > 0,05$).

Оцінку ефективності комплексного модифікованого лікування проводили через 3 міс., 6 міс. та 1 рік. Як критерії ефективності лікування використовували строки зникнення основних синдромів захворювання, характер ендоскопічної картини, стійкість ерадикації *H.pylori*, частоту рецидивування та ускладнень.

Нормальність розподілу ознаки у варіаційному ряду оцінювали за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Дані, що підкоряються закону нормального розподілу, подані у вигляді середнього значення і стандартного відхилення. При порівнянні кількісних ознак двох сукупностей, що підкоряються закону нормального розподілу, використовували критерій Стюдента. Критерій Манна — Уїтні застосовували, якщо порівнювані сукупності не відповідали закону нормального розподілу. Визначали відносний ризик розвитку рецидиву та число хворих, яких необхідно пролікувати для одного позитивного результату.

Результати та обговорення

Діти обох груп до проведення лікування не відрізнялися за клінічними проявами захворювання (больовий синдром спостерігався у 98,4 % дітей, диспептичний — у 87,8 %, інтоксикаційний — у 81,8 %) та ендоскопічною картиною (у 89,3 % дітей діагностований один виразковий дефект малого або середнього розмірів частіше по передній стінці цибулини ДПК, у 10,6 % хворих — по два і більше виразкових дефекти слизової оболонки цибулини ДПК; у всіх пацієнтів спостерігали ознаки дуоденіту або гастродуоденіту).

При оцінюванні тривалості больового синдрому встановлено вірогідне переважання випадків із збереженням болю впродовж 1 тижня (86,4 %) порівняно з особами, у яких біль не зникав впродовж 2 (10,2 %) та 3 тижнів (3,4 %), $p < 0,001$. Прояви диспептичного синдрому нівелювались впродовж $6,7 \pm 0,8$ дня в дітей I групи, $5,4 \pm 0,4$ дня в дітей II групи та $4,3 \pm 0,2$ дня в дітей III групи, $p < 0,01$.

Застосування модифікованого комплексного лікування у хворих на ПВДПК дітей III групи дозволило скоротити на 27,8 % термін купірування больового, на 14,0 % — диспептичного та на 25,0 % — астеновегетативного синдромів щодо таких показників у дітей I групи, тоді як у дітей II групи ці показники становили відповідно 22,4; 11,7 та 19,4 %.

Середня тривалість перебування у стаціонарі хворих, які отримували модифіковану терапію із додаванням препарату вітаміну D₃, скоротилась на 18,8 %, а у хворих, які отримували додатково ще і синбіотик, — на 23,8 % порівняно з особами I групи.

При ендоскопічному дослідженні, проведеному через 1 місяць, вірогідно частіше в дітей I групи спостерігали наявність на місці виразкового дефекту витягнутого рубця червоного кольору (65,5 %), ніж у дітей II (47,8 %) та III групи (39,1 %), $\chi^2 = 3,87$, $p < 0,05$. Через 3 місяці та через півроку загострення ПВДПК із наявністю виразок або ерозій виявлене лише в дітей I групи. За

даними ендоскопічного обстеження через 1 рік у 33,3 % осіб I групи, у 17,3 % осіб II групи та у 8,7 % осіб III групи ($p < 0,01$) встановлено рецидив захворювання (рис. 1).

Середній рівень вітаміну D₃ в крові дітей із ПВДПК становив $27,78 \pm 4,49$ нг/мл, що свідчить про його недостатність та обґрунтовує додаткове призначення в комплексній терапії. Динаміка показників вітаміну D₃ в крові дітей, які знаходилися під спостереженням, подана в табл. 1.

Установлено, що у дітей із ПВДПК, асоційованою із *H.pylori*, суттєво знижується виявлення біфідобактерій та виділення із порожнини товстої кишки пептострептококів, ентерококів, підвищується рівень умовно-патогенних анаеробних бактерій, факультативних анаеробних та аеробних ентеротоксигенних та ентеропатогенних ешерихій. Найбільш часто виявляються відхилення в бік зростання дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Динаміка біотопу дітей із ПВДПК залежно від схеми лікування подана в табл. 2.

Визначення основних показників оцінки ефективності лікування ПВДПК із застосуванням модифікованої схеми показало, що відносний ризик розвитку рецидивів захворювання знизиться в 0,42 раза ($\chi^2 = 3,96$, $p < 0,05$) при включенні препарату вітаміну D₃ в схему лікування та в 0,52 раза ($\chi^2 = 4,06$, $p < 0,01$) при застосуванні препарату D₃ та синбіотика (табл. 3).

Як відомо, імунна система реагує на циркулюючі рівні вітаміну D (25(OH)D) і забезпечує стійке і потенційно вигідне утворення 1,25(OH)₂D під час імунної відповіді [11]. Метаболізм вітаміну D в макрофагах пов'язаний із розпізнаванням патогенів, що робить його невід'ємною частиною вродженої імунної відповіді. Раніше повідомлялося, що вітамін D₃ демонструє анти-*H.pylori*-активність [12]. У дослідженні [13] створили моделі інфекції *H.pylori* у мишей для демонстрації того, що вітамін D₃ пригнічує інфекцію *H.pylori* шляхом посилення експресії рецептора вітаміну D₃ і антимікробного пептиду кателіцидину [14–16].

В метааналізі 13 досліджень виявлено взаємозв'язок між запальними захворюваннями кишечника

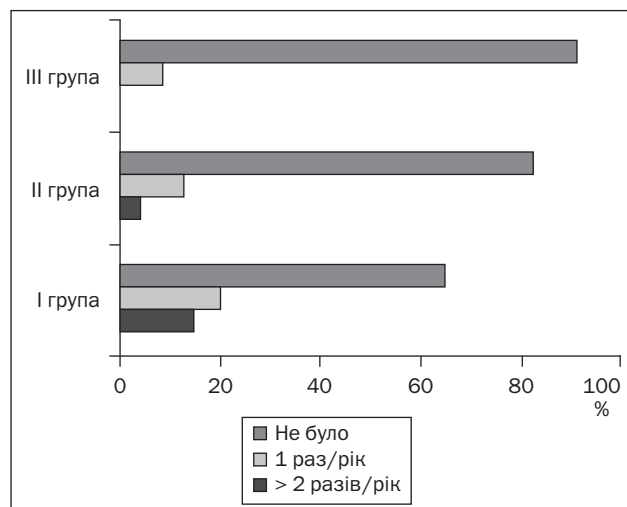


Рисунок 1. Розподіл дітей залежно від частоти виникнення рецидивів виразки дванадцятипалої кишки через 1 рік

ка й низьким рівнем 25(OH)D, причому на тлі загострення хвороби Крона реєструвалися більш низькі концентрації вітаміну D в крові [17]. Додавання вітаміну D дітям із запальними захворюваннями кишечника супроводжувалося підвищенням рівня 25(OH)D в крові ($p < 0,05$) і зниженням активності захворювання [18]. Проведені нами дослідження виявили недостатність вітаміну D₃ в крові дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки, що й було передумовою застосування препарату вітаміну D₃ в комплексному лікуванні. Відомо, що ерадикаційна терапія, яка проводиться комбінацією 2–3 антибіотиків спільно з інгібіторами протонної помпи, часто супроводжується розвитком широкого спектра побічних ефектів і небажаних явищ (діарея, нудота, блювання, біль у животі), пов'язаних у тому числі із впливом на мікрофлору шлунково-кишкового трак-

ту. Як показали дані рандомізованих клінічних досліджень [19], *S. boulardii* I-745, *L. rhamnosus* GG, а також комбінація 2 штамів лактобактерій *L. helveticus* R52 + *L. rhamnosus* R11, що застосовуються під час ерадикації, можуть покращувати переносимість терапії, знижуючи вираженість побічних ефектів. В метааналізі зі включенням 19 рандомізованих досліджень виявлено, що пробіотики, що містять комбінацію штамів *L. acidophilus* La5 + *B. animalis lactis* Bb12; *L. helveticus* R52 + *L. rhamnosus* R11; *L. acidophilus* nr + *B. longum* nr + *E. faecalis* nr, також підвищують частоту успішної ерадикації [20]. LA-5 (*Lactobacillus acidophilus*) і BB-12® (*Bifidobacterium*) є одними з найбільш вивчених штамів лакто- та біфідобактерій у світі, використовуються в харчовій та медичній промисловості з 1979 та 1985 р. відповідно, що дозволяє не сумніватися в їх безпеці, підтвердженій статусами GRAS (FDA, США) та QPS

Таблиця 1. Рівні вітаміну D₃ залежно від частоти рецидивування пептичної виразки через 1 рік після проведеного лікування, M ± m

Частота рецидивів	Вітамін D ₃ , нг/мл		
	I група (n = 20)	II група (n = 23)	III група (n = 23)
> 2 на рік	30,17 ± 2,03*; 30,17 [26,47–44,29]	33,54 ± 2,18*. **; 33,54 [28,39–49,78]	53,39 ± 3,22*. **; 53,39 [38,41–59,67]
1 раз на рік	35,74 ± 2,41; 35,72 [31,53–49,11]	42,92 ± 3,01**; 42,92 [36,67–56,19]	58,96 ± 8,01**; 58,96 [46,85–66,72]
Не було	37,32 ± 2,88; 37,32 [36,47–64,29]	57,45 ± 2,67**; 57,45 [39,77–67,22]	67,12 ± 7,33**; 67,12 [49,83–78,55]

Примітки: * — різниця вірогідна між показниками в дітей із частотою рецидивів > 2 на рік та в дітей без рецидивів ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна між показниками у I та II і III групах ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Порушення мікробіоценозу кишечника в дітей із *H. pylori*-асоційованою ПВДПК

Мікроорганізми	Відхилення від норми, %			
	До лікування, n = 66	Після лікування		
		I група, n = 20	II група, n = 23	III група, n = 23
Лактобактерії (< 10 ⁶)	93,9	100	78,2	13,4*. **. #
Умовно-патогенні мікроорганізми (> 10 ⁴)	86,3	95	65,2	8,6*. **. #
Біфідобактерії (< 10 ⁸)	81,8	90	75,2	4,3*. **. #
Кишкова паличка (< 10 ⁶ –2 × 10 ⁸)	81,8	75	56,5	8,6*. **. #
Стафілококи (> 10 ⁴)	18,2	25	43,4	0
Гриби роду <i>Candida</i> (> 10 ³)	31,8	25	21,7	0

Примітки: * — різниця в показниках III групи до та після лікування ($p < 0,001$); ** — різниця в показниках I та III груп ($p < 0,001$); # — різниця в показниках II та III груп ($p < 0,01$).

Таблиця 3. Оцінка ефективності лікування ПВДПК в дітей із включенням препарату вітаміну D₃

Показник	ЗВР (95% ДІ)	ЗВК (95% ДІ)	КХНП (95% ДІ)
Модифікована схема терапії з включенням препарату вітаміну D ₃	0,42 (0,03–3,28)	3,2 (0,23–8,53)	2,8 (0,19–9,03)
Модифікована схема терапії з включенням препарату вітаміну D ₃ та синбіотика	0,52 (0,09–4,12)	3,9 (0,98–7,33)	1,9 (0,34–9,67)

Примітки: ЗВР — зниження відносного ризику; КХНП — кількість хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату; ЗВК — збільшення відносної користі; ДІ — довірчий інтервал.

(Європейське агентство з безпеки продуктів харчування). Наше дослідження із застосуванням синбіотика, який містить *Bifidobacterium animalis* ssp. (BB-12), *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) та фруктоолігосахарид, у складі модифікованої терапії *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки довело високу ефективність. Отже, з позицій доказової медицини призначення пробіотиків на період ерадикаційної терапії є доцільним як з точки зору досягнення успішної ерадикації, так і для запобігання побічним ефектам та кращої переносимості терапії. Оцінка віддалених результатів запропонованої модифікованої терапії показала, що при включенні до лікування препарату вітаміну D₃ та синбіотика спостерігається тривала стійка клінічно-ендоскопічна ремісія захворювання з відновленням мікробіоценозу кишечника.

Висновки

1. У дітей із *H.pylori*-асоційованою пептичною виразкою дванадцятипалої кишки визначається недостатність вітаміну D₃ та реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, що може ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антигелікобактерної терапії.

2. У результаті використання модифікованого комплексного лікування виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з мікроорганізмом *H.pylori*, спостерігалось скорочення термінів купірування основних клінічних проявів захворювання, тривалості стаціонарного лікування хворих дітей та зменшення частоти рецидивування захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та дотримання принципів конфіденційності, концепції інформованої згоди та урахування основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

Список літератури

1. Saif N., Jensen N., Farrar E., Blackstone S., Hauck F.R. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among resettled refugees presenting to a family medicine clinic in the United States. *Helicobacter*. 2022. 27(3). e12894. doi: 10.1111/hel.12894.
2. Aguilera Matos I., Diaz Oliva S.E., Escobedo A.A. *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ Paediatr. Open*. 2020. 4. e000679. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000679.
3. White B., Winte M., DeSipio J., Phadtare S. Clinical Factors Implicated in Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Patients. *Microorganisms*. 2022. 10(2). 322. doi: 10.3390/microorganisms10020322.
4. Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz. J. Microbiol.* 2022. 53(1). 33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
5. Cardoso A.I., Maghiar A., Zaha D.C. et al. Evolution of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. *Diagnostics (Basel)*. 2022. 12(2). 508. doi: 10.3390/diagnostics12020508.
6. Karbalaee M., Talebi Bezhmin Abadi A., Keikha M. Clinical relevance of the *cagA* and *vacA* s1m1 status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2022. 22(1). 573. doi: 10.1186/s12879-022-07546-5.

7. Saif N., Jensen N., Farrar E., Blackstone S., Hauck F.R. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among resettled refugees presenting to a family medicine clinic in the United States. *Helicobacter*. 2022. 27(3). e12894. doi: 10.1111/hel.12894.

8. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K. et al. On behalf of ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. 64(6). 991-1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594.

9. Vital J.S., Tanoeiro L., Lopes-Oliveira R., Vale F.F. Biomarker Characterization and Prediction of Virulence and Antibiotic Resistance from *Helicobacter pylori* Next Generation Sequencing Data. *Biomolecules*. 2022. 12(5). 691. Published 2022 May 11. doi: 10.3390/biom12050691.

10. Park J.S., Jun J.S., Seo J.H., Youn H.S., Rhee K.H. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Clin. Expl. Pediatr.* 2021. 64. 1. 21-25. https://doi.org/10.3345/cep.2019.01543.

11. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020. 12(7). 2097. https://doi.org/10.3390/nu12072097.

12. El Shahawy M.S., Hemida M.H., El Metwaly I., Shady Z.M. The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. 2018. 2. 6. 270-275. doi: 10.1002/jgh3.12081.

13. Zhou A., Li L., Zhao G. et al. Vitamin D3 Inhibits *Helicobacter pylori* Infection by Activating the VitD3/VDR-CAMP Pathway in Mice. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. 10. 566730. doi: 10.3389/fcimb.2020.566730.

14. Golpour A., Bereswill S., Heimesaat M.M. Antimicrobial and Immune-Modulatory Effects of Vitamin D Provide Promising Antibiotics-Independent Approaches to Tackle Bacterial Infections — Lessons Learnt from a Literature Survey. *Eur. J. Microbiol. Immunol.* 2019. 3. 80-87. doi: 10.1556/1886.2019.00014.

15. Hu W., Zhang L., Li M.X. et al. Vitamin D3 activates the autolysosomal degradation function against *Helicobacter pylori* through the PDIA3 receptor in gastric epithelial cells. *Autophagy*. 2019. 5 (4). 707-725. doi: 10.1080/15548627.2018.1557835.

16. Senait A., Jolanta M., Anders R. et al. Vitamin D(3) Status and the Association with Human Cathelicidin Expression in Patients with Different Clinical Forms of Active Tuberculosis. *Nutrients*. 2018. 6. 721. doi: 10.3390/nu10060721.

17. Lu C., Yang J., Yu W. et al. Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015. 10(7). e0132036. doi: 10.1371/journal.pone.0132036.

18. Martin N., Riegerink T., Adamji M., Wall C., Day A.S. Single high-dose oral vitamin D3 treatment in New Zealand children with inflammatory bowel disease. *Transl. Pediatr.* 2019. 8(1). 35-41. doi: 10.21037/tp.2018.11.01.

19. McFarland L.V., Malfertheiner P., Huang Y., Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. *World Journal of Metaanalysis*. 2015. 3(2). 97-117. https://doi.org/10.13105/wjma.v3.i2.97.

20. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Journal of Gastroenterology*. 2016. 4(4). 546-561. https://doi.org/10.1177/2050640615617358.

Отримано/Received 06.08.2022

Рецензовано/Revised 25.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 06.09.2022 ■

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

P.M. Moldovan, PhD-student, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Effectiveness of the modified scheme for treatment
of *H.pylori*-associated peptic ulcer of the duodenum in children**

Abstract. Background. None of the known regimens for the treatment of *H.pylori*-associated peptic ulcer of the duodenum (PUD) is 100 % effective. The purpose was to evaluate the effectiveness of the modified comprehensive therapy for *H.pylori*-associated peptic ulcer of the duodenum in children. **Materials and methods.** The study included 66 patients aged 7 to 18 years with *H.pylori*-associated PUD in the acute stage. Serum vitamin D levels were measured using the electrochemiluminescence method (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The classical method of stool culture was used. The children were divided into three groups: the first — 20 patients who received protocol eradication therapy, the second — 23 children who received modified comprehensive therapy with the inclusion of vitamin D₃, the third — 23 patients who received modified comprehensive therapy with the inclusion of vitamin D₃ and a synbiotic. **Results.** The average length of stay in the hospital for patients who received modified therapy with the inclusion of vitamin D₃ was reduced by 18.8 %, and in those who received synbiotic additionally — by 23.8 % compared to the first group. During the endoscopic examination conducted after 1 month, the presence of an elongated red scar at the site of the ulcer defect was

observed significantly more often in group I (65.5 %) than in groups II (47.8 %) and III (39.1 %), $\chi^2 = 3.87$, $p < 0.05$; after 1 year, 33.3 % of children in group I, 17.3 % in group II, and 8.7 % in group III ($p < 0.01$) had a recurrence of the disease. The determination of the main indicators for the effectiveness of PUD treatment using a modified scheme showed that the relative risk of disease recurrence will decrease by 0.42 times ($\chi^2 = 3.96$, $p < 0.05$) when vitamin D₃ preparation is included in the treatment scheme and by 0.52 times ($\chi^2 = 4.06$, $p < 0.01$) when using vitamin D₃ and a synbiotic. **Conclusions.** 1. Children with *H.pylori*-associated peptic ulcer of the duodenum have vitamin D₃ deficiency and various disturbances of the intestinal microbiota, which can complicate the course, increase the chronicity of the process, and reduce the effectiveness of anti-*Helicobacter* therapy. 2. The use of a modified comprehensive treatment for duodenal ulcer associated with *H.pylori* leads to a reduction in the duration of the main clinical manifestations of the disease, the duration of inpatient treatment of sick children and a decrease in the frequency of recurrence of the disease.

Keywords: children; *H.pylori*; duodenal peptic ulcer; modified treatment

Реактивність бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини у дітей з муковісцидозом

Резюме. Актуальність. Інгаляційні сольові гіпертонічні розчини (ІСГР) входять у перелік обов'язкових призначень у лікуванні хворих на муковісцидоз (МВ). Проте у частини хворих на МВ можливий розвиток синдрому гіперреактивності бронхів (ГРБ), що може бути причиною порушення протоколу лікування. **Мета дослідження:** вивчити стан реактивності бронхів на ІСГР та її залежність від клінічних, функціональних та мікробіологічних особливостей перебігу МВ у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 40 дітей з МВ. Усім хворим було проведено загальноклінічне, молекулярно-генетичне, лабораторне та мікробіологічне дослідження. Інструментальні методи дослідження включали спірометрію, вимірювання концентрації монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається (FeNO), рентгенографію та комп'ютерну томографію органів грудної порожнини. Для визначення індивідуальної переносимості інгаляцій гіпертонічного розчину хлориду натрію (ГРХН) використовували протокол дослідження, запропонований E.P. Dellon et al. **Результати.** За результатами протоколу дослідження ГРБ до ГРХН мали 17 (42,5 %) хворих на МВ. Найбільша частота ГРБ виявлялася у хворих з тяжким перебігом МВ. Не виявлено залежності ГРБ у хворих на МВ з алергологічною патологією та обтяженим алергологічним анамнезом. Оцінка переносимості ГРХН перед призначенням базисної терапії є важливою. Ранніми функціональними ознаками ГРБ, що можуть потребувати превентивного призначення β_2 -агоністів короткої дії на період лікування ГРХН у дітей з МВ, є: зниження ОФВ1 на 7 % та МОШ 25 на 6 % при тестуванні 3% розчину NaCl. **Висновки.** Наявність ГРБ у хворих на МВ може заважати адекватному проведеною базисної терапії інгаляційним методом. Призначення ІСГР хворим на МВ має бути персоналізованим, із визначенням індивідуальної чутливості пацієнта для прогнозування позитивного терапевтичного ефекту.

Ключові слова: муковісцидоз; гіперреактивність бронхів; інгаляційні сольові гіпертонічні розчини; діти

Актуальність

Муковісцидоз (МВ) — це хронічне захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування, яке вражає переважно дихальні шляхи, підшлункову залозу, шлунково-кишковий тракт і печінку [1]. Прогноз захворювання у пацієнтів з МВ у переважній більшості випадків визначається тяжкістю перебігу хронічного бронхолегеневого запалення, що часто супроводжується різним ступенем обструкції дихальних шляхів [2]. Симптоми обструкції дихальних шляхів у хворих на МВ подібні до симптомів інших обструктивних захворювань легень, хоча основні механізми їх розвитку відрізняються [3]. Основними механізмами бронхі-

альної обструкції при МВ є порушення мукоциліарного кліренсу за рахунок збільшення в'язкості бронхіального секрету та підвищення його осмолярності, а також змінена реактивність бронхіального дерева через пошкоджений епітелій дихальних шляхів [4]. Гіперреактивність бронхів (ГРБ) — це надмірне звуження бронхів у відповідь на різноманітні інгаляційні подразники, як хімічні, так і фізичні. Тривалий час ГРБ розглядалася як провідний патофізіологічний механізм розвитку бронхіальної астми (БА). На сьогодні ГРБ відводять важливу роль у виникненні синдрому бронхіальної обструкції у пацієнтів з різними хронічними бронхолегеновими захворюваннями, у тому

числі і з МВ [5]. Повідомляють, що ГРБ спостерігається принаймні у 40 % пацієнтів із МВ і корелює зі зниженням функції легень [6]. Але детермінанти ГРБ при МВ відрізняються від БА і ще не до кінця зрозумілі. Так, у декількох дослідженнях показано, що у пацієнтів з МВ ГРБ не була пов'язана з маркерами атопії, а тільки з активністю бактеріального запалення [7, 8]. Дискутується також первинність тривалого поточно-го інфекційного процесу і пов'язаного з ним пошкодження дихальних шляхів у розвитку ГРБ. На сьогодні є наукові докази порушення бронхіальної рецепторної активності за рахунок запалення та перебудови слизової оболонки бронхів, що стартує у дітей з МВ вже на перших місяцях життя, ще до виникнення хронічної бронхіальної інфекції [9]. Продовжується вивчення впливу алергічного бронхолегеневого аспергільозу (АБЛА) на ці процеси. Частота розвитку АБЛА у пацієнтів із МВ варіює від 3 до 25 % [10]. Отже, хоча всі ці дані підлягають різним інтерпретаціям, вони узгоджуються з гіпотезою про те, що у пацієнтів із МВ ГРБ виникає внаслідок пошкодження бронхів, пов'язана з більш швидким погіршенням стану легень і є несприятливим прогностичним фактором перебігу захворювання. Крім того, ГРБ може заважати адекватному проведенню базисної терапії МВ (антибіотики, муколітики) інгаляційним методом. Бронхоспазм, як прояв ГРБ, може бути спровокований будь-яким інгаляційним засобом, але ризик його виникнення вищий при використанні розчинів, що істотно відрізняються осмолярністю від бронхіального секрету [4]. Гіпертонічний розчин хлориду натрію (ГРХН) входить у перелік обов'язкових призначень у лікуванні хворих на МВ згідно з чинним уніфікованим клінічним протоколом [11]. Основний механізм його дії у хворих на МВ — осмотична активність розчину, яка виводить рідину на апікальну поверхню епітелію дихальних шляхів і таким чином компенсує підвищену абсорбцію натрію, хлоридів і води, яка виникає за відсутності нормальної функції гена МВ CFTR [12]. Доведено, що у хворих на МВ під впливом ГРХН поліпшується мукоциліарний кліренс та простежується протимікробний ефект щодо *Pseudomonas aeruginosa* [13], однак питання про ефективність і безпеку його застосування у дітей залишається ще не до кінця вирішеним. Під час лікування ГРХН може спостерігатися висока варіабельність результатів залежно від віку пацієнтів і вагома частота побічних ефектів у вигляді кашлю та бронхоспазму, що може потребувати використання бронхолітичних препаратів [14]. За даними закордонних авторів, приблизно 30 % хворих на МВ демонструють значне звуження дихальних шляхів у відповідь на інгаляції ГРХН [4, 15]. Імовірно, що такі суперечливі дані щодо ефективності використання ГРХН у дітей пов'язані з тим, що на практиці не враховується і не прогнозується можливість синдрому ГРБ, що може бути причиною порушення протоколу лікування.

Отже, виявлення та вивчення механізмів формування ГРБ на ГРХН у дітей з МВ мають велике практичне значення.

Мета дослідження: вивчити стан реактивності бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини та її залежність від клінічних, функціональних та мікробіологічних особливостей перебігу МВ у дітей.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети обстежено 40 дітей з МВ, які знаходились на лікуванні у міському дитячому пульмонологічному центрі м. Дніпра. Серед обстежених дітей було 17 хлопчиків (42,5 %) та 23 дівчинки (57,5 %). Середній вік дівчаток становив $11,3 \pm 0,9$ року, хлопчиків — $12,4 \pm 0,7$ року. Середній вік у загальній групі становив $12,0 \pm 0,6$ року.

Критеріями включення в дослідження були: діти від 6 до 18 років з підтвердженим діагнозом МВ, які здатні були виконати спірометрію, згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: заострення бронхолегеневого процесу, наявність епізоду кровохаркання/легеневої кровотечі в анамнезі, об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1) < 50 % від належного, неможливість виконання спірометрії та раніше виявлена непереносимість гіпертонічного розчину NaCl.

Верифікацію діагнозу МВ проводили на підставі його діагностичних критеріїв згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз» (наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.). Ступінь тяжкості стану хворих визначали за оціночною шкалою Швахмана — Кульчицького. При цьому підсумовувалися бали за 4 основними параметрами: загальна активність хворого, клінічні прояви МВ, показники фізичного розвитку дитини, рентгенологічні зміни в легенях. Кожну ознаку оцінювали за шкалою від 5 до 25 балів. Стан оцінювався як відмінний у разі наявності суми 86–100 балів, хороший — 71–85, задовільний — 56–70, середньої тяжкості — 41–55 та тяжкий — 40 балів і менше.

Молекулярно-генетичне дослідження проводилося в ДУ «Інститут спадкової патології НАН України». Дослідження проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції. Матеріалом для дослідження була ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. Діагностика мутацій гена CFTR проводилася за допомогою панелі ДНК-діагностики МВ: F508del, CFTRdele2,3, 2143delT, W1282X, N1303K, IVS12+2T^C, 3849+10kbC>T, 2184insA, G542X, G551D, G551S, 1677delTA, 3821delT, R334W, R117C, R334W, R347H, R347L, R347C, R347P, D1270N, I336K, R560T, S549I, R553X, 17171G-A, Y122X, 621+1G-T. Відповідно до сучасних класифікацій мутацій гена CFTR ідентифікували «ступінь тяжкості» генотипу: для «тяжкого» генотипу обов'язковим є наявність мутацій I–III класу, які призводять до повного чи майже повного припинення функції хлорного каналу; для «м'якого» — наявність хоча б однієї мутації IV–VI класу, коли зберігається залишкова функція хлорного каналу.

Дослідження мікробіоти дихальних шляхів проводилось у рамках сумісної НДР кафедри пропедевтики

дитячих хвороб і кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДДМУ «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія», номер держреєстрації 0116U004962.

Для визначення індивідуальної переносимості інгаляцій ГРХН використовували протокол дослідження, запропонований E.P. Dellon et al. (рис. 1) [16]. Для інгаляцій використовували офіційні розчини хлориду натрію різних концентрацій: стерильний 0,9% розчин NaCl, стерильний 3% розчин NaCl та стерильний 7% розчин NaCl. Перед проведенням дослідження пацієнтам відміняли інгаляції ГРХН за 48 годин до дослідження та бронхолітики залежно від тривалості їх дії: від 6–8 годин для інгаляційних β_2 -агоністів короткої дії до 48 годин для інгаляційних β_2 -агоністів тривалої дії.

На початку дослідження пацієнтам проводили вихідну спірометрію за загальноприйнятою методикою з визначенням загальновідомих швидкісних та об'ємних показників, зокрема ОФВ1, форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ, максимальних об'ємних швидкостей на рівнях 25, 50 та 75 % ФЖЄЛ (МОШ 25, 50, 75) за допомогою сучасного спірографа MicroLab. Для інгаляцій пацієнти використовували персональні ультразвукові небулайзери Pari. Для першої інгаляції як контроль використовували стерильний 0,9% розчин NaCl, для другої та третьої — 3% розчин NaCl та 7% розчин NaCl відповідно. Після кожної інгаляції аналізували клінічні зміни (характер кашлю, поява індукованого мокротиння та аускультативні зміни в легенях) та зміни показників функції зовнішнього дихання. При появі таких побічних явищ, як утруднення дихання, спастичний кашель, аускультативні симптоми бронхоспазму та зниження ОФВ1 на ≥ 20 %, інгаляції припиняли. Для усунення побічних явищ та відновлення бронхіальної прохідності прово-

дили бронходилатаційний тест з β_2 -агоністами короткої дії згідно з чинними рекомендаціями, ГРБ діагностували при збільшенні ОФВ1 ≥ 12 %.

Для оцінки вираженості запалення в дихальних шляхах вимірювали концентрацію монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається (FeNO), за допомогою апарата NIOX VERO (Aerocrine, Швеція), який здатний визначити концентрацію FeNO в межах від 5 до 300 ppb (partperbillion — молекул NO на один мілліард молекул води) при швидкості потоку повітря, що видихається, у 50 мл/с та часі видиху, що дорівнює 10 секундам.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер — AGAR909E415822FA). Оцінювалися кількісні й якісні показники. Для кількісних параметрів було виконано перевірку на відповідність закону Гауса за критерієм Колмогорова — Смірнова з виправленням Лилефорса та Шапіро — Уїлка. З урахуванням того, що кількісні показники мали непараметричний тип розподілу, їх опис проводився з використанням медіани та інтерквартильного розмаху (Me [25 %; 75 %]). Якісні дані описували як n (%). Порівняння кількісних даних проводилося за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні (U), якісних даних — з використанням теста χ^2 -квадрат Пірсона з поправкою Єйтса на безперервність. При перевірці статистичних гіпотез критичним значенням було вибрано $p < 0,05$.

Для оцінювання діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за результатом визначали якість діагностичної моделі. За допомогою порогового значення розраховували чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичну цінність. Під час ROC-аналізу показників визначили оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності.

Дослідження проводилося з дозволу локальної Комісії з питань біомедичної етики відповідно до основоположних морально-етичних принципів, вимог дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження, що забезпечуються наступними нормативними документами: Гельсінською декларацією, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, Якісною клінічною практикою (GCP), Загальною декларацією про біоетику і права людини ЮНЕСКО, Конституцією України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основами законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1).

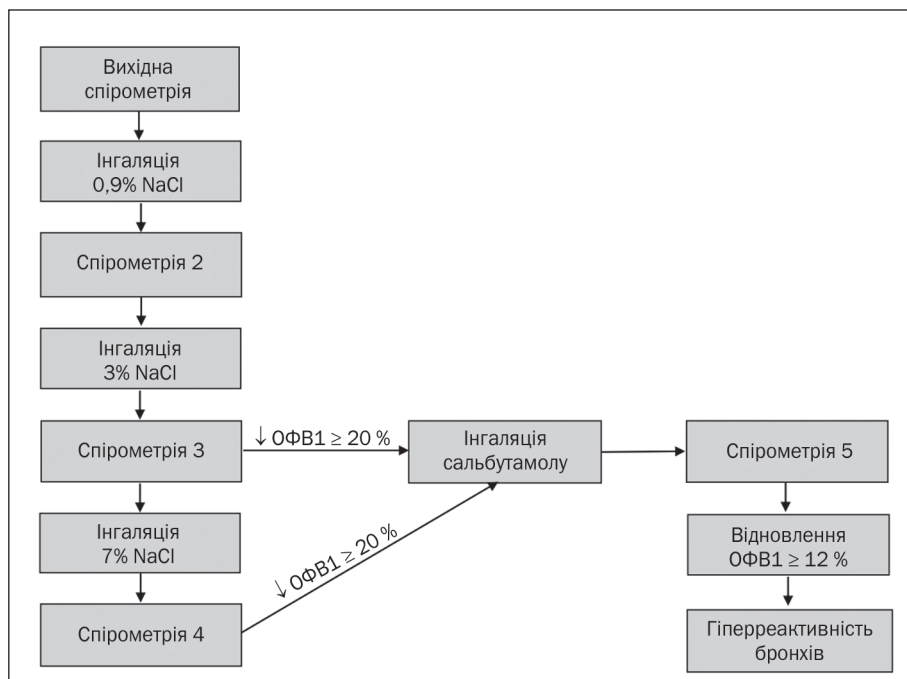


Рисунок 1. Протокол дослідження для діагностики реактивності бронхів

Результати

Аналіз клінічних даних показав, що 62,5 % хворих на МВ мали тяжкий перебіг захворювання та 37,5 % хворих — перебіг середнього ступеня тяжкості. У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження у 26 (65,0 %) хворих було ідентифіковано «тяжкий» генотип, у 7 (17,5 %) хворих — «м'який» генотип. У решти хворих (17,5 %) мутації не були ідентифіковані, проте діагноз встановлено на підставі типової клінічної картини та двох позитивних потових проб, що відповідає сучасним критеріям діагностики МВ. Відомо, що у зв'язку з великою кількістю можливих мутацій у гені CFTR не можна виключити присутності невстановлених мутацій в обстежених хворих. Ураження бронхолегеневої системи у вигляді хронічного бронхіту було діагностовано у 72,5 % обстежених хворих.

За результатами протоколу дослідження, ГРБ до ГРХН мали 17 (42,5 %) хворих на МВ, серед яких було 9 (52,9 %) хлопчиків та 8 (47,1 %) дівчаток ($p > 0,05$). Клінічними ознаками ГРБ у дітей були: спастичний кашель під час інгаляцій ГРХН, утруднення дихання та аускультативні симптоми бронхоспазму. Так, скарги на спастичний кашель під час інгаляцій 3% розчином NaCl мали 10 дітей (58,9 %), під час інгаляцій 7% розчином NaCl — 15 (88,2 %) дітей. Утруднене дихання виникало у 3 (17,7 %) дітей після інгаляцій 3% розчину NaCl та у 9 (52,9 %) дітей після інгаляцій 7% розчину

NaCl ($p < 0,05$). Аускультативні симптоми бронхоспазму вірогідно частіше реєструвалися у дітей після інгаляцій 7% розчину NaCl порівняно з 3% розчином NaCl (58,9 проти 35,3 %; $p < 0,05$).

Проведено порівняльний аналіз клініко-параклінічної характеристики дітей з МВ залежно від стану бронхіальної реактивності (табл. 1).

Як видно з табл. 1, за віком групи дітей з ГРБ до ГРХН та без неї вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$). За результатами молекулярно-генетичного дослідження діти з ГРБ до ГРХН частіше мали «тяжкий» генотип (88,2 проти 47,8 %; $p < 0,01$), у той час як діти без ГРБ до ГРХН частіше мали «м'який» генотип (30,4 проти 0,0 %, $p < 0,05$). Встановлено, що пацієнти з ГРБ до ГРХН мали більш ранню маніфестацію захворювання та більш несприятливий перебіг захворювання, ніж пацієнти без ГРБ до ГРХН. Так, у групі хворих з ГРБ до ГРХН медіана віку встановлення діагнозу була значно нижчою, ніж у групі без неї, та становила 6,0 [5,0; 10,0] міс. проти 24,0 [7,0; 60,0] міс. ($p < 0,01$). Відповідно тяжкий перебіг захворювання мали 15 (88,2 %) дітей з ГРБ до ГРХН та 10 (43,5 %) дітей без ГРБ до ГРХН ($p < 0,01$). Ураження бронхолегеневої системи у вигляді вторинного хронічного бронхіту було зареєстровано у 16 (94,1 %) хворих з ГРБ до ГРХН та 13 (56,5 %) хворих без ГРБ до ГРХН ($p < 0,01$). При цьому у 3 (17,6 %) хворих з ГРБ до ГРХН було діагностовано вторинний хронічний обструктивний бронхіт. За даними рентге-

Таблиця 1. Клініко-параклінічна характеристика дітей з МВ залежно від стану бронхіальної реактивності

Параметр		Хворі на МВ з ГРБ до ГРХН (n = 17)	Хворі на МВ без ГРБ до ГРХН (n = 23)	p-value
Вік (роки), Ме [25 %; 75 %]		12,0 [7,0; 14,0]	13,0 [9,0; 15,0]	$p > 0,05$
Стать	хлопці, n (%)	9 (52,9)	8 (34,8)	$p > 0,05$
	дівчата, n (%)	8 (47,1)	15 (65,2)	
«М'який» генотип, n (%)		0 (0,0)	7 (30,4)	$p < 0,05$
«Тяжкий» генотип, n (%)		15 (88,2)	11 (47,8)	$p < 0,01$
Неідентифікований генотип, n (%)		2 (11,8)	5 (21,7)	$p > 0,05$
Вік встановлення діагнозу, місяці, Ме [25 %; 75 %]		6,0 [5,0; 10,0]	24,0 [7,0; 60,0]	$p < 0,01$
Тяжкий перебіг, n (%)		15 (88,2)	10 (43,5)	$p < 0,01$
Вторинний хронічний бронхіт, n (%)		16 (94,1)	13 (56,5)	$p < 0,01$
Вторинний хронічний обструктивний бронхіт, n (%)		3 (17,6)	0 (0,0)	$p < 0,05$
Бронхоектази, n (%)		16 (94,1)	13 (56,5)	$p < 0,01$
Кількість загострень на рік, Ме [25 %; 75 %]		4,0 [2,0; 4,0]	2,0 [0,0; 4,0]	$p < 0,01$
ДН в період загострення, n (%)		9 (52,9)	6 (26,1)	$p < 0,1$
Хронічна колонізація дихальних шляхів <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)		12 (70,6)	9 (39,1)	$p < 0,05$
Алергічний бронхолегеневий аспергільоз, n (%)		14 (82,4)	0 (0,0)	$p < 0,001$
Алергопатологія в анамнезі		4 (23,5)	9 (39,1)	$p > 0,05$
Обтяжена спадковість за алергопатологією		3 (17,6)	10 (43,5)	$p > 0,05$
Рівень загального IgE, МО/мл, Ме [25 %; 75 %]		38,0 [27,0; 51,0]	10,0 [6,0; 17,0]	$p < 0,05$

нографії та комп'ютерної томографії легень також були виявлені вірогідні відмінності. Так, у хворих з ГРБ до ГРХН порівняно з хворими без ГРБ частіше реєструвалися циліндричні, мішотчасті або змішані бронхоектази (94,1 проти 56,5 %, $p < 0,01$). Кількість загострень на рік хронічного бронхолегеневого процесу у хворих з ГРБ до ГРХН була вищою в 2 рази та становила 4,0 [2,0; 4,0] проти 2,0 [0,0; 4,0] у хворих без ГРБ ($p < 0,01$). При цьому дихальна недостатність (ДН) у періоді загострення вірогідно частіше реєструвалася у хворих з ГРБ до ГРХН порівняно з хворими без неї (52,9 проти 26,1 %; $p < 0,1$).

За результатами мікробіологічного дослідження, у хворих з ГРБ до ГРХН значно частіше, ніж у хворих без ГРБ, виявлялися хронічна колонізація дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* (70,6 проти 39,1 %; $p < 0,05$) та алергічний бронхолегеневий аспергільоз (82,4 проти 0,0 %, $p < 0,001$).

Проведений кореляційний аналіз виявив наявність вірогідних взаємозв'язків між колонізацією дихальних

шляхів *Pseudomonas aeruginosa* та тяжкістю перебігу захворювання ($r = 0,71$; $p < 0,001$), наявністю бронхоектазів ($r = 0,65$; $p < 0,001$), кількістю загострень на рік ($r = 0,44$; $p < 0,01$), ДН у періоді загострення ($r = 0,32$; $p < 0,05$), наявністю АБЛА ($r = 0,38$; $p < 0,05$) та ГРБ до ГРХН ($r = 0,31$; $p \leq 0,05$). Не виявлено залежності гіперреактивності бронхів у хворих на МВ від алергопатології ($r = -0,17$; $p > 0,05$) та обтяженого алергоанамнезу ($r = -0,27$; $p > 0,05$). Проте у дітей з ГРБ до ГРХН рівень загального IgE був вірогідно вищим, ніж у дітей без ГРБ до ГРХН (38,0 [27,0; 51,0] проти 10,0 [6,0; 17,0] МО/мл; $p < 0,05$), хоча й не перевищував референтні значення.

Результати спірометричного дослідження (табл. 2) показали, що у хворих з ГРБ до ГРХН порівняно з хворими без ГРБ до ГРХН вірогідно не відрізнялися вихідні середні значення ОФВ1 (81,0 [67,0; 88,0] % проти 86,0 [72,0; 102,0] % відповідно; $p > 0,05$) та ФЖЄЛ (86,0 [69,0; 92,0] % проти 88,0 [75,0; 100,0] % відповідно; $p > 0,05$). Проте після інгаляцій ГРХН їх значення зна-

Таблиця 2. Функціональна характеристика дітей з МВ залежно від стану бронхіальної реактивності

Параметр		Хворі на МВ з ГРБ до ГРХН (n = 17)	Хворі на МВ без ГРБ до ГРХН (n = 23)	p-value
ОФВ1, %, Me [25 %; 75 %]	до інгаляцій	81,0 [67,0; 88,0]	86,0 [72,0; 102,0]	$p > 0,05$
	після інгаляцій 3% ГРХН	62,0 [60,0; 78,0]	86,0 [72,0; 101,0]	$p \leq 0,001$
	після інгаляцій 7% ГРХН	65,0 [58,0; 70,0]	88,0 [73,0; 99,0]	$p < 0,001$
ФЖЄЛ, %, Me [25 %; 75 %]	до інгаляцій	86,0 [69,0; 92,0]	88,0 [75,0; 100,0]	$p > 0,05$
	після інгаляцій 3% ГРХН	76,0 [63,0; 86,0]	88,0 [81,0; 104,0]	$p < 0,005$
	після інгаляцій 7% ГРХН	66,0 [62,0; 79,0]	89,0 [78,0; 102,0]	$p < 0,001$
МОШ 25, %, Me [25 %; 75 %]	до інгаляцій	71,0 [62,0; 87,0]	85,0 [77,0; 95,0]	$p < 0,05$
	після інгаляцій 3% ГРХН	49,5 [45,5; 75,0]	90,0 [76,0; 96,0]	$p < 0,001$
	після інгаляцій 7% ГРХН	63,5 [46,5; 73,5]	88,0 [71,0; 95,0]	$p < 0,001$
МОШ 50, %, Me [25 %; 75 %]	до інгаляцій	63,0 [46,0; 85,0]	77,0 [73,0; 93,0]	$p < 0,05$
	після інгаляцій 3% ГРХН	56,0 [37,0; 69,5]	81,0 [70,0; 92,0]	$p \leq 0,001$
	після інгаляцій 7% ГРХН	54,5 [41,5; 63,5]	80,0 [72,0; 89,0]	$p < 0,001$
МОШ 75, %, Me [25 %; 75 %]	до інгаляцій	46,0 [40,0; 78,0]	75,0 [55,0; 88,0]	$p < 0,05$
	після інгаляцій 3% ГРХН	49,5 [31,5; 60,5]	67,0 [54,0; 86,0]	$p < 0,05$
	після інгаляцій 7% ГРХН	46,5 [28,5; 55,5]	70,0 [55,0; 87,0]	$p < 0,005$
FeNO, ppb, Me [25 %; 75 %]	до інгаляцій	7,0 [6,0; 7,0]	6,0 [6,0; 8,0]	$p > 0,05$
	після інгаляцій 3% ГРХН	8,0 [7,0; 9,0]	6,0 [6,0; 8,0]	$p < 0,05$
	після інгаляцій 7% ГРХН	9,0 [9,0; 10,0]	6,0 [6,0; 8,0]	$p < 0,001$

чно знижувалися у хворих з ГРБ та практично не змінювалися у хворих без ГРБ. Так, після інгаляцій 3% розчину NaCl ОФВ1 становила 62,0 [60,0; 78,0] % у хворих з ГРБ проти 86,0 [72,0; 101,0] % — без ГРБ ($p \leq 0,001$), після інгаляцій 7% розчину NaCl — 65,0 [58,0; 70,0] % проти 88,0 [73,0; 99,0] % відповідно ($p < 0,001$). ФЖЄЛ після інгаляцій 3% розчину NaCl становила 76,0 [63,0; 86,0] % проти 88,0 [81,0; 104,0] % ($p < 0,005$), після інгаляцій 7% розчину NaCl — 66,0 [62,0; 79,0] % проти 89,0 [78,0; 102,0] % відповідно ($p < 0,001$).

За допомогою ROC-аналізу визначили оптимальне порогове значення ОФВ1 та МОШ 25 для діагностики ГРБ. Так, при використанні 3% розчину NaCl ГРБ діагностується при зниженні ОФВ1 на 7 % (чутливість — 88,2 %, специфічність — 100,0 %, AUC — 0,980 (95% ДІ

0,876–1,000)) та МОШ 25 на 6 % (чутливість — 76,5 %, специфічність — 91,3 %, AUC — 0,839 (95% ДІ 0,688–0,936)) (рис. 2, 3). При використанні 7% розчину NaCl ГРБ діагностується при зниженні ОФВ1 на 10 % (чутливість — 100,0 %, специфічність — 100,0 %, AUC — 1,000 (95% ДІ 0,912–1,000)) та МОШ 25 на 17,0 % (чутливість — 64,7 %, специфічність — 100,0 %, AUC — 0,867 (95% ДІ 0,722–0,953)).

Вірогідно відрізнялися і показники швидкості проходження повітря на рівні дрібних (МОШ 25), середніх (МОШ 50) та крупних (МОШ 75) бронхів. Так, хворі з ГРБ до ГРХН порівняно з хворими без ГРБ мали вірогідно нижчі вихідні середні значення показників МОШ 25 (71,0 [62,0; 87,0] % проти 85,0 [77,0; 95,0] % відповідно; $p < 0,05$), МОШ 50 (63,0 [46,0; 85,0] % про-

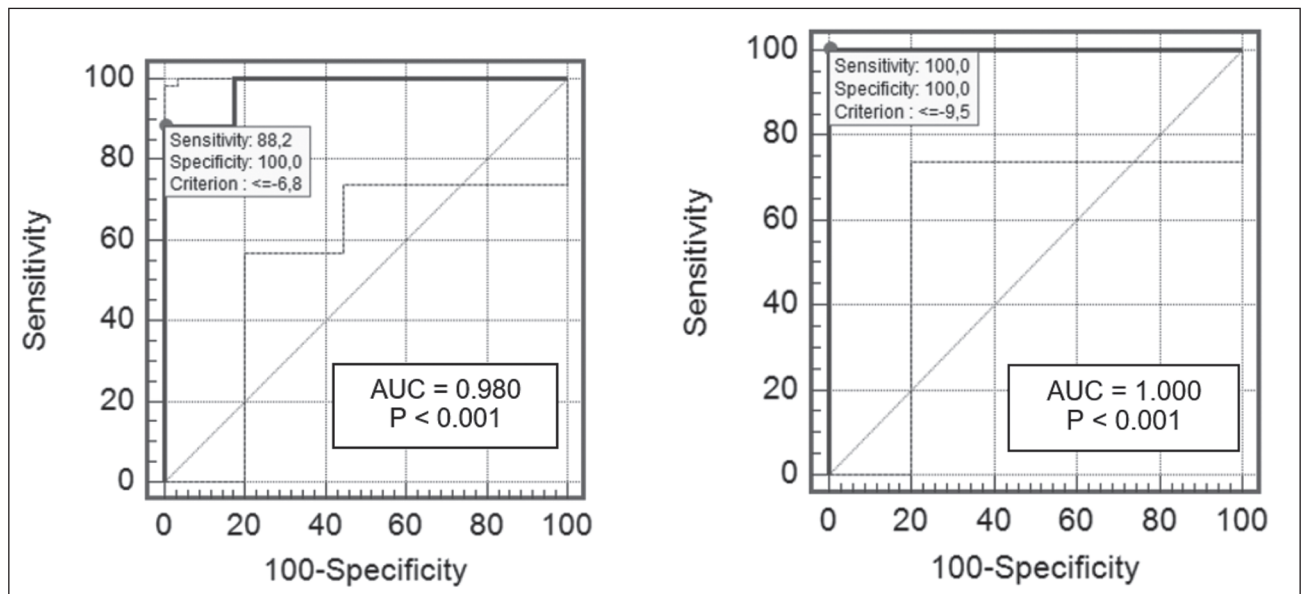


Рисунок 2. ROC-крива прогнозування розвитку ГРБ за рівнем ОФВ1 при використанні 3% та 7% розчину NaCl

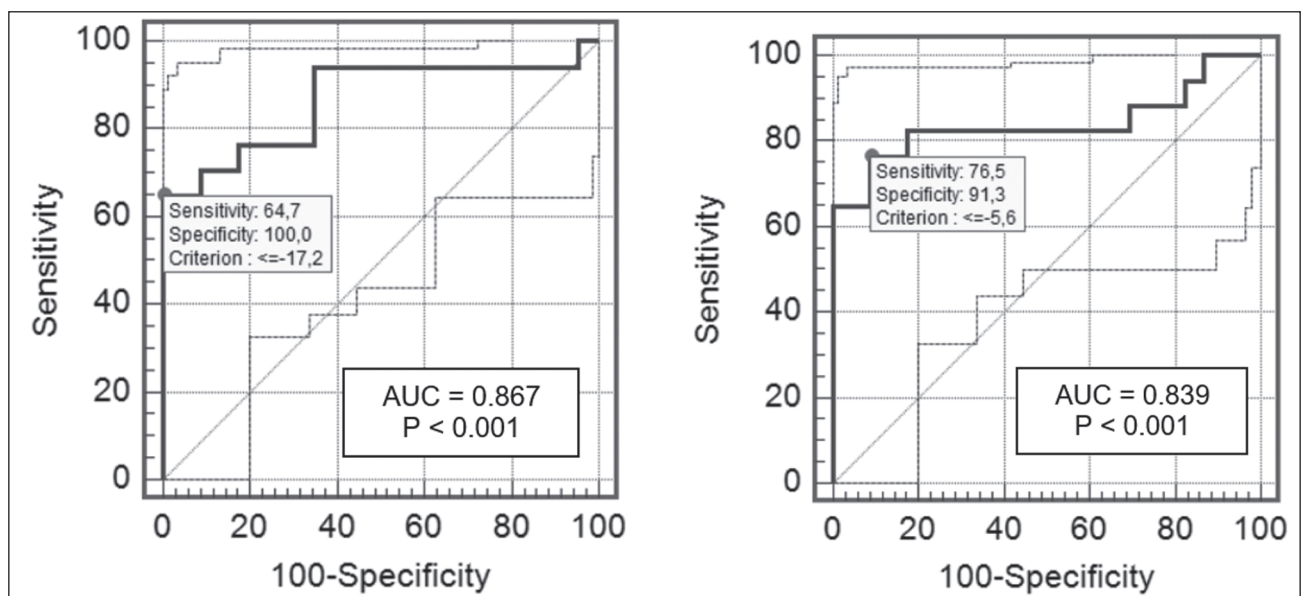


Рисунок 3. ROC-крива прогнозування розвитку ГРБ за рівнем МОШ 25 при використанні 3% та 7% розчину NaCl

ти 77,0 [73,0; 93,0] % відповідно; $p < 0,05$) та МОШ 75 (46,0 [40,0; 78,0] % проти 75,0 [55,0; 88,0] % відповідно; $p < 0,05$). Після інгаляцій 3% та 7% розчину NaCl у хворих з ГРБ спостерігалось вірогідне зниження показників МОШ 25 та МОШ 50, що свідчить про звуження дрібних та середніх бронхів.

Дослідження рівня FeNO не виявило вірогідної різниці його вихідного середнього значення у хворих з ГРБ та без неї. Так, у хворих з ГРБ рівень FeNO становив 7,0 [6,0; 7,0] ppb, у хворих без ГРБ — 6,0 [6,0; 8,0] ppb ($p > 0,05$). Проте після інгаляцій ГРХН його середнє значення підвищувалося у хворих з ГРБ та було вірогідно вищим, ніж у хворих без ГРБ. Так, після інгаляцій 3% розчину NaCl медіана рівня FeNO становила 8,0 [7,0; 9,0] ppb у хворих з ГРБ та 6,0 [6,0; 8,0] ppb у хворих без неї ($p < 0,05$), після інгаляцій 7% розчину NaCl — 9,0 [9,0; 10,0] ppb проти 6,0 [6,0; 8,0] ppb відповідно ($p < 0,001$).

Обговорення результатів

Результати проведеного дослідження показали, що майже половина хворих (42,5 %) на МВ мають ГРБ до ГРХН. Згідно з зарубіжними даними, поширеність ГРБ у хворих на МВ, пов'язаної з інгаляціями муколітиків та антибіотиків, коливається від 2 до 66 % залежно від типу препарату, його властивостей і різних способів виявлення ГРБ. Так, за даними Н. Eyns et al., ГРБ на ГРХН виявляється приблизно у 30 % хворих на МВ [4].

У результаті проведеного нами дослідження встановлена чітка залежність між клінічними особливостями перебігу МВ та формуванням ГРБ на ГРХН. Найбільша частота ГРБ виявляється у хворих з тяжким перебігом МВ, що характеризується наявністю «тяжких» мутацій у гені трансмембранного регуляторного білка МВ, більш ранньою маніфестацією захворювання, наявністю хронічного інфекційного запального процесу у легенях, обумовленого хронічною колонізацією дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* та АБЛА. Не виявлено залежності ГРБ у хворих на МВ з алергопатологією та обтяженим алергоанамнезом. Це підтверджує той факт, що ГРБ при МВ виникає вторинно щодо основного захворювання та пов'язана з пошкодженням епітелію дихальних шляхів [4]. Наявність бактеріальної інфекції, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, сприяє секреції IL-8 і TNF-альфа, що призводить до ремоделювання бронхів. Крім того, CFTR-дефіцитні Т-клітини спрямовані до Т-хелперів 2-го типу, що спричиняє алергічну відповідь [16].

Встановлено також, що хворі на МВ з ГРБ мають більш несприятливий перебіг захворювання, ніж пацієнти без ГРБ. Так, у хворих з ГРБ частіше виникають загострення хронічного бронхолегеневого процесу та ДН під час загострень. Таким чином, пацієнти з МВ із підтвердженою ГРБ мають гірший прогноз, ніж пацієнти без ГРБ аналогічного віку.

Крім того, ГРБ у хворих на МВ може бути причиною низького комплаєнсу та обов'язкового припинення інгаляційного лікування і, отже, є важливим побічним

ефектом інгаляційної терапії, який потребує значної уваги, оскільки може обмежити терапевтичні можливості. Таким чином, на початку лікування хворих на МВ завжди слід проводити дослідження на виявлення ГРБ до інгаляційних препаратів, особливо ГРХН.

Незважаючи на суперечливі знання про механізми розвитку ГРБ при МВ, хворим рекомендовано призначати інгаляційні бронходилататори, оскільки вони можуть запобігти виникненню ГРБ при вдиханні ГРХН [2, 3]. Бронходилататори можуть збільшити мукоциліарний транспорт, зменшити запальне пошкодження дихальних шляхів, підвищити толерантність до фізичного навантаження та зменшити задишку [4]. На підставі кокранівського огляду зроблено висновок, що бета-агоністи як короткої, так і тривалої дії можуть бути корисними для пацієнтів з МВ, які мають ГРБ [2].

Висновки

1. Гіперреактивність бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини досить часто (42,5 %) зустрічається у хворих на муковісцидоз та може заважати адекватному проведенню базисної терапії інгаляційним методом.

2. Наявність гіперреактивності бронхів у хворих на муковісцидоз залежить від тяжкості перебігу захворювання, ураження бронхолегеневої системи, хронічної колонізації дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* та АБЛА. Не виявлено залежності гіперреактивності бронхів у хворих на муковісцидоз від обтяженого алергологічного анамнезу.

3. Клінічними ознаками гіперреактивності бронхів у дітей з муковісцидозом є: спастичний кашель під час інгаляцій ГРХН, утруднення дихання, аускультативні симптоми бронхоспазму. При цьому частота їх вища під час використання 7% розчину NaCl.

4. Ранніми функціональними ознаками гіперреактивності бронхів, що можуть потребувати превентивного призначення β_2 -агоністів короткої дії на період лікування ГРХН у дітей з муковісцидозом, є: зниження ОФВ1 на 7 % та МОШ 25 на 6 % при тестуванні на переносимість 3% розчину NaCl.

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

Список літератури

1. Balfour-Lynn I.M., Welch K., Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. Issue 7. № CD001915. doi: 10.1002/14651858.CD001915.pub6.
2. Smith S., Rowbotham N.J., Edwards C.T. Short-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Issue 6. № CD013666. doi: 10.1002/14651858.CD013666.pub2.
3. Levine H., Cohen-Cymbarknoh M., Klein N., Hoshen M., Mussaffi H., Stafler P. et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: common, but not associated with characteristics of asthma. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016. № 15(5). P. 652-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.01.003.

4. Eyns H., Willekens J., De Schutter I., De Wachter E., Vaes P., Malfroot A. *Bronchial Hyperreactivity Related to Inhalation Therapy in Cystic Fibrosis Patients*. *J. Pulm. Respir. Med.* 2014. Vol. 4. Issue 6. doi: 10.4172/2161-105X.1000211.
5. Borak J., Lefkowitz R.Y. *Bronchial hyperresponsiveness*. *Ocup. Med. (Lond)*. 2016. Vol. 66(2). P. 95-105. doi:10.1093/occmed/kqv158.
6. Bazett M., Haston C.K. *Airway hyperresponsiveness in FVB/N delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mice*. *J. Cyst. Fibros.* 2014. Vol. 13(4). P. 378-83. doi: 10.1016/j.jcf.2013.11.010.
7. Valverde-Molina J., Sánchez-Solis M., Pastor-Vivero M.D., García-Marcos L. *Association between chronic colonization or infection with Pseudomonas aeruginosa and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis*. *Arch. Bronconeumol.* 2008. Vol. 44(4). P. 180-184.
8. Galodé F., Ladipo O., Andrieux A., Feghali H., Bui S., Fayon M. *Prevalence and Determinants of Wheezing and Bronchodilatation in Children With Cystic Fibrosis: A Retrospective Cohort Study*. *Front Pediatr.* 2022. Vol. 10. Article 856840. doi: 10.3389/fped.2022.856840.
9. Cohen-Cymberek M., Kerem E., Ferkol T., Elizur A. *Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications*. *Thorax*. 2013. Vol. 68. P. 1157-1162.
10. Sunman B., Ademhan Tural D., Özsezen B., Emiralioglu N., Yalcin E., Özçelik U. *Current Approach in the Diagnosis and Management of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children With Cystic Fibrosis*. *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. Article 582964. doi: 10.3389/fped.2020.582964.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Муковісцидоз». Наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.
12. Terlizzi V., Masi E., Francalanci M., Taccetti G., Innocenti D. *Hypertonic saline in people with cystic fibrosis: review of comparative studies and clinical practice*. *Ital. J. Pediatr.* 2021. Vol. 47(1). Article 168. doi: 10.1186/s13052-021-01117-1.
13. Reeves E.P., Molloy K., Pohl K., McElvaney N.G. *Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis*. *Scientific World Journal*. 2012. Vol. 2012. Article ID 465230. doi: 10.1100/2012/465230.
14. Ільченко С.І., Фіалковська А.О., Чергінець В.І., Скрабіна К.В. *Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію в педіатричній практиці. Медичні перспективи*. 2021. Т. 26. № 1. С. 136-142. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227953>.
15. Wark P., McDonald V.M. *Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Issue 9(9). Article CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4.
16. McCuaig S., Martin J.G. *How the airway smooth muscle in cystic fibrosis reacts in proinflammatory conditions: implications for airway hyper-responsiveness and asthma in cystic fibrosis*. *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. P. 137-47. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70058-9.

Отримано/Received 09.08.2022

Рецензовано/Revised 18.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2022 ■

Information about authors

S.I. Ilchenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ilchensv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8052-8678>

A.O. Fialkovska, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

K.V. Skriabina, MD, Assistant of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: k.v.skriabina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9792-6269>

S.G. Ivanus, PhD, cardioreumatologist, Dnipro City Children's Clinical Hospital № 6, Dnipro, Ukraine; e-mail: ivanusmail@gmail.com

Conflictso fi interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

S.I. Ilchenko¹, A.O. Fialkovska¹, K.V. Skriabina¹, S.G. Ivanus²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Dnipro City Children's Clinical Hospital 6, Dnipro, Ukraine

Bronchial reactivity to inhaled hypertonic saline solutions in children with cystic fibrosis

Abstract. Background. Inhaled hypertonic saline solutions (IHSS) are included in the list of mandatory prescriptions in the treatment of cystic fibrosis (CF). However, some patients with CF may develop bronchial hyperreactivity (BHR), which may be the cause of violation of the treatment protocol. The purpose is to study the state of bronchial reactivity to IHSS and its dependence on the clinical, functional and microbiological features of CF course in children. **Materials and methods.** Forty children with CF were examined. All of them underwent general clinical, molecular genetic, laboratory and microbiological examination. Instrumental methods included spirometry, measurement of fractional exhaled nitric oxide, X-ray and computer tomography of the chest. To determine the individual tolerance of inhalations of hypertonic sodium chloride solution (HSCS), the research protocol proposed by E.P. Dellon et al. was used. **Results.** According to the results of the research protocol, 17 (42.5 %) patients with

CF had BHR to HSCS. The highest frequency of BHR was found in children with a severe CF course. There was no dependence of BHR in CF patients on allergic pathology and a burdened allergic history. Assessment of the tolerance of HSCS before prescribing basic therapy is important. Early functional signs of BHR, which may require the preventive administration of short-acting β_2 -agonists when using HSCS in children with CF, are as follows: reduction in forced expiratory volume in 1 second by 7 % and maximal expiratory flow at 25 % by 6 % when using 3% HSCS. **Conclusions.** The presence of BHR in patients with CF may interfere with adequate basic therapy by inhalation. The prescription of IHSS to patients with CF should be personalized with the determination of individual sensitivity of a person to predict a positive therapeutic effect.

Keywords: cystic fibrosis; bronchial hyperreactivity; inhaled hypertonic saline solutions; children

Вплив ендогенного кортизолу на перебіг *H.pylori*-залежних захворювань гастродуоденальної ділянки в підлітків

Резюме. Актуальність. Клінічна картина і перебіг *H.pylori*-залежних захворювань гастродуоденальної ділянки в підлітків мають свої особливості, які створюють труднощі в діагностиці й лікуванні. **Мета:** дослідити рівень кортизолу в плазмі крові підлітків із *H.pylori*-залежними захворюваннями гастродуоденальної ділянки. **Матеріали та методи.** Сформовано групу із 96 дітей підліткового віку (15–18 років), яка була розподілена на підгрупи залежно від нозологічної форми (хронічний гастродуоденіт, хронічний ерозивний гастродуоденіт, дуоденальна виразка) й статі, і групу порівняння з осіб відповідного віку. Використовували фіброзоскопію з визначенням ендоскопічних критеріїв *Helicobacter pylori* (HP) і проведення щіткової біопсії слизової оболонки шлунка (антрум і тіло шлунка) і дванадцятипалої кишки. Інфікування HP підтверджували імуноферментним тестом шляхом якісного й кількісного визначення IgG-антитіл до HP у сироватці крові (UBI MAYIWELL™, США). Визначення рівня кортизолу в плазмі крові проводили за допомогою стандартної тест-системи (Immunotect, Чехія). **Результати.** Загальна частота виявлення HP становила 54,2 %. Варто зауважити, що серед підлітків, хворих на *H.pylori*-асоційовані хронічні гастродуоденіти, тільки в 33,3 % встановлені токсичні CagA-штами мікроорганізму, тоді як серед пацієнтів із *H.pylori*-асоційованими хронічними ерозивними гастродуоденітами (ХЕГД) такі штами були встановлені в 70,8 % випадків. Найбільша частка виявлення штамів HP у біоптатах слизової оболонки була в підлітків, хворих на дуоденальну виразку, — 83,3 %. Рівень кортизолу в плазмі крові підлітків із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту був вірогідно вищий за такий у підлітків групи порівняння ($906,33 \pm 43,56$ нмоль/мл і $666,21 \pm 33,42$ нмоль/мл відповідно, $p < 0,05$). Найвищий рівень кортизолу в плазмі крові зареєстрований у підлітків із дуоденальною виразкою з переважанням більш високих показників серед хлопців. Вірогідно вищі рівні кортизолу в плазмі крові встановлено в стадії загострення захворювання і при високому ступені активності запального процесу. **Висновки.** У підлітковому віці запальні й деструктивні зміни в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки потенціюються високим рівнем кортизолу в плазмі крові, рівень якого вищий у хлопців, при високому ступені активності запалення й асоціації з інфекцією *Helicobacter pylori*.

Ключові слова: підлітки; *H.pylori*-залежні захворювання гастродуоденальної зони; кортизол

Вступ

Поширеність інфекції *H.pylori* (HP) є серйозною епідеміологічною проблемою [1–4]. У консенсусному звіті (Maastricht V/Florence) зазначено, що поширеність HP серед дорослих становить від 30 % (Північна Європа) до 84 % (Південна і Східна Європа) та асоціюється із захворюваннями травної системи [5]. Встанов-

лено, що найбільша поширеність інфекції виявлена в дітей віком від 13 до 18 років (75,8 %) [6]. У дітей віком 5 років і старших імовірність повторного інфікування *H.pylori* низька й становить 2,0–2,4 % на рік. У структурі гастроентерологічної патології в підлітків за останні десять років переважають ураження верхніх відділів травного тракту: функціональні розлади шлунка, хро-

нічний гастрит і дуоденіт, виразкова хвороба [7]. Медична значущість проблеми полягає в тому, що ці запально-деструктивні захворювання погіршують якість життя, а їх рецидиви й ускладнення знижують загальний рівень здоров'я осіб підліткового віку, що має соціальне значення. Серед *H. pylori*-залежних захворювань органів травлення в підлітків першість утримує виразка дванадцятипалої кишки (ДПК). У Європейському багатоцентровому дослідженні [8] було проаналізовано роль відомих факторів ризику в популяції 694 дітей, включених до 19 європейських центрів. Незважаючи на обмеженість короткостроковою тривалістю й гетерогенністю популяції, дане дослідження виявило високу частоту виразок і/або ерозій у дітей — 8,1 %, які виникають переважно в підлітковому віці. У 57 % дітей виявлено понад один фактор ризику: у 27 % цих дітей була інфекція *HP*, у 14 % застосовувалися нестероїдні протизапальні препарати, у 10 % — H_2 -блокатори, у 10 % — антибіотики, у 9 % — стероїди, імунодепресанти й інгібітори протонної помпи. У 43 % дітей, включених у дослідження, факторів ризику не виявлено.

У м. Кіото (Японія) була скликана нарада для досягнення глобального консенсусу щодо класифікації хронічного гастриту й дуоденіту і диференціації *HP* з використанням анонімною електронної системи — методу Дельфі [9]. Запропоновано нову класифікацію гастритів і дуоденітів для Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) 11-го перегляду і нову категорію *H. pylori*-асоційованої диспепсії разом із діагностичним алгоритмом, який потребує обговорення щодо застосування в педіатричній практиці.

Певному віку й статі властиві якісно різні етіологічні, провокуючі й підтримуючі чинники формування уражень верхніх відділів травного тракту. Іншими словами, у патогенезі цих захворювань існують важливі, але поки що не вивчені патогенетичні механізми, які не дозволяють зрозуміти цю хворобу зі всією повнотою і стримують розробку нових патогенетично обґрунтованих методів лікування й профілактики. Клінічна картина й перебіг *H. pylori*-залежних захворювань гастро-дуоденальної зони в підлітків має свої особливості, що створюють труднощі в діагностиці й лікуванні [10]. Це пояснюють нейрогуморальною адаптацією організму підлітків, оскільки на цей період припадає пік нервових перенапружень [11], зокрема, пов'язаних із вибором професії і підготовкою до вступних іспитів. Вивчення й уточнення патофізіологічних механізмів формування гастро-дуоденальної патології в дітей підліткового віку і на сьогодні залишаються актуальними [12–14].

Мета: дослідити рівень кортизолу в плазмі крові підлітків із *H. pylori*-залежними захворюваннями гастро-дуоденальної зони.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі ОНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом простої рандомізації. Сформовано групу із 96 дітей підліткового віку (15–18 років), яка була розподілена на підгрупи залежно від нозологічної форми (хронічний гастродуоденіт (ХГД), хронічний ерозивний гастроду-

оденіт, дуоденальна виразка (ДВ)) і статі, і групу порівняння з осіб відповідного віку (9 дівчат і 10 хлопців). Усередині підгруп розподіл відбувався залежно від інфікування *HP*. Діагноз встановлювався відповідно до МКХ 10-го перегляду: виразка дванадцятипалої кишки або дуоденальна виразка (K26), зокрема ерозія (гостра) дванадцятипалої кишки, виразка (пептична), хронічний поверхневий гастрит (K29.3), хронічний гастрит неуточнений (K29.5), зокрема антральний, фундальний; дуоденіт (K29.8), гастродуоденіт неуточнений (K29.9). Верифікація діагнозу була проведена на підставі клініко-анамнестичних і додаткових інструментальних і лабораторних методів дослідження. Для верифікації виразок слизової оболонки, виявлення рефлюксів і супутньої патології використовували фіброзофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) за допомогою фіброгастродуоденоскопа Pentax FG-24P з визначенням ендоскопічних критеріїв *HP* і проведення шіткової біопсії слизової оболонки шлунка (антрум і тіло шлунка) і ДПК за загальноприйнятими правилами забору з наступним приготуванням мазка-відбитка, забарвленням і бактеріоскопією з метою діагностики *HP*. Інфікування *HP* підтверджували твердофазним імуоферментним тестом шляхом якісного й кількісного визначення IgG-антитіл до *HP* у сироватці крові (UBI MAYIWELL™, США). Позитивним вважали рівень понад 40 Еу/мл. Одночасно з ФЕГДС проводили інтрагастральну рН-метрію апаратом ІКШ-2 (Чернобровий В.М., 1990). Визначення рівня кортизолу в плазмі крові проводили за допомогою стандартної тест-системи (Immunotech, Чехія).

Критерії включення в дослідження: вік 15–18 років; однотипність клінічного діагнозу, характеру порушень функції шлунка, єдина діагностична програма, позитивний тест на *HP*. Критерії виключення з дослідження: наявність декомпенсованої супутньої патології; вік до 15 років, обстеження в інших лікувально-профілактичних закладах; вживання седативних препаратів, антибактеріальної терапії, біопрепаратів, пробіотиків упродовж одного місяця й антисекреторних препаратів за 4 доби до дослідження. Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності й поваги до особистості дитини та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами дослідження.

Одержані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) і Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Результати та обговорення

У табл. 1 подано розподіл дітей на підгрупи залежно від нозології і статі. Найчастіше хронічний гастродуоденіт виявлявся серед дівчат, тоді як хронічний ерозивний гастродуоденіт і дуоденальна виразка дещо частіше діагностувалися в хлопців.

Із 96 обстежених нами дітей неодноразово перебували на стаціонарному лікуванні з приводу захворю-

вання гастродуоденальної ділянки 34 дитини підліткового віку (35,4 %), уперше госпіталізовані 62 підлітки (64,5 %), із них в ургентному порядку 14: з підозрою на гострий апендицит — 5 дітей (35,7 %), ниркову кольку — 5 (35,7 %), гострий холецистит — 2 (14,2 %), ДВ — 2 (14,2 %) особи підліткового віку.

Функціональні панкреатичні розлади сфінктера Одді дещо частіше діагностувалися в дітей із ХГД ($37 \pm 3,6$ % у дівчат і $27,7 \pm 3,5$ % у хлопців, $p > 0,05$). Хронічний холецистит був діагностований у третини пацієнтів із ХЕГД. Відмінностей за статтю в характері поєднаної патології при ХГД і ХЕГД не було. Серед поєднаної патології травної системи в підлітків із ДВ найчастіше траплявся хронічний холецистит — у 5 хлопців і 4 дівчат.

Загальна частота виявлення *HP* становила 54,2 %. Інфікованість *HP* залежно від нозологічної форми подана в табл. 2.

Наші дослідження виявили відносно високу сімейну поширеність *HP*. Так, серед підлітків, інфікованих *HP*, $53,8 \pm 8,2$ % мають інфікованого одного з батьків, а $30,7 \pm 5,1$ % — двох. Крім того, при дослідженні на носійство братів і сестер інфікованого *HP* підлітка у $34,8 \pm 3,4$ % виявлено *HP*. Найбільш висока сімейна інфікованість серед підлітків, хворих на ДВ, — у 8 із 10 випадків (80 %), дещо нижча — серед підлітків, хворих на ХЕГД, — у 14 із 24 випадків (58,3 %) і вірогідно нижча серед підлітків, хворих на ХГД, — у 7 із 18 випадків (38,8 %), $p < 0,05$.

Варто зауважити, що серед підлітків, хворих на *H.pylori*-асоційовані ХГД, тільки в 33,3 % встановлені токсичні *CagA*-штами мікроорганізму, тоді як серед пацієнтів із *H.pylori*-асоційованими ХЕГД такі штами були встановлені в 70,8 % випадків. Найбільш високим числом виявлення штамів *HP* у біоптатах слизової оболонки характеризуються підлітки, хворі на ДВ як у цілому (10 із 12 осіб, 83,3 %), так і за кількістю виявлених токсигенних *CagA*-штамів *HP* (8 із 10 осіб, 80 %). Тобто

ДВ майже вдвічі частіше перебігає на фоні інфікування *HP* і у 2,4 раза частіше — з *SagA*-штамом мікроорганізму.

Середній рівень кортизолу в плазмі крові підлітків становив $835,44 \pm 56,72$ нмоль/мл, при цьому в підлітків із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту він був вірогідно вищий за такий у підлітків групи порівняння ($906,33 \pm 43,56$ нмоль/мл і $666,21 \pm 33,42$ нмоль/мл відповідно, $p < 0,05$). Найвищий рівень кортизолу в плазмі крові зареєстрований у підлітків із ДВ (рис. 1) із переважанням більш високих показників серед хлопців.

Аналіз показників кортизолу в підлітків із ДВ встановив вірогідно вищі рівні в стадії загострення, ніж у стадії ремісії захворювання ($1233,51 \pm 98,11$ нмоль/л і $864,6 \pm 35,21$ нмоль/л відповідно, $p < 0,05$). Встановлено також залежність рівня кортизолу в плазмі крові підлітків від активності запального процесу в слизовій оболонці шлунка й дванадцятипалої кишки: чим вища активність, тим вищі рівні кортизолу (рис. 2).

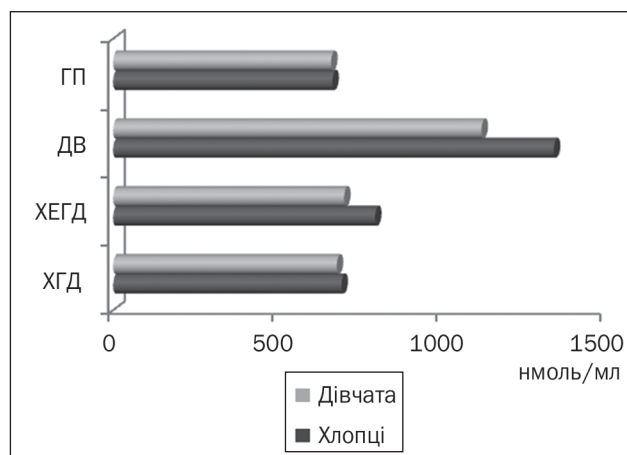


Рисунок 1. Уміст кортизолу в плазмі крові підлітків залежно від нозологічної форми

Таблиця 1. Розподіл підлітків за нозологією і статтю

Нозологія	Стать				Усього	
	Дівчата (n = 49)		Хлопці (n = 47)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХГД	24	48,9	18	42,5	42	43,7
ХЕГД	20	40,8	22	46,8	42	43,7
ДВ	5	20,2	7	14,9	12	12,5
Усього	49	51,1	47	48,9	96	100

Таблиця 2. Інфікованість гелікобактером підлітків, хворих на хронічну гастродуоденальну патологію

Нозологія	Кількість дітей (n = 96)	
	HP+ (абс./%)	HP- (абс./%)
Хронічний гастродуоденіт (n = 42)	18/42,9	24/57,1
Хронічний ерозивний гастродуоденіт (n = 42)	24/57,1	18/42,9
Дуоденальна виразка (n = 12)	10/83,3	2/16,7
Усього	52/54,2	44/45,8

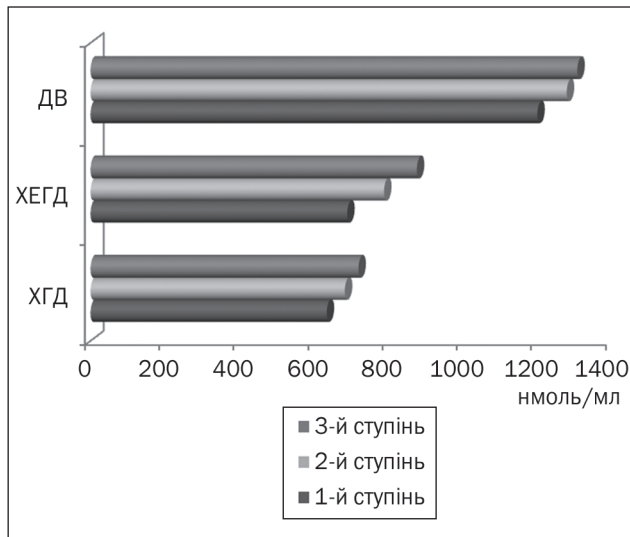


Рисунок 2. Рівень кортизолу в плазмі крові підлітків залежно від ступеня активності запального процесу в слизовій оболонці

Нами встановлено вищий рівень кортизолу в плазмі крові підлітків із *H. pylori*-асоційованими захворюваннями гастродуоденальної ділянки, зокрема, у хлопців із ДВ і позитивним CagA-штамом *HP* рівень кортизолу був найвищим і становив $1365,45 \pm 65,32$ нмоль/мл ($n = 8$).

Отже, сучасний перебіг деструктивних і запальних уражень гастродуоденальної ділянки в підлітків супроводжується поєднанням ушкодження інших органів травлення, що вимагає включення до комплексу обстеження підлітків методів дослідження жовчовивідної системи, печінки і підшлункової залози і корекції виявлених розладів.

За результатами дослідження [15] встановлено, що в молодих хворих із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки спостерігається підвищена чутливість парієтальних клітин і симпатoadреналової системи до стресових ситуацій, а стимуляція кислотоутворюючої функції шлунка відбувається під дією як катехоламінів, так і гастрину.

Підвищений рівень кортизолу, особливо в підлітків із ДВ, можна розглядати як фактор, що призводить до зниження бактерицидної активності макрофагів і нейтрофілів і сприяє підвищенню сприйнятливості до бактерійних інфекцій, зокрема *HP* [16]. Також підвищений рівень кортизолу в підлітків із хронічним ерозивним гастродуоденітом дозволяє розглядати останній як передвиразковий стан, особливо в хлопців. Психологічний стрес, який часто реєструється в підлітковому віці, може підвищувати рівень кортизолу в плазмі, змінювати процес запалення і впливати на активність *HP* [17, 18]. Етіологічний маятник пептичної виразки хитнувся від «усіх стресів» до «всіх бактерій», після чого було усвідомлення того, що обидва фактори можуть відігравати роль в ульцерогенезі. Інші дослідження [19, 20] містять дані, які підтверджують думку про те, що глюкокортикоїди, які вивільняються при гострому стресі, є гастропротекторними факторами.

Висновки

У підлітковому віці запальні й деструктивні зміни в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки потенціюються високим рівнем кортизолу в плазмі крові, рівень якого вищий у хлопців, при високому ступені активності запалення й асоціації з інфекцією *Helicobacter pylori*.

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

Список літератури

1. FitzGerald R., Smith S.M. An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. *Methods Mol. Biol.* 2021. 2283. 1-14. doi:10.1007/978-1-0716-1302-3_1.
2. Ansari S., Yamaoka Y. Role of vacuolating cytotoxin A in *Helicobacter pylori* infection and its impact on gastric pathogenesis. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2020. 18(10). 987-996. doi:10.1080/14787210.2020.1782739.
3. Seo J.H., Bortolin K., Jones N.L. Review: *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter.* 2020. 25 Suppl. 1. e12742. doi:10.1111/hel.12742.
4. Wang Z.J., Li Z.L. Characteristics of gastric microbiota in children with *Helicobacter pylori* infection family history. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021. 53(6). 1115-1121. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.018.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017. 66(1). 6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
6. Ozbey G., Dogan Y., Demiroren K., Ozercan I.H. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children in eastern Turkey and molecular typing of isolates. *Braz. J. Microbiol.* 2015. 46(2). 505-511. doi:10.1590/S1517-838246220140234.
7. Mladenova I. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *J. Clin. Med.* 2021. 10(16). 3473. doi: 10.3390/jcm10163473.
8. Kalach N., Bontems P., Koletzko S. et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. 22(10). 1174-1181. doi:10.1097/MEG.0b013e32833d36de.
9. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015. 64(9). 1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
10. Su D.J., Chang M.H., Yang J.C., Ni Y.H., Hsu H.Y., Wu J.F. Fourteen-day sequential therapy is superior to 7-day triple therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infected children. *J. Formos Med. Assoc.* 2022. 121(1 Pt 1). 202-209. doi:10.1016/j.jfma.2021.03.001.
11. Melinder C., Udumyan R., Hiyoshi A., Brummer R.J., Montgomery S. Decreased stress resilience in young men significantly increases the risk of subsequent peptic ulcer disease — a prospective study of 233 093 men in Sweden. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. 41(10). 1005-1015. doi:10.1111/apt.13168.
12. Okuda M., Lin Y., Kikuchi S. *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1149. 107-120. doi:10.1007/5584_2019_361.
13. Kato S., Shimizu T., Toyoda S. et al. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatr. Int.* 2020. 62(12). 1315-1331. doi:10.1111/ped.14388.
14. Korona-Glowniak I., Cichoż-Lach H., Siwiec R. et al. Antibiotic Resistance and Genotypes of *Helicobacter pylori* Strains in Patients with

Gastroduodenal Disease in Southeast Poland. J. Clin. Med. 2019. 8(7). 1071. doi:10.3390/jcm8071071.

15. Murni A.W., Darwin E., Zubir N., Nurdin A.E. Analyzing Determinant Factors for Pathophysiology of Functional Dyspepsia Based on Plasma Cortisol Levels, IL-6 and IL-8 Expressions and *H.pylori* Activity. *Acta Med. Indones.* 2018. 50(1). 38-45.

16. Woźniak D., Cichy W., Przysławski J., Drzymala-Czyż S. The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Adv. Med. Sci.* 2021. 66(2). 284-292. doi:10.1016/j.advms.2021.05.003.

17. Tache Y., Larauche M., Yuan P.Q., Million M. Brain and Gut CRF Signaling: Biological Actions and Role in the Gastrointestinal Tract. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2018. 11(1). 51-71. doi: 10.2174/187446721066170224095741.

18. Fink G. Stress controversies: post-traumatic stress disorder, hippocampal volume, gastroduodenal ulceration. *J. Neuroendocrinol.* 2011. 23(2). 107-117. doi:10.1111/j.1365-2826.2010.02089.x.

19. Filaretova L. Gastroprotective Effect of Stress Preconditioning: Involvement of Glucocorticoids. *Curr. Pharm. Des.* 2017. 23(27). 3923-3927. doi:10.2174/1381612823666170215145125.

20. Filaretova L.P., Morozova O.Y., Yarushkina N.I. Peripheral corticotropin-releasing hormone may protect the gastric mucosa against indomethacin-induced injury through involvement of glucocorticoids. *J. Physiol. Pharmacol.* 2021. 72(5). 10.26402/jpp.2021.5.06. doi:10.26402/jpp.2021.5.06.

Отримано/Received 19.08.2022

Рецензовано/Revised 01.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 09.09.2022 ■

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

M.G. Gingulyak, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.V. Sorokman, M.G. Gingulyak

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The effect of endogenous cortisol on the course of *H.pylori*-associated gastroduodenal diseases in adolescents

Abstract. Background. The clinical picture and course of *H.pylori*-dependent gastroduodenal diseases in adolescents have some characteristics, which complicate the diagnosis and treatment. The purpose was to investigate the level of cortisol in the blood of adolescents with *H.pylori*-dependent gastroduodenal diseases. **Materials and methods.** A group of 96 patients (15–18 years old) was formed and divided into subgroups depending on the nosology (chronic gastroduodenitis, chronic erosive gastroduodenitis, duodenal ulcer) and gender. A comparison group included children of the same age. Fibroesophagogastroduodenoscopy was used to determine the endoscopic criteria for *Helicobacter pylori* (*HP*) and to perform a shield biopsy of the gastric mucosa (antrum and body of the stomach) and duodenum. *HP* infection was confirmed by enzyme immunoassay with qualitative and quantitative determination of IgG antibodies to *HP* in blood serum (UBI MAYIWELL™, USA). Evaluating the level of cortisol in the blood was carried out using a standard test system (Immunotech, Czech Republic). **Results.** The total frequency of *HP* detection was 54.2 %. It is worth noting that only 33.3 % of adolescents with *H.pylori*-associated

gastroduodenal diseases have toxic CagA strains, while among patients with *H.pylori*-associated chronic erosive gastroduodenitis, such strains were detected in 70.8 % of cases. Children with duodenal ulcer are characterized by the highest number of *HP* strains in biopsies of the mucous membrane — 83.3 %. The level of cortisol in the blood of adolescents with pathology of the upper gastrointestinal tract was significantly higher than that in the comparison group (906.33 ± 43.56 nmol/ml and 666.21 ± 33.42 nmol/ml, respectively; $p < 0.05$). The highest cortisol content in the blood was registered in patients with duodenal ulcer, with a predominance of higher indicators among adolescent boys. Significantly higher blood levels of cortisol were found in the stage of exacerbation and with a high degree of activity of the inflammatory process. **Conclusions.** In adolescence, inflammatory and destructive changes in the duodenal mucosa are potentiated by a high level of cortisol in the blood, it is higher in adolescent boys, with a high degree of inflammatory activity and in association with *Helicobacter pylori* infection.

Keywords: adolescents; *H.pylori*-dependent gastroduodenal diseases; cortisol

G. Lezhenko¹, O. Pashkova¹, K. Samoylyk¹, A. Brutman²¹Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine²National University "Zaporizhzhia Polytechnic", Zaporizhzhia, Ukraine

Functional and biochemical characteristics of the muscle system in children with type I diabetes

Abstract. Background. The purpose of the study was to determine possible markers of skeletal muscle damage in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and their relationship with the features of disease course. **Materials and methods.** The observation group consisted of 98 children with type 1 diabetes mellitus: the first group included 22 people without disorders of the muscular system; the second — 42 patients with dynapenia; the third — 34 children with diabetic myopathy. Control group — 30 relatively healthy children. Assessment of the static endurance of skeletal muscles, determination of the level of creatine kinase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, periostin and cardiotrophin-1 in blood serum were performed in all patients. **Results.** The conducted studies demonstrate that children with diabetes, regardless of the structural and functional state of their muscular system, have signs of skeletal muscle damage, which were most expressed in diabetic myopathy and progressed with maximal deterioration of glycemic control. It was found that the highest content of alkaline phosphatase was characteristic of children from group 1, while in patients with diabetic myopathy its serum content was not statistically different from that of controls. These disorders occurred against the background of changes in alkaline phosphatase activity, the level of which was highest in children from group 1, while in patients with diabetic myopathy, its serum content was not statistically different from that of controls. At the same time, during the course of diabetic myopathy in children with T1DM, there was an increase in lactate dehydrogenase activity by 1.2 times ($p < 0.01$) and cardiotrophin-1 by 300 times ($p < 0.01$) compared to the corresponding indicator of the control group. Serum periostin level was increased in all patients with T1DM. Its maximum values were determined in group 1, whose periostin concentration exceeded control indicators by 103 times ($p < 0.01$). With deterioration of skeletal muscle state, there was a gradual decrease in periostin serum level, but in patients with dynapenia, it was 35.5 times higher than in the control group ($p < 0.05$) and 19.2 times higher in those with diabetic myopathy ($p < 0.05$). **Conclusions.** The course of type 1 diabetes in children is accompanied by skeletal muscle damage, the first clinical sign of which is a decrease in the static muscle endurance against the background of worsening disease course. Alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, periostin, and cardiotrophin-1 are biochemical markers of skeletal muscle damage in children with type 1 diabetes. A common feature of the changes in the specified indicators is their increase; however, each clinical condition of the skeletal muscles corresponds to its own configuration of changes in the abovementioned markers.

Keywords: children; type 1 diabetes; diabetic myopathy; markers of skeletal muscle damage

Introduction

Skeletal muscles make up approximately 40 % of our body weight and are one of largest organs in terms of mass and protein content. However, the mass of skeletal muscles is very dynamic and depends on both physiological and pathological conditions. Regulation of muscle mass, determining their growth or atrophy, depends on the balance

between anabolic and catabolic stimuli [1]. Loss of skeletal muscle mass and decline in muscle function are hallmarks of aging. This process reaches its maximum on the seventh and eighth decades of life. However, in people with type 1 diabetes (T1DM), diabetes-related decrease in muscle mass begins at a much younger age [2]. In addition to impaired muscle growth and function, in T1DM there is a deteriora-

tion of their recovery after damage, which may be associated with the loss of muscle stem cells [3]. This condition in diabetic patients is called diabetic myopathy, it can be observed in 27–88 % of cases [4, 5]. This serious, often overlooked complication is believed to contribute to the progression of chronic diabetic complications due to the key role of skeletal muscle in glucose homeostasis [6, 7]. Despite the fact that patients with T1DM strive to maintain normal glycemic control, less than a third of them consistently achieve target blood glucose levels [8]. Hyperglycemia and the resulting advanced glycation end products are leading factors of muscle dysfunction in diabetes and may significantly contribute to the development of diabetic myopathy in T1DM [9]. Chronic low-grade inflammation inherent in T1DM patients impairs skeletal muscle regeneration [10]. The findings of the 2020 meta-analysis conclusively demonstrate a significant association between higher levels of circulating inflammatory markers and lower skeletal muscle strength and muscle mass [11]. Tumor necrosis factor, interleukin 6, interleukin 1, and interferon γ are among the most studied proinflammatory cytokines contributing to the development of muscle atrophy [12]. Important mechanisms in the pathogenesis of diabetic myopathy are increased oxidative stress and impaired antioxidant protection [13]. Recent studies have shown that alteration within the mitochondrial oxidative capacity of young adults with type 1 diabetes can be a possible mechanism of muscle fatigue [14]. The roles of insulin [15], insulin-like growth factor 1 and 2 [16, 17], basic fibroblast growth factor [18], transforming growth factor β [19] and other myokines in skeletal myogenesis were also confirmed. However, despite the significant interest of scientists in the problems of skeletal muscle changes in diabetes and their role in the course of the disease, the issue of early manifestations of diabetic myopathy and markers of skeletal muscle damage in children with T1DM remains poorly studied.

The purpose of the study: to determine possible markers of skeletal muscle damage in children with type 1 diabetes and their relationship with the features of disease course.

Materials and methods

The study was conducted at the endocrinology department of the Municipal Institution “Zaporizhzhia Regional Clinical Children’s Hospital” of the Zaporizhzhia Regional Council and involved 98 children with type 1 diabetes aged 11 to 17 years. Depending on the condition of the skeletal muscles, patients were divided into 3 groups. The first group included 22 children without muscular disorders. The second group consisted of 42 children whose muscular system condition corresponded to dynapenia. The third group included 34 patients diagnosed with diabetic myopathy. The control group consisted of 30 conditionally healthy children. All groups were representative of age, sex, body mass index, and duration of diabetes. Exclusion criteria: the absence of consent to participate in the study; obesity or overweight; the presence of acute inflammatory processes or congenital malformations in the stage of decompensation; professional engagement in sports.

Diabetic myopathy was diagnosed when the hand strength index was less than 49.6 % in boys, less than 43 %

in girls, and the skeletal muscle index was less than 75.3 %, regardless of gender. Dynapenia was detected with a reduction of only the wrist strength index when determining the skeletal muscle index of 75.3 % and above [4].

All children underwent the measuring of body weight and height with the further evaluation of body mass index. The muscular mass in patients under 15 years of age was estimated according to A.M. Peters equation [20]. P. Boer equation was applied for children above 15 years of age taking into account gender [21]. To evaluate condition of muscular system, the skeletal muscle index was assessed [22]. Body fat percentage [23] and body fat mass were also determined [24].

Skeletal muscle strength was assessed using a hand spring dynamometer DK-50. To level out the age of a child when estimating the muscle strength, one has applied the wrist strength index (WSI). WSI was evaluated by the following equation:

$$WSI = (\text{wrist strength (kg)} / \text{body mass (kg)}) \times 100 \, \%.$$

To define functional abilities of muscular system, static endurance of skeletal muscles was estimated while fixing the maximal period of sustaining a given position in seconds. A series of tests was performed to determine static endurance of the following muscles: 1) neck flexors — the child was offered to keep his head raised as long as possible in a position lying on his back to a height limited by the distance of the chest from the couch; 2) back extensors: the starting position — lying on the stomach, the legs are fixed, the chest is kept raised above the couch as long as possible, with hands behind the head; 3) abdominal muscles: starting position — lying on the back, arms along the body, raise the legs to an angle of 45° and hold for the maximum time; 4) gluteus medius — initial standing position, maximum adduction of the hip to the side, prevention of its rotation. We also evaluated the total static endurance of the muscles as the sum of the time of static endurance of all muscle groups studied [4].

All children underwent a biochemical blood analysis to determine the level of fasting blood glucose, creatine kinase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and lactate dehydrogenase (LDH). Muscle tissue damage index (MTDI) was determined as the creatine kinase to aspartate aminotransferase ratio.

The content of serum periostin was determined by the method of enzyme immunoassay using the Human Periostin/OSF-2 ELISA Kit. Plasma level of cardiotrophin-1 was measured with enzyme immunoassay using the RayBio® Human CT-1 ELISA Kit.

All the results were analyzed using the set of statistical programs Statistica 13.0 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J), with the Shapiro-Wilk asymmetry test of normality. To compare characteristics, the median (Me) and quartiles of Me (Q_{25} ; Q_{75}) were used. The reliability of the differences in the obtained results for different groups was determined by the Student’s test. Correlations were evaluated by the Pearson coefficient. Differences were considered to be significant at $p < 0.05$.

When planning this work, we obtained a permission from the regional bioethical commission of Zaporizhzhia

State Medical University. All procedures performed in studies involving children conformed to the ethical standards of the institutional and national research committees and the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from each of the study participants and their official guardians.

Results

In all groups of children with diabetes, including patients of group 1, whose muscle mass and skeletal muscle strength remained preserved, the static endurance tests of the studied skeletal muscle revealed a deterioration in the ability to maintain given posture as much as possible, which led to a statistically significant decrease in total static endurance compared to the similar indicator of the control group (Table 1).

The results of total static muscle endurance were worst in children, who didn't achieve optimal glycemic control (the correlation coefficient between the total static muscle endurance and glycated hemoglobin was $r = -0.47$, $p < 0.05$).

This occurred against the background of skeletal muscle damage, confirmed by an increase in MTDI, which was 1.2 times higher among patients in group 1 than in controls ($p < 0.05$). The highest MTDI was observed in the group of children with dynapenia and diabetic myopathy. Its value exceeded the indicators not only of the control group, but also of group 1 ($p < 0.05$) (Table 2).

Further, we investigated the content of alkaline phosphatase, the activity of which, according to literature data, changes in skeletal muscle pathology [25]. The highest levels of alkaline phosphatase were found in children from group 1, while in patients with diabetic myopathy, its serum content was not statistically different from the control group (Table 2). Simultaneously with a decrease in the content of alkaline phosphatase against the background of a damage to the structural and functional muscles, there was an increase in LDH activity, which plays an important role in ensuring the normal physiology of skeletal muscles [26], with its maximum value in group 3 (Table 2).

Given that periostin is necessary for maintaining muscle mass during muscle regeneration and plays protective role

Table 1. Parameters of static endurance of skeletal muscles in children with diabetes, depending on the structural and functional state of skeletal muscles, Me (Q_{25} ; Q_{75}), sec

Parameter	Group 1 n = 22	Group 2 n = 42	Group 3 n = 34	Control group n = 30
Neck flexors	43.50 (31.50; 50.50) ¹	35.00 (25.00; 48.00) ^{1,2}	34.00 (29.50; 46.25) ^{1,2}	63.50 (58.75; 120.00)
Abdominal muscles	20.00 (17.50; 25.50) ¹	18.00 (12.00; 23.00) ¹	18.50 (12.25; 23.00) ¹	45.50 (45.00; 49.00)
Back extensors	24.00 (19.00; 25.50) ¹	20.00 (12.00; 28.00) ¹	20.00 (15.00; 30.00) ¹	39.50 (30.00; 42.00)
Left gluteus medius	33.00 (30.00; 45.00) ¹	30.00 (20.00; 40.50) ¹	31.00 (18.00; 41.00) ¹	40.00 (31.00; 53.00)
Right gluteus medius	35.00 (31.25; 48.00) ¹	30.00 (20.50; 44.00) ¹	31.50 (18.50; 42.00) ¹	42.00 (32.00; 52.00)
Total static muscle endurance	162.00 (139.00; 179.50) ¹	146.00 (117.50; 173.00) ¹	143.00 (106.50; 159.00) ^{1,2}	249.00 (218.00; 274.00)

Notes: ¹ — $p < 0.05$ compared to the corresponding indicator of the control group; ² — $p < 0.05$ compared to the corresponding indicator of group 1.

Table 2. Biochemical parameters characterizing the state of the muscular system in children with diabetes, depending on the structural and functional state of skeletal muscles, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Parameter	Group 1 n = 22	Group 2 n = 42	Group 3 n = 34	Control group n = 30
Muscle tissue damage index, CU	3.38 (2.97; 3.97) ¹	4.44 (3.33; 5.27) ^{1,2}	4.28 (2.81; 5.18) ^{1,2}	2.74 (2.17; 3.23)
Alkaline phosphatase, U/L	221.08 (130.23; 282.25) ¹	192.84 (106.80; 273.92) ¹	110.47 (89.53; 131.64) ³	106.76 (74.35; 128.57)
Lactate dehydrogenase, U/L	253.60 (243.0; 278.3)	303.55 (264.4; 331.95)	311.5 (255.7; 348.35) ^{1,3}	253.9 (241.95; 272.58)
Periostin, ng/ml	146.25 (97.88; 174.75) ²	50.0 (33.13; 138.75) ^{1,3,4}	27.13 (17.88; 33.63) ^{1,3,4}	1.41 (1.28; 30.5)
Cardiotrophin-1, pg/ml	13.0 (10.0; 44.0) ¹	18.5 (10.0; 39.5) ¹	150.0 (53.5; 3400) ²⁻⁴	0.5 (0.5; 35.3)

Notes: ¹ — $p < 0.05$ compared to the corresponding indicator of the control group; ² — $p < 0.01$ compared to the corresponding indicator of the control group; ³ — $p < 0.05$ compared to the corresponding indicator of group 1; ⁴ — $p < 0.05$ compared to the corresponding indicator of group 2.

in muscular dystrophy [27], we investigated its serum level in children with diabetes, depending on structural and functional state of skeletal muscles (Table 2). The obtained results showed elevated periostin content in all groups of patients with diabetes, compared to indicators in controls. Its maximum values were determined in group 1 patients, whose periostin concentration exceeded that of controls by 103 times ($p < 0.01$). With structural and functional changes in the skeletal muscles, there was a gradual decrease in periostin serum level. Thus, in patients with dynapenia, its content was 35.5 times higher than in the control group ($p < 0.05$) and 19.2 times higher in people with diabetic myopathy ($p < 0.05$). An inverse relationship between serum glucose content and periostin level was established ($r = -0.48$, $p < 0.05$).

The highest level of cardiotrophin-1, which according to the literature is involved in the development of skeletal muscle atrophy [28], was found in patients with diabetic myopathy. It exceeded that of the control group by a median of 300 times ($p < 0.01$). Among the patients in groups 1 and 2, the content of cardiotrophin-1 was also statistically higher than in controls ($p < 0.01$), but compared to group 3, it was 11.5 and 8 times lower, respectively ($p < 0.05$). The highest values of cardiotrophin-1 were determined in children with high blood glucose levels ($r = +0.48$, $p < 0.05$).

Discussion

The conducted studies demonstrate that children with diabetes, regardless of the structural and functional state of the muscular system, have signs of skeletal muscle damage, as evidenced by an increase in MTDI. In physiological conditions, the skeletal muscle is a stable structure. However, in case of its damage, activation of satellite cells — resident somatic stem muscle cells — occurs to restore structural integrity. In chronic muscle damage observed in diabetes, the cycles of muscle damage and regeneration are constantly repeated. This leads to changes in the architectonics of skeletal muscle tissue, causing fibrosis, fatty infiltration, myofibrillar atrophy [29], which is a manifestation of diabetic myopathy [4].

These violations occurred against the background of changes in the activity of alkaline phosphatase, one of whose biological functions is active transport of metabolites through biological membranes [30]. Therefore, the established decrease in serum content of this enzyme with the progression of structural and functional changes in skeletal muscles of children with diabetes seems logical. It is possible that an increased activity of alkaline phosphatase in patients with preserved mass and strength of skeletal muscles may be due to the development of nonspecific low-grade inflammation and oxidative stress against the background of hyperglycemia [31], which acts as a factor of skeletal muscle fibrosis [32] and a trigger for muscle loss [25]. As chronic oxidative stress progresses, alkaline phosphatase activity decreases. Alkaline phosphatase deficiency causes loss of skeletal muscle mass, muscle strength, and increased fatigue due to the direct effect on muscle and neuronal progenitor cells, their development, and function [33–35]. It is known that alkaline phosphatase is an endothelial marker of the microcirculatory system, and its decrease in diabetic patients, to a certain extent, may indicate a microvascu-

lar alterations [36]. This assumption is consistent with our previous studies revealing a latent disorder of peripheral circulation during the development of diabetic myopathy [37]. This and, as a result, hypoxemia of tissues, including muscles, can be the cause of deterioration of functional capacity of muscles [5].

Significant biochemical changes in children with diabetes were also manifested by an increase in LDH level, as the structural and functional changes in the skeletal muscles progressed. Selective increase in LDH level, which reflects the activity of the glycolytic pathway of metabolism, may be a response to chronic oxidative stress in children with diabetes [4] since LDH is known to be involved in antioxidant protection [26, 38]. On the other hand, LDH accumulation leads to the destruction of cellular structures and degenerative changes in myofibrils [30].

We also observed high levels of periostin in diabetic children, with the highest values in patients with preserved muscle mass and strength. Our data, as other studies, have demonstrated that periostin expression is very low in intact muscle [27]. However, when skeletal muscles are damaged, secretion of periostin increases [39]. It participates in tissue regeneration and remodeling of skeletal muscles [40]. It is believed that high glucose and inflammatory cytokine concentrations may promote the regulation of periostin biosynthesis in target tissues [41]. At the first stages, muscle regeneration under the influence of periostin occurs without fibrosis. With long-term chronic muscle damage induced by high glucose level and repeated muscle regeneration, activation of periostin synthesis leads to irreversible fibrotic processes in skeletal muscles. As a result, functional capabilities are impaired and the process of myofibril regeneration is inhibited, which subsequently leads to a decrease in periostin synthesis [29]. Experimental studies found that in the absence of periostin in animals, there was a decrease in muscle mass due to the loss of muscle fibers during repeated regeneration. The authors related the loss of muscle fibers not to an impaired function of muscle stem cells, but to a deterioration in the supply of nutrients from blood vessels due to a decrease in their number. This indicates the role of periostin in the regulation of angiogenesis during muscle regeneration [27].

Cardiotrophin-1, a member of the interleukin-6 cytokine family, is also a powerful inhibitor of skeletal muscle differentiation and regeneration. The main sites of cardiotrophin-1 expression during embryonic development are the heart and skeletal muscles [42]. Experimental works established that activation and proliferation of satellite cells occurs when myofibrils are damaged under the action of cardiotrophin-1. As a result, many daughter myoblasts are formed at the site of injury to renew or replace lost myofibrils [43]. At the same time, cardiotrophin-1 maintains an undifferentiated state in muscle progenitor cells and delays the regeneration of damaged muscles *in vivo* [42, 43]. Thus, an elevated level of cardiotrophin-1 in children with diabetes can be a risk factor for the development of diabetic myopathy. This assumption was confirmed by the results of our study, which indicated that the progression of structural and functional changes in the skeletal muscles of children with diabetes was associated with increased content of car-

diotrophin-1, with its maximum values in the group of patients with diabetic myopathy. Also, plasma cardiotrophin-1 concentration is associated with indicators of vascular diseases. The work of Gamella-Pozuelo L. et al. (2015) has found a negative correlation between cardiotrophin-1 and the ankle-brachial index in patients with diabetes [44]. This is consistent with the results of our previous studies, which proved the role of peripheral blood circulation disorders in the development of diabetic myopathy [4, 37]. At the same time, a direct correlation between cardiotrophin-1 and glucose indicates that activation of cardiotrophin-1 synthesis may be associated with hyperglycemia. Similar conclusions were reached by other researchers, in whose works it was proved that cardiotrophin-1 has hypoglycemic properties by stimulating glucose absorption in myofibrils [45]. Moreover, the study of Moreno-Aliaga et al. (2011) has proved insulin-independent effect of cardiotrophin-1 on glucose metabolism [46].

Conclusions

1. The course of type 1 diabetes in children is accompanied by skeletal muscle damage, the first clinical sign of which is a decrease in the static muscle endurance against the background of worsening disease course and, respectively, an increase in the glycated hemoglobin level.

2. Alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, peroxitin, and cardiotrophin-1 are biochemical markers of skeletal muscle damage in children with type 1 diabetes. A common feature of changes in the specified indicators is their increase; however, each clinical condition of the skeletal muscles corresponds to its own configuration of changes in the abovementioned markers.

References

1. Daou H.N. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: a focus on interleukin-6 regulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2020. 318(2). R296-R310. doi: 10.1152/ajpregu.00147.2019.
2. Monaco C.M., Gingrich M.A., Hawke T.J. Considering type 1 diabetes as a form of accelerated muscle aging. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2019. 47(2). 98-107. doi: 10.1249/JES.0000000000000184.
3. Monaco C.M., Perry C.G., Hawke T.J. Diabetic myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder. *Current Opinion in Neurology*. 2017. 30(5). 545-552. doi: 10.1097/WCO.0000000000000479.
4. Chudova N.I. Early diagnosis, prediction and objectives of approaches to the prevention of muscular system disorders in children suffering from diabetes mellitu. PhD Thesis. Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Zaporizhzhia, 2022. Available from: https://zsmu.edu.ua/upload/updisert/dfpediatr/12022022_dis_chudova.pdf.
5. Zhurakivska O.Y., Koshkin O.Y., Tkachuk Y.L., Knyazevych-Chorna T.V., Rudyak O.M. Age characteristics of morphogenesis of diabetic myopathies. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. 74(4). 115-123. doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.15.
6. Coleman S.K., Rebalka I.A., D'Souza D.M., Hawke T.J. Skeletal muscle as a therapeutic target for delaying type 1 diabetic complications. *World Journal of Diabetes*. 2015. 6(17). 1323. doi: 10.4239/wjdv.6.i17.1323.
7. Dimitriadis G.D., Maratou E., Kountouri A., Board M., Lambadiari V. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach. *Nutrients*. 2021. 13(1). 159. doi: 10.3390/nu13010159.
8. Type 1 Diabetes Statistics. Available from: <https://beyondtype1.org/type-1-diabetes-statistics/>.
9. Travis C., Srivastava P.S., Hawke T.J., Kalaitzoglou E. Diabetic bone disease and diabetic myopathy: manifestations of the impaired muscle-bone unit in type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2022. 2022. doi: 10.1155/2022/2650342.
10. Perandini L.A., Chimin P., Lutkemeyer D. da S., Câmara N.O.S. Chronic inflammation in skeletal muscle impairs satellite cells function during regeneration: can physical exercise restore the satellite cell niche? *The FEBS Journal*. 2018. 285(11). 1973-1984. doi: 10.1111/febs.14417.
11. Tuttle C.S., Thang L.A., Maier A.B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2020. 64. 101185. doi: 10.1016/j.arr.2020.101185.
12. Haberecht-Müller S., Krüger E., Fielitz J. Out of control: the role of the ubiquitin proteasome system in skeletal muscle during inflammation. *Biomolecules*. 2021. 11(9). 1327. doi: 10.3390/biom11091327.
13. Jurisic-Erzen D., Starcevic-Klasan G., Ivanac D., Peharec S., Giroto D., Jerkovic R. The effects of alpha-lipoic acid on diabetic myopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2018. 41(2). 203-209. doi: 10.1007/s40618-017-0720-0.
14. Monaco C.M., Hughes M.C., Ramos S.V., Varah N.E., Lambers C., Rahman F. A., Perry C.G. Altered mitochondrial bioenergetics and ultrastructure in the skeletal muscle of young adults with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018. 61(6). 1411-1423. doi: 10.1007/s00125-018-4602-6.
15. Turner M.C., Player D.J., Martin N.R., Akam E.C., Lewis M.P. The effect of chronic high insulin exposure upon metabolic and myogenic markers in C2C12 skeletal muscle cells and myotubes. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018. 119(7). 5686-5695. doi: 10.1002/jcb.26748.s.
16. Ahmad S.S., Ahmad K., Lee E.J., Lee Y.H., Choi I. Implications of insulin-like growth factor-1 in skeletal muscle and various diseases. *Cells*. 2020. 9(8). 1773. doi: 10.3390/cells9081773.
17. Torrente Y., Bella P., Tripodi L., Villa C., Farini A. Role of insulin-like growth factor receptor 2 across muscle homeostasis: Implications for treating muscular dystrophy. *Cells*. 2020. 9(2). 441. doi: 10.3390/cells9020441.
18. Jin B., Zhang L., Wang X., Jin D. Research on orientation of basic fibroblast growth factor with magnetic nanoparticles (MNPs) on regeneration and recovery of rats' dampened skeletal muscle and expressed level of matrix metalloproteinase. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2022. 18(2). 557-564. doi: 10.1166/jbn.2022.3260.
19. Ismael A., Kim J.S., Kirk J.S., Smith R.S., Bohannon W.T., Koutakis P. Role of transforming growth factor- β in skeletal muscle fibrosis: a review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(10). 2446. doi: 10.3390/ijms20102446.
20. Peters A.M., Snelling H.L.R., Glass D.M., Bird N.J. Estimation of lean body mass in children. *Survey of Anesthesiology*. 2012. 56(1). 26-27. doi: 10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f.
21. Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1984. 247(4). F632-F636. doi: 10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632.
22. Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002. 50(5). 889-896. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.

23. Deurenberg P., Weststrate J.A., Seidell J.C. Body mass index as a measure of body fatness: age -and sex-specific prediction formulas. *British Journal of Nutrition*. 1991. 65(2). 105-114. doi: 10.1079/bjn19910073.
24. Akay A.F., Gedik A., Tutus A., Şahin H., Bircan M.K. Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success. *International Urology and Nephrology*. 2007. 39(3). 727-730. doi: 10.1007/s11255-006-9133-2.
25. Lee J.H., Cho A.R., Lee Y.J. Relationship between serum alkaline phosphatase and low muscle mass index among Korean adults: a nationwide population-based study. *Biomolecules*. 2021. 11(6). 842. doi: 10.3390/biom11060842.
26. Young A., Oldford C., Mailloux R.J. Lactate dehydrogenase supports lactate oxidation in mitochondria isolated from different mouse tissues. *Redox Biology*. 2020. 28. 101339. doi: 10.1016/j.redox.2019.101339.
27. Ito N., Miyagoe-Suzuki Y., Takeda S.I., Kudo A. Periostin is required for the maintenance of muscle fibers during muscle regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(7). 3627. doi: 10.3390/ijms22073627.
28. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014. 6(10). a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
29. Özdemir C., Akpulat U., Sharafi P., Yıldız Y., Onbaşlar İ., Koçaeve Ç. Periostin is temporally expressed as an extracellular matrix component in skeletal muscle regeneration and differentiation. *Gene*. 2014. 553. 130-139. doi: 10.1016/j.gene.2014.10.014.
30. Raskaliev T.Y., Raskaliev V.B., Shobat L.B., Gavriluk-Skiba G.O. Histochemical study of skeletal muscles in experimental spinal cord blunt injury. *Morphologia*. 2016. 10(3). 243-247. doi: 10.26641/1997-9665.2016.3.243-247.
31. Pan W., Miao L., Lin Y., Huang X., Ge X., Moosa S. L., Pan L. Regulation mechanism of oxidative stress induced by high glucose through PI3K/Akt/Nrf2 pathway in juvenile blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*). *Fish & Shellfish Immunology*. 2017. 70. 66-75. doi: 10.1016/j.fsi.2017.09.005.
32. Arnó B., Galli F., Roostalu U., Aldeiri B.M., Miyake T., Albertini A., Cossu G. TNAP limits TGF- β -dependent cardiac and skeletal muscle fibrosis by inactivating the SMAD2/3 transcription factors. *Journal of Cell Science*. 2019. 132(15). jcs234948. doi: 10.1242/jcs.234948.
33. Zhang Z., Nam H.K., Crouch S., Hatch N.E. Tissue nonspecific alkaline phosphatase function in bone and muscle progenitor cells: Control of mitochondrial respiration and ATP production. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(3). 1140. doi: 10.3390/ijms22031140.
34. Ohlebusch B., Borst A., Frankenbach T., Klopocki E., Jakob F., Liedtke D., Graser S. Investigation of alpl expression and Tnap-activity in zebrafish implies conserved functions during skeletal and neuronal development. *Scientific Reports*. 2020. 10(1). 1-16. doi: 10.1038/s41598-020-70152-5.
35. Liedtke D., Hofmann C., Jakob F., Klopocki E., Graser S. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase — a gatekeeper of physiological conditions in health and a modulator of biological environments in disease. *Biomolecules*. 2020. 10(12). 1648. doi: 10.3390/biom10121648.
36. Pan Y., Dong Y., Hou W., Ji Z., Zhi K., Yin Z., Chen Y. Effects of PEMF on microcirculation and angiogenesis in a model of acute hindlimb ischemia in diabetic rats. *Bioelectromagnetics*. 2013. 34(3). 180-188. doi: 10.1002/bem.21755.
37. Pashkova O., Chudova N. The role of peripheral circulation disorders in the development of diabetic myopathy in children with diabetes mellitus. *Actual Problems of Modern Medicine*. 2021. (8). 69-77. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-07.
38. Lemire J., Auger C., Mailloux R., Appanna V.D. Mitochondrial lactate metabolism is involved in antioxidative defense in human astrocytoma cells. *Journal of Neuroscience Research*. 2014. 92(4). 464-475. doi: 10.1002/jnr.23338.
39. Field S., Uyttenhove C., Stroobant V., Cheou P., Donckers D., Coutelier J.P., Jat P.S. Novel highly specific anti-periostin antibodies uncover the functional importance of the fascilin 1-1 domain and high-light preferential expression of periostin in aggressive breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2016. 138(8). 1959-1970. doi: 10.1002/ijc.29946.
40. Szyska M., Skrzypczyk P., Stelmaszczyk-Emmel A., Pańczyk-Tomaszewska M. Serum Periostin as a potential biomarker in pediatric patients with primary hypertension. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. 10(10). 2138. doi: 10.3390/jcm10102138.
41. Luo Y., Qu H., Wang H., Wei H., Wu J., Duan Y., Deng H. Plasma periostin levels are increased in Chinese subjects with obesity and type 2 diabetes and are positively correlated with glucose and lipid parameters. *Mediators of Inflammation*. 2016. 2016. 6423637. doi: 10.1155/2016/6423637.
42. Miyake T., Alli N.S., Aziz A., Knudson J., Fernando P., Megeney L.A., McDermott J.C. Cardiotrophin-1 maintains the undifferentiated state in skeletal myoblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2009. 284(29). 19679-19693. doi: 10.1074/jbc.M109.017319.
43. Alli N.S. Role and regulation of FRA-2 during skeletal muscle development. *Doctoral Dissertation, York University. Toronto*, 2014.
44. Gamella-Pozuelo L., Fuentes-Calvo I., Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Agudo-Conde C., Fernández-Martín J.L., Martínez-Salgado C. Plasma cardiotrophin-1 as a marker of hypertension and diabetes-induced target organ damage and cardiovascular risk. *Medicine*. 2015. 94(30). doi: 10.1097/MD.0000000000001218.
45. Escoté X., Gómez-Zorita S., López-Yoldi M., Milton-Laskibar I., Fernández-Quintela A., Martínez J.A., Portillo M.P. Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. 18(8). 1770. doi: 10.3390/ijms18081770.
46. Moreno-Aliaga M.J., Pérez-Echarri N., Marcos-Gómez B., Larequi E., Gil-Bea F.J., Viollet B., Bustos M. Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and lipid metabolism. *Cell Metabolism*. 2011. 14(2). 242-253. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.013.

Received 13.08.2022

Revised 21.08.2022

Accepted 27.08.2022 ■

Information about authors

H. Lezhenko, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: genalezh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>

O. Pashkova, MD, Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: elenapashkova0901@gmail.com

K. Samoylyk, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

A. Brutman, National University "Zaporizhzhia Polytechnic", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: abrutman@zntu.edu.ua

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Леженко Г.О.¹, Пашкова О.Є.¹, Самойлюк К.¹, Брутман А.Б.²

¹Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²Національний університет «Запорізька політехніка», м. Запоріжжя, Україна

Функціонально-біохімічна характеристика м'язової системи в дітей із цукровим діабетом 1-го типу

Резюме. Мета: визначити можливі маркери ураження скелетних м'язів у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), та їх зв'язок з особливостями перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Групу спостереження становили 98 дітей із цукровим діабетом 1-го типу: 1-ша група включала 22 дитини без порушень з боку м'язової системи; 2-га — 42 пацієнти з динапенією; 3-тя — 34 дитини з діабетичною міопатією. Контрольна група — 30 умовно здорових дітей. Усім пацієнтам було проведено дослідження статичної витривалості скелетних м'язів, визначення рівня креатинкінази, аспартат-амінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, періостину та кардіотрофіну-1 у сироватці крові. **Результати.** Проведене дослідження показало, що в дітей, хворих на ЦД1, незалежно від структурно-функціонального стану м'язової системи, спостерігаються ознаки пошкодження скелетних м'язів, що були максимально вираженими при діабетичній міопатії та прогресували при погіршенні глікемічного контролю. Указані порушення відбувалися на тлі змін активності лужної фосфатази, найбільші показники якої спостерігалися в 1-й групі, у той же час у пацієнтів 3-ї групи її вміст у сироватці крові відповідав значенням контрольної групи. Одночасно при розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих

на ЦД1, активність лактатдегідрогенази зростала в 1,2 раза ($p < 0,01$) та кардіотрофіну-1 — у 300 разів ($p < 0,01$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Уміст періостину був підвищеним у всіх групах пацієнтів, хворих на ЦД1. Його значення були максимальними в 1-й групі пацієнтів, перевищуючи показники контрольної групи в 103 рази ($p < 0,01$). При погіршенні стану скелетної мускулатури рівень періостину в сироватці крові поступово знижувався, але при динапенії залишався вищим за його значення в групі контролю в 35,5 раза ($p < 0,05$), а при діабетичній міопатії — у 19,2 раза ($p < 0,05$). **Висновки.** Перебіг ЦД1 у дітей супроводжується ураженням скелетних м'язів, першою клінічною ознакою якого є зниження статичної витривалості скелетних м'язів, що відбувається на тлі погіршення перебігу захворювання. Біохімічними маркерами ураження скелетних м'язів у дітей, хворих на ЦД1, є лужна фосфатаза, лактатдегідрогеназа, періостин та кардіотрофіну-1. Загальною рисою змін означених показників є їх зростання, однак кожному клінічному стану скелетної мускулатури відповідає своя конфігурація змін вказаних маркерів.

Ключові слова: діти; цукровий діабет 1-го типу; діабетична міопатія; маркери ураження скелетних м'язів

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 4. Рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2. Механізми остаточної деградації мРНК

Резюме. У науковому огляді наведено механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, а саме посттранскрипційний сайленсинг: рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Автори показують, що ключовим процесом, який визначає як стабільність мРНК, так і ефективність експресії, є видалення 5'-кінцевого кепа. Декепінг мРНК контролюється кількома прямими й непрямими регуляторами. Комплекс DCP1-DCP2 може рекрутувати безпосередньо на мРНК і опосередковано за допомогою декількох енхансерів декепінгу: PAT1, що безпосередньо взаємодіє з DCP1 і стимулятором декепування; EDC, DDX6. Відомо, що протеїн DCP2 (Nudt20) — це представник консервативної субродини гідролаз Nudix, які каталізують гідроліз невеликих нуклеотидних субстратів. Показано, що протеїн DCP1 — це невелика молекула, яка містить домен EVH1 (enabled/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology 1), який зазвичай виконує роль модуля протеїн-протеїнових взаємодій, і С-термінальний домен тримеризації. Відомо, що комплекс DCP1-DCP2 існує у відкритій і закритій конформації, причому закрита конформація має каталітичну активність. Протеїн DCP2 і його енхансери й кофакторні партнери накопичуються в Р-тілях. Автори показують, що в Р-тілях 5'-монофосфорильована мРНК остаточно розщеплюється під дією 5'-3'-екзорибонуклеази XRN1. Екзорибонуклеази XRN є життєво необхідними ферментами, делеція генів яких супроводжується внутрішньоэмбріональним летальним кінцем на тлі різних аномалій розвитку органів і систем. Отже, рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами в цитоплазмі клітини є механізмами посттранскрипційного сайленсингу. Стабільність мРНК і ефективність експресії визначає видалення 5'-кінцевого кепа. Припинення трансляції обумовлює мРНК. МікроРНК-опосередкована деградація цієї мРНК може здійснюватися як у 3'-5', так і в 5'-3'-напрямах молекули.

Ключові слова: мікроРНК; посттранскрипційний сайленсинг; рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2; мікроРНК-опосередкована деградація мРНК; огляд

Вступ

У цитоплазмі клітини у випадках короткого регіону комплементарності мікроРНК викликають посттранскрипційний сайленсинг, використовуючи три основних молекулярних механізми: 1) TNRC6-асоційований механізм; 2) рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2; 3) порушення взаємодії мРНК з рибосомами. Розщеплення 5'-кінцевого кепа

мРНК (декепінг) є важливим кроком в експресії генів, оскільки воно видаляє транскрипт з пулу трансляції. Тому важливо жорстко регулювати активність ферментів, які виконують реакцію декепування, оскільки передчасне або неповне декепування може перешкодити клітинному гомеостазу [7–9, 11]. Рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами розглянуті в даній статті.

Рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2

Видалення 5'-кінцевого кепа є ключовим процесом, який визначає як стабільність мРНК, так і ефективність експресії. Декепінг мРНК контролюється кількома прямими й непрямими регуляторами. Першим ідентифікованим декепінговим ферментом є протеїн 2 декепінгу мРНК (decapping mRNA 2 — DCP2), який ініціює 5'-3'-деградацію мРНК [10, 11]. Гідролаза DCP2 і її кофактор DCP1 забезпечують видалення 5' m7G мРНК у цитоплазмі клітини [1].

Комплекс DCP1-DCP2 може рекрутувати безпосередньо на мРНК і опосередковано за допомогою декількох енхансерів декепінгу: PAT1, що безпосередньо взаємодіє з DCP1 і стимулятором декепування [30]; EDC (enhancer of mRNA decapping), що безпосередньо зв'язується з мРНК і стимулюють декепінг *in vitro* [3, 24], DDX6 або Rck/p54 (рис. 1) [23].

Нуклеотидна послідовність хвоста молекули мРНК після деаденілювання комплексом CCR4-NOT являє собою олігоаденільовану форму, що здатна рекрутувати декепінговий активатор PAT1-LSM1-7 [34], який виступає як платформа для декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і 5'-3'-екзонуклеази [6]. Також домен MIF4G протеїну CNOT1 зв'язується з геліказою DDX6, яка, у свою чергу, привертає підсилювач 3 декепінгу РНК (enhancer of mRNA decapping 3 — EDC3), асоційований з комплексом DCP1-DCP2 (рис. 2) [13].

Протеїн DCP2 (Nudt20) — це представник консервативної субродини гідролаз Nudix, які каталізують гідроліз невеликих нуклеотидних субстратів. Молекули даних гідролаз містять консервативний мотив Nudix з консенсусною послідовністю GX5EX7REUXEEXGU (де U — гідрофобний залишок, а X — залишок будь-якої амінокислоти), який є частиною універсального каталітичного сайту, що забезпечує гідроліз дифосфатів. Послідовність С-термінального домену протеїну DCP2 людини складається з 175 амінокислотних залишків. Консервативний N-термінальний домен про-

теїну DCP2 характеризується наявністю мотиву Nudix, який з обох сторін фланкований двома додатковими ділянками, відомими як бокс А і бокс В: бокс А бере участь у взаємодії з протеїном DCP1, а бокс В — у зв'язуванні з мРНК (рис. 3) [20, 33].

Гідролаза DCP2 селективно зв'язується з мРНК, що містять шлейф-петлю в межах 10 основ від структури 5'-кепа. Необхідно відзначити, що в процесі рекогніції мРНК вирішальне значення має не первинна послідовність, а вторинна структура протеїну DCP2. Аналіз геному пророкує, що кілька сотень людських мРНК на своєму 5'-кінці можуть містити аналогічні структури шлейф-петлі [10, 16, 18].

Дослідження, присвячені вивченню DCP2, продемонстрували, що дана гідролаза зв'язується переважно з невеликою субкілкістю клітинних мРНК, зокрема мРНК, які беруть участь у розвитку запальної відповіді вродженої імунної системи. Клітини ссавців, окрім гідролази DCP2, мають і інші ферменти, що забезпечують гідроліз кепа мРНК, зокрема протеїни родини Nudix (Nudt3 і Nudt16) і родини DXO [10, 29, 35].

Протеїн DCP1 — це невелика молекула, що містить домен EVH1 (enabled/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology 1), який зазвичай виконує роль модуля протеїн-протеїнових взаємодій, і С-термінальний домен тримеризації. Мутації, які порушують тримеризацію, запобігають включенню протеїну DCP1 в активні декепінгові комплекси й супроводжуються порушеннями *in vivo* декепування мРНК. Однак встановлено, що протеїн DCP1 більшою мірою визначає процес декепування, у 10 разів підсилюючи каталітичну активність декепінгових комплексів [19, 26, 32].

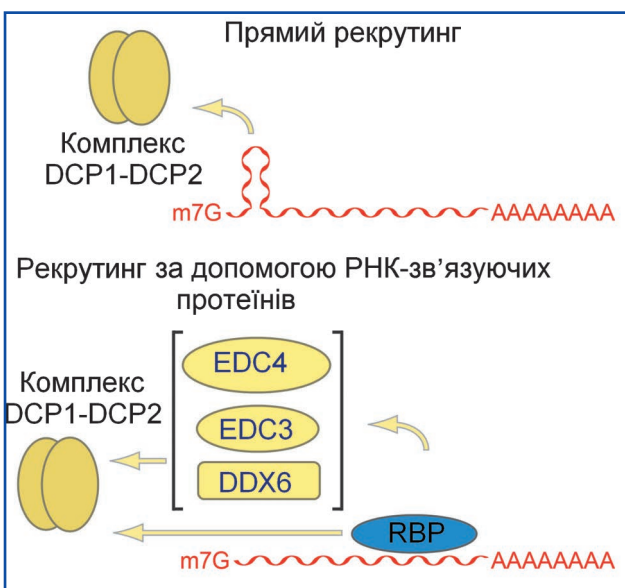


Рисунок 1. Рекрутинг комплексу DCP1-DCP2 [1]

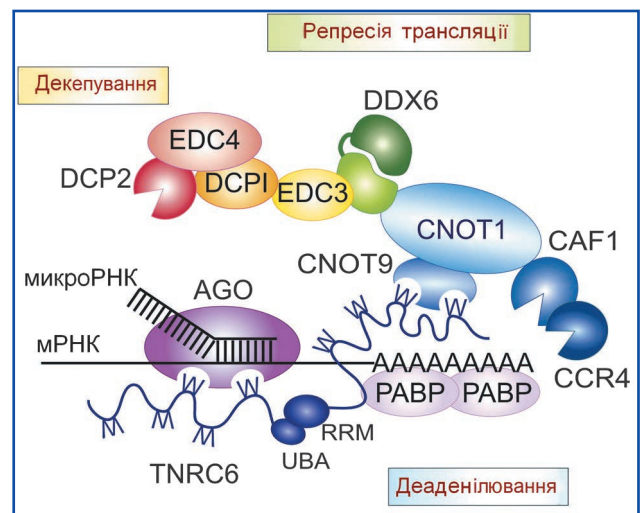


Рисунок 2. Взаємодія комплексів CCR4-NOT і DCP1-DCP2 [5]

Примітка: у розвитку мікроРНК-опосередкованого сайленсингу основним ефектором є комплекс CCR4-NOT, який рекрутується на мішені мікроРНК за допомогою взаємодії регіону DUF3819 протеїну CNOT9 з триптофан (W)-мотивами протеїнів TNRC6. Надалі домен MIF4G протеїну CNOT1 взаємодіє з С-термінальним доменом РесА трансляційного репресора й активатора декепінгу DDX6, який за рахунок зв'язування з EDC3 рекрутує декепінговий комплекс DCP1-DCP2.

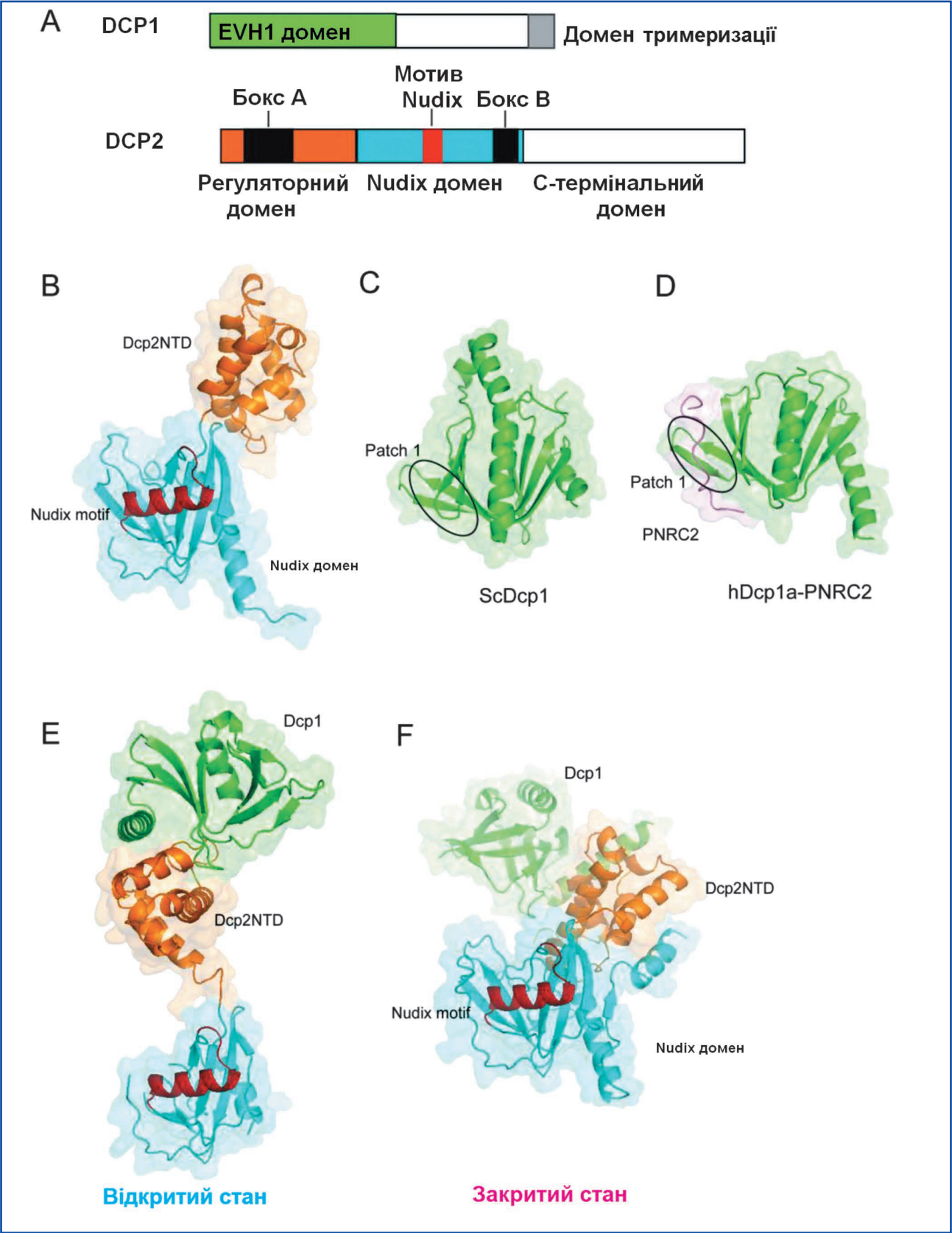


Рисунок 3. Структура протеїнів DCP1 і DCP2:
A) доменна організація молекул DCP1 і DCP2; **В)** кристалічна структура протеїну DCP2 *S.pombe* (залишки 1-266); **С)** кристалічна структура протеїну DCP1 *S.cerevisiae*; **Д)** кристалічна структура домену EVH1 DCP1 (зелений) людини в комплексі з пептидом PNRC2 (рожевий); **Е і F)** відкрита і закрита конформація комплексу DCP1-DCP2 [1]

Комплекс DCP1-DCP2 існує у відкритій і закритій конформації, причому закрыта конформація має каталітичну активність. Переключенню з відкритого в закритий стан сприяє триптофановий гейткіпер (Trp43). Перетворення в активну форму протеїну DCP2 здійснюється після рекогніції кепа мРНК його N-термінальним регуляторним доменом [1].

Протеїн DCP2 і його енхансерні й кофакторні партнери накопичуються в Р-тілях. Клітини організовують біохімічні процеси в біологічні конденсати. Р-тіла є цитоплазматичними конденсатами, які збагачені ферментами, важливими для деградації мРНК, і були визначені як місця зберігання й розпаду [12]. Яким чином ці протилежні результати можуть бути досягнуті в конденсатах, залишається невирішеним. Декепування мРНК безпосередньо передують деградації, а комплекс декепування DCP1/DCP2 збагачується Р-тільцями. Ак-

тивність DCP1/DCP2 модулюється в конденсатах і залежить від взаємодій, що сприяють розділенню фаз. Поділ фази DCP1/DCP2 стабілізує неактивну конформацію в DCP2, щоб перешкоджати декепінгу. Активатор Edc3 викликає конформаційні зміни в DCP2 і перебудовує білок-білкові взаємодії, щоб стимулювати декепування в конденсатах. Порушення неактивної конформації порушує регуляцію розпаду в конденсатах [31].

Виснаження факторів, які активують деградацію мРНК до стадії декепування, супроводжується зменшенням кількості видимих Р-тілець у клітинах, у той же час виснаження факторів, таких як DCP1 або XRN1, які підсилюють декепінг або подальшу 5'-3'-деградацію мРНК, супроводжується збільшенням кількості або розміру Р-тілець [4, 21].

Гідролаза DCP2 виробляє залежне від іонів дво-валентного металу розщеплення між α - і β -фосфатними

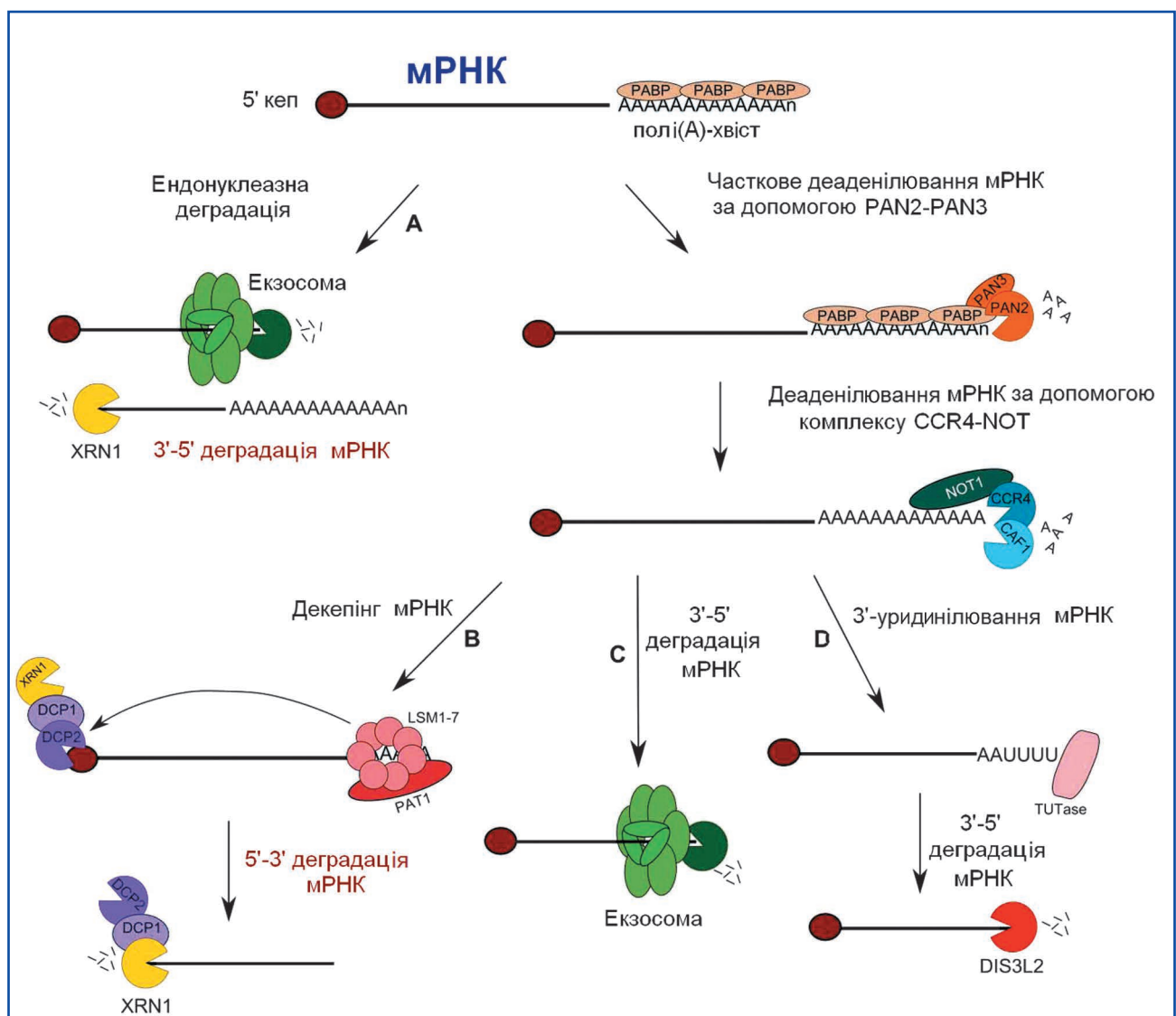


Рисунок 4. Шляхи деградації мРНК [25]

Примітка: А) при значному розмірі регіону комплементарності деградація мРНК може бути здійснена нуклеазами з подальшим розщепленням XRN1 або екзосомним комплексом; В) після деаденілювання полі(А)-хвоста відбувається або декепування з подальшою 5'-3'-деградацією мРНК за допомогою XRN1; або 3'-5'-деградація мРНК екзосомним комплексом; або 3'-5'-деградація мРНК екзорибонуклеазою DIS3L2.

залишками кепа, що призводить до утворення m7-ГДФ і 5'-монофосфорильованої мРНК [10, 17].

Механізми остаточної деградації мРНК

У Р-тілцях 5'-монофосфорильована мРНК остаточно розщеплюється під дією 5'-3'-екзорибонуклеази XRN1 [14, 22]. Екзорибонуклеази XRN є життєво необхідними ферментами, делеція генів яких супроводжується внутрішньомітохондріальним летальним кінцем на тлі різних аномалій розвитку органів і систем [2].

Отже, мікроРНК-опосередкована деградація мРНК, яка обумовлює припинення трансляції, може здійснюватися як у 3'-5'-, так і в 5'-3'-напрямах молекули (рис. 4) [15, 28].

Однак цитоплазматичні 3'-5'-екзорибонуклеази відіграють незначну роль у розщепленні цитоплазматичної мРНК [27].

Висновки

Отже, рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами в цитоплазмі клітини є механізмами посттранскрипційного сайленсингу. Стабільність мРНК і ефективність експресії визначає видалення 5'-кінцевого кепа. Комплекс DCP1-DCP2 може рекрутувати безпосередньо на мРНК і опосередковано за допомогою декількох енхансерів декепінгу. мРНК у Р-тілцях остаточно розщеплюється під дією 5'-3'-екзорибонуклеази XRN1. Припинення трансляції обумовлює мРНК. МікроРНК-опосередкована деградація цієї мРНК може здійснюватися як у 3'-5'-, так і в 5'-3'-напрямах молекули.

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

Список літератури

- Arribas-Layton M., Wu D., Lykke-Andersen J., Song H. Structural and functional control of the eukaryotic mRNA decapping machinery. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013 Jun-Jul. 1829(6-7). 580-9. doi: 10.1016/j.bbaprm.2012.12.006.
- Chang J.H., Xiang S., Tong L. 5'-3' exoribonucleases. *Nicholson A.W., editor. Ribonucleases*. Vol. 26. Heidelberg: Springer, 2011. P. 167-192.
- Charenton C., Taverniti V., Gaudon-Plesse C. et al. Structure of the active form of Dcp1-Dcp2 decapping enzyme bound to m⁷GDP and its Edc3 activator. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016 Nov. 23(11). 982-986. doi: 10.1038/nsmb.3300.
- Chen C.Y., Shyu A.B. Deadenylation and P-bodies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. 768. 183-95. doi: 10.1007/978-1-4614-5107-5_11.
- Chen Y., Boland A., Kuzuoğlu-Öztürk D. et al. A DDX6-CNOT1 complex and W-binding pockets in CNOT9 reveal direct links between miRNA target recognition and silencing. *Mol. Cell.* 2014 Jun 5. 54(5). 737-50. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.034.
- Chowdhury A., Kalurupalle S., Tharun S. Pat1 contributes to the RNA binding activity of the Lsm1-7-Pat1 complex. *RNA*. 2014 Sep. 20(9). 1465-75. doi: 10.1261/rna.045252.114.
- Corley M., Burns M.C., Yeo G.W. How RNA-Binding Proteins Interact with RNA: Molecules and Mechanisms. *Mol. Cell.* 2020 Apr 2. 78(1). 9-29. doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.011.
- Fabian M.R., Sonenberg N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012 Jun 5. 19(6). 586-93. doi: 10.1038/nsmb.2296.
- Ghidini A., Cléry A., Halloy F., Allain F.H.T., Hall J. RNA-PROTACs: Degradation of RNA-Binding Proteins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021 Feb 8. 60(6). 3163-3169. doi: 10.1002/anie.202012330. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33108679; PMCID: PMC7898822.
- Grudzien-Nogalska E., Kiledjian M. New insights into decapping enzymes and selective mRNA decay. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2017 Jan. 8(1). doi: 10.1002/wrna.1379.
- He F., Wu Ch., Jacobson A. Dcp2 C-terminal cis-binding elements control selective targeting of the decapping enzyme by forming distinct decapping complexes. *eLife*. 2022. 11. e74410. Doi: 10.7554/eLife.74410.
- Hubstenberger A., Courel M., Bnard M., Souquere S., Ernoul-Lange M., Chouaib R. et al. P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons. *Mol. Cell.* 2017 Oct 5. 68(1). 144-157.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2017.09.003. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28965817.
- Jonas S., Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat. Rev. Genet.* 2015 Jul. 16(7). 421-33. doi: 10.1038/nrg3965.
- Jones C.I., Zabolotskaya M.V., Newbury S.F. The 5' → 3' exoribonuclease XRN1/Pacman and its functions in cellular processes and development. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2012 Jul-Aug. 3(4). 455-68. doi: 10.1002/wrna.1109.
- Łabno A., Tomecki R., Dziembowski A. Cytoplasmic RNA decay pathways — Enzymes and mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016 Dec. 1863(12). 3125-3147. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.023.
- Li Y., Ho E.S., Gunderson S.I., Kiledjian M. Mutational analysis of a Dcp2-binding element reveals general enhancement of decapping by 5'-end stem-loop structures. *Nucleic Acids Res.* 2009 Apr. 37(7). 2227-37. doi: 10.1093/nar/gkp087.
- Li Y., Kiledjian M. Regulation of mRNA decapping. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2010 Sep-Oct. 1(2). 253-65. doi: 10.1002/wrna.15.
- Li Y., Song M.G., Kiledjian M. Transcript-specific decapping and regulated stability by the human Dcp2 decapping protein. *Mol. Cell. Biol.* 2008 Feb. 28(3). 939-48. Doi: 10.1128/MCB.01727-07.
- Ling S.H., Qamra R., Song H. Structural and functional insights into eukaryotic mRNA decapping. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2011 Mar-Apr. 2(2). 193-208. doi: 10.1002/wrna.44.
- McLennan A.G. The Nudix hydrolase superfamily. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006 Jan. 63(2). 123-43. Doi: 10.1007/s00018-005-5386-7.
- Moser J.J., Fritzler M.J. Relationship of other cytoplasmic ribonucleoprotein bodies (cRNPB) to GW/P bodies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. 768. 213-42. doi: 10.1007/978-1-4614-5107-5_13.
- Nagarajan V.K., Jones C.I., Newbury S.F., Green P.J. XRN 5' → 3' exoribonucleases: structure, mechanisms and functions. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013 Jun-Jul. 1829(6-7). 590-603. doi: 10.1016/j.bbaprm.2013.03.005.
- Ostareck D.H., Naarmann-de Vries I.S., Ostareck-Lederer A. DDX6 and its orthologs as modulators of cellular and viral RNA expression. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2014 Sep-Oct. 5(5). 659-78. doi: 10.1002/wrna.1237.
- Paquette D.R., Tibble R.W., Daifuku T.S., Gross J.D. Control of mRNA decapping by autoinhibition. *Nucleic Acids Res.* 2018 Mar 29. doi: 10.1093/nar/gky233.
- Pashler A.L., Towler B.P., Jones C.I., Newbury S.F. The roles of the exoribonucleases DIS3L2 and XRN1 in human disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2016 Oct 15. 44(5). 1377-1384.

26. Peterson F.C., Volkman B.F. Diversity of polyproline recognition by EVH1 domains. *Front Biosci (Landmark Ed.)*. 2009 Jan 1. 14. 833-46. PMID: 19273103.
27. Robinson S.R., Oliver A.W., Chevassut T.J., Newbury S.F. The 3' to 5' Exoribonuclease DIS3: From Structure and Mechanisms to Biological Functions and Role in Human Disease. *Biomolecules*. 2015 Jul 17. 5(3). 1515-39. doi: 10.3390/biom5031515.
28. Schoenberg D.R. Mechanisms of endonuclease-mediated mRNA decay. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2011 Jul-Aug. 2(4). 582-600. doi: 10.1002/wrna.78.
29. She M., Decker C.J., Svergun D.I. et al. Structural basis of dcp2 recognition and activation by dcp1. *Mol. Cell*. 2008 Feb 15. 29(3). 337-49. doi: 10.1016/j.molcel.2008.01.002.
30. Swisher K.D., Parker R. Interactions between Upf1 and the decapping factors Edc3 and Pat1 in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*. 2011. 6(10). e26547. doi: 10.1371/journal.pone.0026547.
31. Tibble R.W., Depaix A., Kowalska J. et al. Biomolecular condensates amplify mRNA decapping by biasing enzyme conformation. *Nat. Chem. Biol.* 2021. 17. 615-623. <https://doi.org/10.1038/s41589-021-00774-x>.
32. Triteschler F., Braun J.E., Motz C. et al. DCP1 forms asymmetric trimers to assemble into active mRNA decapping complexes in metazoan. *Proc. Natl Acad. Sci USA*. 2009 Dec 22. 106(51). 21591-6. doi: 10.1073/pnas.0909871106.
33. Valkov E., Jonas S., Weichenrieder O. Mille viae in eukaryotic mRNA decapping. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2017 Dec. 47. 40-51. doi: 10.1016/j.sbi.2017.05.009.
34. Zekri L., Kuzuoglu-Öztürk D., Izaurralde E. GW182 proteins cause PABP dissociation from silenced miRNA targets in the absence of deadenylation. *EMBO J.* 2013 Apr 3. 32(7). 1052-65. doi: 10.1038/emboj.2013.44.
35. Zhai L.T., Xiang S. mRNA quality control at the 5' end. *J. Zhejiang Univ. Sci B*. 2014 May. 15(5). 438-43. doi: 10.1631/jzus.B1400070.

Отримано/Received 21.08.2022

Рецензовано/Revised 01.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 07.09.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.
 Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

Conflictso fi interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.E. Abaturov, V.L. Babych
 Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of cytoplasmic miRNAs. Part 4. Recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex. Mechanisms of final mRNA degradation

Abstract. This scientific review deals with the mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs, namely post-transcriptional silencing: recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex and disruption of the interaction of mRNA with ribosomes. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. The authors indicate that the key process that determines both mRNA stability and expression efficiency is the removal of the 5'-terminal cap. Decapping of mRNA is controlled by several direct and indirect regulators. The DCP1-DCP2 complex can be recruited directly to mRNA and indirectly with the help of several decapping enhancers: PAT1 directly interacts with DCP1 and the decapping stimulator; EDC, DDX6. It is known that the protein DCP2 (Nudt20) is a representative of the conserved subfamily of Nudix hydrolases, which catalyze the hydrolysis of small nucleotide substrates. It is presented that the DCP1 protein is a small molecule that contains the EVH1 (enabled/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology 1) domain, which usually acts as a protein-protein interaction module, and a C-terminal trimeriza-

tion domain. It is known that the DCP1-DCP2 complex exists in an open and closed conformation, with the closed conformation having catalytic activity. DCP2 protein and its enhancer and co-factor partners accumulate in P-bodies. The authors indicate that in P-bodies, 5'-monophosphorylated mRNA is finally cleaved under the action of 5'-3'-exoribonuclease XRN1. XRN exoribonucleases are vital enzymes whose gene deletion is accompanied by intraembryonic lethality against the background of various abnormalities in the development of organs and systems. Thus, recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex and disruption of the interaction of mRNA with ribosomes in the cytoplasm of the cell are mechanisms of post-transcriptional silencing. The stability of the mRNA and the efficiency of expression determines the removal of the 5' end cap. Termination of translation is caused by mRNA. MicroRNA-mediated degradation of this mRNA can be carried out both in the 3'-5' and 5'-3' directions of the molecule.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; post-transcriptional silencing; recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex; microRNA-mediated degradation of mRNA; review



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26