



9 - 2 (2021)

ISSN: 2663-5909 (print)
2664-4231 (online)



Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 9 № 2' 2021

Vol. 9 Iss. 2' 2021

Заснований у 1994 році
Founded in 1994

Суми, Сумський державний університет
Sumy, Sumy State University

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 9 від 12.02.2021 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми,
Україна 40007

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Сміян О. І. – **головний редактор**,
д-р мед. наук, професор, Сумський
державний університет, Суми, Україна;
e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**,
д-р вет. наук, доцент, Сумський
державний університет, Суми, Україна;
e-mail: o.bergylevykh@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної
колегії**, канд. мед. наук, Сумський
державний університет, Суми, Україна;
e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук,
Сумський обласний клінічний
онкологічний диспансер, Сумський
державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук,
професор, Сумський державний
університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук,
Державний університет Кампінас,
Кафедра структурної та функціональної
біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук,
академік НАМН України,
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук,
доцент, Сумський державний
університет, Суми, Україна;

EDITORIAL BOARD

Smiyan O. I. - Editor-in-Chief, Doctor of
Medical Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;
e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Berhilevych O. M. - Deputy Editor, Doctor
of Veterinary Sciences, Associate Professor,
Sumy State University, Sumy, Ukraine;
e-mail: o.bergylevykh@med.sumdu.edu.ua

Vasilyeva O. G. - Editorial Secretary,
PhD, Sumy State University, Sumy,
Ukraine;
e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Ataman O. V., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O., PhD, Sumy
Regional Clinical Oncology Center,
Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Harbuzova V. Yu., Doctor of Biological
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Kirilenko S. D., PhD, State University of
Campinas, Department of Structural and
Functional Biology, Campinas, Brazil;

Loboda A. M., Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor, Sumy
State University, Sumy, Ukraine;

Maidannyk V. G., Doctor of Medical
Sciences, Academician of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine;

Moskalenko R. A., PhD, Associate
Professor, Sumy State University, Sumy,
Ukraine;

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук,
науковий співробітник відділу
тканинної інженерії, Шеффілдський
Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут
анатомії Університету Дуйсбург-Ессена,
Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор,
Медичний університет м. Плевен,
Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних
наук, професор, чл.-кор. НАН України,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор,
Вільнюський університет, Вільнюс,
Литва;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор,
Національний інститут Громадського
Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук,
професор, Гродненський державний
медичний університет, Гродно,
Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна.

Pogorielov M. V., Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor, Sumy
State University, Sumy, Ukraine;

Reilly Gwendolen, PhD., Academic Staff
Member at the Department of Tissue
Engineering, Sheffield University,
Sheffield, UK;

Romaniuk A. M., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B., PhD, Institute of Anatomy,
University of Duisburg-Essen, Germany;

Smijanov V. A., Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Sredkova M. P., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Medical University of
Pleven, Pleven, Bulgaria;

Sukhodub L. F., Dr. Sci. in Physics and
Mathematics, Professor, Corresponding
Member of the National Academy of
Sciences of Ukraine, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Usonis V., Dr. Med. Habil., Professor,
Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M., Doctor of Medical Sciences,
Professor, National Institute of Public
Health, Warsaw, Poland

Tsyркunov V. M., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Grodno State Medical
University, Grodno, Belarus;

Chemych M. D., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine.

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Ігор Д. Дужий, Володимир В. Шимко, Геннадій І. П'ятикоп, Наврас Д. Аль Ямані	124	Ihor D. Duzhiy, Volodymyr V. Shimko, Hennadiy I. Pyatikop, Navras D. Al Yamani
ПЕРШИЙ ДОСВІД ЛІМФОТРОПНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ		THE FIRST EXPERIENCE OF LYMPHOTROPIC ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE PANCREATITIS
Валентина П. Буйвало, Ольга О. Єжова, Анатолій А. Краснюков	129	Valentina P. Buivalo, Olga O. Yezhova, Anatoliy A. Krasnyukov
ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВПРАВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ КОВТАННЯ ВНАСЛІДОК МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ		USE OF THERAPEUTIC EXERCISES FOR POST-STROKE CORRECTION OF SWALLOWING.
Валентина Г. Псарьова, Марина М. Кочуєва, Геннадій І. Кочуєв, Ганна А. Тимченко, Іван І. Грек, Наталія М. Кириченко	138	Valentyna Psarova, Maryna Kochuieva, Gennadii Kochuiev, Hanna Tymchenko, Ivan Hrek, Nataliia Kyrychenko
ДЕТЕРМІНАНТИ ФОРМУВАННЯ ІСТИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ		DETERMINANTS OF FORMATION OF TRUE RESISTANCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CONCOMITANT OBESITY
Ольга М. Чернацька, Ксаба Сібонгумуса	145	Olha M. Chernatska, Xaba Sibongumusa
ОЦІНКА 10-РІЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО СЕРЦЕВО- СУДИННОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ		10-YEAR RISK ESTIMATION OF ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE IN HYPERTENSIVE PATIENTS
Лариса М. Стрільчук, Марта О. Кондратюк	151	Larysa M. Strilchuk, Marta O. Kondratyuk
АКТИВНІСТЬ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ БІЛІАРНІЙ АВТОНОМНІЙ ВІСЦЕРО-ВІСЦЕРАЛЬНІЙ КАРДІОНЕЙРОПАТІЇ		ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME ACTIVITY IN BILIARY AUTONOMIC VISCERO-VISCERAL CARDIONEUROPATHY
Олена К. Колоскова, Тетяна М. Білоус, Галина А. Білик, Роман В. Ткачук, Мар'яна В. Дікал	157	Olena K. Koloskova, Tatiana M. Bilous, Galyna A. Bilyk, Roman V. Tkachuk, Maryana V. Dikal
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА БРОНХІТ ДІТЕЙ		CLINICAL FEATURES OF THE COURSE AND ASSESSMENT OF TREATMENT STRATEGY IN CHILDREN WITH BRONCHITIS

**Олена С. Школьник, Олена К. Єфіменко,
Євгенія Б. Шаргородська, Олександра М.
Маланчук,**

**ВИВЧЕННЯ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ЮНАЦЬКОГО ВІКУ
СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ
ОБЛАСТІ**

166

**Olena S. Shkolnyk, Olena K. Yefimenko,
Yevheniya B. Sharhorodska, Oleksandra N.
Malanchuk**

**STUDY OF THE STATE OF REPRODUCTIVE
HEALTH IN YOUNG WOMEN AMONG THE
POPULATION OF LVIV REGION**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

Владислава В. Качковська

**МАТРИКСНІ МЕТАЛОПРОТЕІНАЗИ ЯК
МАРКЕРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ І ПОТЕНЦІЙНА
ТЕРАПЕВТИЧНА МІШЕНЬ У ХВОРИХ НА
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

174

Vladyslava V. Kachkovska

**MATRIX METALLOPROTEINASES AS
MARKERS OF RESPIRATORY TRACT
REMODELING AND POTENTIAL
THERAPEUTIC TARGET IN PATIENTS WITH
BRONCHIAL ASTHMA.**

**Олександр І. Сміян, Андрій М. Лобода,
Анастасія О. Гавриленко, Тетяна П. Бинда,
Сергій В. Попов, Юрій Г. Резніченко, Олена
Г. Васильєва, Вікторія О. Петрашенко,
Петро І. Січненко, Катерина О. Сміян, Юлія
А. Манько, Ірина І. Школьна, Тетяна О.
Алексахіна, Юлія О. Сядриста**

189

**Oleksandr Smiyan, Andriy Loboda, Anastasiia
Havrylenko, Tatiana Bynda, Sergey Popov,
Yurii Reznichenko, Olena Vasylieva, Viktoriia
Petrashenko, Petro Sichnenko, Kateryna
Smiian, Yuliia Man`ko, Iryna Shkolna,
Tatiana Aleksakhina, Yuliia Syadristsa**

**ВПЛИВ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ
ЗАЛОЗИ ТА КОРТИЗОЛУ НА ІМУННУ
ВІДПОВІДЬ ПРИ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ**

**INFLUENCE OF THYROID HORMONES AND
CORTISOL ON IMMUNE RESPONSE IN
CASE OF CHILDREN'S
BRONCHOPULMONARY DISEASES**

Abstract

¹Ihor D. Duzhiy,

²Volodymyr V. Shimko,

¹Hennadiy I. Pyatikop,

¹Navras D. Al Yamani,

¹Department of Surgery,
Traumatology, Orthopedics and
Tuberculosis, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

²Municipal Non-Commercial
Enterprise of Sumy Regional
Council "Sumy Regional Clinical
Hospital", Sumy, Ukraine

THE FIRST EXPERIENCE OF LYMPHOTROPIC
ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE PANCREATITIS

Introduction. Acute pancreatitis remains one of the most common surgical diseases of the abdominal cavity. Its incidence has been constantly increasing in recent years. Mortality remains high with pancreatitis: 15–45%.

Objective. To study capacity for increasing the effectiveness of treatment of acute pancreatitis by lymphotropic administration of antibacterial and anti-inflammatory drugs.

Materials and methods. We observed 17 patients with acute pancreatitis, with the average age of 47.7 years; all patients were hospitalized within the first two days of the disease. The treatment was performed in addition to the infusion therapy in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 297 dated April 2, 2010, using lymphotropic administration of antibacterial therapy, which was tested at the Department of Surgery of SSU and differed in that antibacterial and anti-inflammatory drugs were injected regionally into the pancreas.

Results. In the first 4 days, according to the ultrasound findings, the size of the inflamed pancreas decreased from 31.25, 18.5, and 27.25 cm to 25.25, 15.75, and 18 cm, and the size of the spleen decreased from 262.64 cm³ to 160.99 cm³, which is the evidence of drug targeted effect on the pancreas and spleen.

Conclusions. Lymphotropic antibacterial and anti-inflammatory therapy used for 4 days reduced the size of the head, body and tail of the gland by 6.4, 3.9, and 7.0 cm. The reduction in the size of the gland contributed to the elimination of clinical signs of inflammation, especially pain, and leukocytes number decrease, which indicates the "targeted" effect of the drugs. The reduction in the size of the spleen from 308.9 cm³ to 227.1 cm³ proves the effect produced by lymphotropic use of drugs on the immune system. This is also supported by corrected immunoglobulin levels.

Keywords: acute pancreatitis, lymphotropic antibacterial and anti-inflammatory therapy.

Corresponding author:

Ihor D. Duzhiy, Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Tuberculosis, Sumy State University, Sumy, Ukraine
gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Резюме¹Ігор Д. Дужий,²Володимир В. Шимко,¹Геннадій І. П'ятикоп,¹Наврас Д. Аль Ямані,¹Кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;²КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», м. Суми, Україна**ПЕРШИЙ ДОСВІД ЛІМФОТРОПНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Актуальність. Гострий панкреатит залишається одним із найбільш поширених хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Його частота в останні роки постійно збільшується. Смертність при панкреатиті залишається високою: 15–45 %. При інфікуванні залози, що звичайно відбувається на 1-му – 3-му тижнях лікування сягає 70–80 %, що і визначає актуальність проблеми.

Мета. Вивчити можливості підвищення ефективності лікування гострого панкреатиту шляхом лімфотропного введення антибактеріальних і протизапальних препаратів.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням було 17 хворих на гострий панкреатит, середній вік обстежених 47,7 років, усі хворі були госпіталізовані у перші дві доби захворювання. Лікування проводили на тлі інфузійної терапії відповідно до наказу МОЗ України № 297 від 02 квітня 2010 р. за лімфотропною методикою антибактеріальної терапії, яка пройшла експериментальне випробування на кафедрі хірургії СумДУ і відрізняється тим, що антибактеріальні та протизапальні препарати вводили регіонально до підшлункової залози.

Результати. У перші 4 доби за даними УЗД розміри запаленої підшлункової залози зменшилися від 31,25–18,5–27,25 см до 25,25–15,75–18 см, а розміри селезінки – з 262,64 см³ до 160,99 см³, що є свідченням адресного впливу препаратів на підшлункову залозу і селезінку.

Висновки. Застосування лімфотропної антибактеріальної та протизапальної терапії протягом 4 діб вело до зменшення розмірів головки, тіла і хвоста залози на 6,4–3,9–7,0 см. Зменшення розмірів залози сприяло ліквідації клінічних ознак запалення, особливо болю і зменшення кількості лейкоцитів, що свідчить за «адресний» вплив введених препаратів. Зменшення розмірів селезінки від 308,9 см³ до 227,1 см³ підтверджує вплив лімфотропного застосування препаратів на імунну систему. Це саме підтверджує і корекція рівня імунноглобулінів.

Ключові слова: гострий панкреатит, лімфотропна антибактеріальна і протизапальна терапія.

Автор, відповідальний за листування:

І. Д. Дужий, кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

gensurgery@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Duzhiy ID, Shimko VV, Pyatikop HI, Al Yamani ND. The first experience of lymphotropic antibacterial therapy for acute pancreatitis. *EUMJ*. 2021;9(2):124-128

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):124-128](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):124-128)

Introduction/Вступ

Acute inflammation of the pancreas, acute pancreatitis, belongs to polyetiological diseases of destructive-inflammatory nature based on autoenzymatic necrobiosis secondary to

endogenous infection. The microflora that accompanies inflammation, in most cases has a combined nature, which limits the use of antibacterial drugs [1, 2]. Swelling of the gland accompanied by pancreatic necrosis, which in most

cases is due to the proteolytic enzymes removal from the vascular bed, spreads to the surrounding tissues of the abdominal cavity and retroperitoneal space [3]. In recent years, there has been a steady trend towards an increase in the incidence of this condition, in particular, its severe destructive forms [4]. Despite the achievements of pharmacotherapy, the relevant mortality remains at 15–42% [5]. Contamination of necrobiotic areas under certain conditions usually occurs within 1 to 3 weeks [3, 5]. When the pancreatic necrosis zone is infected, the mortality amounts to 70–80% [3, 6].

Rationale. As the area of pancreatic necrosis expands, the likelihood of infection also increases. The adverse outcomes were reported to occur at an earlier stages of infection [7], with infectious complications being the most common cause of death (the proportion of them reaches 20–85.7%). However, there is no common view as for the advisability and effectiveness of antibiotic use in patients with acute pancreatitis. Apart from that, antibiotic therapy for this disease is not considered mandatory according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 297 dated April 2, 2010. The above-listed factors accompanied by the high mortality rates and ever-increasing pathogen resistance to antibacterial drugs substantiates the rationale.

Study Objectives. To share the first experience of acute pancreatitis treatment using lymphotropic method of antibacterial and anti-inflammatory drugs administration [8, 9].

Materials and methods. We studied the results of treatment of patients with acute pancreatitis using infusion therapy as the basic method of treatment according to the Protocol of the Ministry of Health of Ukraine. The therapy approach involved antibiotics (ceftriaxone) and anti-inflammatory drugs administered in early hospitalization by means of lymphotropic methods.

We observed 17 patients aged 22 to 70 years, with the average of 44.9 ± 13.2 years. Among them there were 5 (29.4%) females and 12 (70.6%) males. Most patients (15 - 88.24%) were admitted on the first day of the disease, and 2 (11.74%) patients – on the second day. In all these patients, gross nutritional disorders were the trigger of inflammation.

To compare the effectiveness of treatment of patients in the main group, we used data of the appropriate number of patients (17) who had received treatment in the previous year (in the end

of 2020) according to the protocol of the Ministry of Health of Ukraine.

The patients were examined according to generally accepted methods. During history taking, special attention was paid to the nature and localization of pain. It turned out that girdle pain occurred with an enlargement of any part of the gland. Apart from the gland size, the size of the spleen was also examined.

Full blood counts were performed according to the standard method. Particular attention was paid to the indicators of inflammatory response, with the leukocyte index of intoxication (LII) being the key one. Blood glucose and amylase levels were measured. When needed, the standard chest x-ray examination was performed, for which suspected pleural effusion was the main indication.

Results and discussion. The frequency and nature of complaints was as follows: 100% of patients presented with girdle pain; girdle pain with predominantly left-sided localization was observed in 83.3%; weakness was reported in 94% of patients, dry mouth – in 17.7%, bloating – in 16.7%, nausea – in 76.5%, and vomiting – in 35.3% of patients. Ultrasonoscopy at admission demonstrated that individual parts of the pancreas were increased up to the following dimensions: the head – 31.2 ± 5.35 mm, the body – 20.2 ± 4.9 mm, the tail – 24.2 ± 4.4 mm. After the second session of lymphotropic therapy (Day 2) the patients felt much better; girdle pain concentrated in the epigastria region within the first two days and became of a dull or aching nature. On day 4, pain remained in the epigastrium in 7 (41.2%) subjects, mainly on palpation. During this period, the size of the head, body and tail decreased to 23.8 ± 4.4 , 16.3 ± 3.9 , and 17.2 ± 2.3 mm, respectively. Thus, in fact, the size decreased by 6.4, 3.9, and 7.0, respectively, while in the comparison group, the size of the head of the gland decreased only in 2 people: by 2 and 3 mm, respectively, which can be regarded as a technical error. The reduction of the gland, in our opinion, led to the reduction of pain. The number of leukocytes by this time (Day 4) decreased from $10.5 \pm 3.8 \times 10^9/L$ to $6.6 \pm 2.4 \times 10^9/L$, i.e. by $3.9 \pm 1.9 \times 10^9/L$, while in the comparison group this value decreased from $9.7 \pm 3.4 \times 10^9/L$ to $8.8 \pm 2.9 \times 10^9/L$. ESR decreased from 17 ± 7.1 mm to 8.4 ± 3.1 mm, while in the comparison group the value decreased from 22 ± 3.1 mm/h to 18 ± 5.2 mm/h. The leukocyte index of intoxication (LII) in patients of the study group decreased from 4.73 ± 1.42 units to 1.23 ± 0.9 units,

while in the comparison group LII decreased from 4.58 ± 1.4 units to 3.9 ± 0.68 units. The LII difference between the groups equaled 2.85 ± 0.4 units in favor of the study group, which was a significant manifestation of reduced intoxication after lymphotropic administration of antibiotics and anti-inflammatory drugs.

The level of immunoglobulins (A and M) decreased from 2.4 ± 0.8 mg/ml to 1.2 ± 0.2 mg/ml and from 1.7 ± 0.5 mg/ml to 1.3 ± 0.2 mg/ml, respectively. The level of immunoglobulins G increased from 6.7 ± 1.2 mg/ml to 8.2 ± 2.33 mg/ml, and the part of large granular lymphocytes (LGL) increased from $2.0 \pm 0.69\%$ to $4.3 \pm 0.41\%$, i.e. by 2.2 times ($p < 0.05$). In the comparison group, the change in immunoglobulins was as follows: from 2.2 ± 0.6 mg/ml to 2.15 ± 0.5 mg/ml and from 1.6 ± 0.75 mg/ml to 1.5 ± 2 mg/ml, respectively, while immunoglobulin G level increased from 6.6 to 1.2 mg/ml to 6.8 ± 1.1 mg/ml. Thus, the improvement of laboratory signs of the general inflammatory process (i. e. decreased level of leukocytes and reduced ESR, decreased level of immunoglobulins A and M secondary to the increase in immunoglobulins G and LGL) in patients of the main group demonstrated the benefits of antibacterial and anti-inflammatory drugs administered using targeted lymphotropic technique, which prevents bacterial contamination of the gland in the early period. According to most authors, bacterial contamination

is prognostically unfavorable and in a significant percentage of cases (up to 80%) ends in death [3, 6].

The level of amylase as compared to the level at admission (500 ± 15 units/L) decreased to 50 ± 5 units/L. Such progression with regard to the amylase level (10-fold, $p < 0.05$) indicated amelioration of inflammation and, accordingly, reduced edema and necrobiotic manifestations. In the comparison group, this enzyme decreased slightly: by 80 units/L. Clinical manifestations in this group regressed, but not significantly. The level of blood glucose changed slightly: 6.7 mmol/L at hospitalization, 6.5 mmol/L on the 4th day. In the comparison group, there was no difference in this parameter.

The reaction of the spleen as the basic immunocompetent organ to lymphotropic antibacterial and anti-inflammatory therapy manifested through a significant reduction in its size is the evidence of the significant impact of this technique on the course of acute pancreatitis. The size of the spleen decreased from 308.91 ± 21.5 cm³ (baseline value at hospitalization) to 227.15 ± 10.1 cm³ (on the 4th day of the therapy). Therefore, an absolute reduction amounted 81.76 ± 12.2 cm³, i.e. 1.4-fold ($p < 0.05$). Such reaction of the spleen being the organ responsible for the course of the inflammatory process clearly indicates regression of pancreas inflammation and, thus, the effectiveness of lymphotropic antibacterial and anti-inflammatory therapy, which substantiates making it a targeted treatment [9].

Conclusions/Висновки

1. Lymphotropic method of administration of antibiotics and anti-inflammatory drugs is targeted, which is confirmed by a decrease in the size of the head, body and tail of the pancreas by 6.4, 3.9, and 7.0 cm, respectively.

2. The anti-inflammatory effect of lymphotropic antibacterial therapy is confirmed by a decrease in

the number of leukocytes by $3.9 \pm 1.9 \times 10^9$ /L and a decrease in the leukocyte index of intoxication from 4.73 ± 1.42 units up to 1.23 ± 0.9 units.

3. The immunocorrection effect of antibacterial therapy is confirmed by a decrease in the size of the spleen from 308.9 cm³ to 227.1 cm³ and improvement of immunoglobulin levels.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Collection of data to be continued with subsequent comparison of the effectiveness of lymphotropic drug administration in acute pancreatitis with standard protocol techniques.

References/Список літератури

1. Karakayali FY. [Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis]. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(37): 13412-13423. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13412
2. Kukosh MV, Homozov HY, Razumovskiy NK. [Ostrui pankreatyt]. *Remedyum Pryvolzhe* 2008; 6: 34-40. ISBN: 5-7032-0646-4
3. Viskunov VG, Asatryan AA, Prochenko SI. [Patomorfologicheskij analiz podzheludochnoj

- zhelezy pri raznyh formah pankreonekroza]. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*. 2011; IV(1): 135–139. [In Russian] DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2011-4-1-135-139>
4. Nychytailo MIu, Andriushchenko DV, Mahlovanyi VA, Andriushchenko VP. [Kharakterystyky suchasnoho bakteriinoho chynnyka pry hostromu pankreatyti ta yikh klinichne znachennia dlia obhruntuvannia likuvalnoi taktyky]. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017;1 (2): 61–72. [In Ukrainian] DOI: <https://doi.org/10.31405/ijap.1-2.17.04>
 5. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Parrilla P. Infected pancreatic ne crosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. *Arch. Surg.* 2002; 137: 1060–1062. DOI: 10.1001/archsurg.137.9.1060.
 6. Muddana, V, Whitcomb DC, Papachristou GI. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug; 3(4):435–44. DOI: 10.1586/egh.09.27.
 7. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A Randomized Multicenter Clinical Trial of Antibiotic Prophylaxis of Septic Complications in Acute Necrotizing Pancreatitis With Imipenem. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 May;176(5):480-3. PMID: 8480272.
 8. Duzhyi ID, Kravets OV, Piatykov HI, Allamani ND, Myslovskiy IA, Shevchenko VP, inventors; Sumy State University, assignee. *Sposib likuvannia khvorykh na hostre zapalennia pidshlunkovoi zalozy* [Method of treatment of patients with acute inflammation of the pancreas]. Ukrainian patent, no. 144898, 2020.
 9. Duzhyi ID, Allamani ND, Kravets OV, Piatykov HI, Myslovskiy IA. [Perspectives of lymphotropic antibioticotherapy in acute pancreatitis]. *Klinichna khirurgiia*. 2020 March/April;87(3-4):18-21. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.3-4.18

(received 08.05.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 08.05.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements/Подяка

The co-authors express their sincere gratitude to O. O. Nemtsova and O. O. Melnyk.

Funding/Джерела фінансування

The study conducted at the expense of academic research work 60.28–21/22.3П–01.

Information about the authors/Відомості про авторів

Дужий Ігор Дмитрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету. Адреса: 40000, м. Суми, вул. Троїцька, 48, телефон: 099 008 12 59, e-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Шимко Володимир В'ячеславович, к.мед.н., лікар-хірург КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня». Адреса: 40022, м. Суми, вул. Рибалко 10/9, телефон: 050 302 46 91, e-mail: v.shimko@med.sumdu.edu.ua

П'ятиков Геннадій Іванович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії медичного інституту Сумського державного університету. Адреса: 40030, м. Суми, вул. Петропавлівська 117/49, телефон: 050 859 95 18, e-mail: h.piatykov@med.sumdu.edu.ua

Наврас Джамал Алі Аль Ямані, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії медичного інституту Сумського державного університету. Адреса: 40000, м. Суми, вул. Троїцька 48, тел. 099 947 19 16, e-mail: nalyamani87@gmail.com

Abstract

Valentina Buivalo,

*Department of Physical Therapy,
Occupational Therapy and Sports
Medicine, Sumy State University,
Sumy, Ukraine;*

Olga Yezhova,

*Department of Physical Therapy,
Occupational Therapy and Sports
Medicine, Sumy State University,
Sumy, Ukraine;*

Anatoliy Krasnyukov,

*Municipal Non-Commercial
Enterprise "Central City Clinical
Hospital", Sumy, Ukraine*

**USE OF THERAPEUTIC EXERCISES FOR POST-STROKE
CORRECTION OF SWALLOWING**

Dysphagia (Greek. Dys + phagein – eat, swallow) – is a violation of swallowing, in which there is a feeling of discomfort or difficulty in transporting the food bolus from the mouth to the stomach. Because the disorder of the act of swallowing in stroke is usually of neurogenic origin and is defined by a number of neurologic disturbances and dysfunctions, it is better to use the term "neurogenic dysphagia" for patients with acute disturbance of cerebral circulation. The urgency of this problem is especially emphasized in the development of a set of therapeutic exercises for such socially important disease as acute cerebrovascular accident. One of the formidable complications of stroke is a violation of the act of swallowing. This leads to a significant reduction in quality of life increasing the risk of secondary complications, which, in turn, significantly increases the likelihood of death.

Violation of the act of swallowing is observed in 26–45% of patients due to acute ischemic stroke. Dysphagia leads to the development of life-threatening complications such as aspiration pneumonia, dehydration, and significantly reduces the quality of life of such patients. Thus, the correction of the act of swallowing by means of physical rehabilitation after brain injury is a very important task of the rehabilitologist. For a long time, speech therapy was the only method of rehabilitation of dysphagia; now we can widely use therapeutic exercises to restore the functions of facial muscles and masticatory muscles.

Screening for swallowing disorders allows us to assess the function of the masticatory muscles in five stages, which makes it possible to develop a more individual and thorough set of therapeutic exercises after each stage of the screening study. Depending on the phase of swallowing in which disorders are observed, we have developed an individual set of therapeutic exercises that will be performed by the patient in each of the five stages of the screening study, if the patient could not overcome this stage.

Key words: dysphagia, aspiration, stroke, rehabilitation, screening, aspiration pneumonia.

Corresponding author:

Valentina Buivalo, Department of Physical Therapy, Occupational Therapy and Sports Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine
buivalo89@gmail.com

Резюме

Валентина П. Буйвало,
кафедра фізичної терапії, ерго-
терапії та спортивної медици-
ни, Сумський державний універ-
ситет, м. Суми, Україна;

Ольга О. Єжова,
кафедра фізичної терапії, ерго-
терапії та спортивної медици-
ни, Сумський державний універ-
ситет, м. Суми, Україна;

Анатолій А. Краснюков,
КНП «ЦМКЛ» СМР, м. Суми,
Україна

**ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВПРАВ ДЛЯ
КОРЕКЦІЇ КОВТАННЯ ВНАСЛІДОК МОЗКОВОГО
ІНСУЛЬТУ**

Дисфагія (грец. Dys + phagein – їсти, ковтати) – це порушення функції ковтання, при якому відзначається відчуття дискомфорту або утруднення транспортування харчового болюса з рота в шлунок. Оскільки розлад акту ковтання при інсульті має, як правило, нейрогенне походження і визначається низкою неврологічних порушень і дисфункцій, у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) краще використовувати термін «нейрогенна дисфагія».

Актуальність даної проблеми особливо підкреслюється при розробці комплексу терапевтичних вправ при такому соціально важливому захворюванні, як гостре порушення мозкового кровообігу. Одним із грізних ускладнень інсульту є порушення акту ковтання. Це веде до значного зниження якості життя, збільшення ризику розвитку вторинних ускладнень, що, в свою чергу, суттєво підвищує вірогідність летальних випадків.

Порушення акту ковтання спостерігається у 26–45% пацієнтів внаслідок гострого ішемічного інсульту. Наявність дисфагії несе розвиток таких небезпечних життю ускладнень, як аспіраційна пневмонія, дегідратація та зневоднення організму, а також суттєво знижує якість життя таких хворих. Таким чином, корекція акту ковтання засобами фізичної реабілітації після пошкодження головного мозку являє собою достатньо важливу задачу реабілітолога. Якщо довгий час єдиним методом реабілітації дисфагії залишалася логопедична корекція, то на даний час можна широко застосовувати терапевтичні вправи для відновлення функцій мимічної мускулатури та жувальних м'язів.

Проведення скринінгу на порушення ковтання дає змогу оцінити функцію жувальних м'язів за п'ятьма етапами, внаслідок чого це дає нам змогу більш індивідуально та досконало розробити комплекс терапевтичних вправ після кожного етапу скринінгового дослідження. В залежності від того, в якій фазі ковтання спостерігаються порушення, нами було розроблено індивідуальний комплекс терапевтичних вправ, що будуть виконуватися пацієнтом на кожному з п'яти етапів скринінгового дослідження, якщо пацієнт не зміг подолати цей етап.

Ключові слова: дисфагія, аспірація, інсульт, реабілітація, скринінг, аспіраційна пневмонія.

Автор, відповідальний за листування:

Валентина П. Буйвало, кафедра фізичної терапії, ерготерапії та спортивної медицини, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
buivalo89@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Buivalo VP, Yezhova OO, Krasnyukov AA. [Use of therapeutic exercises for post-stroke correction of swallowing]. *EUMJ*. 2021;9(2):129-137

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):129-137](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):129-137)

Introduction/Вступ

Мозковий ішемічний інсульт входить до найбільш тяжких форм цереброваскулярних захворювань. Щороку в Україні від 110 до 130 тис. населення вперше переносять мозковий інсульт, тобто захворюваність становить 290–330 випадків на 100 тис. населення і перевищує середній показник захворюваності на інсульт в економічно розвинених країнах Європи (200 на 100 тис. населення). За визначенням ВООЗ, інсульт – це гостре порушення мозкового кровообігу, клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, що тривають 24 годин і більше або призводять до смерті при відсутності несудинних причин [6].

Згідно з офіційною статистикою, внаслідок мозкового інсульту в Україні щорічно помирає від 42 до 47 тис. осіб (насправді, ймовірно, набагато більше). У 2020 році зареєстровано 40356 випадки смерті від мозкового інсульту, що становить 88,7 випадки на 100 тис. населення (в Європі цей показник становить 37–47 на 100 тис. населення) [5]. Мозковий інсульт був та залишається провідною причиною інвалідизації населення країни. Близько 21 тис. хворих щорічно стають інвалідами внаслідок цереброваскулярних захворювань. Інсульт покладає особливі обов'язки на членів сім'ї хворого, значно знижуючи їх працездатний потенціал та лягає тяжким соціально-економічним тягарем на суспільство. Тільки 11–22 % хворих після інсульту повертаються до свого повноцінного життя майже без ускладнень [4].

Матеріали і методи дослідження. Розвиток ішемічного інсульту зумовлений порушенням нормального притоку крові до певної ділянки головного мозку внаслідок повної (закупорки) чи неповної (стеноз) оклюзії мозкової судини або магістральної артерії голови. Найчастіше інсульт виникає при атеросклерозі, цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця з порушенням ритму та провідності, ревматизмі, вадах серця, хворобах крові тощо. [2] З огляду на наведену статистику, удосконалення стратегії лікування та реабілітації хворих, що перенесли інсульт, є актуальною проблемою сьогодення, вирішенням якої покликані опікуватись фахівці медичної, соціальної, педагогічної та реабілітаційної галузей. Особливої уваги потребує удосконалення та розробка нових методів лікування, корекції та реабілітації порушених

функцій організму, обумовлених мозковим інсульту.

Дисфагія, або порушення процесу ковтання – одна з найпоширеніших ранніх проблем, що виникають після інсульту, й одночасно одне з найбільш загрозливих його ускладнень, яке впливає на тривалість життя хворого. Небезпека дисфагії полягає в тому, що вона призводить до аспірації (по потрапляння стороннього матеріалу в трахею і легені), що загрожує здоров'ю пацієнта через розвиток пневмоній. Дегідратація та недостатнє, незбалансоване харчування грубо порушують обмін речовин в організмі інсультного хворого та значно уповільнюють процес реабілітації. В клінічній неврологічній практиці гостро постає проблема корекції одного із тяжких неврологічних порушень – дисфункції навичок ковтання – дисфагії. За даними різних авторів (С. М. Віннічук, А. А. Волосовец, О. В. Камасва, О. М. Коротенко, С. П. Маркін, І. В. Дамулін та ін.), в гострій стадії інсульту на дисфагію страждає від 28 до 69% хворих, що негативно впливає на якість їх життя та динаміку відновлення [1]. Варіабельність даних залежить від характеру та часу проведення досліджень щодо виявлення дисфункції ковтання.

Необхідно пам'ятати, що у 1/3–1/2 пацієнтів після інсульту з тих, що можуть мати дисфункцію ковтання, є прихована аспірація. Наявність аспірації підвищує ризик виникнення аспіраційної пневмонії. Дисфагія також може призвести до зневоднення, зниження енергетичного обміну, патологічного схуднення та активації катаболічних процесів [9]. Недоїдання виявляється у 8–16 % пацієнтів з інсульту при госпіталізації у лікарню та у 23–36 % пацієнтів на 2-му тижні госпіталізації. Серед хворих, які потребують тривалого відновлення, відсоток осіб з недостатнім харчуванням може сягати 55 % [3]. Усі ускладнення дисфагії погіршують перебіг основного захворювання та поглиблюють ступінь інвалідизації пацієнта. Чим довше утримується дисфагія, тим більше зростає ризик виникнення вищезазначених ускладнень і погіршується прогноз для хворого. Тому важливе значення мають раннє виявлення та адекватна корекція за допомогою терапевтичних вправ порушень ковтання у пацієнтів в гострому періоді інсульту [6].

Ми вважаємо, що для оптимізації відновлювально-реабілітаційної роботи з зазначеним контингентом хворих важливе значення має корекція порушень навичок ковтання в гострій стадії інсульту за допомогою терапевтичних вправ.

Таке припущення пов'язане з тим, що застосування адекватних методів, прийомів та вправ стимуляції артикуляційних м'язів та кіркових рухових центрів з метою усунення дисфункції ковтання неодмінно призведуть до покращення нейродинамічних процесів та корекції нейром'язових розладів. Ранній початок терапевтичних вправ сприятиме покращенню процесів нейрорегуляції та контролю в корі головного мозку, що має вирішальне значення для відновлення мовленнєвих функцій.

В клінічній практиці методи попередження ускладнень та відновлення нормального ковтання поділяються на прямі та непрямі. До прямих методів О. В. Камасєва (2003) відносить оптимізацію положення пацієнта під час прийому їжі, модифікацію консистенції їжі та напоїв, альтернативні методи харчування. До непрямих методів належать терапевтичні вправи для м'язів, що беруть участь у ковтанні, на покращення їх координації та сили; стимуляція структур ротової порожнини та глотки – електростимуляція (крізьшкірна та внутрішньоглоткова) та термальна тактильна стимуляція; транскраніальна магнітна стимуляція мозкових ділянок моторної проекційної зони органів ротової порожнини та глотки [10].

Результати дослідження. Для запобігання виникненню вторинних ускладнень дисфагії важливо обстежувати кожного пацієнта з гострим інсультом на наявність порушень ковтання, а за умови їх виявлення — провести подальшу детальну оцінку. Скринінги на порушення ковтання у хворого необхідно здійснити якнайшвидше з моменту госпіталізації у стаціонар, як тільки це дозволить його стан, але не пізніше 24 год з моменту госпіталізації. У гострому періоді інсульту простий скринінг на дисфагію, оснований на огляді пацієнтів біля ліжка, можна використовувати для виявлення осіб, яким необхідно подальше діагностичне обстеження. Приліжковий скринінг на порушення ковтання пацієнтів із гострим інсультом має бути надійним і точним, неформальним, неінвазивним, не потребувати додаткового обладнання, а результати – швидко інтерпретуватися [2]. Такий скринінг сприяє зниженню частоти аспіраційної пневмонії. Найчастіше в осіб із дисфагією для раннього виявлення ризику аспірації застосовують достовірний та надійний скринінг на порушення ковтання, що має високу чутливість і специфічність. Це швидкий

і доступний неінвазивний інструмент для оцінки ступеня тяжкості розладів ковтання [5].

Скринінгові тести на наявність дисфагії були розроблені для використання не лише вузькими спеціалістами. Їх може провести медсестра чи реабілітолог інсультної команди, яка повинна обов'язково пройти навчання з використання цих тестів. Щодо вибору скринінгових методів оцінки дисфагії, декілька системних оглядів вважають, що найкращими для інсультних хворих є скринінг на порушення ковтання, який складається з 5 етапів перевірки хворого на акт ковтання та згідно з яким ми рекомендуємо терапевтичні вправи на кожному з п'яти етапів скринінгу.

На першому етапі в положенні пацієнта сидячи хворому дають тричі по одній чайній ложці води та при цьому пальпують рухи щитоподібного хряща при ковтанні. Вони можуть бути нормальні, сповільнені або відсутні, що треба відмітити в бланку при всіх трьох спробах. Щитовидний хрящ розташований в гортані і виконує функцію каркаса горла. Він знаходиться трохи вище перстнеподібного хряща. За своєю будовою він дуже нагадує щит, який складається з двох повністю ідентичних пластин. Вони мають форму прямокутника. У чоловіків його один край (верхній) випирає і називається кадик. Сам хрящ отримав свою назву через зовнішній вигляд. Щитовидному хрящу відведена важлива функція. Завдяки своїй будові і великим розміром він, як шитий, закриває гортань і оберігає щитовидну залозу від зовнішніх впливів і пошкоджень.

Також на першому етапі оцінюють чи є кашель під час або після ковтання, а також «вологий» або змінений голос після ковтання ложки води та чи є повільне витікання води з рота. Ці показники треба відзначити в бланку відповідей у трьох спробах. Якщо є хоча б один результат позитивний, то треба припинити скринінг, замовити консультацію логопеда для оцінювання ковтання. Якщо ковтання виявилось безпечним, то переходимо до другого етапу. Якщо на цьому етапі є порушення функції ковтання, то ми пропонуємо комплекс терапевтичних вправ, який можна доповнити до рекомендацій логопеда по відновленню ковтання.

При цьому порушенні необхідне навчання, при якому гортань функціонувала в найбільш фізіологічному та оптимальному для неї режимі. Це дозволить уникнути рецидивів порушення ковтання, спровокованих неправильним, напру-

женим положенням хряща. Для нормалізації ритму дихання, посилення життєвої ємності легких, відновлення функції хряща розроблена дихальна гімнастика. Фонаційний видих з опором дозволяє отримати збільшення силового голосу без перенапруження голосових складок. Дихальна гімнастика включає курс управління.

Вихідне положення сидячи:

- 1) вдих і видих через ніс;
- 2) вдих через ніс, видих через рот;
- 3) вдих через рот, видих через ніс;
- 4) вдих і видих через ліву половину носа, потім через праву (поперемінно);
- 5) вдих через одну половину носа, видих через другу (поперемінно);
- 6) вдих через ніс, подовжений видих через ніс з посиленням вкінці;
- 7) вдих через ніс, видих через неповністю зжаті губи;
- 8) вдих через ніс, видих через ніс поштовхами (діафрагмальний).

Комплекс дихальної гімнастики необхідно повторити два рази на день. Протягом 7–10 днів впроваджують терапевтичні вправи, що сприяють активізації м'язів шиї, зовнішніх та внутрішніх м'язів гортані:

- 1) вихідне положення пацієнта: руки в замок на потилиці – проводимо відхилення голови назад з опором рук;
- 2) вихідне положення пацієнта: зжаті в кулак кисті підпирають підборіддя – виконуємо наклони голови вперед із опором рук;
- 3) вихідне положення пацієнта: долоні до вух – наклони голови в сторони з опором рук;
- 4) рух нижньої щелепи вниз, в сторони, вперед, стискання щелепи;
- 5) надування щік;
- 6) діставання кінчиком язика м'якого піднебіння;
- 7) піднімання м'якого піднебіння при позіханні.

Якщо ковтання на першому етапі виявилось безпечним, то переходимо до другого етапу, на якому просимо пацієнта випити близько 50 мл води зі стакану трьома спробами. На цьому етапі оцінюють кашель під час або після ковтання (більше одного разу), чи є «вологий» або змінений голос після ковтання води, а також повільне витікання води з рота. Якщо є хоча б один результат позитивний, то треба припинити скри-

нінг та повторити другий етап через 24 год. Якщо ковтання виявилось безпечним, то переходимо до третього етапу. Якщо на цьому етапі є порушення функції ковтання, то ми пропонуємо комплекс терапевтичних вправ, який можна доповнити до рекомендацій логопеда по відновленню ковтання.

На цьому етапі приймати їжу і пити можна тільки сидячи, при неможливості підняти головний кінець ліжка як мінімум на 30 градусів. Після їжі необхідно зберігати вертикальне (або близьке до нього) положення протягом 20–25 хвилин перед тим, як лягти. Якщо пацієнт поперхнувся потрібно дати можливість відкашлятися, поїти при цьому не слід, так як рідина легко проникає в дихальні шляхи. На другому етапі ми рекомендуємо такий комплекс вправ:

1. Імітувати знайомі рухи: покахикувати «кахи-кахи», позіхати, широко розкриваючи рот, зображати свист без звуку, напружуючи ротову порожнину, полоскати горло, хропіти, ковтати рідину «ням, ням, ням і ковток».
2. Твердо, вимовляти звуки «а» і «е» (ніби тужитися) – 3–5 разів.
3. Висолопивши язика, говорити звук «г».
4. Беззвучно вимовляти звук «и», висуваючи вперед нижню щелепу.
5. Ковтати краплі води з піпетки.
6. На скільки вистачає видиху тягнути звук «м», зімкнувши губи.
7. Постукуючи пальцями по гортані на одному видиху тягнути звук «і» то низько, то високо.

Якщо ковтання на другому етапі виявилось безпечним, то переходимо до третього етапу, на якому ми даємо хворому поїсти йогурт або сирний десерт, після чого спостерігаємо чи не падає їжа з рота, чи є накопичення або залишки їжі в роті, чи хворий кашляє або давиться їжею. Також запитуємо хворого чи відчув він труднощі з ковтанням, чи ковтання вільне та безпечне. Якщо є хоча б один результат позитивний, то ми припиняємо скринінг і замовляємо консультацію логопеда для оцінювання функції ковтання. Якщо ковтання виявилось безпечним, переходимо до четвертого етапу. Якщо на цьому етапі є порушення функції ковтання, то ми пропонуємо комплекс терапевтичних вправ, який можна доповнити до рекомендацій логопеда по відновленню ковтання.

1. Робиться легкий вдих. Рух схожий на позіхання, але без активного вдиху – 10 повторень.
2. Тривалий і плавний видих, 8–10 секунд. Імітація свисту (беззвучно) – 10 повторень.
3. Вимовляння звуку «и». Вимовляти з напругою. Трохи висунути нижню щелепу вперед – 10 повторень.
4. Робити глибокий вдих, утримувати кінчик язика зубами (легко, не травмуючи, не сильно). Вимовляти склад: НННННАААААА. Звук розтягувати як можна довше, поки вистачає повітря. Під час вимови звуку, язик не опускати і продовжувати утримувати – 10 повторень.
5. «Ковтальні рухи» (без їжі і без рідини): вдихнути, затримати подих, ковтнути слину і, не видихаючи, покашляти дві-три рази (при затримці дихання) – 5 повторень.
6. Максимально «прибрати» язик всередину рота і утримувати його в такому положенні 1 секунду. Потім розслабити язик, повертаючи його в звичайне положення – 5 повторень.
7. Зробити ковток (без їжі і без рідини). Ковток зробити із зусиллям. Але не робити його до кінця, в верхньому положенні підйому «Адамового яблука» (кадик) затриматися на 2 секунди і потім зробити завершальний ковток. Вправа виконується із зусиллям – 5 повторень.
8. Покашлювання з висунутим язиком – 5 повторень.
9. Вимовити по черзі звуки «К», «Г», «Х» – 10 повторень.
10. Вимовити по черзі звуки «А», «О», «У», «и». Звуки вимовляти із зусиллям і натиском – 10 повторень.

Якщо ковтання на третьому етапі виявилось безпечним, то переходимо до четвертого етапу, на якому ми даємо хворому поїсти овочеве або картопляне пюре, після чого спостерігаємо чи не падає їжа з рота, чи є накопичення або залишки їжі в роті, чи хворий кашляє або давиться їжею. Також питаємо хворого чи відчув він труднощі з ковтанням, ковтання вільне та безпечне. Якщо є хоча б один результат позитивний, то ми припиняємо скринінг і замовляємо консультацію логопеда для оцінювання функції ковтання.

Якщо ковтання виявилось безпечним, переходимо до п'ятого етапу або призначаємо хворому м'яку дієту. Якщо на цьому етапі є порушення функції ковтання, то ми пропонуємо комплекс терапевтичних вправ, який можна доповнити до рекомендацій логопеда по відновленню ковтання. На четвертому етапі ми рекомендуємо такий комплекс вправ:

1. Ковтання кашкоподібної їжі, рідини, ковтання слини.
2. Позіхання, широко відкриваючи рот, сильно втягуючи повітря, але без помітного видиху.
3. Покахикування. Широко відкривши рот, напружити м'язи плечового пояса, шиї, всього дна ротової порожнини і, з силою стискаючи кулаки, відкашлятися. Виконується перед дзеркалом.
4. Покахикування з висунутим язиком.
5. Глибоке дихання через рот при затиснутому носі і через ніс при закритому роті.
6. Зробивши попередньо блювотний рух, з напругою м'язів плечового пояса, рук, шиї голосно відкашлятися зі звуком «а».
7. Імітація жування (відбувається енергійне скорочення м'язів гортані, глотки).
8. Наслідування: а) голубиному воркуванню, б) стогону, в) муканню. Імітація свисту.
9. Проголошення голосних звуків «а – е – і – о – у».
10. Полоскання горла важкими рідинами (кисіль, сік з м'якоттю, варенням).
11. Ковтання: а) слини, б) крапель води, соку; імітація ковтальних рухів.
12. Позіхання, широко відкриваючи рот.

Якщо ковтання на четвертому етапі виявилось безпечним, то переходимо до п'ятого етапу, на якому ми даємо хворому м'яку дієту, після чого спостерігаємо чи не падає їжа з рота, чи є накопичення або залишки їжі в роті, чи хворий кашляє або давиться їжею. Також питаємо хворого чи відчув він труднощі з ковтанням, ковтання вільне та безпечне. Якщо є хоча б один результат позитивний, то ми припиняємо скринінг і замовляємо консультацію логопеда для оцінювання функції ковтання. Якщо ковтання виявилось безпечним, погоджуємо з логопедом призначення звичайного харчування. Якщо на цьому етапі є порушення функції ковтання, то ми пропонуємо комплекс терапевтичних вправ,

який можна доповнити до рекомендацій логопеда по відновленню ковтання. На п'ятому етапі ми рекомендуємо такий комплекс вправ:

1. Вихідне положення пацієнта: лежачи на животі, руки упором перед собою. Треба максимально прогнутися назад, щоб зовнішня поверхня шиї натягнулася максимально. Виконувати 5–6 підходів.
2. Вихідне положення пацієнта: лежачи на животі, руки перед собою. На витягнутих руках прогинатися назад – 6 підходів.
3. Вихідне положення пацієнта: лежачи на спині, ноги зігнуті в колінних суглобах. На вдиху намагатися підняти таз, на видиху вихідне положення – 6 повторів.
4. Зміна положення голови (поворот в сторону ураження – в сторону паретичних м'язів глотки або язика) для зменшення ймовірності аспірації.
5. Прогинання підборіддя до грудини перед моментом проковтування їжі, яке сприяє порівнянню надгортанника і черпалоподібно-підгортанної складки, що призводить до закриття дихальних шляхів під час ковтання.
6. Подвійне ковтання – здійснення повторного ковтального руху з метою мінімізації рефлюксу після ковтання і запобігання нової аспірації.
7. Кашель після ковтання – здійснення кашльових рухів після проковтування їжі з метою запобігання аспірації.
8. Прийом Шейкер – в положенні лежачи на спині піднімати голову протягом декількох секунд, повторюючи це 20 раз. Сприяє покращенню відкриття верхнього сфінктера стравоходу за рахунок зміцнення надпід'язичного м'язу і зменшення тим самим залишків їжі в горлі після ковтання.
9. Прийом Мендельсона – тривале скорочення надпід'язикових м'язів з метою забезпечення підйому гортані, відкриття верхнього сфінктера стравоходу і закриття дихальних шляхів.
10. Доторкнутися кінчиком язика до м'якого піднебіння з відкритим ротом, а потім – з закритим (6–8 разів).
11. Міцно утримуючи кінчик язика зубами, зробити ковтальний рух (повинно від-

чуватися напруга в горлі і утруднення на початку ковтання).

12. Сильно надуті щоки і утримувати їх в цьому стані 5–6 секунд.
13. Постукуючи пальцями по гортані на одному видиху, тягнути звук «і» то низько, то високо.
14. Вимовляти кілька разів, утримуючи кінчик висунутого язика пальцями, звуки «і/а» (колективні між собою паузою).
15. Висунути язик і, не забираючи його, вимовляти звук «г» 5 разів.

Обговорення результатів. Пацієнт з інсультом не повинен їсти, пити та приймати через рот ліки (нічого через рот – НЧР), доки не буде встановлено, що ковтання є безпечним. Скринінг на порушення функції ковтання виконується лікуючим лікарем або іншим підготовленим медичним персоналом за спеціальною картою. Всім пацієнтам, й тим, які успішно пройшли скринінг дисфагії, необхідно щоденно проводити моніторинг порушень ковтання впродовж усього періоду госпіталізації, тому що порушення ковтання можуть розвинути у відтермінованому періоді [11]. Пацієнти з дисфагією повинні проходити щоденний моніторинг впродовж перших двох тижнів після виникнення інсульту для визначення покращання. Скринінг дисфагії проводиться біля ліжка пацієнта і полягає в оцінці рівня свідомості пацієнта і його здатності взяти участь в обстеженні, оцінці ступеня постурального контролю (пацієнт здатний сидіти в вертикальному положенні – за підтримки чи самостійно) [1]. Якщо пацієнт здатний активно брати участь в обстеженні і може за підтримки сидіти у вертикальному положенні, процедура також має включати: спостереження за гігієною ротової порожнини, контроль слиновиділення; спостереження за проявами порушень ротоглоткової фази ковтання (задуха, кашель, «вологий» голос), оцінка якості голосу пацієнта, функції м'язів ротової порожнини, чутливості ротової порожнини та начальних відділів глотки, і здатність кашляти.

За умови виявлення порушень ковтання під час скринінгу, подальшу повну оцінку ковтання із уточненням характеру (яка саме фаза ковтання порушена і чому) та тяжкості порушень здійснює фахівець – логопед. На підставі цього пропонується індивідуальна терапевтична стратегія та компенсаторні прийоми для запобігання аспірації та відновлення функції ковтання [8].

Conclusions/Висновки

Отже, всі хворі з мозковим інсультом впродовж першої доби після госпіталізації у стаціонар повинні пройти скринінг на порушення ковтання перед тим, як почнуть їсти, пити чи приймати ліки. Тестування проводить спеціально навчена медсестра чи реабілітолог, використовуючи перевірений тест. Скринінг харчового статусу пацієнта необхідно проводити впродовж

48 год з моменту госпіталізації.

Задачею реабілітологів є не лише відновлення життя пацієнта з інсультом. Забезпечення повноцінного харчування хворого у гострому періоді захворювання з дисфагією та виконання терапевтичних вправ для її усунення та покращення ковтання слід розглядати як окрему лікувальну інтервенцію, важливість якої не можна недооцінювати.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

1. Визначити та розширити роль відповідних спеціалістів у відновленні акту ковтання засобами фізичної реабілітації.
2. Особливу увагу слід приділити терапевтичним вправам у реабілітації дисфагії.

3. Впровадити комплекс розроблених терапевтичних вправ в реабілітаційну програму інсультних хворих в умовах стаціонару.

References/Список літератури

1. Allen CM. Predicting the outcome of acute stroke: a prognostic score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 May; 47(5): 475–480. doi: 10.1136/jnnp.47.5.475
2. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2018;7:391–399. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3
3. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G; CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial [published corrections appear in *Lancet*. 2013;382:506 and *Lancet*. 2013;382:1020]. *Lancet*. 2013;382:516–524. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61050-8
4. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060. doi:10.1161/STR.0000000000000069
5. Iijima Yu, Ajiki T, Murayama A, Takeshita K. Effect of artificial nerve conduit vascularization on peripheral nerve in a necrotic bed. *Plastic and reconstructive surgery – global open*. 2016 Mar; 4(3): e665. doi: 10.1097/GOX.0000000000000652
6. Mamin FA, Islam MS, Rumana FS, Faruqui F. Profile of stroke patients treated at a rehabilitation centre in Bangladesh. *BMC Res Notes*. 2017; Oct 27;10(1):520. doi: 10.1186/s13104-017-2844-x
7. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol*. 2019;18(9):857–864. doi:10.1016/S1474-4422(19)30196-6
8. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2014; 35(2):502–506. [PubMed: 14739410]
9. Vynychuk SM, Fartushna OYe. [Early rehabilitation after acute ischemic cerebrovascular events]. *International Neurological Journal*. 2016; 8(86): 34–39. doi: 10.22141/2224-0713.8.86.2016.90909

10. Wang XC, Liu T, Wang JH, Zhang JJ. Poststroke hand spasm treated with penetrating acupuncture combined with kinesiotherapy: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2020; Jan 12;40(1):21-5. doi: 10.13703/j.0255-2930.20190106-k0003

11. Zirk M, Storm V. Subjective Stroke Impact and Depressive Symptoms: Indications for a Moderating Role of Health-Related Locus of Control. *Front Psychiatry*. 2019; Dec 19;10:918. doi: 10.3389/fpsy.2019.00918

(received 30.03.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 30.03.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Буйвало Валентина Петрівна, Сумський державний університет, викладач-стажист кафедри фізичної терапії, ерготерапії та спортивної медицини (buivalo89@gmail.com, 0503078202).

Єжова Ольга Олександрівна, Сумський державний університет, завідувач кафедри фізичної терапії, ерготерапії та спортивної медицини.

Краснюков Анатолій Анатолійович, лікар-невропатолог КНП «ЦМКЛ» СМР.

Abstract

Valentyna Psarova¹

<https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>

Maryna Kochuieva²

<https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>

Gennadii Kochuiev³

<https://orcid.org/0000-0003-1039-7489>

Hanna Tymchenko⁴

<https://orcid.org/0000-0003-0949-7757>

Ivan Hrek⁴

<https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>

Nataliia Kyrychenko¹

<https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>

¹Department of Internal Medicine with the Center of the Respiratory Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

²Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine;

³Department of General Practice-Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine;

⁴Department of Phthisiology, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

DETERMINANTS OF FORMATION OF TRUE RESISTANCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CONCOMITANT OBESITY

The aim of the research: identify combinations of genetic and neurohumoral factors that influence the development of true resistance to antihypertensive therapy (AHT) in patients with concomitant obesity (OB).

Materials and Methods. The study included 200 patients aged 45–55 with uncontrolled hypertension and obesity. Treatment was prescribed in accordance with the European Guidelines 2018. Thiazide-like diuretics were additionally prescribed to those patients who did not reach the target blood pressure (BP) level after 3 months of dual therapy. Resistant hypertension was diagnosed in 48 patients who had an uncontrolled course of hypertension at the optimal doses of three antihypertensive drugs during the next month of their reception, while true resistance was found in 21 patients. The effectiveness of comprehensive treatment was evaluated after 6 months.

Results. The application of the logistic regression method at the stage of initial examination of patients showed that the early predictors of the formation of truly resistant hypertension in obese patients are CIMT, HOMA index and genetic polymorphism IRS-1.

After treatment, the model of truly resistant hypertension in patients with obesity included indicators that influenced its formation at the pre-treatment stage, as well as the new ones: adiponectin, waist circumference and genetic polymorphism ADIPOQ.

Conclusions. Genetic markers, insulin resistance, and vascular wall status play a leading role in the development of true resistance to AHT in obese patients. It is established that the main determinants of the formation of true resistance to AHT in patients with this comorbidity are IRS-1 polymorphism, HOMA index and CIMT.

Key words: resistant hypertension, antihypertensive therapy, obesity, genetic polymorphism, logistic regression.

Corresponding author:

Valentyna Psarova, Department of Internal Medicine with the Center of the Respiratory Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine
valentinapsareva27@gmail.com

Резюме**Валентина Г. Псарьова¹**<https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>**Марина М. Кочуєва²**<https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>**Геннадій І. Кочуєв³**<https://orcid.org/0000-0003-1039-7489>**Ганна А. Тимченко⁴**<https://orcid.org/0000-0003-0949-7757>**Іван І. Грек⁴**<https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>**Наталія М. Кириченко¹**<https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>

¹Кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;

²Кафедра внутрішніх хвороб, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна;

³Кафедра загальної практики-сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна;

⁴Кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

ДЕТЕРМІНАНТИ ФОРМУВАННЯ ІСТИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ

Мета дослідження: виявити комбінації генетичних і нейрогуморальних чинників, що впливають на розвиток істинної резистентності до антигіпертензивної терапії (АГТ) у пацієнтів з супутнім ожирінням (ОЖ).

Матеріали і методи. У дослідження включено 200 пацієнтів у віці 45–55 років із неконтрольованою АГ та ОЖ. Лікування призначали відповідно до Європейських настанов 2018 року. Тим хворим, які не досягли цільового рівня артеріального тиску (АТ) через 3 місяці на подвійній терапії, додатково призначали тіазидоподібний діуретик. Резистентну АГ діагностували у 48 пацієнтів, які мали неконтрольований перебіг АГ на оптимальних дозах трьох гіпотензивних препаратів протягом наступного місяця їх прийому, водночас істинна резистентність виявлена у 21 хворого. Ефективність комплексного лікування оцінювали через 6 місяців.

Результати: Застосування методу логістичної регресії на етапі первинного обстеження пацієнтів продемонструвало, що ранніми предикторами формування істинно резистентної АГ у пацієнтів з ожирінням є показники ТІМ ЗСА, індексу НОМА й генетичний поліморфізм IRS-1.

Після проведеного лікування в модель істинно резистентної АГ у хворих з ОЖ входили як індикатори, що впливали на її формування на етапі до лікування, а також нові індикатори: адипонектин, показник окружності талії (ОТ) та генетичний поліморфізм ADIPOQ.

Висновки. Генетичні маркери, інсулінорезистентність та стан судинної стінки відіграють провідну роль в розвитку істинної резистентності до АГТ у пацієнтів із ожирінням. Встановлено, що основними детермінантами формування істинної резистентності до АГТ у хворих із цією коморбідністю є поліморфізм IRS-1, індекс НОМА та ТІМ ЗСА.

Ключові слова: резистентна гіпертензія; антигіпертензивна терапія, ожиріння, генетичний поліморфізм, логістична регресія.

Автор, відповідальний за листування:

Валентина Г. Псарьова, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
valentinapsareva27@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Psarova VG, Kochuieva MM, Kochuiev GI, Tymchenko HA, Hrek II, Kyrychenko NM. Determinants of formation of true resistance to antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension with concomitant obesity. *EUMJ*. 2021;9(2):138-144

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):138-144](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):138-144)

Introduction/Вступ

According to the epidemiological studies, the definition of "non-infectious" epidemics can be applied to both hypertension (AH) and obesity (OB). AH takes an important place among diseases

with significant social consequences increasing disability and mortality [1]. At the same time, according to the World Health Organization in 2018, obesity is one of the independent risk factors for the development of cardiovascular pathology

and a frequent comorbid condition in patients with hypertension [2]. The simultaneous presence of hypertension and obesity in patients is associated with the earlier development of cardiovascular catastrophes, as well as an increase in the number of cases of treatment-resistant hypertension [3]. The prognosis in patients with resistant hypertension is particularly unfavorable. The risk of developing cardiovascular complications in the form of stroke, myocardial infarction, heart failure, end-stage renal disease is many times greater than in the absence of resistance to treatment in patients [4–6]. Multifactorial diseases (MFDs) are pathogenetically dependent on the interaction of exogenous, endogenous and epigenetic factors. Regardless of the cause that triggers the pathological process, its manifestations, taking into account the individual characteristics of each person's genotype, are always unique. The study of any MFD, assessment of hereditary risk factors, and construction of appropriate models require consideration of all these components [7–9]. To date, there are many questions about the contribution of molecular genetic and neurohumoral factors in the pathogenesis of cardiovascular remodeling, methods for early diagnosis of non-resistant and resistant hypertension in patients with metabolic syndrome are in the process of developing [10–13].

Aim of the research. Identify combinations of genetic and neurohumoral factors that influence the development of true resistance to antihypertensive therapy (AHT) in patients with concomitant obesity (OB).

Materials and Methods.

We examined 200 stage II hypertensive patients with class I–II obesity aged 45–55, who provided informed written consent to participate in the study.

Patients underwent a comprehensive general clinical examination with assessment of anthropometric parameters, office blood pressure was measured according to the generally accepted method, and home blood pressure monitoring was performed to exclude white coat hypertension. In the absence of both office control and blood pressure control at home, "uncontrolled persistent hypertension" was diagnosed.

The degree of carbohydrate metabolism disorders was assessed by determining fasting glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and performing an oral glucose tolerance test. Serum insulin concentration was determined using Insulin ELISA kits («DRG Diagnostics», Germany). The HOMA index was calculated by the formula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{blood glucose (mmol/L)} \times \text{blood insulin (}\mu\text{U/mL)} / 22.5$$

HOMA-IR values of 2.77 or more were regarded as the insulin resistance (IR) presence.

The functional state of adipose tissue was assessed by leptin and adiponectin parameters, the state of proinflammatory activity was assessed by the levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP), the activity of RAAS was assessed by the content of aldosterone and plasma renin activity. The intensity of lipid peroxidation was evaluated by indicators of prooxidant activity – levels of malonic dialdehyde and diene conjugates, antioxidant capacity - by the indicator of general antioxidant protection.

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using "DNA express blood" kit. Identification of the G276T polymorphism of the ADIPOQ gene and the G972R polymorphism of the IRS-1 gene was performed by the polymerase chain reaction followed by restriction analysis using sequences of specific primers (direct – 5'GGCCTCTTTCATCACAGACC-3' and reverse – 5'AGATGCAGCAAAGCCAAAGT-3' for identification of G972T polymorphism; for identification of G972T polymorphism – direct – 5'AGTCTGGCTACTTGTCTGGC-3, reverse – 5'ATGAGTTGTCCCCGTCAGA-3'). The BsmI enzyme was used to cleave the polymerase chain reaction products at genotyping the G276T polymorphism of the ADIPOQ gene, and the amplification products were incubated with AluI restriction enzyme when genotyping the G972R gene of the IRS-1 gene. The hydrolysis products were isolated in 3% agarose gel and visualized. Three genotypes of the IRS-1 gene (G/G, G/R and R/R) and three genotypes of the ADIPOQ gene (G/G, G/T, T/T) were identified.

Morphofunctional properties of the heart and blood vessels were evaluated on an ultrasound scanner "IMAGIC Agile" (manufactured by "Kontron Medical", France). Ultrasound scanning of the arteries was performed according to the standard method with a linear broadband sensor 5–12 MHz in duplex mode with color mapping. The pulse wave velocity in the carotid artery (cPWV) and the abdominal aorta (aPWV) was determined using the W-track method. The degree of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) was determined in a sample with reactive hyperemia according to the method of D. S. Celermajer in the modification of O. V. Ivanova [14].

Statistical methods were used for mathematical data processing: variation statistics, factor analysis, correlation analysis, ROC-analysis, logistic regression method.

Research results and their discussion.

According to the European guidelines for the management of patients with hypertension in 2018, drug treatment of patients starts with the double AHT prescription. Patients received a combination of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril and calcium channel blocker (CCB) amlodipine. The primary target blood pressure levels were < 140/90 mm Hg. As a non-drug treatment, patients with hypertension with concomitant obesity were prescribed diet therapy aimed at correcting body weight and reducing blood pressure to target values. Patients were also advised to increase physical activity, mainly by walking at a fast or moderately fast pace for at least 45 minutes per day.

After 3 months from the beginning of the prescribed therapy, the patients' achievement of the target blood pressure values was assessed with double AHT. Patients who achieved BP targets continued to receive prescribed therapy. The rest were prescribed a third antihypertensive drug, the thiazide-like diuretic indapamide. At this stage, a fixed combination of perindopril arginine, amlodipine, and indapamide (Triplixam) was recommended to improve adherence to treatment, and a diagnostic test was performed to rule out secondary hypertension. If after 1 month treatment patients did not reach the target blood pressure levels with the use of optimal daily doses of three antihypertensive drugs, they were considered as patients with resistant hypertension and were additionally prescribed aldosterone antagonist - spironolactone. Physical activity considered sufficient in case of the increase of the average intensity of aerobic exercise not least than 300 minutes per week, and patients who did not adhere to it – patients with reduced physical activity.

According to ESC/ESH criteria, 21 patients were diagnosed true resistance to AHT. The use of logistic regression in such patients at the stage of the initial examination showed that the model of true resistance included indicators: CIMENT (regression coefficient (CR) 7.06), genetic polymorphism IRS-1 (CR 2.90) and HOMA index (CR 1.62) ($p < 0.05$ for all indicators). The influence of these indicators on the formation of true resistance was confirmed by the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) and the

area under the ROC curve (0, 953). For HOMA-IR: OR – 5.03; 95% CI – 2.50–10.11; for IRS-1: OR – 18.15; 95% CI – 4.46–73.91; for CIMENT: OR – 1161.53; 95% CI – 1.5386–25047.42.

Given the above data, the model of true resistance hypertension to AHT in patients with concomitant obesity in the pre-treatment phase is as follows:

$$y = \exp (b_0 + 1.62x_1 + 2.90x_2 + 7.06x_3) / [1 + \exp (b_0 + 1.62x_1 + 2.90x_2 + 7.06x_3)],$$

where $b_0 = -19.64$ – constant; x_1 – HOMA-IR; x_2 – polymorphism IRS-1; x_3 – CIMENT.

After treatment, the model of true resistance included some of the indicators that impact the pre-treatment phase (CIMENT (CR 11.08). HOMA index (CR 1.06)), as well as new indicators (adiponectin (CR –2.08)), waist circumference (CR 0,13) and ADIPOQ polymorphism (CR 2,34), ($p < 0.05$ for all indicators)).

The effect of these indicators on the formation of true resistance to AHT in patients with obesity, assessed by logistic regression at the after treatment stage confirmed by the odds ratio and 95% confidence intervals, as well as the area under the ROC curve (0.960). For adiponectin: OR – 7.98; 95% CI – 2.36–27.01; for HOMA-IR: OR – 2.89; 95% CI – 0.97–8.60; for waist circumference: OR – 1.14; 95% CI – 1.02–1.27; for CIMENT: OR – 65058.06; 95% CI – 20.81–2033729.38; for ADIPOQ polymorphism: OR –10.40; 95% CI – 1.14–95.02.

Thus, the model of true resistance hypertension in patients with concomitant obesity:

$$y = \exp (b_0 - 2.08x_1 + 1.06x_2 + 0.13x_3 + 11.08x_4 + 2.34x_5) / [1 + \exp (b_0 - 2.08x_1 + 1.06x_2 + 0.13x_3 + 11.08x_4 + 2.34x_5)],$$

where $b_0 = -49.94$ – constant; x_1 – adiponectin; x_2 – HOMA-IR; x_3 – waist circumference; x_4 – CIMENT; x_5 – genetic polymorphism ADIPOQ.

The results of the study bring some clarity to the understanding of the features of the differentiated integration of molecular genetic, neurohumoral, and environmental factors involved in the formation of resistant hypertension (RAH) in patients with concomitant obesity. We have defined the leading role of genetic markers, insulin resistance and vascular wall condition in the development of true resistance to AHT and proved the feasibility of studying polymorphisms ADIPOQ and IRS-1, HOMA-IR and CIMENT as markers of RAH. It is important despite significant advances in genetic research, there is still insufficient data on the contribution of molecular genetic factors in

cardiovascular remodeling in patients with hypertension, there are quite conflicting views on the role of gene expression and genetic polymorphism in development and course of diseases in different populations of patients [13]. Our proposed methods of mathematical modeling are quite promising in terms of predicting the development of RAH in patients with obesity, and their use expands opportunities for physicians to individualize a comprehensive therapeutic approach at the stage of treatment.

According to a number of studies, resistance to AHT is associated with almost a threefold increase

in the risk of cardiovascular events [4, 6, 15], and its prevalence varies depending on the selected criteria and characteristics of patients. Given the use of European criteria in 2018, the prevalence of RAH in adults reaches 13% [4, 16]. The prognosis in these patients is much worse than in the general population of patients with hypertension [6, 15]. This justifies the need for a further comprehensive and balanced approach both to search for new markers of the disease and to assess their suitability for accurate risk prediction.

Conclusions/Висновки

Genetic markers, insulin resistance, and vascular wall status play a leading role in the development of true resistance to AHT in obese patients. The IRS-1 polymorphism, HOMA

index, and CIMT have been defined to be the main determinants of the formation of true resistance to AHT in patients with this comorbidity.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Search for new markers of resistant hypertension and assess their suitability for accurate risk prediction.

References/Список літератури

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
- Kotsis V, Jordan J, Micic D, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J. Hypertens.* 2018;36:1427-40. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001730.
- Leggio M, Lombardi M, Caldarone E, Severi P, D'Emidio S, Armeni M, et al. The relationship between obesity and hypertension: an updated comprehensive overview on vicious twins. *J. Hypertens. Res.* 2017;40(12):947-63.
- Mishchenko LA, Kupchynska OH, Matova OO, Serbeniuk KI, Hulkevych OV, Radchenko VV. Osoblyvosti urazhennia orhaniv-mishenei u patsiientiv iz rezystentnoiu arterialnoiu hipertenziiu. *Arterialna hipertenzia.* 2020;13(2-3):66-74. DOI:10.22141/2224-1485.13.2-3.2020.205339
- Mishchenko LA, Matova OO, Sheremet M Yu, Serbeniuk KI, Kuchmenko OB. Aktyvnist systemnoho zapalennia nyzkoi hradatsii v patsiientiv z rezystentnoiu arterialnoiu hipertenziiu. *Arterialna hipertenzia.* 2018;5:15-21. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.1521>
- Muxfeldt ES, Chedier B, Rodrigues CIS. Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease? *J. Bras. Nefrol.* 2019 Apr-Jun; 41(2):266-74.
- Baranov VS, Baranova EV. Genom cheloveka, epigenetika mnogofaktornykh bolezney i personifitsirovannaya meditsina [Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine]. *Biosphere.* 2012;4(1):76-85. (RU).
- Puzyrev VP. Meditsinskaya patogenetika [Medical pathogenetics]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2014;18(1):7-21. (RU).
- Delles C, Padmanabhan S. Genetics and Hypertension: Is It Time to Change My Practice? *Canadian Journal of Cardiology.* 2012;28:296-304.

10. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *J. Curr. Obes. Rep.* 2016;5(4):424-34.
11. Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and hypertension (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016 Oct;12(4):2395-9. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3667>
12. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *J. Gland. Surg.* 2020 Feb; 9(1): 80-93. DOI: 10.21037/g.s.2019.12.03
13. Psarova, VH. Molecular genetic and neurohumoral mechanisms of cardiovascular remodeling and their correction in patients with essential hypertension with concomitant obesity [dissertation manuscript]. Kharkiv; 2020. 393 p.
14. Ivanova OV, Rogoza AN, Balahonova TV, Soboleva GN, Atkov OYu, Karpov YuA. Opredelenie chuvstvitelnosti plechevoy arterii k napryazheniyu sdviga na endoteliy, kak metod otsenki sostoyaniya endoteliy zavisimoy vazodilatatsii s pomoschyu ultrazvuka vyisokogo razresheniya u bolnyih s arterialnoy gipertoniey [Sensitivity of endothelium of the brachial artery to shear stress-method to evaluate endothelial function in patients with hypertension]. *Kardiologiya.* 1998; 3:37-42 (RU).
15. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *J. Circ. Res.* 2019 Mar 29;124(7):1061-70. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312156.
16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):e13-115.

(received 22.05.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 22.05.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Valentyna Psarova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine with the Center of the Respiratory Medicine, Sumy State University; 2, Rymskogo-Korsakova st., Sumy, Ukraine, 40007; E-mail: valentinapsareva27@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>

Псарьова Валентина Григорівна, доктор медичних наук, доцент, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет; вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 4007; E-mail: valentinapsareva27@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>

Maryna Kochuieva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Sq. Svobody, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022; E-mail: kochuevamarina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>

Кочуєва Марина Миколаївна, доктор медичних наук, професор, кафедра внутрішніх хвороб, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; E-mail: kochuevamarina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>

Gennadii Kochuiev, CMs, Associate Professor, Department of General Practice-Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova str., 58 Kharkiv, Ukraine, 61176; E-mail: docentik1961@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-7489>

Кочуєв Геннадій Іванович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра загальної практики-сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти; вул. Амосова, 58, Харків, Україна, 61176; E-mail: docentik1961@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-7489>



Tymchenko Hanna, assistant, Department of Phthiology, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Amosova str., 58, Kharkiv, Ukraine, 61176; E-mail: hanna.zaprovalna@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-7757>

Тимченко Ганна Андріївна, асистент, кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, Харків, Україна, 61176; E-mail: hanna.zaprovalna@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-7757>

Hrek Ivan, assistant, Department of Phthiology, Pulmonology and Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Amosova str., 58, Kharkiv, Ukraine, 61176; assistant, Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Sq. Svobody, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022; E-mail: grek.ivan.md@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>

Грек Іван Ігорович, асистент, кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, Харків, Україна, 61176; асистент, кафедра загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; E-mail: grek.ivan.md@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>

Kyrychenko Nataliia, CMs , Associate Professor, Department of Internal Medicine with the Center of the Respiratory Medicine, Sumy State University; 2, Rymaskogo-Korsakova st., Sumy, Ukraine, 40007; E-mail: Drkirichenkonn@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2453-2453>

Кириченко Наталія Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет; вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 4007; E-mail: Drkirichenkonn@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>

Abstract

Olha M. Chernatska,
Xaba Sibongumusa,
*Internal Medicine Department with
Respiratory Medicine Center, Sumy
State University, Sumy, Ukraine*

**10-YEAR RISK ESTIMATION OF ATHEROSCLEROTIC
CARDIOVASCULAR DISEASE IN HYPERTENSIVE PATIENTS**

Introduction. Arterial hypertension is one of the most common causes of atherosclerotic cardiovascular disease, which is still the reason of mortality for a lot of persons. Assessment of 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive patients is very important for further treatment improvement.

The aim is the absolute 10-year risk assessment of atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive patients for further correction of treatment.

Materials and Methods. We included 61 patients with stage 1 to 2 arterial hypertension into our study. Most of them are women (70%). The patients were (56.84 ± 8.1) years old. The total cholesterol was (4.32 ± 1.0) mmol/l, high and low density lipoprotein cholesterol – (1.35 ± 0.2) mmol/l and (2.44 ± 0.7) mmol/l, respectively.

Online calculator «ASCVD Risk Estimator Plus» was used. It included the assessment of age, sex, race, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, high and low density lipoprotein cholesterol, presence of diabetes, smoking status, hypertension treatment, consumption of statins or aspirin. The risk was classified as low (< 5%), borderline (5% to < 7.5%), intermediate ($\geq 7.5\%$ to < 20%), or high ($\geq 20\%$). The results were analyzed statistically using Microsoft Excel.

Results. For five persons it was not possible to calculate this risk using the online calculator because of too low values of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. Low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease was confirmed in 30 (53.6%) people, borderline – in 2 (3.6 %), intermediate – in 11 (19.6%), high – in 13 (23.2%).

Conclusions. Low absolute 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease was determined in more than half (53.6%) of patients, high – in about quarter (23.2%), intermediate – in the fifth part (19.6%) of patients with arterial hypertension. For the patients with borderline and intermediate risks, it is reasonable to continue therapy with moderate-intensity statins. For hypertensive patients with high risk, high-intensity statin therapy can be recommended and low-dose aspirin might be considered if bleeding risk is not increased. If the absolute 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease is low, it is reasonable to assess additionally

total cardiovascular risk categories and continue moderate intensity statin therapy in the case of absence of low density lipoprotein cholesterol goal levels with next lipid profile assessment in 8 ($\pm$ 4) weeks.

Keywords: arterial hypertension, atherosclerotic cardiovascular disease, statins.

Corresponding author: Olha M. Chernatska, Internal Medicine Department with Respiratory Medicine Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine
chernatskaya@ukr.net

Резюме

Ольга М. Чернацька,

Ксаба Сібонгумуса,

Кафедра внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини
СумДУ, м. Суми, Україна

ОЦІНКА 10-РІЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Актуальність. Артеріальна гіпертензія є найбільш поширеною причиною виникнення атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, що є частою причиною смертності для багатьох пацієнтів. Саме тому оцінка 10-річного ризику виникнення атеросклеротичного серцево-судинного захворювання у хворих на артеріальну гіпертензію є надзвичайно важливою.

Мета – визначення 10-річного абсолютного ризику виникнення атеросклеротичного серцево-судинного захворювання у пацієнтів із артеріальною гіпертензією для розгляду подальшої тактики ведення та необхідності корекції лікування.

Матеріали та методи. Було обстежено 61 пацієнта із артеріальною гіпертензією 1-го та 2-го ступенів, більшість із яких були жінки (70 %). Вік хворих склав $56,84 \pm 8,1$ роки. Середній вміст загального холестерину був $(4,32 \pm 1,0)$ ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності – $(1,35 \pm 0,2)$ ммоль/л та $(2,44 \pm 0,7)$ ммоль/л відповідно. Дані було проаналізовано із використанням Microsoft Excel.

Ризик було визначено за допомогою онлайн-калькулятора «ASCVD Risk Estimator Plus» із зазначенням віку, статі, расової приналежності, систолічного та діастолічного артеріального тиску, вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, наявності цукрового діабету, статусу курця, прийому антигіпертензивних препаратів, статинів, аспірину. Категорії ризику: низький (< 5 %), граничний (5 % – 7,5%), проміжний (7,5 % – 20 %) та високий ($\geq$ 20 %).

Результати. Для п'яти хворих не вдалося визначити даний ризик за допомогою онлайн-калькулятора, що обумовлено занадто низькими значеннями загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Низький 10-річний абсолютний ризик виникнення атеросклеротичного серцево-судинного захворювання було констатовано у 30 (53,6 %), граничний – 2 (3,6 %), проміжний – 11 (19,6 %), високий – 13 (23,2 %).

Висновки. Низький 10-річний абсолютний ризик виникнення атеросклеротичного серцево-судинного захворювання було визначено у більше ніж половини (53,6 %), високий – у чверті (23,2 %), проміжний – у п'ятій частини (19,6 %) хворих на артеріальну гіпертензію. При виявленні граничного та проміжного ризику доцільно продовжити прийом середніх доз статинів; високого ризику – висо-

ких доз статинів та низьких доз аспірину у разі відсутності високого ризику кровотеч. При визначенні низького 10-річного абсолютного атеросклеротичного серцево-судинного ризику доцільно оцінити і загальний серцево-судинний ризик та, у випадку відсутності цільових значень холестерину ліпопротеїдів низької щільності, продовжити середньодозову статинотерапію з подальшою оцінкою її ефективності через 8 ($\pm$ 4) тижні.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, атеросклеротичне кардіоваскулярне захворювання, статини.

Автор, відповідальний за листування: Ольга М. Чернацька, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини СумДУ, м. Суми, Україна
chernatskaya@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Chernatska OM, Sibongumusa X. 10-year risk estimation of atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive patients. *EUMJ*. 2021;9(2):145-150
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):145-150](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):145-150)

Introduction/Вступ

Arterial hypertension (AH) is the major preventable cause of cardiovascular disease (CVD) and all-cause death globally in Europe [1]. Substantial progress has been made in understanding the epidemiology, pathophysiology, and risk associated with hypertension [2].

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) defined as coronary heart disease, cerebrovascular disease, or peripheral arterial disease presumed to be of atherosclerotic origin [3]. It is the leading cause of morbidity and mortality globally. In the United States, hypertension accounts for more ASCVD deaths than any other modifiable ASCVD risk factor [4].

AH is the major risk factor for both ASCVD and microvascular complications. Moreover, numerous studies have shown that antihypertensive therapy reduces ASCVD events, heart failure, and microvascular complications [3].

Estimating an individual's 10-year absolute ASCVD risk is used to guide decision making for many preventive interventions, including lipid management [5] and blood pressure management [6].

It should be the start of a conversation with the patient about risk-reducing strategies (the "clinician-patient discussion") and not the sole decision factor for the initiation of pharmacotherapy [4].

Ideally, risk charts should be based on country-specific cohort data [7].

Materials and Methods. We observed 61 patients with AH. AH was confirmed when the level of systolic and diastolic blood pressure was more than 140 mmHg and 90 mmHg, respectively.

Patients may have AH of stage 1 or 2. The classification of AH was assessed according to 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines, in which stage 3 of AH is absent and stage 2 is determined for all persons, when the levels of systolic and diastolic blood pressure is more than 160/100 mmHg, respectively. Furthermore, the sorting of stages is not defined according to these latest guidelines [8].

The patients were (56.84 ± 8.1) years old. We observed 18 (30 %) men and 43 (70 %) women. Their race was white. The level of systolic blood pressure was (162.84 ± 8.3) mmHg, diastolic – (97.33 ± 7.1) mmHg. The total cholesterol was (4.32 ± 1.0) mmol/l, high density lipoprotein cholesterol – (1.35 ± 0.2) mmol/l, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) – (2.44 ± 0.7) mmol/l. History of smoking was absent in these patients. The coexistent pathology such as obesity, overweight, dyslipidemia was present in 43 (70 %) of patients.

Participants were treated by dual antihypertensive therapy, which included renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (lisinopril 10–20 mg or telmisartan 40–80 mg once daily in the morning) and calcium channel blocker (amlodipine 10 mg once daily in the evening). Additionally, for improvement of lipid profile disorders confirmed before the examination all of them had been treated with atorvastatin (10–20 mg once daily in the evening) previously.

Online calculator «ASCVD Risk Estimator Plus» was used for determination of it. It can be done only for persons from 40 till 79 years old. Documented ASCVD includes previous acute

coronary syndrome (myocardial infarction or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft surgery, and other arterial revascularization procedures), stroke and transient ischaemic attack, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical coronary disease with two major epicardial arteries having $> 50\%$ stenosis), or on carotid ultrasound [7].

ASCVD Risk Estimator Plus utilizes age, sex, race, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, presence of diabetes, smoke, treatment of AH, consumption of statin or aspirin for assessment.

The inclusion criteria of the study were arterial hypertension, obesity, overweight, dislipidemia. The exclusion criteria documented were ASCVD,

cancer, acute viral and bacterial infections, hepatitis, fourth and fifth stage of chronic kidney disease with glomerular filtration rate less than 30 ml/min.

ASCVD 10-year risk is classified by low ($< 5\%$), borderline (5% to $< 7.5\%$), intermediate ($\geq 7.5\%$ to $< 20\%$), or high ($\geq 20\%$) [4].

Results and discussion. For five persons (8 %) it was not possible to calculate ASCVD Risk on online-calculator. In all other 56 patients we evaluated this risk. Three of them had 1.7 mmol/l of LDL-C. The online calculators is invalid for low density lipoprotein cholesterol LDL-C which is less than 1.8 mmol/l. In two persons total cholesterol was too low (3.2 mmol/l) to calculate risk score.

In all other 56 patients we determined this risk. Low ASCVD 10-year risk was confirmed in 30 (53.6 %), borderline – 2 (3.6 %), intermediate – 11 (19.6 %), high – 13 (23.2 %). The results of ASCVD 10-year risk was imaged in Figure 1.

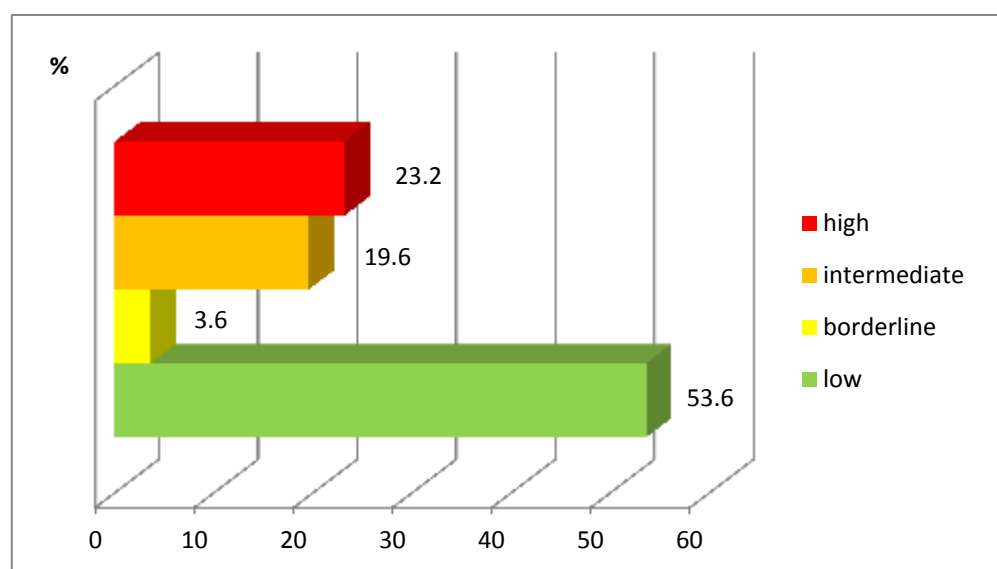


Figure 1 – 10-year absolute atherosclerotic cardiovascular disease risk in hypertensive patients

According to 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in adults at intermediate risk, statin therapy reduces risk of ASCVD, and in the context of a risk discussion, if a decision is made for statin therapy, a moderate-intensity statin should be recommended (class I) [4].

Furthermore, in patients at borderline risk in risk discussion, the presence of risk-enhancing factors may justify initiation of moderate-intensity statin therapy (class II B) [4]. The moderate doses of atorvastatin include 10–20 mg daily [9]. Therefore for patients with borderline and

intermediate risk we recommended to continue treatment with such doses.

According to 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Maximal ASCVD risk reduction is desired, it is reasonable to use a high-intensity statin to lower LDL-C by $\geq 50\%$ [4]. In context of this it is reasonable to recommended high-intensity statin therapy (atorvastatin 40–80 mg daily) for patients with high ASCVD 10-year risk.

According to 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease for patients with low ($< 5\%$) ASCVD 10-year risk it is

recommended to emphasizing of lifestyle for risk factors reduction. In the case of our study the risk factors connected with lipid profile disorders are persistently elevated LDL-C (> 4.1 mmol/l) and triglycerides (> 2.0 mmol/l). In addition, in adults with AH, including those requiring antihypertensive medications weight loss is recommended to reduce BP [4].

The levels of LDL-C in our participants with low ASCVD 10-year risk did not exceed 4.1 mmol/l. Among 30 (53.6 %) patients with low ASCVD 10-year risk the levels of triglycerides were more than 2 mmol/l in 7 persons for which it is recommended to continue lipid lowering therapy.

That is why for further management of 23 participants with low ASCVD 10-year risk and normal triglycerides we decided to analyze additionally the total cardiovascular risk categories with next determination of LDL-C goal levels according to 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [7]. For patients without goal levels it is recommended to continue treatment with statins.

Conclusions/Висновки

1. Low atherosclerotic cardiovascular disease absolute 10-year risk was determined in more than half (53.6 %), high – in about quarter (23.2 %), intermediate – in the fifth part (19.6 %) of patients with arterial hypertension.

2. Atherosclerotic cardiovascular disease absolute 10-year risk is recommended for hypertensive adults in the case of further treatment improvement.

3. If the atherosclerotic cardiovascular disease absolute 10-year risk is borderline, intermediate it is reasonable to continue therapy which must include moderate-intensity statin (atorvastatin include 10–20 mg daily).

Among the 23 patients, 14 had low total cardiovascular risk and 9 – moderate. The goal levels of LDL-C were not determined in 1 person with low and in 5 with moderate total cardiovascular risk. The absence of high and very high total cardiovascular risk was connected with the sex (all these 23 persons are female), absence of smoking, age (from 44 till 65 years old).

As a result, it was recommended to continue treatment with moderate doses of atorvastatin in 13 patients with low ASCVD 10-year risk with next assessment of lipid profile in 8 (± 4) weeks.

For persons with the presence of LDL-C goal levels according to 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [7] annually checking of lipid profile was advisable.

According to 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease low-dose aspirin (75–100 mg orally daily) might be considered for the primary prevention of ASCVD among select adults 40 to 70 years of age who are at higher ASCVD risk but not at increased bleeding risk [4].

4. If the atherosclerotic cardiovascular disease absolute 10-year risk is low it is reasonable to determine additionally total cardiovascular risk categories and continue moderate intensity statin (atorvastatin include 10–20 mg daily) in the case of absence low density lipoprotein cholesterol goal level with further assessment of lipid profile in 8 (± 4) weeks.

5. For hypertensive patients with high risk high-intensity statin therapy (atorvastatin 40–80 mg daily) can be recommended and low-dose aspirin (75–100 mg orally daily) might be considered among persons who are not at increased bleeding risk.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Perspectives for future research include assessment of lipid profile spectrum and ASCVD 10-year risk in persons with AH secondly in 6 months for determination of possible reduction of it on the background of moderate-intensity and high-intensity statin therapy.

References/Список літератури

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.
3. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *American Diabetes Association Diabetes Care* 2019 Jan;

- 42(Supplement 1): S103-S123. <https://doi.org/10.2337/dc19-S010>
4. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
 5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082–1143
 6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–115.
 7. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41:111-188.
 8. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
 9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020 (January);43(1);117-121.

(received 13.04.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 13.04.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Chernatska Olha Mykolaivna, PhD, Internal Medicine Department with Respiratory Medicine Center, Medical Institute, Sumy State University; 2 Rymskogo-Korsakova st., Sumy 40007, Ukraine; +380502089987; chernatskaya@ukr.net

Xaba Sibongumusa, 5-th year student, Medical Institute, Sumy State University; +380636740763; xabasibo.04@gmail.com

Abstract

Larysa M. Strilchuk

Department of Therapy No. 1,
Medical Diagnostics and
Hematology and Transfusiology,
Lviv Danylo Halytsky National
Medical University, Lviv, Ukraine;

Marta O. Kondratyuk

Department of Internal Medicine
No. 2, Lviv Danylo Halytsky
National Medical University, Lviv,
Ukraine

**ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME ACTIVITY IN
BILIARY AUTONOMIC VISCERO-VISCERAL
CARDIONEUROPATHY**

Toxic excess of biologically active substances named middle molecules (MM), which include byproducts of normal and altered metabolism, products of inflammation and oxidation, bacterial remnants, antibodies and immunoactive substances, plays an important role in pathogenesis of gallbladder diseases and biliary autonomous viscero-visceral cardioneuropathy (BAVVCNP). In order to assess activity of the endogenous intoxication syndrome secondary to BAVVCNP, we examined 20 patients with coronary heart disease to determine the levels of MM in the blood (total and at 238, 254, 266, and 280 nm waves); the levels of MM in urine (at 238, 254, 266, 282, 288, and 310 nm waves) with calculation of aromaticity index (MM 238/280), peptide-nucleotide index (MM 238/266), distribution index (MM 280/254), and L-arginine, and nitrites of the urine. The results were statistically processed.

It was revealed that in case of BAVVCNP the severity of the endogenous intoxication syndrome was higher for all specific parameters of endotoxiosis, and especially for the total level of MM in blood (0.77 ± 0.13 units vs. 0.46 ± 0.13 units, $p = 0.08$), the MM level at 238 nm wave (1.53 ± 0.55 vs. 0.49 ± 0.06 , $p = 0.08$) and hydrophilic MM level in the urine at 288 nm long waves (0.72 ± 0.12 vs. 0.40 ± 0.11 , $p = 0.05$) and 310 nm (0.27 ± 0.08 vs. 0.10 ± 0.03 , $p < 0.05$). According to the literature, this may indicate an increase in levels of cholecystokinin, leptin, endothelin, proinflammatory interleukins and tumor necrosis factor α . According to the correlation analysis, activation of endogenous intoxication syndrome was associated with lipid distress syndrome, increased leptin content and accelerated renal filtration.

Key words: gallbladder diseases, biliary autonomic viscero-visceral cardioneuropathy, endogenous intoxication syndrome, middle molecules.

Corresponding author:

Larysa M. Strilchuk, Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics and Hematology and Transfusiology,
Lviv Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

larysa.stril4uk@ukr.net

Резюме**Лариса М. Стрільчук***Кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна;***Марта О. Кондратюк,***Кафедра внутрішньої медицини №2, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна***АКТИВНІСТЬ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ БІЛІАРНІЙ АВТОНОМНІЙ ВІСЦЕРО-ВІСЦЕРАЛЬНІЙ КАРДІОНЕЙРОПАТІЇ**

У патогенезі уражень жовчного міхура (ЖМ) та біліарної автономної вісцеро-вісцеральної кардіонейропатії (БАВВКНП) відіграє роль токсичний надлишок біологічно активних речовин середньої молекулярної маси (МСМ), до яких належать речовини нормального та зміненого метаболізму, продукти запалення та окиснення, бактеріальні рештки, антитіла та імуноактивні речовини. З метою оцінки активності синдрому ендогенної інтоксикації за умов БАВВКНП обстежено 20 пацієнтів з ішемічною хворобою серця з визначенням рівнів МСМ у крові (загального та на хвилях довжиною 238, 254, 266, 280 нм); МСМ сечі на хвилях 238, 254, 266, 282, 288, 310 нм з розрахунком коефіцієнтів ароматичності (МСМ 238/280), пептидно-нуклеотидного (МСМ 238/266), розподільного (МСМ 280/254), L-аргініну та нітритів сечі. Результати опрацьовані статистично.

Встановлено, що за умов БАВВКНП вираженість синдрому ендогенної інтоксикації була вищою за усіма специфічними параметрами ендотоксикозу, а особливо за загальним рівнем МСМ крові ($0,77 \pm 0,13$ од. проти $0,46 \pm 0,13$ од., $p = 0,08$), рівнем на хвилі 238 нм ($1,53 \pm 0,55$ проти $0,49 \pm 0,06$, $p = 0,08$) та гідрофільними МСМ сечі на довгих хвилях 288 нм ($0,72 \pm 0,12$ проти $0,40 \pm 0,11$, $p = 0,05$) та 310 нм ($0,27 \pm 0,08$ проти $0,10 \pm 0,03$, $p < 0,05$). За даними літератури, це може вказувати на зростання рівнів холецистокініну, лептину, ендотеліну, прозапальних інтерлейкінів та фактору некрозу пухлин α . За кореляційним аналізом, активація синдрому ендогенної інтоксикації асоціювалась з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням вмісту лептину та пришвидженням ниркової фільтрації.

Ключові слова: ураження жовчного міхура, біліарна автономна вісцеро-вісцеральна кардіонейропатія, синдром ендогенної інтоксикації, молекули середньої маси.

Автор, відповідальний за листування:

Лариса М. Стрільчук, кафедра терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

larysa.stril4uk@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Strilchuk LM, Kondratyuk MO. [Endogenous intoxication syndrome activity in biliary autonomic viscero-visceral cardioneuropathy]. *EUMJ*. 2021;9(2):

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\)](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2)):

Introduction/Вступ

У патогенезі багатьох хвороб вагому роль відіграє токсичний надлишок біологічно активних речовин середньої молекулярної маси (МСМ), тобто, 300–5000 дальтон, у тому числі і продуктів нормального метаболізму (піруват, лактат, креатинін, сечовина, холестерин, глюкоза) і регуляторних систем організму (гормони, біогенні

аміни, медіатори запалення, зсідання та окиснення, оксид азоту, антитіла та імунні комплекси), і продуктів порушеного метаболізму (альдегіди, кетони, карбонові кислоти) чи деградації чужорідних елементів (ліпополісахариди бактерій, гліко- та ліпопротеїни, фосфоліпіди) [1]. Ці токсичні речовини можуть блокувати рецептори клітин, змінювати проникність клітинних мем-

бран [2] і впливати на метаболізм та процеси запалення, зсідання, окиснення, глюкуронізації, що проявляється поглибленням патологічного процесу [1] та неспецифічними клінічними ознаками [3]. Токсичні речовини метаболізуються переважно у печінці з утворенням ліпофільних та гідрофільних похідних та виводяться з жовчю або через нирки. Тому стан жовчовивідної системи та жовчевого міхура (ЖМ) зокрема відіграє провідну роль у вираженості синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ).

Відомо, що продукти ендотоксикозу середньої маси відповідальні за розвиток кардіометаболічних ускладнень, зокрема у пацієнтів з хронічною хворобою нирок [4, 1] та пов'язані з рівнем загальної та кардіоваскулярної летальності в онкологічних хворих [5], що деякі науковці пояснюють зміною експресії рецепторів до гістаміну зокрема [6]. Однак, ймовірне причинне

значення СЕІ у патогенезі уражень серця за умов біліарних порушень (біліарна автономна вісцero-вісцеральна кардіонейропатія, БАВВКНП) вивчене недостатньо, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета: оцінити активність СЕІ у пацієнтів з БАВВКНП серед осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. 20 пацієнтів з стабільними формами ІХС було поділено на співставні за віком, статтю, масою тіла та гемодинамічними параметрами групи з інтактним ЖМ та БАВВКНП (табл. 1). Критеріями БАВВКНП виступали сонографічно верифіковані зміни ЖМ (сладж, холестероз та поліпи ЖМ, деформації та перегин тіла, деформації шийки та ознаки холециститу, холелітіаз) та відповідні клінічні прояви (тахікардія, аритмія, мовчазні напади стенокардії).

Таблиця 1 – Клінічна характеристика обстежених пацієнтів (усі $p > 0,05$)

Ознака	Інтактний ЖМ	БАВВКНП
Стать (зашифровано як чоловіча – 1, жіноча – 2)	1,12 ± 0,12	1,50 ± 0,19
Чоловіки, n/%	7/87,50 ± 11,69%	4/50,00 ± 17,68%
Жінки, n/%	1/12,50 ± 11,69%	4/50,00 ± 17,68%
Вік, р.	74,00 ± 4,30	59,75 ± 6,22
Індекс маси тіла	29,32 ± 3,40	33,65 ± 5,91
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	148,75 ± 7,66	146,82 ± 9,01
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	93,25 ± 7,22	95,62 ± 6,08
Частота серцевих скорочень, уд/хв	84,12 ± 7,45	84,12 ± 6,06

Діагностику та лікування пацієнтів було проведено за Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»). Оцінку вираженості СЕІ було проведено за рівнем МСМ у крові за Н. Й. Габріелян (1980), загального рівня МСМ (норма 0,22–0,26 од.) та спектрофотометрично на хвилях довжиною 238, 254, 266, 280 нм та за вмістом гідрофільних МСМ сечі за М.Я. Малаховою (1995) на хвилях 238, 254, 266, 282, 288, 310 нм з розрахунком коефіцієнтів ароматичності (МСМ 238/282, норма 1,75–2,85), пептидно-нуклеотидного (МСМ 238/266, норма 3,00–3,78) і розподільного (МСМ 280/254, норма 1,01–1,63) за В.В. Чаленко (1991). L-аргінін сироватки визначали за А.Н.Майстером–А.Н.Філіповичем (1975) у реакції з α -нафтолом (норма 19,44–20,24 мкг/мл), нітрити сечі - за фотометричним

методом І.М. Коренмана (1975) (норма 0,77–0,93 мкмоль/л); ступінь тяжкості СЕІ встановлювали за МСМ загальним (легкий: 0–0,60 од.; середній: 0,61–1,00 од.; виражений: > 1,0 од.). Визначалися також показники біохімічного аналізу крові: загальний холестерин та його фракції (ферментативним методом), сечовина (уреазним методом), креатинін (за реакцією Яффе), а також рівень лептину (за імуноферментним аналізом); розраховувалась швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ. Результати було опрацьовано статистично з визначенням критерію Стюдента, кореляційні зв'язки оцінено за Спірменом, за рівень істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати. Встановлено, що, хоча за рівнями сечовини та креатиніну не було виявлено відхилень від значень норми, за загальним вмістом МСМ можна діагностувати наявність вира-

женого (МСМ > 1,0 при нормі 0,22–0,26 од.) СЕІ (табл. 2), причому практично усі визначені параметри у пацієнтів з БАВВКНП були більшими (рис. 1). Особливо це стосувалось вмісту МСМ у крові, кількість яких серед пацієнтів з БАВВКНП була збільшена більше ніж у два рази, зокрема, МСМ загальних та МСМ на хвилі 238 нм. Що стосується вмісту гідрофільних

МСМ у сечі, то за умов уражень ЖМ та розвитку БАВВКНП фіксувався найбільший приріст цих речовин у спектрі більших довжин хвиль з досягненням статистичної значущості на хвилях 288 нм та 310 нм (табл. 2, рис. 1). За іншими показниками рівня статистичної значущості досягнуто не було, що, імовірно, є наслідком малої кількості пацієнтів.

Таблиця 2 – Параметри синдрому ендогенної інтоксикації

Показник, одиниці виміру	Інтактний ЖМ	БАВВКНП	p
Ступінь тяжкості СЕІ за МСМ загальним	1,62 ± 0,18	1,87 ± 0,23	> 0,05
МСМ загальні, од.	0,46 ± 0,13	0,77 ± 0,13	0,08
238/кров, од.	0,49 ± 0,06	1,53 ± 0,55	0,08
254/кров, од.	0,27 ± 0,04	0,65 ± 0,24	> 0,05
266/кров, од.	0,24 ± 0,04	0,50 ± 0,17	> 0,05
282/кров, од.	0,22 ± 0,03	0,51 ± 0,16	> 0,05
Відношення 238/282	2,30 ± 0,30	2,57 ± 0,53	> 0,05
Відношення 238/266	2,12 ± 0,31	2,85 ± 0,82	> 0,05
Відношення 280/254	0,84 ± 0,05	0,85 ± 0,12	> 0,05
L-аргінін, мкг/мл	8,47 ± 1,10	10,15 ± 2,16	> 0,05
Нітрити сечі, мкмоль/л	0,46 ± 0,13	0,53 ± 0,20	> 0,05
238/сеча, од.	1,87 ± 0,21	1,75 ± 0,38	> 0,05
254/сеча, од.	1,84 ± 0,11	1,57 ± 0,39	> 0,05
266/сеча, од.	0,82 ± 0,11	1,15 ± 0,19	> 0,05
282/сеча, од.	0,52 ± 0,13	0,81 ± 0,15	> 0,05
288/сеча, од.	0,40 ± 0,11	0,72 ± 0,12	= 0,05
310/сеча, од.	0,10 ± 0,03	0,27 ± 0,08	< 0,05

Вищими на 20–30 % за умов БАВВКНП були пептидно-нуклеотидний коефіцієнт МСМ та рівні прямого попередника оксиду азоту (NO) L-аргініну крові та кінцевого продукту обміну NO – нітритів сечі (табл. 2, рис.1), величини яких, проте, відповідали нормативним значенням. Отже, метаболізм NO за умов БАВВКНП був дещо інтенсивнішим. Відмінність між групами була практично відсутня за розподільним коефіцієнтом 280/254, (норма 1,01–1,63), який свідчить про незалежність співвідношення бактерійного і продукційного компонентів ендотоксикозу від стану ЖМ та наявності автономної кардіоміопатії. Також за умов БАВВКНП вміст гідрофільних МСМ сечі на коротких хвилях був на 5–6 % нижчим за пацієнтів з інтактним ЖМ.

За кореляційним аналізом, активація СЕІ асоціювалась з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням вмісту лептину та пришвидшенням ниркової фільтрації, оскільки важкість СЕІ исто-

тно корелювала з лептином ($r = 0,87$), нітрити сечі – з вмістом загального холестерину, тригліцеридами та холестерином ліпопротеїнів дуже низької щільності ($r = 0,99$, $r = 0,98$, $r = 0,98$), а пептидно-нуклеотидний коефіцієнт 238/260 – з швидкістю клубочкової фільтрації ($r = 0,99$), усі $p < 0,05$.

Обговорення. Таким чином, порушення виведення жовчі і розвиток БАВВКНП супроводжуються вищими рівнями МСМ у крові на всіх довжинах. Нирки краще виводять довгохвильові МСМ, тоді як короткохвильові, ймовірно, більше затримуються в організмі. Зростання вмісту МСМ має значення не тільки для проявів ендотоксикозу, а й для порушень багатьох регуляторних процесів. Важливо, що до МСМ належать регуляторні пептиди холецистокінін, лептин та ендотелін і деякі прозапальні цитокіни (інтерлейкіни-1 β та -6, фактор некрозу пухлин α) [7].

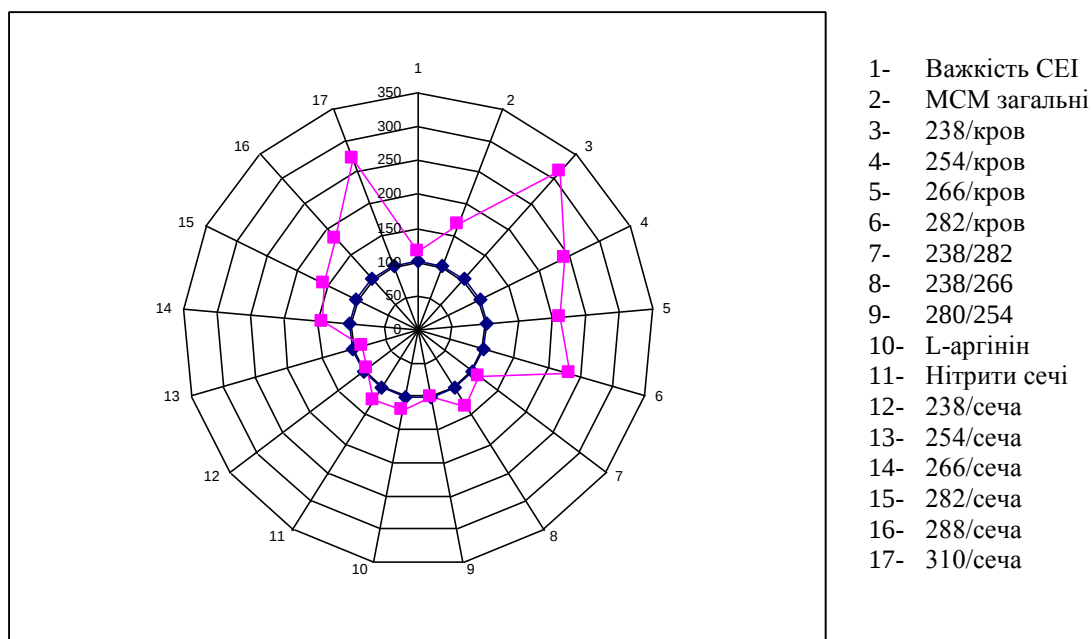


Рисунок 1 – Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з біліарною автономною вісцеро-вісцеральною кардіонейропатією (за 100% прийняті значення пацієнтів з інтактним ЖМ)

Зростання холецистокініну може свідчити про зменшення чутливості до нього з порушенням рухомості ЖМ, що, за даними літератури, може виникати за умов гіпертригліцеридемії і є фактором ризику холелітіазу [8]. Тому зростання MCM за умов БАВВКНП може вказувати на зростання CEI та паралельні процеси порушення рухомості ЖМ нейроендокринного генезу, активацію запалення та ендотеліальну адгезію.

Conclusions/Висновки

За умов БАВВКНП вираженість CEI є вищою за усіма специфічними параметрами ендотоксикозу, а особливо за загальним рівнем MCM крові, рівнем на хвилі 238 нм та гідрофільними MCM сечі на довгих хвилях 288 нм та 310 нм. За даними Vanholder R. та співавт. [7], це може вказувати на зростання рівнів холеци-

Крім цього, до групи MCM відноситься ще низка речовин - адреномедулін, передсердний натрій-уретичний пептид, β 2-мікроглобулін, β -ендорфін, протеїн клітин Клара, фактор комплементу D, цистатин, білок, що пригнічує дегрануляцію, δ -пептид, що індукуює мозкову хвилю, гіалуронова кислота, легкі ланцюги імуноглобулінів- λ , метіонін-енкефалін, нейропептид Y, паратгормон, ретинол-зв'язувальний пептид [7], роль яких ще потребує вивчення.

токініну, лептину, ендотеліну та прозапальних інтерлейкінів-1 β та -6, а також фактору некрозу пухлин α . За кореляційним аналізом, активація CEI асоціювалась з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням вмісту лептину та пришвидшенням ниркової фільтрації.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень включають визначення нозологічних особливостей активності CEI, а також проведення аналогічного аналізу для більшої кількості пацієнтів.

References/Список літератури

1. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, Radchenko OM, Leshchuk YL Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.* 2019;72(4):527-531
2. Murakami M, Kano F, Murata M. LLO-mediated Cell Resealing System for Analyzing Intracellular Activity of Membrane-impermeable Biopharmaceuticals of Mid-sized Molecular Weight. *Sci Rep.*

- 2018;8(1):1946. doi: 10.1038/s41598-018-20482-2
3. Masakane I, Sakurai K, Masakane I, et al. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii12-iii21. doi: 10.1093/ndt/gfy224
4. Chmielewski M, Cohen G, Wiecek A, Jesús Carrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol*. 2014; 34(2):118-34. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005
5. Bel'skaya LV, Kosenok VK, Massard G. Endogenous Intoxication and Saliva Lipid Peroxidation in Patients with Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6(4):39. doi: 10.3390/diagnostics6040039
6. Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang XH, Kemmotsu O, Gando S. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H₁- and H₂-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2002; 366: 513-521. doi: 10.1152/ajplung.00164.2004
7. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x
8. Jonkers IJ, Smelt AH, Ledebore M, Hollum ME, Biemond I, Kuipers F, Stellaard F, Boverhof R, Meinders AE, Lamers CH, Masclee AA. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut*. 2003;52(1):109-15. doi: 10.1136/gut.52.1.109

(received 18.03.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 18.03.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Стрільчук Лариса Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, larysa.stril4uk@ukr.net, 098-706-77-53

Кондратюк Марта Олексіївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, dovholittia@gmail.com, 0322-72-09-41

Abstract

Olena K. Koloskova,
Tatiana M. Bilous,
Galyna A. Bilyk,
Roman V. Tkachuk,
Maryana V. Dikal¹,

*Department of Pediatrics and
Pediatric Infectious Diseases,
Bukovinian State Medical
University, Chernivtsi, Ukraine;*

*¹Department of Bioorganic and
Biological Chemistry and Clinical
Biochemistry, Bukovinian State
Medical University, Chernivtsi,
Ukraine*

CLINICAL FEATURES OF THE COURSE AND ASSESSMENT
OF TREATMENT STRATEGY IN CHILDREN WITH
BRONCHITIS

Introduction. Respiratory diseases always account for a significant proportion of visits to the pediatrician or family doctor, and bronchitis is usually a frequent clinical manifestation of acute respiratory diseases. The doctor often faces the question of how to objectively assess the clinical picture of bronchitis, and now the assessment of respiratory symptoms is often based on criteria such as cough, shortness of breath or wheezing on auscultation. However, today there are practically no data on the severity of bronchitis in children depending on the above criteria.

Materials and methods. A cohort of 158 children with bronchitis was created at the pulmonology and allergology Department of the Municipal Medical Institution "Regional Children's Clinical Hospital" in Chernivtsi. The severity of bronchitis was assessed at the beginning and on the 3rd and 7th day of inpatient using the Bronchitis Severity Score (BSS). According to this scale, mild bronchitis was verified in 30 patients which formed the I clinical group, and 128 children had moderate bronchitis (II clinical comparison group).

Discussion. Aggressive inflammation of the bronchi in children with moderate inflammation of the bronchial tree compared with patients with mild bronchitis was accompanied 1.6 times more often by recurrence, a history of episodes of community-acquired pneumonia in 9.4% of patients, long-term inpatient treatment (odds ratio 2.6) and halving the duration of the outpatient treatment period. The study of clinical severity of bronchitis in children of the comparison groups made it possible to establish an increase in the chances of a more severe course of the disease on the 7th day of hospitalization in children with moderate bronchitis (odds ratio 4.8) with persistence of cough in 68.7% of children in this group (odds ratio 3.8). Evaluation of inpatient treatment tactics indicated the need to increase the volume of complex therapy in patients with moderate bronchitis relative to children with mild disease (odds ratio 12.0, relative risk 8.8), as well as increasing the risk of the need for antibacterial therapy (odds ratio 3.7, relative risk 2.8) and the appointment of intravenous antibiotics for more than 3 days (odds ratio 5.0, relative risk 1.1).

Keywords: children, Bronchitis Severity Score, bronchitis.

Corresponding author: Tatiana M. Bilous, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
Tel. +38050-221-35-16, e-mail: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua

Резюме

Олена К. Колоскова,
Тетяна М. Білоус,
Галина А. Білик,
Роман В. Ткачук,
Мар'яна В. Дікал¹,

Кафедра педіатрії та дитячих
інфекційних хвороб, Буковинсь-
кий державний медичний універ-
ситет, м. Чернівці, Україна;

¹Кафедра біоорганічної та біо-
логічної хімії та клінічної біохі-
мії, Буковинський державний
медичний університет,
м. Чернівці, Україна;

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ОЦІНКА
ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА БРОНХІТ ДІТЕЙ

Вступ. Захворювання органів дихання повсякчас займають значну частку візитів до педіатра чи сімейного лікаря, при цьому бронхіт зазвичай є частим клінічним проявом гострих респіраторних захворювань. Досить часто перед лікарем постає питання як об'єктивно оцінити клінічну картину бронхіту, а найчастіше оцінка респіраторних симптомів часто базується на таких критеріях як кашель, явища задишки чи хрипи при аускультатії, однак наразі практично відсутні дані щодо тяжкості перебігу бронхіту в дітей, залежно від критеріїв тяжкості захворювання.

Мета: для оптимізації менеджменту хворих на бронхіт дітей вивчити клінічні особливості перебігу за різної тяжкості запалення бронхіального дерева та провести оцінку ефективності стандартної лікувальної тактики.

Матеріали та методи. В умовах пульмоалергологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» у м. Чернівці обстежено 158 дітей, хворих на бронхіт. Тяжкість бронхіту оцінювалася на початку та на 3 і 7 день стаціонарного лікування за допомогою шкали тяжкості бронхіту (Bronchitis Severity Score – BSS), згідно цієї шкали у 30 пацієнтів було верифіковано легкий бронхіт, які сформували I клінічну групу, та у 128 дітей – помірний бронхіт (II клінічна група порівняння).

Результати дослідження. Агресивніший запальний процес бронхів у дітей із помірно тяжким перебігом запалення бронхіального дерева порівняно з пацієнтами, хворими на легкий бронхіт, супроводжувався частішим у 1,6 рази рецидивуванням, наявністю в анамнезі у 9,4 % хворих епізодів позалікарняної пневмонії, тривалішим терміном стаціонарного лікування (співвідношення шансів 2,6) і скороченням у два рази тривалості періоду амбулаторно-поліклінічного лікування. Вивчення клінічної картини тяжкості перебігу бронхіту у дітей груп порівняння дозволила встановити зростання шансів більш тяжкого перебігу захворювання на 7-й день госпіталізації у дітей із помірно тяжким бронхітом (співвідношення шансів 4,8) зі збереженням у 68,7% цієї групи кашлю (співвідношення шансів 3,8). Оцінка лікувальної тактики у стаціонарі свідчила про потребу у збільшенні обсягу комплексної терапії у хворих із помірно тяжким бронхітом відносно дітей із легким варіантом захворювання (співвідношення шансів 12,0, відносний ризик 8,8), а також підвищення ризику необхідності у застосуванні антибактеріальної терапії (співвідношення шансів 3,7, відносний ризик 2,8) та призначенням доведеного введення антибіотиків більше 3 діб (співвідношення шансів 5,0, відносний ризик 1,1).

Ключові слова: діти, шкала тяжкості бронхіту, бронхіт.

Автор, відповідальний за листування: Білоус Тетяна Михайлівна, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету
моб. тел. +38050-221-35-16, e-mail: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Koloskova OK, Bilous TM, Bilyk GA, Tkachuk RV, Dikal MV. [Clinical features of the course and assessment of treatment strategy in children with bronchitis]. EUMJ. 2021;9(2):157-165
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):157-165](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):157-165)

Introduction/Вступ

Захворювання органів дихання повсякчас займають значну частку візитів до педіатра чи сімейного лікаря [1, 2]. Бронхіт при цьому зазвичай є частим клінічним проявом гострих респіраторних захворювань, і цей клінічний діагноз повсякчас вважають станом, який характеризується кашлем із виділенням мокротиння чи без нього, ознаками інфекції нижніх дихальних шляхів за відсутності хронічних захворювань на кшталт бронхіальної астми, або встановленої причини такої як пневмонія та ін. [1]. Як правило, гострий бронхіт або загострення хронічної його форми провокується вірусною інфекцією, а симптоми зберігаються до трьох тижнів [3–5]. Найчастіше симптоми бронхіту включають кашель, лихоманку на початку захворювання, хрипи при аускультатії легень, а також явища інтоксикації чи загального нездужання [6].

Досить часто перед лікарем постає питання як об'єктивно оцінити клінічну картину бронхіту, одночасно провівши диференціацію цих симптомів від пневмонії, бронхіальної астми чи інших захворювань дихальної системи, а оцінка респіраторних симптомів часто базується на таких критеріях як кашель, явища задишки чи хрипи при аускультатії [7–8]. За допомогою шкали тяжкості бронхіту (Bronchitis Severity Score – BSS) [9–11] можна швидко оцінити основні симптоми хвороби, однак наразі практично відсутні дані щодо тяжкості перебігу бронхіту в дітей, залежно від отриманої кількості балів за вказаною шкалою.

Мета: для оптимізації менеджменту хворих на бронхіт дітей вивчити клінічні особливості перебігу за різної тяжкості запалення бронхіального дерева та провести оцінку ефективності стандартної лікувальної тактики.

Матеріали та методи. В умовах пульмоалергологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» у м. Чернівці обстежено 158 дітей, хворих на бронхіт. Середній вік обстежених дітей сягав $6,6 \pm 0,30$ року. З обстежених дітей було 63,3 % хлопчиків і 36,7 % дівчат, причому більшість хворих мешкали у сільській місцевості (60,1 %).

Тяжкість бронхіту оцінювалася на початку та на 3 і 7 день стаціонарного лікування за допомогою шкали тяжкості бронхіту (Bronchitis Severity Score – BSS), яка складається з п'яти доменів опитувальника: кашель, вироблення мокротиння (відхаркування), хрипи (аускультатія), біль у

грудях під час кашлю та задишка [9, 12]. Кожна складова BSS оцінювалася дослідником, використовуючи 5-бальну вербальну шкалу оцінювання Локерта від 0 до 4 балів (0: відсутня; 1: легка; 2: помірна; 3: важка; 4: дуже важка), а загальна оцінка BSS була сумою п'яти рейтингів із максимумом 20 балів (1–2: Гострий бронхіт малоімовірний; 3–7 балів: Легкий гострий бронхіт; 8–12 балів: Помірний гострий бронхіт; 13–17: Тяжкий гострий бронхіт; 18–20: Дуже важкий гострий бронхіт). Так, згідно цієї шкали у 30 пацієнтів було верифіковано легкий бронхіт, які сформували I клінічну групу, та у 128 дітей – помірний бронхіт (II клінічна група порівняння). Середній вік представників I клінічної групи становив $7,4 \pm 0,84$ року, II групи – $6,4 \pm 0,31$ року ($p > 0,05$). За статтю групи були майже однакові (70,0 % хлопчиків у I групі проти 62,0 % у II клінічній групі). Водночас, до I групи порівняння увійшли 53,0 % пацієнтів, а до II групи – відповідно 85,0 % дітей із обструктивним характером бронхіту ($p < 0,05$). Отже, за основними клінічними характеристиками групи були співставні.

Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології. При нормальному розподілі та великих вибірках використовували параметричні методи аналізу, а в малих вибірках – непараметричні. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Statistica 8,0 StatSoft Inc. При проведенні популяційного аналізу оцінювали атрибутивний (AP) і відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (CШ) з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику та відношення шансів (95 % ДІ).

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи, не здатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта поінформованої згоди затверджені етичною комісією з біоетики ОДКЛ м. Чернівці (протокол

засідання № 15 від 20.10.2015 р.) та етичною комісією БДМУ (протокол № 24 від 18.06.2015 р., протокол №3 від 21.11.2019 р.).

Результати дослідження. У дітей із бронхітом у 34,8 % випадків траплявся гострий перебіг хвороби, а у 65,2 % відповідно рецидивуючий. У 21,6 % пацієнтів верифікували простий характер запалення бронхіального дерева, у 78,4 % – обструктивний, причому у 5,7 % спостережень виявляли ознаки гнійного ендобронхіту. Загалом комплексно обстежено 11 пацієнтів, яким діагностовано гострий простий бронхіт, 22 дітей із рецидивним простим бронхітом, 44 пацієнти із гострим обструктивним бронхітом та 81 дитина з рецидивним обструктивним типом захворювання. Слід зазначити, що у частини дітей із бронхітом на момент актуального стаціонарного лікування відмічали коморбідну патологію дихальних шляхів у вигляді гострого синуситу (9,5 %), хронічного алергійного риніту (5,7 %) та гострого аденоїдиту (4,4 %). За тяжкістю перебігу частіше траплявся середньо-тяжкий варіант (82,3 %) порівняно з легким (1,2 %) та тяжким (16,5 %). Слід зазначити, що у 98,8 % обстежених пацієнтів із бронхітом відмічалися ознаки дихальної недостатності при надходженні до стаціонару: у 20 дітей на рівні I ступеня (12,7 %), у 112 пацієнтів – II ступеня (70,9 %) і у 24 осіб – III ступеня (15,2 %).

У дітей із легким перебігом бронхіту дещо частіше траплялася обтяженість анамнезу попередніми захворюваннями у вигляді гострих респіраторних захворювань (16,7 % проти 7,0 % відповідно, $p > 0,05$), однак рідше на бронхіт (3,3 % проти 7,8 % відповідно, $p > 0,05$) та пневмонію (жодного випадку в I групі проти 9,4 % у пацієнтів II групи, $p < 0,05$). Разом із тим, у представників II групи порівняння з помірним бронхітом у 6,2 % випадків спостереження траплялася в анамнезі алергічна реакція на медикаменти, а у пацієнтів I групи медикаментозна алергія не відмічалася.

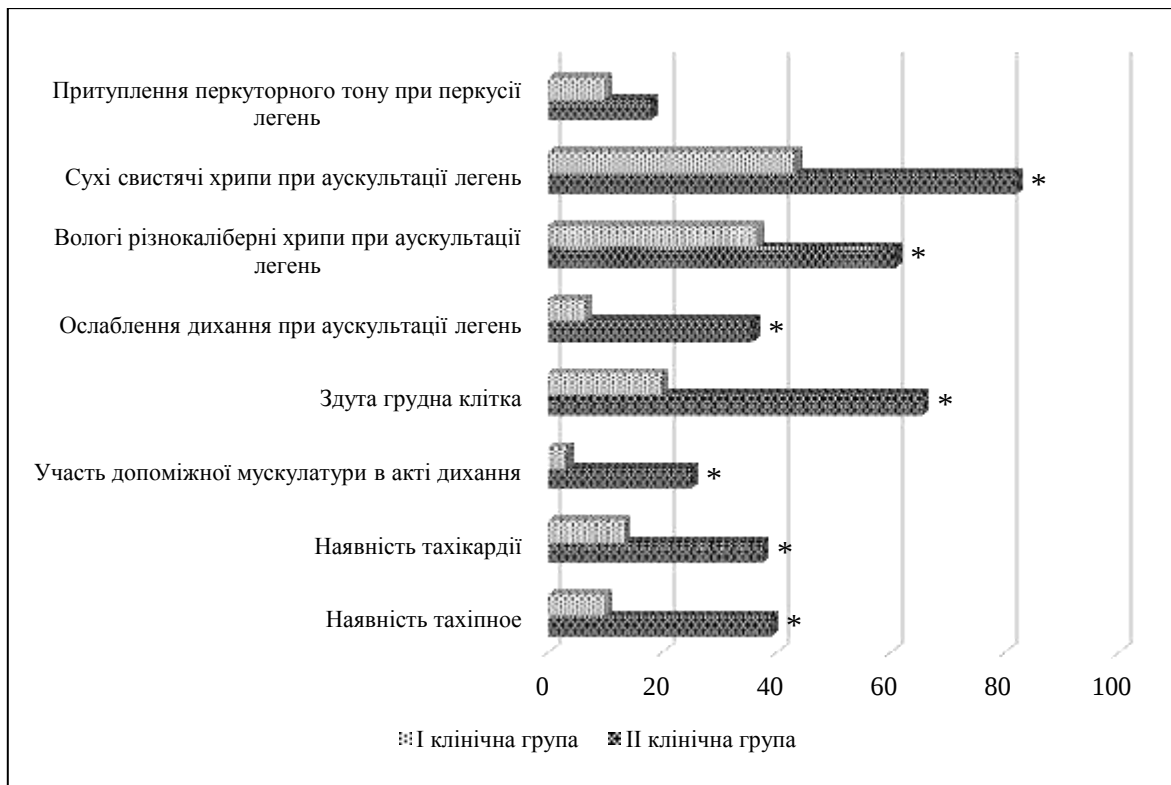
У середньому діти I клінічної групи хворіли $11,2 \pm 1,66$ дні до стаціонарного лікування, а II групи – $6,7 \pm 0,68$ днів ($p < 0,05$). Початок захворювання з ГРЗ відмічали 26,6 % пацієнтів із легким перебігом бронхіту та 25,0 % – з помірним варіантом хвороби ($p > 0,05$). Підвищення температури тіла до фебрильних цифр до стаціонарного лікування траплялося у 23,3 % у дітей I групи та в 28,9 % випадків спостереження у II групі ($p > 0,05$).

Нестероїдні протизапальні засоби для купування лихоманки пацієнти з легким перебігом бронхіту застосовували в середньому в 6,7 % випадків, а діти з помірним перебігом хвороби – у 10,2 % ($p > 0,05$), муколітичні препарати – в 23,3 % та 38,3 % випадків спостереження відповідно ($p > 0,05$), а бронхолітичні засоби типу глюкокортикостероїдів чи β -адреноміметиків потребували 11,7 % пацієнтів II групи ($p < 0,05$). Слід відмітити, що значна частина обстежених дітей отримувала антибактеріальну терапію на амбулаторному етапі медичної допомоги – 40,0 % у I групі та 34,4 % у II групі ($p > 0,05$).

Виявлено, що у середньому діти з легким перебігом захворювання перебували $10,6 \pm 0,61$ ліжко-днів на стаціонарному лікуванні порівняно з показником $12,1 \pm 0,34$ ліжко-дні серед пацієнтів із помірним за тяжкістю бронхітом ($p < 0,05$). Так, співвідношення шансів потреби в тривалішому стаціонарному лікуванні у хворих II клінічної групи відносно дітей I групи становило 2,6 (95 % ДІ: 1,02–6,38), відносний ризик 2,2, абсолютний ризик 0,13.

На початку стаціонарного лікування практично усі діти скаржилися на кашель (96,7 % пацієнтів I групи та 100,0 % у II групі), однак у представників II клінічної групи вірогідно частіше спостерігалися підвищення температури тіла до фебрильних цифр (23,3 % проти 48,4 % відповідно, $p < 0,05$), наявність інтоксикаційного синдрому (13,3 % проти 33,6 % відповідно, $p < 0,05$) і задухи (43,3 % проти 63,3 %, $p < 0,05$). Разом із тим, у частини пацієнтів траплялися ознаки ГРЗ на початку спостереження у вигляді явищ гіперемованого зіву (53,5 % у I групі проти 75,0 % у II групі, $p < 0,05$) та катарального риніту (53,3 % проти 68,8 % відповідно, $p > 0,05$).

Окремі фізикальні ознаки дітей клінічних груп при поступленні на стаціонарне лікування наведені на рис. 1. Виявлено вірогідні відмінності при клінічному обстеженні пацієнтів, що підтверджує дійсно тяжкий перебіг захворювання у дітей II клінічної групи та валідність шкали тяжкості бронхіту в дітей. Виявлено, що у дітей із легким перебігом бронхіту на початку захворювання лише у 6,7 % випадків траплялося продуктивне виділення мокротиння слизового характеру, натомість, при помірно тяжкому перебігу хвороби спонтанне мокротиння виділяли 40,6 % пацієнтів, з яких за його характеристиками переважало світле слизове у 28,1 % та у 12,5 % випадків – жовте гнійне мокротиння.



Примітка: * $p_{I-II} < 0,05$

Рисунок 1 – Фізикальні зміни у дітей клінічних груп (у % випадків спостереження)

Для порівняння ефективності отримуваної терапії у дітей клінічних груп на стаціонарному

етапі проведена оцінка за шкалою тяжкості бронхіту на 1, 3 та 7 день захворювання (рис. 2).

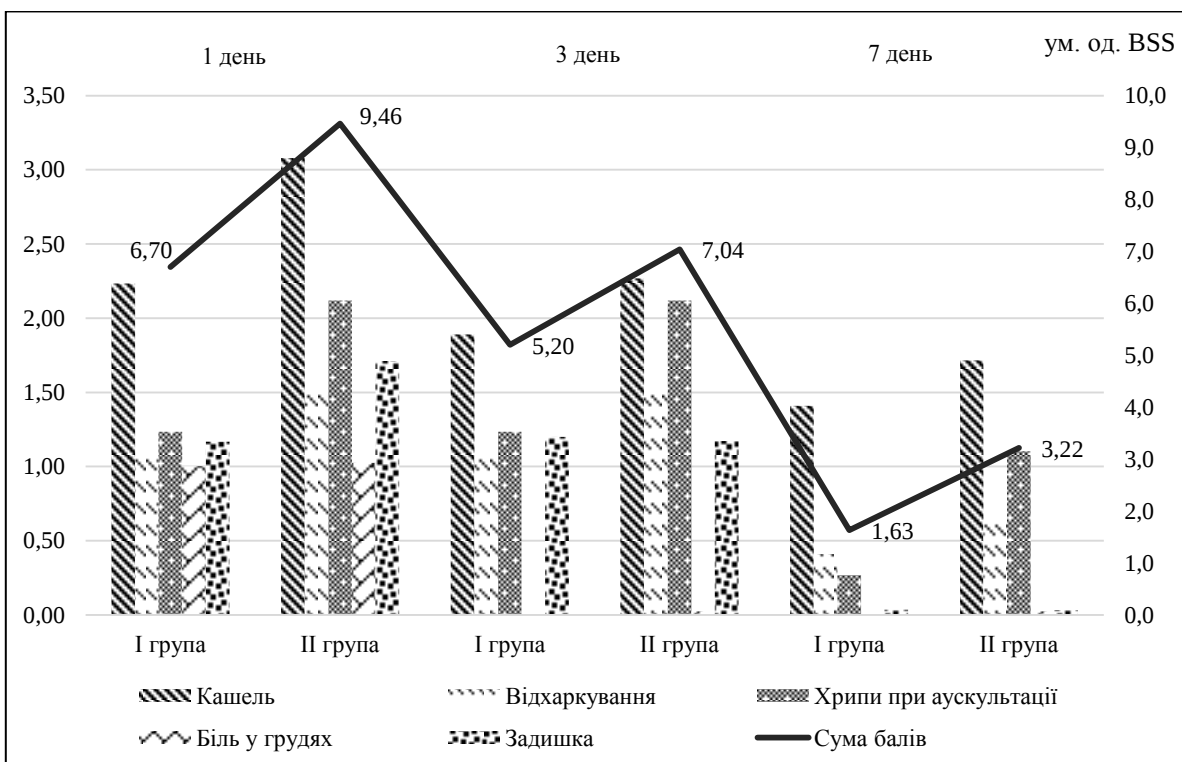


Рисунок 2 – Показники шкали тяжкості бронхіту (BSS) на 1, 3 і 7 день захворювання у дітей клінічних груп порівняння

Згідно отриманих даних, у II клінічній групі довше утримуються ознаки захворювання порівняно з пацієнтами I групи, в основному, за рахунок продуктивного кашлю та залишкових хрипів при аускультатії легень. При цьому співвідношення шансів оцінки за шкалою тяжкості бронхіту 3 та більше балів на 7 день захворювання у дітей II клінічної групи відносно групи порівняння становило 4,8 (95 % ДІ: 2,01–11,32), відносний ризик 3,5, атрибутивний ризик 0,24 при відношенні правдоподібності 2,1.

Таблиця 1 – Окремі клінічні ознаки захворювання у дітей клінічних груп порівняння

Клінічні ознаки, %	3 доба		5 доба		7 доба	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
Фебрильна лихоманка	13,3	21,9	0	3,9*	0	1,6
Тахіпное	20,0	17,2	6,7	7,0	3,3	3,1
Помірний або сильний кашель	30,0	93,0*	16,7	70,1*	10,0	29,7*
Малопродуктивний кашель	43,3	46,1	10,0	12,5	6,7	4,7

Примітка: * $p_{I-II} < 0,05$

Так, зниження абсолютного та відносного ризику наявності фебрильної лихоманки у пацієнтів I групи відносно хворих II групи становило 11,9, а мінімальна кількість хворих, яких слід пролікувати для отримання позитивного ефекту – 8,4. Отримані дані дають підстави стверджувати, що дійсно саме домен «кашель» згідно сучасних даних літератури є одним із найбільш показових у шкалі тяжкості бронхіту в дітей [9]. Так, на 7 день кашель зберігався у 30,0 % пацієнтів I групи й у 68,7 % хворих II групи ($p < 0,05$). Водночас, відносний ризик утримання кашлю, що сильно турбує, на 7 добу захворювання у хворих II клінічної групи відносно пацієнтів I групи порівняння сягав 2,3, атрибутивний ризик 0,31, співвідношення шансів – 3,8 (95 % ДІ: 1,74–8,31).

Лікування дітей клінічних груп, хворих на бронхіт, здійснювалося згідно міжнародних діючих протоколів та Наказу МОЗ України №18 щодо діагностики та лікування таких пацієнтів. З урахуванням виявлених спірографічних особливостей пацієнтів представлялося необхідним вивчити ефективність корекції бронхообструктивного синдрому з використанням β_2 -агоністів швидкої дії, а також М-холінолітичних препаратів, призначених інгаляційно шляхом використання індивідуальних

Окремі клінічні ознаки перебігу захворювання в динаміці у дітей клінічних груп наведені у табл. 1. Отже, у пацієнтів I групи порівняно з представниками II групи порівняння вірогідно рідше спостерігалися підвищення температури тіла до фебрильних цифр на 5 добу захворювання та сильний або помірний, що турбує, кашель упродовж періоду стаціонарного лікування.

небулайзерів. За відсутності чутливості до даної терапії пацієнтами призначалися ІГКС і лише 4 пацієнтів потребували більш інтенсивної терапії. Для формалізації оцінки обсягу дезобструктивної терапії застосування β_2 -агоністів оцінювали в 1 бал, поєднання β_2 -агоністів швидкої дії з антихолінергічними препаратами в 2 бали, призначення β_2 -агоністів з глюкокортикостероїдами у 3 бали та застосування усіх трьох груп препаратів для досягнення дезобструкції у 4 бали (табл. 2). Наведені дані свідчать, що у хворих із легким перебігом бронхіту частіше було достатнім призначення монотерапії β_2 -агоністами, ніж у дітей II групи. Для лікування пацієнтів ж II клінічної групи частіше вимагалось призначення усіх вказаних препаратів одночасно, що значно збільшувало обсяг їх терапії, при цьому співвідношення шансів отримувати вказаний обсяг комплексної терапії у хворих із помірним бронхітом відносно дітей із легким варіантом захворювання становив 12,0, відносний ризик 8,8.

Слід зазначити, що дітям II клінічної групи відносно представників I групи вірогідно частіше призначали продовження дезобструктивної терапії після завершення стаціонарного етапу лікування (35,2 % проти 13,3 % спостережень, $p < 0,05$).

Таблиця 2 – Частота використання дезобструктивних препаратів при лікуванні дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Обсяг терапії, % частоти застосування	Клінічні групи		P
	I група	II група	
β_2 -агоністи	30,0	7,8	< 0,05
β_2 -агоністи + антихолінергічні препарати	16,7	21,1	> 0,05
β_2 -агоністи + глюкокортикостероїди	36,7	22,7	> 0,05
Монотерапія глюкокортикостероїдами	10,0	2,3	> 0,05
β_2 -агоністи + антихолінергічні препарати + глюкокортикостероїди	6,6	46,1	< 0,05

Примітка: Pt – критерій Стюдента

Таким чином, всупереч тривалішому терміну лікування хворих II групи відсутність потреби у подальшому лікуванні на амбулаторно-поліклінічному етапі визначалася у 86,7 % представників I групи та у 64,8 % реконвалесцентів II групи порівняння: зниження абсолютного ризику – 21,9 %, зниження відносного ризику – 25,3 %, число хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного ефекту – 4,6. Отже, для успішного лікування без необхідності у подальшій дезобструктивній терапії слід пролікувати з використанням вище зазначених препаратів майже 5 хворих на бронхіт дітей, що, на наш погляд, вимагає більш ретельного підбору адресного лікування таких пацієнтів.

Антибактеріальні засоби призначали індивідуально лише за наявності показань до їх застосування, в основному за наявності активних хронічних вогнищ інфекцій (тонзиліт, отит та ін.) чи підозрі на нашарування бактеріальної інфекції (лихоманка з температурою тіла вище 39°C , виражені симптоми інтоксикації, наявність задишки, асиметрія хрипів, лейкоцитоз, прискорена ШОЕ). Виявлено, що дітям I клінічної групи призначали антибактеріальну терапію у 46,7 % випадків, а II групи – у 76,5 % ($p < 0,05$). Так, відносний ризик отримувати антибактеріальну терапію у пацієнтів із помірним бронхітом відносно легкого варіанту захворювання становив 2,8 із співвідношенням шансів 3,7 (95 % ДІ: 1,63–8,52) при відношенні правдоподібності 2,3.

Відмічено, що у I групі частіше отримували пероральну терапію (64,3 % випадків) у вигляді захищених пеніцилінів (38,4 %), макролідів (30,8 %) чи цефалоспоринів (30,8 %), а при поєднанні з парентеральним застосуванням (5 пацієнтів) – цефалоспорини доведено у 100,0 % випадків. Хворі II клінічної групи отримували

перорально антибактеріальну терапію у 35,7 % спостережень (35 пацієнтів), парентерально – у 16,3 % (16 пацієнтів) і поєднання пероральних і парентеральних форм у 48,0 % (47 дітей). Серед парентеральних антибактеріальних засобів у II групі переважали антибіотики цефалоспоринового ряду (79,4 %), у інших випадках відмічено призначення аміноглікозидів (20,6 %), а при пероральному застосуванні – макроліди (46,3 %), цефалоспорини (31,7 %) та пеніциліни (22,0 %).

Разом із тим, діти з легким перебігом бронхіту отримували парентеральну антибактеріальну терапію в середньому 2,0 доби проти 4,1 діб у II групі ($p < 0,05$), а пероральний прийом – 4,7 доби проти 6,0 діб відповідно ($p > 0,05$). При цьому співвідношення шансів призначення лікарем доведеної антибактеріальної терапії у дітей II клінічної групи відносно пацієнтів із легким варіантом бронхіту більше 3 діб сягав 5,0, відносний ризик 1,1 при відношенні правдоподібності 2,8, а отримувати 2 і більше антибіотиків упродовж періоду стаціонарного лікування – співвідношення шансів 2,3, відносний ризик 2,1 при відношенні правдоподібності 1,5.

Обговорення результатів. При порівнянні клінічно-анамнестичних характеристик хворих на бронхіт дітей відмічено, що у представників II клінічної групи агресивніший запальний процес бронхів супроводжувався частішим у 1,6 раза рецидивуванням, в анамнезі траплялася позалікарняна пневмонія (9,4 %), вони потребували тривалішого терміну стаціонарного лікування ($12,1 \pm 0,34$ проти $10,6 \pm 0,61$ ліжко-днів, $p < 0,05$), скороченням у два рази тривалості лікування перед госпіталізацією. Загалом отримані результати підтверджують світові дані щодо валідності шкали тяжкості бронхіту і може застосовуватися у повсякденній клінічній прак-

тиці для прогнозування перебігу захворювання [9–10]. Ці ж дані щодо дещо тяжкого перебігу хвороби підтверджувалися й отриманими результатами клінічної картини бронхіту у хворих, особливо що стосується явищ дихальної недостатності, інтоксикаційного синдрому, кашлю та ін., причому клінічні ознаки утримувалися у таких пацієнтів триваліше. Виявлено, що пацієнти з помірно тяжким перебігом захворювання порівняно з хворими на легкий бронхіт потребують більшого обсягу комплексної дезобструктивної терапії (СШ = 12,0), у 1,6 рази частіше мають показання до призначення антибактеріальних препаратів (СШ = 2,5), з меншою у 2,4 рази часткою пероральних форм препара-

тів і статистично більш тривалою парентеральною антибіотикотерапією (СШ = 5,0). Така призначена терапія співпадає з даними [6], оскільки у частини пацієнтів дійсно бронхіт провокується бактеріальними чинниками, що може потребувати призначення антибактеріальної терапії. Водночас, встановлено, що кожна третя дитина II клінічної групи (35,2 %) потребувала продовження дезобструктивних заходів на амбулаторно-поліклінічному етапі, а маркери виразного місцевого запального процесу в них асоціювали з статистично гіршими результатами комплексного стаціонарного лікування, оціненого за клінічною шкалою тяжкості бронхіту.

Conclusions/Висновки

Агресивніший запальний процес бронхів у дітей із помірно тяжким перебігом запалення бронхіального дерева порівняно з пацієнтами, хворими на легкий бронхіт, супроводжувався частішим рецидивуванням, наявністю в анамнезі у хворих епізодів позалікарняної пневмонії, тривалішим терміном стаціонарного лікування і скороченням у два рази тривалості періоду ам-

булаторно-поліклінічного лікування. Оцінка лікувальної тактики у стаціонарі свідчила про потребу у збільшенні обсягу комплексної терапії у хворих із помірно тяжким бронхітом відносно дітей із легким варіантом захворювання, а також підвищення ризику необхідності у застосуванні антибактеріальної терапії та призначенням доведеного введення антибіотиків більше 3 діб.

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні активності запального процесу в дихальних шляхах у дітей за різної тяжкості перебігу бронхіту для подальшої оптимізації тактики ведення цієї когорти пацієнтів.

References/Список літератури

1. Kinkade S., Long NA. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician*. 2016;94(7):560-565.
2. Fleming DM, Elliot AJ. The management of acute bronchitis in children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007;8(4):415-426. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.4.415>
3. Tackett KL, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25:586-90. doi:10.1177/0897190012460826
4. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027.
5. Lyu YR, Yang W-K, Park SJ, Kim S-H, Kang W-C, Jung IC, Park YC. Efficacy and safety of GHX02 in the treatment of acute bronchitis: protocol of a phase II, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2018; 8(5): e019897. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019897
6. Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Mackay IM, Masters IB, Chang AB. Prospective Characterization of Protracted Bacterial Bronchitis in Children. *Chest*. 2014;145(6):1271–1278. doi: 10.1378/chest.13-2442
7. Koehler U, Hildebrandt O, Fischer P, Gross V, Sohrabi K, Timmesfeld N, Saskia P, Urban C, Steiß J-O, Koelsch S, Kerzel S, Weissflog A. Time course of nocturnal cough and wheezing in children with acute bronchitis monitored by lung sound analysis. *Eur J Pediatr*. 2019;178(9):1385–1394. doi: 10.1007/s00431-019-03426-4
8. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2010;82:1345–50.
9. Lehl S, Kardos P, Matthys H, Kamin W. Validation of a Clinical Instrument for Measuring the Severity of Acute Bronchitis in Children – The BSS-ped. *Open Respir Med*



- J. 2018;12:50–66.
doi: 10.2174/1874306401812010050
10. Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1383-90. doi: 10.1185/03007995.2013.832183.
11. Moawad EMI, Haron MAE, Maher RMA, Abdallah EAA, Hussein H, Badawy NM, El-Rheem MEA. Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics. *S Afr Med J.* 2017;107(4):342-345. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i4.11428.
12. Kardos P, Lehl S, Kamin W, Matthys H. Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis - the Bronchitis Severity Scale (BSS). *Pneumologie.* 2014;68(8):542-6. doi: 10.1055/s-0034-1377332.
- (received 13.04.2021, published online 29.06.2021)
(одержано 13.04.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Олена Костянтинівна Колоскова

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (koloskov.ek@gmail.com)

Білоус Тетяна Михайлівна

Доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (bilous.tetiana@bsmu.edu.ua)

Білик Галина Анатоліївна

Кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (bilyk.galina@bsmu.edu.ua)

Ткачук Роман Васильович

Аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (tkachuk.roman@bsmu.edu.ua)

Дікал Мар'яна Вікторівна

Кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри біоорганічної та біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (dikalmariana@gmail.com)

Abstract

Olena S. Shkolnyk

ORCID: 0000-0003-3090-8637

Department of Prenatal Diagnosis and Perinatology, Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine;

Olena K. Yefimenko

ORCID: 0000-0003-0345-9952

Department of Pregnancy Pathology, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine;

Yevheniya B. Sharhorodska

ORCID: 0000-0003-0240-4765

Department of Clinical Genetics, Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine;

Oleksandra N. Malanchuk

ORCID: 0000-0001-8846-0252

Department of Prenatal Diagnosis and Perinatology, Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine

STUDY OF THE STATE OF REPRODUCTIVE HEALTH IN YOUNG WOMEN AMONG THE POPULATION OF LVIV REGION

Introduction. In Ukraine, the state of pregnancy in adolescent girls aged 13–17 years is considered early or adolescent pregnancy. The problems of teenage pregnancy are extremely relevant in Ukraine: in ten years, almost 100,000 girls aged 16–17 became mothers, solving the problems of teenage births. The urgency of the problem of pregnancy in young girls gives grounds to consider and treat this issue as a serious social and psychological problem that requires further study and development of measures to prevent it.

Purpose. The purpose of the research is to study the state of reproductive health in young women among the population of Lviv region, determining the frequency of adolescent pregnancy and taking into account the contribution of gynecological pathology and menstrual disorders.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the primary medical records of 134 young women was conducted. We studied the frequency of adolescent births, social status, medical surveillance coverage during pregnancy, reproductive history in adolescent women for 4 years in Lviv Regional Clinical Hospital.

Conclusions. Analysis of the prevalence of adolescent pregnancy showed that the frequency of childbirth in young women remained stable for four years: in 2014–2017, in the maternity wards of Lviv Regional Clinical Hospital, 134 women under the age of 18 gave birth, which is 0.82–0.98% of the total number of births.

A significant majority ($p < 0.05$) of them (78 women) were 17 years old (that is 58.2%) and 84 women lived in rural areas (62.7%); 97 women were not married (72.4%). Only 1/3 (34.3%) of young women were registered in a women's clinic before 12 weeks of pregnancy, and 10.4% of them were not followed up by doctors at all during pregnancy. The study of menstrual dysfunction, namely irregular menstruation, showed the presence of this indicator in more than 1/2 (80–59.7%) out of 134 young women. According to the results of the study, despite their young age, 127 (94.8%) of 134 women were pregnant for the first time, and 7 (5.2%) women had consecutive pregnancy. Among 7 (5.2%) women who had consecutive pregnancy, only 4 (3.0%) had an uncomplicated pregnancy, and three (2.2%) subjects had a history of one (0.7%) silent miscarriage, premature birth, medical abortion. More than 1/3 (50–37.3%) of young women gave birth to children with poor health.

The most common cause of reproductive disorders in young women of the main group was prematurity of newborns (37.3%). The data obtained indicate the feasibility of studying adolescent motherhood, which will be especially valuable in the context of developing effective demographic policies.

Key words: menstrual function, teenage pregnancy, reproductive health.

Corresponding author: Olena S. Shkolnyk, Department of Prenatal Diagnosis and Perinatology, Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine
Tel.: 097-692-74-74; e-mail: o.shkolnyk@gmail.com

Резюме

Олена С. Школьник

ORCID: 0000-0003-3090-8637

Відділення пренатальної діагностики та перинатології, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна;

Олена К. Єфіменко

ORCID: 0000-0003-0345-9952

Відділення патології вагітності КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна;

Євгенія Б. Шаргородська

ORCID: 0000-0003-0240-4765

Відділення клінічної генетики, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна;

Олександра М. Маланчук

ORCID: 0000-0001-8846-0252

Відділення пренатальної діагностики та перинатології, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

ВИВЧЕННЯ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ЮНАЦЬКОГО ВІКУ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Мета роботи: вивчення стану репродуктивного здоров'я у жінок юнацького віку серед населення Львівської області з визначенням частоти підліткової вагітності та урахуванням внеску гінекологічної патології та порушень менструального циклу.

Проведено ретроспективний аналіз первинної облікової медичної документації 134 жінок юнацького віку. Вивчали частоту пологів, соціальний статус, охоплення медичним спостереженням під час вагітності, репродуктивний анамнез у жінок юнацького віку за 4 роки спостережень за даними Обласної клінічної лікарні м. Львова.

Аналіз поширеності підліткової вагітності показав, що частота пологів у молодих жінок залишалась стабільною впродовж чотирьох років спостереження: за період 2014–2017 років у пологових відділеннях обласної клінічної лікарні м. Львова народили 134 жінки у віці молодше 18 років, що становить 0,82–0,98 % від загальної кількості пологів. Достовірна більшість з них були віком 17 років 78 (58,2 %) та проживали у сільській місцевості 84(62,7 %), не перебували в зареєстрованому шлюбі – 97(72,4 %) ($p<0,05$). Лише 1/3 (34,3 %) молодих жінок встали на облік в жіночій консультації до 12 тижнів вагітності, а (10,4 %) взагалі не були під спостереженням лікарів протягом вагітності. Аналізуючи показники менструальної функції, порушення її, а саме нерегулярні менструації, відмічені більш, ніж у 1/2 (80–59,7 %) з усіх 134 жінок юнацького віку. За результатами проведеного дослідження встановлено, що не зважаючи на юний вік, серед 134 жінок 127 (94,8 %) були вагітними вперше, а 7 (5,2 %) – вагітними повторно. З 7(5,2 %) жінок, що були вагітними повторно, лише 4 (3,0 %) мали неускладнений перебіг вагітності, а в трьох (2,2 %) жінок в анамнезі були по одному (0,7 %) випадку: замерла вагітність, передчасні пологи, медичний аборт. Більш ніж 1/3 (50–37,3 %) молодих жінок народили дітей з незадовільним станом здоров'я. Найчастішою причиною порушень репродукції у молодих жінок основної групи була недоношеність новонароджених дітей (37,3 %). Отримані дані вказують на доцільність вивчення підліткового материнства, що буде особливо цінним у контексті розробки ефективної демографічної політики.

Ключові слова: менструальна функція, підліткова вагітність, репродуктивне здоров'я.

Автор, відповідальний за листування: Олена С. Школьник, відділення пренатальної діагностики та перинатології, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна
Тел.: 097-692-74-74; e-mail: o.shkolnyk@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Shkolnyk OS, Yefimenko OK, Sharhorodska YeB, Malanchuk AN. [Study of the state of reproductive health in young women among the population of Lviv region]. *EUMJ*. 2021;9(2):166-173
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):166-173](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):166-173)

Introduction/Вступ

Репродуктивний потенціал – це рівень фізичного і психічного стану людини, який в оптимальних умовах дозволяє відтворювати здорове потомство. Дитяче та підліткове населення дає змогу характеризувати потенціал репродуктивного здоров'я, а фактори, які його визначають, залежать від віку початку репродуктивного життя, а також від дитячої захворюваності [1, 2].

Останнім часом в Україні спостерігається скорочення загальної чисельності населення, а відповідно і молоді. За перші 15 років XXI століття чисельність молоді (15–17 років) зменшилася на 1,5 млн осіб. Саме ці юнаки і дівчата, які складають репродуктивний потенціал нашої країни, в найближчий час будуть визначати приріст населення [3, 4].

Дослідники повідомляють, що в період формування репродуктивного здоров'я підлітків спостерігається найбільший спалах гінекологічної захворюваності [5, 6]. Протягом останніх років у дівчат збільшується частота розладів менструацій, серед молоді все частіше зустрічаються захворювання, що передаються статевим шляхом. Таким чином, у підлітковому та юнацькому віці відмічаються чинники репродуктивних розладів, що призводять до формування тих чи інших відхилень у системі репродукції [7]. Проблема підліткової вагітності є важливою, тому що належить не лише до сфери охорони здоров'я, але і глибоко пов'язана з питаннями соціально-економічного розвитку країни, гендерної рівності, бідності та станом освіти [8, 9].

За даними ВООЗ, щорічно в різних країнах світу близько 16 мільйонів дівчат у віці 15–19 років і майже 1 мільйона дівчат до 15 років народжують дітей. У всьому світі ускладнення під час вагітності та пологів є другою причиною смерті дівчат у віці 15–19 років. Щороку близько 3 мільйонів дівчат у віці 15–19 років піддаються небезпечному аборті. Діти матерів-підлітків зазнають значно вищий ризик усклад-

нень у пологах, ніж діти, які народилися у жінок віком 20–24 років [10].

Підліткова вагітність також може мати негативні соціальні та економічні наслідки для дівчат, їх сімей та місцевих громад. Багато дівчат з настанням вагітності змушені кинути школу, а без освіти або з поганою освітою особа матиме менше навичок і можливостей, щоб знайти роботу. Це також може обернутися економічними витратами, коли країна позбудеться річного доходу молодої жінки, який вона отримувала би протягом життя. У більшості випадків неповнолітні дівчата народжують дітей поза шлюбом [11].

В Україні ранньою або підлітковою вагітністю визнають вагітність у дівчат юнацького віку в межах 13–17 років. За десять років майже 100 тис. дівчат віком 16–17 років народили дітей. У 2016 році 118 дівчат до 14 років стали матерями, ще 5700 підлітків народили у віці від 15 до 17 років, що свідчить про актуальність проблеми підліткової вагітності [12, 13]. Частота пологів у жінок віком 15–19 років в Україні у 2014 р. становила 26,8 ‰, та вдвічі перевищувала відповідний показник у Польщі, у 2,6 рази була більше, ніж у Франції, майже у 3,7 рази – ніж у Фінляндії, у 5,3 рази – ніж у Швеції. Ще більшою є різниця у порівнянні з даними Данії та Нідерландів (у 7,3 рази), де відмічений один з найнижчих у світі показників пологів у жінок молодше 20 років – 3,7 ‰ [13, 14].

За останнє десятиліття збільшилась кількість країн, які впроваджують програми щодо вирішення проблем підліткової народжуваності [15, 16]. Все це дає підстави розглядати дане питання не лише з акушерської, а й соціальної та психологічної проблеми, яка потребує подальшого вивчення та розробки заходів щодо її попередження.

Мета дослідження

Дослідити стан репродуктивного здоров'я у жінок юнацького віку серед населення Львівської області з вивченням частоти підліткової вагітності та урахуванням внеску гінекологічної патології та порушень менструального циклу.

Матеріал і методи

З метою вивчення частоти та поширеності підліткових пологів серед жінок юнацького віку у Львівській області нами було проведено ретроспективним методом аналіз первинної облікової медичної документації Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ). З журналів запису пологів у стаціонарі було вибрано усі випадки пологів у жінок юнацького віку (13–17 років), за період з 2014 по 2017 роки. Вивчали частоту юнацьких пологів, соціальний статус, охоплення медичним спостереженням під час вагітності, репродуктивний анамнез у жінок юнацького віку. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6.0 та Excel 5.0. Відмінності вважали вірогідними при визначенні статистичної значущості $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Критерієм відбору пацієнток для вивчення був вік жінок, що народжували. У матеріалах ООН підлітковою народжуваністю (adolescent fertility) визначено пологи в жінок віком до 20

років. В Україні дослідники здебільшого застосовують термін «підлітковий» до осіб, які перебувають у віці 15–17 років. Оскільки у нашій роботі спостерігались дані про пологи у дівчат віком 13–14 років, то вікові межі підліткового етапу включають вік 13–17 років.

За період з 2014 по 2017 роки у пологових відділеннях ЛОКЛ відбулось 14481 пологів, серед них пологів у жінок віком молодше 18 років було 134 випадки, що становить 0,93 % (табл.1). В середньому по Україні частка новонароджених дітей у неповнолітніх дівчат залишається стабільною і не перевищує 1,5 % від усіх дітей, що народились. Аналіз частоти підліткової вагітності за даними ЛОКЛ (2014–2017 рр.) показав, що частота пологів у молодих жінок залишалась стабільною впродовж чотирьох років спостереження, і лише в 2016 році цей показник був з незначною тенденцією до зменшення кількості підліткових пологів – 0,82 % проти 0,98 % у 2014 році ($p > 0,05$, табл.1).

Таблиця 1 – Частота пологів у молодих жінок по роках

Рік	Кількість пологів (n)	Кількість пологів у молодих жінок	
		n	%
2014	4078	40	0,98 %
2015	3680	35	0,95 %
2016	3774	31	0,82 %
2017	2949	28	0,95 %
Всього	14481	134	0,93 %

Таким чином, відсутня позитивна тенденція до покращення репродуктивного здоров'я населення за рахунок питомої ваги підліткових пологів, і вони продовжують відігравати провідну роль у формуванні негативних медико-демографічних тенденцій та істотно впливати на основні показники репродуктивного здоров'я.

Вивчення вікового розподілу жінок юнацького віку показало, що більшість з них були віком 17 років – 78 (58,2 %) ($p < 0,05$), 16 років мали 34 (25,4 %) вагітні дівчини. Також відбулось 17 (12,7 %) пологів у жінок 15-річного віку. Двоє дівчат (1,5 %) народили у 13 років, троє (2,2 %) у 14 років.

Достовірна більшість, а саме 84 (62,7 %) жінок юнацького віку були мешканками сільської місцевості ($p < 0,05$), 28 (20,9 %) проживали у

м. Львові, решта – 22 (16,4 %) жили у інших містах Львівської області.

Аналіз даних про соціальний статус та перебування у шлюбі жінок юнацького віку показав, що найбільше з них були студентками коледжів – 59 (44,0 %), 51 (38,1 %) – домогосподарками, а 24 (17,9 %) – школярками. Більшість вагітних в зареєстрованому шлюбі не перебували – 97 (72,4 %).

Вивчення даних про охоплення медичним спостереженням за перебігом вагітності у молодих жінок показали, що біля 1/3 з них (46–34,3 %) встали на облік в жіночій консультації до 12 тижнів вагітності та 1/3 – 49 (36,6 %) жінок – з 12 до 21 тижня. Після 22 тижнів вагітності встали на облік 25 (18,7 %) жінок, а 14 (10,4 %) пацієнток не спостерігались в медичних закладах взагалі.

Отже, впродовж 2014–2017 років у пологових відділеннях ЛОКЛ народили 134 жінки у віці молодше 18 років, що становить 0,82–0,98 % від загальної кількості пологів. Достовірна більшість з них були віком 17 років 78 (58,2 %) та проживали у сільській місцевості 84 (62,7 %), не перебували в зареєстрованому шлюбі 97 (72,4 %) ($p < 0,05$). Лише 1/3 – (46–34,3 %) молодих жінок встали на облік в жіночій консультації до 12 тижнів вагітності, а 14 (10,4 %) взагалі не були під спостереженням лікарів протягом вагітності.

Більш ніж 1/3 (50–37,3 %) жінок юнацького віку народили дітей з незадовільним станом здоров'я (недоношених або з ускладненим неонатальним періодом).

Для більш чіткої оцінки стану репродуктивного здоров'я пацієнток юнацького віку ми розділили всіх жінок підліткового віку на дві групи. Основну групу склали 50 жінок віком до 18 років з порушенням репродуктивної функ-

ції, а саме ті, які народили недоношених дітей, дітей з природженими вадами розвитку (ПВР) або дітей з патологічним перебігом неонатального періоду. Контрольну групу склали 84 жінки юнацького віку, які народили здорових дітей.

Аналіз даних гінекологічного анамнезу звертав на себе увагу низьким відсотком наявності гінекологічної патології у досліджуваних групах. Так, гінекологічні захворювання були виявлені лише в одному випадку (2 %) у жінок основної групи, та у 3 (3, %) випадках в контрольній групі. Абсолютна більшість жінок (98 % та 96,4 %) не мали гінекологічної захворюваності в анамнезі ($p > 0,05$). Порушення менструальної функції, а саме нерегулярні менструації, відмічені у 80 (59,7 %) з усіх 134 жінок юнацького віку, проте суттєвої різниці в показниках менструальної функції між даними у пацієнток обох груп не встановлено ($p > 0,05$, табл. 2).

Таблиця 2 – Гінекологічний анамнез молодих жінок, n (%)

Показники	Основна група (n = 50)	Контрольна група (n = 84)	Статистичні показники
Гінекологічна патологія			
Наявна	1 (2,0)	3 (3,6)	$\chi^2 = 0,267$ p = 0,606, p > 0,05
Відсутня	49 (98,0)	81 (96,4)	
Менструальний цикл			
Регулярний	26 (52,0)	28 (33,3)	$\chi^2 = 2,839$ p = 0,092; p > 0,05
Не регулярний	24 (48,0)	56 (66,7)	
Середній вік менархе, роки	13,0 ± 2,80	12,8 ± 1,22	t = 0,07; p = 0,948; p > 0,05
Середня тривалість менстру- ального циклу, дні	28,9 ± 2,64	28,4 ± 2,34	t = 0,14 p = 0,888; p > 0,05
Середня тривалість менстру- ації, дні	4,7 ± 0,98	4,9 ± 0,92	t = 0,15 p = 0,882; p > 0,05
Початок статевого життя, роки	15,3 ± 1,2	15,3 ± 1,0	t = 0,00 p =1,000; p > 0,05

Аналіз репродуктивного анамнезу у жінок з підлітковою вагітністю показав, що не зважаючи на юний вік, серед 134 жінок 127 (94,8 %) були вагітними вперше, а 7 (5,2 %) – вагітними повторно. З 7 (5,2%) жінок, що були вагітними повторно, лише 4 (3,0%) мали неускладнений перебіг вагітності, а в трьох (2,2%) жінок в анамнезі були по одному (0,7%) випадку заворушення вагітності, передчасні пологи, медич-

ний аборт. Суттєвої різниці між показниками репродуктивного анамнезу в жінок основної та контрольної груп не встановлено ($p > 0,05$, табл.3).

Проведений ретроспективний аналіз первинної медичної документації показав, що всі вагітні молоді жінки належать до високої групи ризику щодо розвитку перинатальної патології.

Таблиця 3 – Репродуктивний анамнез та паритет вагітності у молодих жінок, n (%)

Показник	Основна група (n = 50)	Контрольна група (n = 84)	Статистичні показники
Вагітні вперше	46 (92,0)	81 (96,4)	$\chi^2 = 1,242$ $p = 0,266; p > 0,05$
Вагітні повторно	4 (8,0)	3 (3,6)	$\chi^2 = 0,284$ $p = 0,595; p > 0,05$
Неускладнена вагітність	2 (4,0)	2 (2,4)	$\chi^2 = 0,284$ $p = 0,595; p > 0,05$
Медичний аборт	–	1 (1,2)	$\chi^2 = 0,600$ $p = 0,439; p > 0,05$
Завмерла вагітність	1 (2,0)	–	$\chi^2 = 1,693$ $p = 0,194; p > 0,05$
Передчасні пологи	1 (2,0)	–	$\chi^2 = 1,693$ $p = 0,194; p > 0,05$

Виявлено значну кількість відмінностей показників при розподілі за соціальним статусом у кількості школярів, та переважання кількості незареєстрованих шлюбів. Значний психоемоційний стрес, який переживає вагітна дівчина будучи школяркою та відсутність офіційного визнання чоловіком готовності до відповідальності за дитину, можна вважати додатковим психологічним та соціальним чинником ризику ускладнень перебігу підліткової вагітності. На даний час в Україні накопичено значну кількість робіт, присвячених вивченню репродуктивного

здоров'я у молодих жінок [8, 9]. Отримані нами дані про ці показники в контингентах жінок Львівського регіону свідчать, що юний вік жінок, їх психологічна та соціальна дезадаптованість, відсутність підтримки родичів, часто суспільний осуд, небажаність вагітності зумовлюють те, що вони досить часто приховують свою вагітність або самі дізнаються що вагітні в досить великому терміні. Тому актуальність дослідження проблеми підліткової вагітності та її наслідків не викликає сумнівів.

Conclusions/Висновки

В результаті проведеної роботи встановлено, що частота підліткових пологів за 4 роки спостереження складала 0,93 % серед загальної кількості 14481 пологів та не мала тенденції до зниження. Достовірна більшість з вагітних були віком 17 років – 78 (58,2 %) та проживали у сільській місцевості – 84 (62,7 %), не перебували в зареєстрованому шлюбі - 97 (72,4 %) ($p < 0,05$). Лише 1/3 (46–34,3 %) молодих жінок встали на облік в жіночій консультації до 12 тижнів вагітності, а 14 (10,4 %) взагалі не були

під спостереженням лікарів протягом вагітності. Не зважаючи на юний вік, серед 134 жінок 127(94,8 %) були вагітними вперше, а 7 (5,2 %) – вагітними повторно. З 7 (5,2 %) жінок, що були вагітними повторно, лише 4 (3,0 %) мали неускладнений перебіг вагітності, а в трьох (2,2 %) жінок в анамнезі були по одному (0,7 %) випадку завмерла вагітність, передчасні пологи, медичний аборт. Більш ніж 1/3 (50–37,3 %) молодих жінок народили дітей з незадовільним станом здоров'я (недоношених або з ускладненим неонатальним періодом).

Prospects for future research/Перспективи подальших досліджень

Отримані результати вказують на перспективність подальшого дослідження чинників ризику перинатальної патології у жінок з підлітковою вагітністю, та оцінки стану їх новонароджених дітей з метою своєчасного вияв-

лення вагітних жінок групи ризику. Це дозволить покращити прогноз вагітності, знизити рівень перинатальної патології, та буде мати вагомий медико-соціальний ефект.

References/Список літератури

1. Shcherbyna MO, Lipko OP, Shcherbyna IM, Mertsalova OV, Potapova LV. [New approaches to the prevention of adverse perinatal consequences in women with miscarriage]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*. 2019;1:156-159. doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10205. (in Ukrainian).
2. Kaminskyi VV, Konoplianko VV, Shalko MN, Ratushniak NIa. [Modern approaches in the treatment of miscarriage]. *Reproduktivnoe zdorov'e*. 2018;8(1):24-33. (in Ukrainian).
3. Tatarchuk TF, Kosej NV, Regeda SI, YArOCKaya NV, Gorohova AA. [Hyperprolactinemia in the genesis of stress-induced infertility. Possibilities of herbal medicine]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2017;3: 28-36. https://med-expert.com.ua/journals/ua/publishing-activity-uk/zdorove-zhenshchiny-publishing-activity-uk/zdorovja-zhinki-wh_03_2017/ (in Ukrainian).
4. Petelytskyi OO, Tsysar YuV. [Pathophysiological aspects of the development of pubertal uterine bleeding in girls with concomitant pathology]. *Medychnyi forum*. 2019;18(18):30-2. (in Ukrainian).
5. Nachetova TN. Perinatal'nyj analiz i osobennosti funkci reproduktivnoj sistemy materej devochek-podrostkov s vtorichnoj amenoreej [Perinatal analysis and features of the reproductive system function of mothers of adolescent girls with secondary amenorrhea]. *Zdorov'e rebenka*. 2014;2(53):50-3. (in Russian).
6. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Human Reproduction Update*. 2015;21(6):748-61. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038>; PMID:26253932 PMCID:PMC4594618
7. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003. Epub 2013 Dec 8.
8. Davydova YuV, Bulavenko OV, Limanskaya AYU, Gromova AL, Kondratyuk VK, ZHuk SI, Kravchenko OV. [Topical issues of maternity and childhood protection in Ukraine]. Retrieved from: *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*. 2015;8:22-40. *Rezhim dostupu*: http://nbuv.gov.ua/UJRN/mazv_2015_8_6. (in Ukrainian).
9. Makarchuk OM, Dzombak VB. [Impaired menstrual function and its impact on a woman's reproductive potential]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2017;3:36-8. (in Ukrainian).
10. Podol'skij VV. [The reproductive health of women is the most important problem of our time]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013;1:100-102. *Rezhim dostupu*: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2013_1_100. (in Ukrainian).
11. Omani Samani R, Almasi Hashiani A, Razavi M, Vesali S, Rezaeinejad M. The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Reprod. Biomed (Yazd)*. 2018; 16 (11):665-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775681/>. PMID: 30775681; PMC 6350848.
12. Veropotvelyan PN. [A woman's reproductive health is one of the most important problems of the state]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*. 2017;3:34-46. http://nbuv.gov.ua › j-pdf › Zdzh_2019_3_1. (in Ukrainian).
13. Hruzieva TS. [Innovative nature and strategic and practical potential of the new European Health Policy 2020]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014;3,1(110):25-33. (in Ukrainian).
14. Hadley A, Ingham R, Chandra-Mouli V. Implementing the United Kingdom's ten-year teenage pregnancy strategy for England (1999-2010): How was this done and what did it achieve? *Reprod Health*. 2016;13 (1):139. doi: 10.1186/s12978-016-0255-4.
15. Suzuki S. Clinical significance of pregnancy in adolescence in Japan. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 32(11):1864-1868. doi: 10.1080/14767058.2017.1421928.
16. Joemer C, Maravilla, Kim S, Betts, Rosa Alati. Increased risk of maternal complications from repeat pregnancy among adolescent women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019; 145(1):154-61. DOI: 10.1002/ijgo.12776.

(received 08.05.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 08.05.2021, опубліковано 29.06.2021)



Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Acknowledgements/Зв'язок роботи з науковими програмами

Робота виконана як фрагмент комплексної НДР «Аналіз репродуктивного потенціалу населення Львівської області України з урахуванням генетичного тестування поліморфізмів генів

фолатного обміну для прогнозування перинатальної патології у жінок групи високого ризику» в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», № держ. реєстрації 0119U002287.

Information about the authors/Відомості про авторів

Школьник Олена Семенівна – провідний науковий співробітник відділення пренатальної діагностики та перинатології, кандидат медичних наук, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна. Моб: 097-692-74-74, e-mail: o.shkolnyk@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3090-8637.

Єфіменко Олена Костянтинівна – лікар акушер-гінеколог відділення патології вагітності КНП ЛОП «Львівська обласна клінічна лікарня», кандидат медичних наук, м. Львів, Україна. Моб: 067-945-71-08, e-mail: olena.efimenko23@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0345-9952.

Шаргородська Євгенія Борисівна – старший науковий співробітник, відділення клінічної генетики, кандидат медичних наук, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна. Моб: 096-781-31-20, e-mail: gendocor86@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0240-4765.

Маланчук Олександра Миколаївна – старший науковий співробітник, відділення пренатальної діагностики та перинатології, кандидат медичних наук, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна. Моб: 0679271222, e-mail: lesia_mal@ukr.net. ORCID.ORG/0000-0001-8846-0252.

Shkolnyk Olena Semenivna – Leading Researcher, PhD, Department of Prenatal Diagnosis and Perinatology of Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine. Phone: 097-692-74-74, e-mail: o.shkolnyk@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3090-8637.

Yefimenko Olena Kostyantynivna – obstetrician-gynecologist, PhD, Department of Pregnancy Pathology of Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine. Phone: 067-945-71-08, e-mail: olena.efimenko23@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0345-9952.

Sharhorodska Yevgenia Borisovna – Senior Researcher, PhD, Department of Clinical Genetics of Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine. Phone: 0967813120, e-mail: gendocor86@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0240-4765.

Malanchuk Alexandra Mykolayivna – Senior Researcher, PhD, Department of Prenatal Diagnosis and Perinatology of Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine. Phone: 067-927-12-22, e-mail: lesia_mal@ukr.net. ORCID: 0000-0001-8846-0252.

Abstract

Vladyslava V. Kachkovska,
*Department of Internal Medicine
with Respiratory Medicine Center,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

**MATRIX METALLOPROTEINASES AS MARKERS OF
RESPIRATORY TRACT REMODELING AND POTENTIAL
THERAPEUTIC TARGET IN PATIENTS WITH BRONCHIAL
ASTHMA**

It is evidently known that chronic inflammatory process in the bronchi of patients with bronchial asthma is associated with the emergence and progression of airway remodeling, resulting in irreversible obstruction. However, the exact mechanisms of connection between inflammation and airway remodeling are not very well understood and that is the reason for delay of development new specific targeted drugs aimed to inhibit the process of inflammation and remodeling. Therefore, our **goal** was aimed to analyze and systematize data on the role of matrix metalloproteinases in the occurrence of airway remodeling in patients with bronchial asthma and the possibility of therapeutic effects on this process.

Materials and methods: search for information on the role and mechanisms of influence of matrix metalloproteinases on airway remodeling processes in patients with bronchial asthma and the possibility of its pharmacological correction in electronic databases such as PubMed and Google Scholar over the past 25 years.

Results. Matrix metalloproteinase-9 and tissue proteinase-1 inhibitor have been shown to play the most important role in airway remodeling in the presence of bronchial asthma, supported by numerous experimental and clinical studies. Much attention is paid to the comparison of these indicators in bronchoalveolar lavage, induced sputum and blood on the background of exacerbation and in the presence of a stable course of the disease. The analysis of their content depending on the severity of the course, dysfunction of external respiration and the degree of reversibility of bronchial obstruction. Studies of the possibility of drug effects on the content of remodeling markers have shown low clinical efficacy. The results are contradictory, but most of them prove the important role of matrix metalloproteinase-9, tissue protease inhibitor-1 and their relationship in the occurrence and progression of airway remodeling and, consequently, the severity of the disease, which dictates the need to develop new additional treatments.

Key words: bronchial asthma, airway remodeling, matrix metalloproteinases, tissue proteinase inhibitor-1.

Corresponding author: Vladyslava V. Kachkovska, Department of Internal Medicine with Respiratory Medicine Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine
vlady_dytko@ukr.net

Резюме

Владислава В. Качковська,
Кафедра внутрішньої медицини
з центром респіраторної меди-
цини, Сумський державний
університет, м. Суми, Україна

**МАТРИКСНІ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ ЯК МАРКЕРИ
РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ І
ПОТЕНЦІЙНА ТЕРАПЕВТИЧНА МІШЕНЬ У ХВОРИХ НА
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

Відомо, що хронічний запальний процес у бронхах хворих на бронхіальну астму асоційований із виникненням та прогресуванням ремоделювання дихальних шляхів, наслідком якого є незворотна обструкція. Однак механізми зв'язку запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів є недостатньо зрозумілими, що перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на його гальмування. Тому нашою **метою** був аналіз та систематизація даних щодо ролі матриксних металопротеїназ у виникненні ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму та можливостей терапевтичного впливу на даний процес.

Матеріали та методи: пошук інформації щодо ролі та механізмів впливу матриксних металопротеїназ на процеси ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму та можливостей його фармакологічної корекції в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, за останні 25 років.

Результати. Встановлено, що за наявності бронхіальної астми найбільш важливу роль у ремоделюванні дихальних шляхів відіграють матриксна металопротеїназа-9 та тканинний інгібітор протеїназ-1, що доведено чисельними експериментальними та клінічними дослідженнями. Велика увага надається порівнянню даних показників у бронхоальвеолярних змивах, індукованому мокротинні, крові на фоні загострення та за наявності стабільного перебігу захворювання. Проведений аналіз їх вмісту залежно від тяжкості перебігу, порушення функції зовнішнього дихання та ступеня зворотності бронхіальної обструкції. Дослідження можливостей медикаментозного впливу на вміст маркерів ремоделювання показали низьку клінічну ефективність. Отримані результати демонструють суперечливий характер, проте більшість із них доводить важливу роль матриксної металопротеїнази-9, тканинного інгібітора протеїназ-1 та їх співвідношення у виникненні та прогресуванні ремоделювання дихальних шляхів і, відповідно, тяжкості перебігу захворювання, що диктує необхідність розробки нових додаткових методів лікування.

Ключові слова: бронхіальна астма, ремоделювання дихальних шляхів, матриксні металопротеїнази, тканинний інгібітор протеїназ-1.

Автор, відповідальний за листування: Владислава В. Качковська, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
vlady_dytko@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Kachkovska VV. [Matrix metalloproteinases as markers of respiratory tract remodeling and potential therapeutic target in patients with bronchial asthma]. *EUMJ*. 2021;9(2):174-188
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):174-188](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):174-188)

Introduction/Вступ

Бронхіальна астма (БА) є хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів (ДШ),

при якому алерген-індуковане пошкодження й імунні реакції стимулюють запалення, гіперреактивність і ремоделювання дихальних шляхів (ДШ), наслідком якого є незворотна обструкція

[1, 2, 3]. Однак зв'язок між ремоделюванням ДШ і запаленням є недостатньо зрозумілим, що перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на його гальмування.

Тому нашою **метою** був аналіз та систематизація даних щодо ролі матриксних металопротеїназ (ММП) у виникненні ремоделювання ДШ у хворих на БА та можливостей терапевтичного впливу на даний процес.

Матеріали та методи: автори провели пошук інформації щодо ролі та механізмів впливу ММП на процеси ремоделювання ДШ у хворих на БА та можливостей його фармакологічної корекції в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, за останні 25 років за такими ключовими термінами, як БА, ремоделювання ДШ, ММП, тканинний інгібітор протеїназ.

Результати та їх обговорення. Запальний процес, що розвивається при БА під впливом специфічних і неспецифічних факторів, викликає функціональні та морфологічні зміни в усіх структурах бронхів – ремоделювання ДШ [4, 5]. При цьому, на тлі змін метаболізму сполучної тканини, порушень процесів диференціювання, міграції, розвитку і дозрівання структурних клітин відбувається пошкодження і десквамація епітеліальних клітин, дезорганізація і склерозування субепітеліальної частини базальної мембрани, гіпертрофія гладеньких м'язів, інфільтрація просвіту і стінки бронхів еозинофілами, опасистими клітинами і Т-лімфоцитами; посилене утворення нових судин, що супроводжується гіперплазією і метаплазією келихоподібних епітеліальних клітин слизова гіперсекреція, збільшення підслизових залоз, проліферація фібробластів, трансформація фібробластів в міофібробласти, що призводить до субепітеліального відкладення колагену [6] і, як наслідок, ремоделювання стінки бронхів і незворотної обструкції ДШ [1, 2, 3, 7, 8, 9]. Ці структурні зміни ДШ, як вважають, є результатом повторного гострого запалення, яке визнано клінічно як загострення, однак взаємозв'язок між ремоделюванням ДШ і запаленням є недостатньо зрозумілим [10].

Недавні дослідження показали, що епізоди гострого запалення при БА сприяють ремоделюванню ДШ шляхом зміни гомеостазу компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [3]. Так, субепітеліальний фіброз виникає під дією фіброгенних медіаторів, зокрема пептидів (ендотеліну-1 і ендотеліну-3), Th-2-цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-13), факторів росту, гістаміну, тромбіну, триптази, внаслідок накопичення в ретикуляр-

ній пластині фрагментів ЕЦМ – різних видів колагену, фібронектину, тенасцину [11, 12]. Оскільки Th-2-цитокін-домінуючий еозинофільний запальний механізм не може повністю пояснити прогресуючий субепітеліальний фіброз і структурні зміни в ЕЦМ, велика увага приділяється вивченню матриксних металопротеїназ (ММП) та їх інгібіторів. Встановлено, що за наявності БА найбільш важливими маркерами ремоделювання є ММП-9 і тканинний інгібітор протеїназ (ТІМП)-1, а дисбаланс між ММП-9 і ТІМП-1 пояснює його прогресування у ДШ [3, 13, 14, 15, 16].

ММП і ТІМП-1 залучені в патогенез БА через їх вплив на функцію і міграцію запальних клітин, а також – на відкладення ЕЦМ і його деградацію. ТІМП інактивує ММП шляхом зв'язування їх в співвідношенні 1:1. Таким чином, збільшення в молярному співвідношенні ММП/ТІМП може сприяти ушкодженню тканин, у той час, як зворотні зміни передбачають розвиток ремоделювання ДШ у хворих на БА [17]. Підвищений вміст ТІМП-1 у хворих на БА, з одного боку, може являти собою ендogenous захисний механізм для гальмування протеолітичної активності ММП в паренхімі легень, а, з іншого, надлишок ТІМП-1 може призвести до фіброзу ДШ [18]. Експресія ММП-9 посилюється під час спонтанних загострень або у відповідь на місцеве потрапляння алергену у ДШ, а після розрешення гострого запалення рівні ММП-9 повертаються до норми [17, 18]. ММП-9 активує з інтактною формою TGF- β , який збільшує синтез білків ЕЦМ, зокрема, фібронектину, колагену I, III типів, а також – протеогліканів, і знижує синтез протеїназ [19].

ММП представляють собою сімейство цинк-залежних ендopeптидаз, які відіграють ключову роль у фізіологічних [20] і хвороботворних процесах, таких як запалення [21] і фіброз [22]. ММП секретуються запальними клітинами, такими як макрофаги ДШ у хворих на БА, лейкоцити, еозинофіли і структурні елементи – фібробласти, епітеліальні клітини, клітини гладеньких м'язів. Нейтрофіли здатні секретувати ММП-9, яка у подальшому зв'язується з поверхневими утвореннями нейтрофілів, що робить її недоступною для ТІМП. Експресія і активність ММП регулюється на транскрипційному і посттрансляційному рівнях, а також їх ендogenous інгібіторами. Інгібування ММП-9 може бути неспецифічним, що здійснюється α_2 -макроглобуліном, і специфічним – під впливом ТІМП-

1, який експресується на слизовій оболонці ДШ різними клітинними популяціями, та активізується цитокінами (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-8) і факторами росту [23].

Проведені чисельні експериментальні дослідження щодо вивчення ймовірності зв'язку між стимулами, що запускають запалення ДШ і подальший його перехід в ремоделювання, та чи зазначені стимули здатні незалежно один від одного викликати як запалення, так і ремоделювання ДШ. Так, овалбумін-індуковане запалення ДШ в ММП-9-дефіцитних мишей супроводжувалося зменшенням перибронхіального запалення, числа лімфоцитів, секреції ІЛ-13 в бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ) [24], а в ТІМП-1-дефіцитних мишей – посиленням перибронхіального запалення і експресії цитокинів II типу, що асоціювало із підвищеною активністю ММП-9 в легенях [25]. Це дозволило припустити, що ТІМП-1 регулює алерген-індуковане запалення при БА шляхом пригнічення активності ММП-9. На противагу цьому, подальше дослідження у ММП-9-дефіцитних мишей за допомогою аналогічної моделі гострого впливу овалбуміну продемонструвало значне збільшення у ДШ еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів, а також секреції цитокинів II типу і еотаксину в БАЛ і легеневій тканині, а також – посилення перибронхіального запалення порівняно з диким типом. Крім збільшення експресії ММП-9, показано зниження кількості еозинофілів у БАЛ поряд із збільшенням запальних клітин і цитокинів II типу в легеневій тканині ММП-9-дефіцитних мишей [26, 27]. В легеневій тканині овалбумін-стимульованих морських свинок встановлено збільшення ММП-9, а також – колагену і еластичних волокон порівняно із тими, у яких використовували фізіологічний розчин, але під впливом 1400W специфічного інгібітора індукцельної синтази оксиду азоту зменшувались рівні ММП-9, ТІМП-1 і TGF- β 1 в судинній стінці ДШ [28]. Взяті разом, ці дослідження, хоча і дещо суперечливі, але показують, що ММП-9 є ключовим медіатором при алергічних захворюваннях і може сприяти запаленню або за допомогою модуляції продукції цитокинів II типу, або через регулювання лейкоцитарної інфільтрації тканин ДШ.

Запальний процес, що лежить в основі БА, пов'язаний зі складною взаємодією клітин, медіаторів, що призводить до ремоделювання ДШ, яке тісно пов'язане із тяжкістю захворювання. Гостре запалення, яке виникає при БА, визнача-

ється як раптове виникнення симптомів за рахунок бронхоконстрикції та збільшення гіперреактивності ДШ, а довготермінові загострення та хронічне запалення сприяють розвитку ремоделювання ДШ, і, відповідно, – незворотній обструкції [29, 30, 31, 32]. Дослідження, що базувались на повторних антигенних впливах, які провокували епізоди гострого запалення, сприяли ремоделюванню ДШ в мишачій моделі БА [33] шляхом зміни гомеостазу ЕЦМ. У цьому контексті важливим є те, що ММП-9 індукуює міграцію запальних клітин в місця запалення.

Ремоделювання ДШ клінічно визначається як персистуюча бронхіальна обструкція, яка зберігається, незважаючи на агресивну протизапальну терапію та призводить до гіперчутливості ДШ та зниження функції легень [11, 12]. Дегенерація базальної мембрани ММП-9 й іншими протеїназами може мати місце в ранній фазі загострення БА [34]. Висока експресія ТІМП-1 викликає відкладення ЕЦМ і потовщення базальної мембрани за рахунок пригнічення його деградації. Ці зміни є у хворих на легку БА, але мають тенденцію до прогресування паралельно із збільшенням тяжкості захворювання [35].

При БА порушення співвідношення ММП-9/ТІМП-1 сприяють зміні ЕЦМ, епітелію, припливу прозапальних клітин, ангиогенезу [14, 15]. Результати багатьох досліджень повідомляють, що сироваткові рівні ММП-9, ТІМП-1 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 були значно вищими у хворих на БА порівняно з контролем [11, 12, 18, 24].

Дослідження М. Farres (2012) показало також збільшення співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих на БА, що підтверджує результати попередніх досліджень, які довели, що високе співвідношення ММП-9/ТІМП-1 призводить до переваги запалення над фіброзом [24]. Крім того, результати ще одного дослідження показали навпаки низьке співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих на БА з поганою відповіддю на стероїди із-за надмірного фіброзу [34]. Збільшення концентрації ТІМП-1 при БА може являти собою ендогенний захисний механізм гальмування протеолітичної активності ММП в паренхімі легень та бути результатом впливу прозапальних медіаторів, зокрема TGF- β .

У дослідженні D. Figen (2007) рівень сироваткової ММП-9 у хворих на стабільну БА був вищий, ніж у контролі, що дозволило запропонувати автору розглядати ММП-9 як неінвазивний маркер запалення та ремоделювання ДШ

[36]. Інші дослідження також демонструють підвищення сироваткових рівнів ММП-9 у хворих на БА порівняно із здоровими [12, 36, 37]. Так, середній рівень ММП-9 у сироватці крові дітей з БА ($136,53 \pm 29,96$ нг/мл) був вищим, ніж у здорових контрольної групи ($45,08 \pm 12,53$ нг/мл; $p < 0,05$). Рівні TGF- β у хворих на atopічну та неatopічну БА та у здорових ($38,8 \pm 13,8$; $39,7 \pm 13,7$; $37,7 \pm 15,6$ пг/мл, відповідно), TIMP-1 ($98,5 \pm 30,5$; $100,6 \pm 32,6$; $88,8 \pm 11,4$ нг/мл) статистично не відрізнялись. Рівень сироваткової ММП-9 у дітей хворих на atopічну ($373,8 \pm 239,5$ нг/мл) та неatopічну БА ($378,7 \pm 217,8$ нг/мл) був вищим, ніж у здорових ($209,6 \pm 103,2$) ($p = 0,01$; $p = 0,01$) [36]. Ці дані свідчать про збільшення в сироватці крові вмісту ММП-9 та тенденцію до підвищення TIMP-1, навіть, за наявності стабільного перебігу БА. Проте, інші повідомили, що рівень TIMP-1 істотно не змінювався порівняно з контролем [37, 38].

У дослідженні Chung H. і ін. виявлено, що ММП-9 сироватки крові у дітей з персистуючою БА була вищою, ніж у дітей, які мали вперше діагностовану БА [39]. Було встановлено, що тривалість БА була пов'язана зі зниженням функції легень, збільшенням гіперчутливості ДШ і симптомів БА, а також – із використанням більшої кількості ліків, що може бути пов'язане із ремоделюванням ДШ [40]. Результати інших досліджень показали, що сироваткові рівні ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 були значно вищими у пацієнтів з неконтрольованою БА, ніж у пацієнтів з контрольованою БА. Повідомлялося, що рівень сироваткового ММП-9 був збільшений під час загострення і після алергенного впливу, а знижувався під впливом ГК [17, 18]. Аналогічно концентрація ММП-9 у сироватці та у мокротинні була збільшена у пацієнтів із загостренням порівняно із пацієнтами зі стабільною БА, що може бути пов'язано із посиленням запалення ДШ. Таким чином, циркулюючі рівні ММП-9 можуть відображати рівень ММП-9 в ДШ і у цьому контексті ММП-9 може бути потенційною мішенню для лікування загострення БА. Не було встановлено жодних відмінностей в концентрації TIMP-1, що дозволило передбачити, що основну роль в патофізіології загострень відіграє ММП-9 [29]. Дисбаланс між ММП і TIMP присутній при загостренні БА або після впливу алергену та пов'язаний із надлишком ММП-9, що зумовлює високе співвідношення ММП-9/TIMP-1. Було висловлено припущення, що гіперпродукція ММП-9 і TIMP-1

при гострій БА може сприяти ремоделюванню ДШ і тканин, оскільки продукція TIMP-1 не може бути пригніченою ГК [33, 41, 42]. Так, у наступному дослідженні встановлено, що рівні ММП-9, TIMP-1 і співвідношення ММП-9/TIMP-1 були вищими у хворих із стабільною БА та із загостренням БА порівняно з контролем ($p < 0,001$). При загостренні ММП-9 і ММП-9/TIMP-1 були значно збільшені, але TIMP-1 істотно не відрізнявся у хворих із загостренням та стабільною БА [18]. Активність ММП-9 була вищою у пацієнтів із тяжкою БА та БА із гіперсекрецією слизу порівняно із неастматичними суб'єктами ($p = 0,05$ і $p = 0,01$), аналогічно і активність TIMP-1 ($p = 0,001$ і $p = 0,0009$). Активність ММП-9 зростала від неастматичних суб'єктів до хворих із гіперсекрецією слизу ($r = 0,58$; $p = 0,0009$), проте зв'язку між OFV₁, ММП-9 та ММП-9/TIMP-1 не було. Тяжка БА і БА із гіперпродукцією слизу були пов'язані з вищою активністю ММП-9 [43]. Зв'язок посилення запалення ДШ при БА із підвищеною експресією ММП доведено і в інших дослідженнях [41].

Таким чином, сироваткові рівні ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 збільшені у хворих на БА та пов'язані зі збільшенням її тяжкості, загостренням, тривалістю хвороби і з параметрами функції легень, що на думку Hassan NA (2015) дозволяє розглядати їх в якості неінвазивних маркерів ремоделювання ДШ [44]. Результати проведеного автором дослідження показують, що сироваткові рівні ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 у хворих на БА (1181 ± 394 ; 569 ± 126 і $2,04 \pm 0,32$ відповідно) були вищими, ніж у контрольній групі (538 ± 155 ; 345 ± 71 і $1,56 \pm 0,35$; $p < 0,001$). Крім того, у хворих на неконтрольовану БА реєструвались вищі рівні сироваткової ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 у сироватці крові (1425 ± 309 ; 635 ± 88 ; $2,23 \pm 0,28$) порівняно з контрольованою БА (853 ± 219 ; 480 ± 114 ; $1,78 \pm 0,15$, відповідно; $p < 0,001$). Показано, що рівні сироваткової концентрації ММП-9, TIMP-1 і співвідношення ММП-9/TIMP-1 у хворих на тяжку БА (1323 ± 367 нг/мл; 643 ± 81 нг/мл; $2,15 \pm 0,32$) були вищими, ніж у пацієнтів із помірною (1229 ± 330 нг/мл; 568 ± 107 нг/мл; $2,03 \pm 0,32$) ($p < 0,001$; $p < 0,001$ і $p < 0,027$, відповідно) та легкою БА (800 ± 318 нг/мл; 418 ± 97 нг/мл; $1,86 \pm 0,28$) ($p < 0,001$ всі). Що стосується тривалості захворювання, то сироваткові рівні ММП-9 і TIMP-1 у пацієнтів із тривалістю захворювання

> 5 років були (1346 ± 363 нг/мл; 641 ± 82 нг/мл) вищими, ніж у пацієнтів з тривалістю захворювання < 5 років (1016 ± 356 нг/мл; 497 ± 121) ($p < 0,001$ всі). Встановлено позитивну кореляцію між ММП-9 та ТІМП-1 ($r = 0,934$; $p < 0,001$) [44].

У дослідженні Belleguic та співавт. встановлено підвищення рівнів ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у плазмі крові хворих на тяжку БА під час загострення за відсутності змін з боку ТІМП-1 [45]. Встановлено вірогідне збільшення циркулюючого рівня ММП-9 у пацієнтів із загостренням БА порівняно з пацієнтами із стабільною БА ($202,9 \pm 22,0$ та $107,7 \pm 9,9$ нг/мл; $p = 0,0003$) та відсутність відмінностей в рівнях ТІМП-1 ($285,0 \pm 16,7$; $321,7 \pm 15,2$ нг/мл; $p = 0,969$). Вміст ММП-9 під час загострення БА був вищим, ніж під час одужання ($269,6 \pm 31,7$ проти $170,4 \pm 12,6$ нг/мл; $p = 0,0099$) [29]. Підвищення ММП-9 може бути пов'язане з посиленням запалення та ремоделюванням ДШ у пацієнтів з БА [30], що може спричинити незворотну бронхіальну обструкцію. Інтенсивність запалення пов'язана зі ступенем ремоделювання ДШ і з тяжкістю захворювання [46]. Низкою досліджень показано, що нейтрофіли продукують ММП-9 і зв'язані із тяжкими формами БА. Зокрема, нейтрофіли асоційовані із неалергічною і резистентною до стероїдів БА [47, 48, 49].

Дослідження ММП та ТІМП-1 у біоптатах продемонстрували, що експресія мРНК ММП-9 була збільшена у хворих на БА порівняно із здоровими особами. У пацієнтів із БА встановлено більше відкладення колагену III ($p < 0,01$) та V типів ($p < 0,01$), тенасцину ($p < 0,01$) в базальній мембрані, ніж у контрольних суб'єктів, а експресія ММП-9 у підслизовій, ММП-9/ТІМП-1 були вищими у суб'єктів, які страждають на БА, ніж у контрольній групі (кожен $p < 0,001$). Значні кореляції були виявлені між числом міофібробластів і товщиною колагену III ($r = 0,70$; $p < 0,001$), V типів ($r = 0,67$; $p < 0,001$), тенасцину ($r = 0,58$; $p < 0,01$) у пацієнтів, які страждають на БА. З іншого боку, кількість еозинофілів корелювала зі ступенем експресії у слизовій ММП-9 ($r = 0,43$; $p < 0,05$) і ТІМП-1 ($r = 0,69$; $p < 0,001$). У пацієнтів із БА була зворотна кореляція між субепітеліальним фіброзом і ОФВ₁ (III типом колагену, $r = -0,89$; $p < 0,001$; V типом колагену, $r = -0,90$; $p < 0,001$; тенасцином, $r = -0,88$; $p < 0,001$), а також гіперчутливістю ДШ (тип III, колаген, $r = -0,59$; $p < 0,01$; V типом колагену, $r = -0,47$; $p < 0,05$; тена-

сцином, $r = -0,48$; $p < 0,05$) [50]. Результати даного дослідження свідчать про те, що вміст колагену III та V типів і тенасцину в базальній мембрані у пацієнтів із БА пов'язаний з підвищеною експресією ММП-9, яка може бути пов'язана із еозинофілами, а також про зв'язок ремоделювання ДШ із обструкцією та ГРБ.

У хворих на БА відмічено підвищення рівня альбуміну на тлі зростання вмісту ММП-9, що дозволяє констатувати її участь у посиленні бронхіальної проникності [41]. Встановлено також значне збільшення числа судин ($p < 0,01$) і % васкуляризації ($p < 0,001$) в підслизовій оболонці у хворих на БА порівняно з контрольною групою, яка є відмінною рисою ремоделювання ДШ. Встановлено кореляцію між % васкуляризації і товщиною колагену III типу ($r = 0,90$; $p < 0,001$) [51]. Крім того, було виявлено, що концентрація ММП-9 і ТІМП-1, а також співвідношення ММП-9/ТІМП-1 були збільшені і в мокротинні хворих на БА та пов'язані з обструкцією повітряного потоку [18, 37, 52]. У дітей, що страждають на персистуючу алергічну БА, були значно вищими рівні ММП-9 у конденсаті видихуваного повітря (КВП) порівняно з інтермітуючою БА та контролем, і в обох груп із БА був вищим, ніж у групі контролю. Встановлено також обернену кореляцію між вмістом ММП-9 та ОФВ₁ і ПШВ у дітей, позитивну – із вмістом IL-4 і IL-10 в КВП [53].

Встановлено, що рівні сироваткової ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 обернено пропорційно корелюють з товщиною стінки ДШ, ММП-9/ТІМП-1 корелювало позитивно з постбронхолітичними ОФВ₁ та ПШВ, а ТІМП-1 – позитивно з товщиною стінки [42]. Це було пояснено абсолютним збільшенням ТІМП-1 чи його відносним надлишком над ММП-9 (зниженням ММП-9/ТІМП-1) у ДШ хворих на БА, що може бути пов'язане з ущільненням стінок ДШ.

Сучасні дані свідчать про те, що ММП-9 опосередковує декілька важливих шляхів, відповідальних за загострення БА – бронхіальну обструкцію, збільшення судинної проникності, гіперреактивності ДШ і фіброзування тканин. Встановлено, що активність ММП-9 збільшувалась у біоптатах бронхів, мокротинні, БАЛ і КВП пацієнтів із БА [29, 38, 54]. Дослідження з використанням мишачої моделі алергічного захворювання ДШ для визначення впливу інгаляційного алергену на секрецію ММП-9 в ДШ і зв'язку цього ефекту із накопиченням еозинофілів в БАЛ показало, що введення рекомбінант-

ного ТІМП-2 до дії алергену значно зменшувало кількість запальних клітин в БАЛ, числа еозинофілів в просвіті і стінці ДШ, а також – деградацію ІV типу колагену й інших ультраструктурних ефектів пошкодження базальної мембрани. Це дозволило передбачити, що ММП-9 і ММП-2 є важливими медіаторами еозинофільної інфільтрації в стінці ДШ при БА [55]. Schwingshackl і співавт. (1999) доповнили ці дослідження тим, що додавання TNF- α до периферичних еозинофілів крові, культивованих від хворих на atopічну БА, стимулювало підвищення ММП-9 на 95 % порівняно з базовим рівнем. Всупереч цим даним, виявлено відсутність суттєвої кореляції між ММП-9, ТІМП-1, ММП-9/ТІМП-1 і IgE, що не узгоджується з попередніми дослідженнями, які передбачали, що IgE-тригерні реакції на інгаляційні алергени призводять до алергічного запалення і вивільнення ММП-9 [24]. Крім того, Cataldo D.D. і ін. показали, що активність ММП-9 в мокротинні була значно збільшена у пацієнтів з алергічною БА після впливу алергену кліща домашнього пилу, рівень ТІМП-1 істотно не змінювався, а зміна ОФВ₁ та відсоток нейтрофілів були пов'язані з активністю ММП-9. Ця ж група дослідників повідомила, що експресія мРНК ММП-9 в клітинах мокротиння не була змінена у хворих на легку БА порівняно з контрольною групою [24]. Відсутність зв'язку вмісту ММП-9 з IgE в дослідженні M. Farres (2012), може бути пояснено тим, що загострення є мультифакторними.

Вміст ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 в мокротинні хворих на легку алергічну БА збільшувались через 6 і 24 годин після провокації алергеном порівняно з вихідним рівнем і були пов'язані з числом нейтрофілів та еозинофілів. Водночас, концентрація ММП-9 в мокротинні позитивно корелювала зі зміною ОФВ₁ [37]. Крім того, дослідження, проведені Kelly EA і ін. [41] і Mattos W і співавт [38] показали, що секреція ММП-9 в ДШ значно збільшилася через 24-48 годин після впливу алергену у хворих на алергічну БА порівняно з сольовими інгаляціями. Крім того, Barbaro M.P. і ін. (2014) в індукованому мокротинні виявили, що ММП-9 була значно збільшена у хворих на тяжку БА порівняно з легкою та середньої важкості, а найбільші концентрації ММП-9 були у хворих на тяжку алергічну БА, які мали нейтрофільний тип запалення. Значні й позитивні асоціації між ММП-9 в КВП і відсотком нейтрофілів в мокротинні і оксидом азоту пояснюють

роль ММП-9 у запаленні ДШ [56]. Ці дослідження показують, що концентрація ММП-9 в індукованому мокротинні і КВП може пояснити зв'язок запалення і ремоделювання ДШ у хворих на алергічну БА. Вміст ММП-9 і ТІМП-1 в БАЛ був вищим у хворих на БА, ніж у осіб без БА [54] та збільшувався після дії алергену в мокротинні хворих на алергічну БА порівняно з контрольною групою [57]. Активність і секреція ММП-9 в БАЛ були значно збільшені у пацієнтів з тяжкою БА порівняно з БА легкої та середньої тяжкості і здоровими особами [43]. Крім того, показано, що ММП-9 і ММП-9/ТІМП-1 були значно підвищені в БАЛ хворих на нічну БА порівняно із хворими без нічних симптомів, а також достовірно корелювали із зниженням ОФВ₁ в нічний час. Таким чином, секреція ММП-9 запальними клітинами пов'язує запалення ДШ та їх ремоделювання при алергічній БА. Підтвердженням цьому є ще результати кількох досліджень, які показали, що ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 були значно вищими у хворих з тяжкою і середньої тяжкості БА, ніж з легкою формою захворювання. Це підтверджує те, що сироваткові рівні ММП-9 і ТІМП-1 значно зростають зі збільшенням тяжкості захворювання у пацієнтів, які страждають на БА, і, що рівні ММП-9 в сироватці крові тяжких хворих були також підвищені порівняно з хворими на БА із легким перебігом [29, 45].

Рівні ММП-9 в мокротинні у пацієнтів з тяжкими формами БА, особливо з незворотною обструкцією ДШ, були вищими порівняно із здоровими особами та пацієнтами з легкою БА. Однак, ніяких істотних відмінностей не спостерігалось між здоровими і хворими на легку БА. Крім того, ММП-9/ТІМП-1 в мокротинні хворих на тяжку БА під час загострення було вищим, ніж в інших групах. Ці дані можуть опосередковано вказувати на причетність ММП-9 до процесів ремоделювання ДШ у пацієнтів із тяжкою БА, які мають незворотну бронхіальну обструкцію. Таким чином, вимірювання рівня ММП-9 може бути запропоноване як один із методів визначення тяжкості захворювання [38]. Zhang L. і ін. виявили, що базовий рівень ММП-9 в мокротинні хворих на БА з незворотною обструкцією ДШ (ОФВ₁ зостав < 15 % після інгаляції альбутеролу) був значно збільшений порівняно з пацієнтами з оборотною обструкцією ДШ та пацієнтами, які не мали обструктивних порушень, і здоровими [12]. Дослідження впливу інгаляції алергену на рівні

ММП-9 і ТІМП-1 в індукованому мокротинні у хворих на алергічну БА показало, що рівні ММП-9, але не ТІМП-1, підвищувались після інгаляції алергену в мокротинні хворих на алергічну БА. Це збільшення протеази може привести до короточасного дисбалансу між ММП-9 і ТІМП-1 і протеолітичної деградації ЕЦМ [24]. Окрім того, дослідження у дітей дошкільного віку з atopією показали, що рівні ММП-9 в БАЛ були значно збільшені порівняно зі здоровими і концентрація ММП-9 позитивно корелювала з кількістю нейтрофілів у БАЛ. Як підтвердження попередніх даних, інше дослідження показало, що рівні ММП-9 та її активності, а також ММП-9/ТІМП-1 були значно знижені в БАЛ, забраний у atopічних дітей з БА порівняно з неатопічними здоровими дітьми і, що рівні ММП-9 були пов'язані з числом нейтрофілів в БАЛ, що були знижені у хворих на atopічну БА. У дітей з контрольованою БА встановлено зниження рівня ММП-9 і ММП-9/ТІМП-1 при atopічній БА порівняно із здоровими дітьми, що може вказувати на ранній початок метаболічних розладів ЕЦМ у дітей із контрольованою БА [58].

Ремоделювання ДШ сприяє прогресуванню обмеження повітряного потоку, дисфункції легень, у результаті чого безпосередньо посилюється тяжкість перебігу БА. Отримані дані досліджень останніх років свідчать про значимість ремоделювання бронхів для несприятливого перебігу захворювання. Підвищення рівня ММП-9 у мокротинні пов'язане з падінням ОФВ₁ і з тяжкістю БА [17, 24]. Barbaro M.P. і ін. повідомили про зв'язок між рівнем ММП-9 в КВП і ОФВ₁ у хворих на тяжку БА [56], а Higashimoto Y. (2005) – про зв'язок між концентрацією ТІМП-1 в сироватці крові та ОФВ₁/ФЖЕЛ в хворих на БА [52]. Вивчення зв'язку між ФЗД і ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 показало негативні кореляції із ФЖЕЛ%, ОФВ₁% і ОФВ₁/ФЖЕЛ%, а також між рівнями у сироватці ММП-9 і падінням ОФВ₁ [18]. Встановлено статистично значущу негативну кореляцію між ОФВ₁ з ММП-9 і ТІМП-1 ($r = -0,604$; $p < 0,001$ і $r = -0,742$; $p < 0,001$, відповідно) [18, 44]. У попередньому дослідженні D. H. Lim (2006) встановлено значну негативну кореляцію між ММП-9, ТІМП-1 і відношенням ММП-9/ТІМП-1 з ПШВ: більш виражена обструкція ДШ супроводжувалась вищим рівнем ММП-9 і ТІМП-1. Встановлено також обернену кореляцію між вмістом ММП-9 та ОФВ₁ і ПШВ

у дітей, позитивну – із вмістом ІЛ-4 і ІЛ-10 в КВП [53].

Дослідження в індукованому мокротинні у хворих на стабільну БА та під час загострення та у здорових в якості контролю показало, що ІgЕ в сироватці крові становив (483 ± 263 ; 759 ± 369 і $86 \pm 27,5$ IU/L), ПШВ ($79,2 \pm 7,7$; $62,6 \pm 7,5$ і $103 \pm 8,4$ %), рівень ММП-9 ($166 \pm 85,3$; 311 ± 115 і $27,4 \pm 9,3$ нг/мл), ТІМП-1 (339 ± 137 ; 381 ± 109 і $129 \pm 59,8$ нг/мл), співвідношення ММП-9/ТІМП-1 ($0,48 \pm 0,09$; $0,79 \pm 0,15$ і $0,24 \pm 0,14$). Вміст ММП-9 та ТІМП-1 збільшився у хворих на БА порівняно з контролем ($p < 0,001$). Під час загострення рівень ММП-9 і відношення ММП-9/ТІМП-1 були вірогідно вищими, але ТІМП-1 не демонстрував істотних змін порівняно із стабільним перебігом БА. Була статистично значуща негативна кореляція між ПШВ і ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1. Результати, представлені M.Farres (2012), продемонстрували значне збільшення ММП-9, але ніяких істотних змін ТІМП-1 у хворих на БА під час загострень порівняно із хворими без загострення. Ці результати узгоджуються з іншими дослідженнями [29], які виявили, що загострення БА сприяють ремоделюванню ДШ шляхом зміни ММП-9 опосередкованого гомеостазу ЕЦМ. Таким чином, ММП-9 і ТІМП-1 відіграють важливу роль в патофізіології загострень і ремоделюванні ДШ.

Маркери ремоделювання як потенційна терапевтична мішень

Сучасні терапевтичні рекомендації з лікування БА є низькоефективними щодо лікування хворих на БА із метою гальмування прогресування структурного ремоделювання ДШ. Орієнтація на маркери ремоделювання в якості мішені лікування є актуальною проблемою у терапії БА, оскільки складність їх впливу та взаємодій до цих пір перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на гальмування їх активності [59].

БА має варіабельну клінічну відповідь на глюкокортикоїди (ГК), оскільки вони швидше діють на запалення, ніж на ремоделювання тканин, а наявність вже бронхіальних структурних змін може пояснити їх обмежену клінічну відповідь. Проте низькою досліджень показано, що ГК впливають як на запальні процеси, так і на процеси ремоделювання ДШ при БА, хоча їх вплив на ЕЦМ, ММП та ТІМП мало виражений [60].

Низькою досліджень підтверджено, що співвідношення ММП-9/ТІМП-1 може відображати баланс між процесами запалення та ремоделю-

вання при БА. Інгаляційні ГК (іГК) є ключовим компонентом лікування БА, проте залишається до кінця незрозумілим, чи можуть вони контролювати активність і рівень ММП-9, що є важливим чинником пов'язаним із запаленням і ремоделюванням ДШ. ІГК ефективні в контролі БА, але неясно, чи вони тільки гальмують запалення, чи і захищають від прогресування ремоделювання ДШ. Деякі дослідження показали, що активність ММП-9 в ДШ посилюється алергеном, і, що іГК не впливають на це посилення [24, 38]. В експериментальних дослідженнях терапія будесонідом сприяла зменшенню концентрації ММП-9, ТІМП-1, експресії мРНК ММП-9 і ТІМП-1 у тканинах легень [61]. Дослідження впливу комбінації будесоніду і формотеролу на металопротеолітичну рівновагу і протидію виникненню фіброзу в ДШ – на продукцію протеогліканів і активність основних їх регуляторів (ММП-3, ММП-9, ММП-2 і ТІМП-1) проводилось у фібробластах легень людини, до яких добавляли протягом 24 годин $TGF-\beta_1$ (10 нг/мл) без/із будесонідом, і/або формотеролом показало, що поєднання будесоніду/формотеролу протидіяло зростанню продукції протеогліканів і ТІМП-1, активності ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1. Будесонід та формотерол у вигляді монотерапії досягли однакових ефектів, як поєднання будесоніду та формотеролу щодо вмісту ММП-9 і відношення ММП-9/ТІМП-1, але не мали ніякого впливу на ТІМП-1. За відсутності формотеролу, більш високі дози будесоніду знижували продукцію протеогліканів, тоді як монотерапія формотеролом не мала ніякого ефекту. Ці результати свідчать про те, що комбінація будесонід/формотерол знижує металопротеолітичну активність легневих фібробластів людини, і, що цей механізм може бути залучений в синергічне інгібування $TGF-\beta_1$ -індукованої продукції протеогліканів. Це означає, що комбінована терапія може протидіяти надлишковій продукції ЕЦМ, і, таким чином, патологічному фіброзному ремоделюванню ДШ при БА [62]. У наступному дослідженні автора встановлено позитивну кореляцію між ТІМП-1 та продукцією протеогліканів, ММП-9 із ОФВ₁, але не з продукцією проколагену та протеогліканів, погіршенням функції легень і ГРБ [63].

Для дослідження механізмів посиленого субепітеліального відкладення колагену у ДШ при БА та її чутливості до терапії комбінацією іГК і бета агоністів тривалої дії (БАТД), бронхіальні

фібробласти, отримані з біоптату пацієнтів зі стабільно легкою та помірного ступеня тяжкості БА, стимулювали *ex vivo* $TGF-\beta_1$, інкубували протягом 24 годин із 0,4% сироватки або TGF_1 з/без будесоніду і/або БАТД формотеролу. Рівні проколагенового пептиду І і біглікану збільшувались удвічі під впливом $TGF-\beta_1$ ($p < 0,05$). Поєднання іГК і БАТД зменшувало утворення проколагенового пептиду на 58 % ($p < 0,01$) і біглікану на 36 % ($p < 0,05$), тоді як в поодиножоден препарат не впливав на їх рівні. Рівні декорину були знижені під впливом $TGF-\beta_1$ в фібробластах більшості пацієнтів. Вміст MMP і TIMP-1 не змінювався під впливом $TGF-\beta_1$ та лікування, що свідчить про те, що терапія будесонідом і формотеролом не впливає на металопротеолітичний баланс, але протидіє підвищеній продукції колагену шляхом впливу на бронхіальні фібробласти і нормалізує продукцію протеогліканів [64]. Встановлено, що пролонговані М-холінолітики та БАТД частково гальмують процеси ремоделювання ДШ в експериментальних моделях астми [65].

Застосування оральних ГК у хворих на тяжку БА показало, що ΔO_{FV_1} тісно корелював із ММП-9/ТІМП-1 у сироватці крові ($r = 0,79$; $p = 0,0006$), що дозволило зробити висновок про те, що ММП-9/ТІМП-1 може передбачати реакцію на оральні ГК. Зокрема, низьке співвідношення ММП-9/ТІМП-1 спостерігалось у пацієнтів з невеликим або відсутнім поліпшенням ОФВ₁ на фоні оральних ГК, що підтримує гіпотезу про те, що у цих пацієнтів бронхіальний фіброгенез переважає над запаленням [66]. У наступному дослідженні ефективності оральних ГК показано покращання ОФВ₁ у стероїдчутливих хворих ($62,0 \pm 10,9$ % до $79,4 \pm 11,3$ %, $p < 0,001$), але не в стероїдрезистентних хворих на БА ($66,9 \pm 10,0$ % до $65,9 \pm 12,1$ %). Бронхолітична реакція була значно більшою в стероїдчутливих, ніж в групі стероїдрезистентних (Δ %, $33,5\% \pm 22,5\%$ проти $15,2\% \pm 7,9\%$, $p = 0,001$). Ніякої різниці в кількості ММП-9 у БАЛ не знайдено в обох групах. Рівні ТІМП-1 були значно меншими у БАЛ пацієнтів із стероїдрезистентною БА порівняно із стероїдчутливими ($921,9 \pm 313,4$ проти $2267,0 \pm 456,8$ пг/мл, $p < 0,05$), що призводило до значно більш високого співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у БАЛ пацієнтів із стероїдрезистентною БА ($0,24 \pm 0,04$ проти $0,11 \pm 0,03$, $p < 0,01$). І, нарешті, лікування оральними ГК індукувало мРНК ТІМП-1 в клітинах БАЛ пацієнтів із стероїдчутливою БА ($p < 0,01$), але не в кліти-

нах у пацієнтів із стероїдрезистентною БА. Зворотність бронхіальної обструкції порушується у хворих на стероїдрезистентну БА і пов'язана зі зрушенням співвідношення ММП-9/ТІМП-1, викликаного нездатністю стероїдів підвищувати продукцію ТІМП-1 [67].

Дослідження експресії ММП-8 і ТІМП-1 у тканинах ДШ та в індукованому мокротинні у здорових дітей ($n = 27$) і у дітей з вперше діагностованою БА з легкими ($n = 20$) або помірної тяжкості симптомами ($n = 19$) до і після 6 місяців лікування іГК (будесонід) показало вищий початковий рівень ММП-8 у дітей з БА з помірними симптомами, нижчий ТІМП-1 та вище ММП-8/ТІМП-1 в обох групах дітей з БА порівняно з контролем. Інгаляційний будесонід підвищував кількість ТІМП-1-позитивних макрофагів, рівні ТІМП-1 в обох групах дітей з БА та унормовував співвідношення ММП-8/ТІМП-1, і паралельно поліпшував ОФВ₁ у дітей з помірними симптомами. Отже, інгаляційний будесонід нормалізує співвідношення ММП-8/ТІМП-1 в дітей із БА за допомогою підвищення регуляції продукції ТІМП-1 і зниження продукції ММП-8 у макрофагах ДШ, що може бути біохімічним маркером впливу на запалення ДШ і, можливо, на процес їх ремоделювання [68].

У дослідженнях, проведених Hoshino M. і співавт., іГК зменшували товщину ретикулярної базальної мембрани у поєднанні із зниженням ММП-9 у бронхіальній тканині, а також зменшували вміст ММП-9⁺ клітин у ДШ пацієнтів із БА [50, 51]. Дослідження впливу 800 мкг/добу інгаляційного беклометазону дипропіонату на експресію ММП-9 і ТІМП-1 і субепітеліальне відкладення колагену в біоптатах бронхів у пацієнтів, які страждають на БА, показало значне зниження колагену III типу ($p < 0,01$), експресії ММП-9 у підслизовій ($p < 0,01$) і збільшення експресії ТІМП-1 ($p < 0,05$) у підслизовій, а також зменшення запальних клітин і міофібробластів в слизовій оболонці ДШ. Значні кореляції були виявлені між відкладенням субепітеліального колагену III типу і експресією ММП-9 в підслизовій ($r = 0,47$; $p < 0,01$). Дані результати показують, що лікування іГК БА може зменшити субепітеліальне відкладення колагену шля-

хом пониження експресії ММП-9 і підвищення експресії ТІМП-1 [50]. Наступне дослідження Hoshino M. (2001) встановило значне збільшення числа судин ($p < 0,01$) і % васкуляризації ($p < 0,001$) в підслизовій оболонці у хворих на БА порівняно з контрольною групою, а через 6 місяців лікування іГК (беклометазону дипропіонатом 800 мкг/добу) – окрім поліпшення ОФВ₁, зменшення гіперчутливості ДШ, кількості судин і % васкуляризації в ДШ ($p < 0,05$, кожен). Крім того, зміна у % васкуляризації була обернено пропорційна з ОФВ₁ ($r = -0,49$; $p < 0,05$) і чутливістю ДШ ($r = -0,36$; $p < 0,05$). Ці дані свідчать про те, що іГК при БА зменшують васкуляризацію стінки бронха, товщину колагену III типу [51].

У дослідженнях Grzela K. (2015, 2016) кількості та активності ММП-9 у КВП дітей хворих на БА, які постійно отримують іГК, показано, що, незважаючи на лікування, активність ММП-9 у конденсаті була вищою, ніж у здорових. Передбачено, що іГК, хоча і забезпечують контроль симптомів і маркерів запалення, є не-ефективними для зниження активності ММП-9 під час загострення БА і для запобігання астмасоційованого ремоделювання ДШ [69, 70]. У дослідженні D. Figen (2007) також не було асоціацій між сироватковими рівнями ММП-9 і тривалістю лікування та дозуванням іГК [36]. ІГК не впливали на ММП-9 і ТІМП-1 у пацієнтів з легкою БА [38]. Дослідження Тепеого І. (2016) ефектів монтелукасту *in vivo* на маркери ремоделювання у дітей з легкою формою БА показало зниження рівня ТІМП-1 та еозинофілів, що підкріплює гіпотезу про те, що монтелукаст може модулювати осадження колагену в ДШ та зменшувати еозинофільне запалення ДШ [71]. Показано, що моноклональні антитіла (меполізумаб, реслізумаб, дупілумаб, тралокінумаб) лише частково обмежують ремоделювання ДШ і їх вплив потребує подальшого вивчення [72, 73, 74]. Бронхіальна термопластика значно покращує симптоми за рахунок зменшення надлишку гладеньких м'язів ДШ [75], а застосування антагоністів рецепторів кальцію пригнічує проліферацію гладеньком'язових клітин ДШ у пацієнтів із тяжкою БА [76].

Conclusions/Висновки

Таким чином, отримані результати досліджень щодо можливостей медикаментозного впливу на вміст маркерів ремоделювання носять

суперечливий характер та потребують подальшого вивчення. Тим не менше, більшість досліджень доведено, що при тяжкій БА підвищується експресія ММП, яка корелює з ступенем тяжкості захворювання, що, у свою чергу, доводить

необхідність вивчення та розробки нових додаткових методів лікування БА з метою сповільнення процесів ремоделювання бронхів. Поточні дослідження ремоделювання ДШ досягли певного прогресу, але дещо далекі від практичного застосування. Особливо актуальним є ви-

вчення процесів ремоделювання ДШ залежно від фенотипів та субфенотипів БА, зокрема, при БА, асоційованій із ожирінням, для подальшого вивчення терапевтичних можливостей впливу на сповільнення процесів ремоделювання.

References/Список літератури

- Schroeder BW, Verhaeghe C, Park SW. AGR2 is induced in asthma and promotes allergen-induced mucin overproduction. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012;47(2):178–185. doi:10.1165/rcmb.2011-0421OC.
- Guida G, Riccio AM. Immune induction of airway remodeling. *Semin. Immunol.* 2019;46:341–346. doi: 10.1016/j.smim.2019.101346.
- Ingram JL, Huggins MJ, Church TD. Airway fibroblasts in asthma manifest an invasive phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(12):1625–1632. doi: 10.1164/rccm.201009-1452OC.
- Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007;29:379–389. doi: 10.1183/09031936.00053506.
- Boulet LP. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24:56–62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441.
- Firszt R, Francisco D, Church TD. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-beta1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur. Respir. J.* 2014;43(2):464–473. doi: 10.1183/09031936.00068712.
- Shifren A, Witt C, Christie C. Mechanisms of remodeling in asthmatic airways. *J. Allergy (Cairo).* 2012;31(60):49. doi: 10.1155/2012/316049.
- Brillet PY, Debray MP, Golmard JL. Computed tomography assessment of airways throughout bronchial tree demonstrates airway narrowing in severe asthma. *Acad. Radiol.* 2015;22(6):734–742. doi: 10.1016/j.acra.2014.12.026.
- Stumm CL, Halcsik E, Landgraf RG. Lung remodeling in a mouse model of asthma involves a balance between TGF-B1 and BMP-7. *PLoS One.* 2014;9(4):56–59. doi:10.1371/journal.pone.0095959.
- Sagani S, Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur. Respir. J.* 2015;46:1796–1804. doi: 10.1183/13993003.01196-2014
- Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128:451–462.
- Zhang YY, Xu HZ, Bao XE. Detection and Clinical Significance of a Potential Mediator of Airway Remodeling in Preschool Wheezy Children. *HK J. Paediatr. (New Series).* 2014;19:63–70.
- Ohbayashi H, Shimokata K. Matrix metalloproteinase-9 and airway remodeling in asthma. *Curr. Drug Targets.* 2005;4(2):177–181. doi: 10.2174/1568010053586246
- Polosa R, Bellinva S, Caruso M. Weekly low-dose methotrexate for reduction of Global Initiative for Asthma Step 5 treatment in severe refractory asthma: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:492. doi: 10.1186/1745-6215-15-492
- Kolozé MT. The Role Of Matrix Metalloproteinases (MMPs) And their proteolytic degradation of chemokines in the lung submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science thesis advisor: Dr. Tracey L. Bonfield Department Of Pathology Case Western Reserve University May, 2010. Retrieved from: https://etd.ohiolink.edu/apexprod/rws_etd/send_file/send?accession=case1269959847&disposition=inline.
- Chung FT, Huang HY, Lo CY. Increased ratio of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/tissue inhibitor metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in chronic asthma with a fast decline in FEV1 at 5-year follow-up. *J. Clin. Med.* 2019;8:14–51. <https://doi.org/10.3390/jcm8091451>.
- Castano R, Miedinger D, Maghni K. Matrix metalloproteinase-9 increases in the sputum from allergic occupational asthma patients



- after specific inhalation challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013;160:161–164. doi: 10.1159/000339737.
18. Mohamed NF, Hala M. Interplay between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in acute asthma exacerbation and airway remodeling. *Egypt. J. Chest. Dis. Tuberc.* 2012;61(3):35–39.
 19. Kariyawasam HH, Pegorier S, Barkans J. Activin and transforming growth factor-beta signaling pathways are activated after allergen challenge in mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;(124):454–462. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.022.
 20. Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix. Biol.* 2015;44:113–121. doi: 10.1016/j.matbio.2015.03.002.
 21. Nissinen L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1840(8):2571–2580. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.
 22. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Dis. Model. Mech.* 2014;7(2):193–203. doi: 10.1242/dmm.012062.
 23. Zhang J, Dong L. Personalized treatment and biomarker for airway remodeling. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(10):6090–6101.
 24. Cataldo D, Bettiol J, Noel A. Matrix metalloproteinase-9 but not tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, increases in the sputum of allergic asthmatic patients after allergen challenge. *Chest.* 2002;122:1553–1559. doi: 10.1378/chest.122.5.1553.
 25. Sands MF, Ohtake PJ, Mahajan SD. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 modulates allergic lung inflammation in murine asthma. *Clin. Immunol.* 2009;130(2):186–198. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.029.
 26. Corry DB, Kiss A, Song LZ. Overlapping and independent contributions of MMP2 and MMP9 to lung allergic inflammatory cell egression through decreased CC chemokines. *FASEB J.* 2004;18(9):995–997. doi: 10.1096/fj.03-1412fje.
 27. Vermaelen KY, Cataldo D, Tournoy K. Matrix metalloproteinase-9-mediated dendritic cell recruitment into the airways is a critical step in a mouse model of asthma. *J Immunol.* 2014;171(2):1016–1022. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.1016.
 28. Prado CM, Yano L, Rocha G. Effects of inducible nitric oxide synthase inhibition in bronchial vascular remodeling-induced by chronic allergic pulmonary inflammation. *Exp. Lung. Res.* 2011;37(5):259–268. doi: 10.3109/01902148.2010.538289.
 29. Oshita Y, Koga T, Kamimura C. Increased circulating 92 k DA matrix metalloproteinase (MMP-9) activity exacerbation of asthma. *Thorax.* 2003;58:757–760. doi: 10.1136/thorax.58.9.757.
 30. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:1720–1745. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9903102.
 31. Pavord ID, Beasley R, Agusti A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018;391:350–400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
 32. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Eze JN. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. *J. Asthma Allergy.* 2018;11:11–18. doi: 10.2147/JAA.S149577.
 33. Tanaka H, Masuda T, Tokuoka S. The effect of allergen-induced airway inflammation on airway remodeling in a murine model of allergic asthma. *Inflamm. Res.* 2001;50:616–624. doi: 10.1007/PL00000243.
 34. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G. Airway remodeling in asthma. *Chest.* 2003;123:417–422. doi: 10.1378/chest.123.3_suppl.417s.
 35. Wilson SJ, Rigden HM, Ward JA. The relationship between eosinophilia and airway remodelling in mild asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013;43:1342–1350. doi: 10.1111/cea.12156.
 36. Dogu F, Yildiran A, Loglu D. Serum Transforming Growth Factor- β 1(TGF- β 1), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma. *Turk. J. Med. Sci.* 2008;38:415–419.
 37. Boulay ME, Prince P, Deschesnes F. Metalloproteinase-9 in induced sputum correlates with the severity of the late allergen-induced asthmatic response. *Respiration.* 2004;71:216–224. doi: 10.1159/000077418.



38. Mattos W, Lim S, Russell R. Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma: effect of asthma severity, allergen challenge and inhaled corticosteroids. *Chest*. 2002;122:1525–1543. doi: 10.1378/chest.122.5.1543
39. Chung H, Kimb S. Increased release of matrix metalloproteinase -9 and transforming growth factor- β 1 in the plasma of children with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113:195.
40. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can. Respir. J.* 2010;17:85–93. doi: 10.1155/2010/318029
41. Kelly EA, Jarjour NN. Role of matrix metalloproteinases in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003;9:28–33. doi: 10.1097/00063198-200301000-00005
42. Mohamed-Hussein AA, Abdel-Aziz S. Imbalance between MMP-9 and its inhibitor is associated with increased airway wall thickness in uncontrolled asthmatics, *Egypt. J. Bronchol.* 2012;6:31–35.
43. Ko FW, Diba C, Roth M. A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase-9 activity among normal subjects, asthmatic patients, and patients with asthmatic mucus hypersecretion. *Chest*. 2005;27(6):1919–1927. doi: 10.1378/chest.127.6.1919
44. Mohamed HO. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) as non-invasive biomarkers of remodelling in asthma. *J. Pulm. Respir. Med.* 2015;5:266. doi: 10.4172/2161-105X.1000266
45. Belleguic C, Corbel M, Germain N. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy*. 2002;32(2):217–223. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01219.x
46. Louis R, Lau LC, Bron AO. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:9–16. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9802048
47. Cundall M, Sun Y, Miranda C. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;112:1064–1071. doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.013
48. Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007;104:262–267. doi: 10.1073/pnas.0706438104
49. Ventura I, Vega A, Chacon P. Neutrophils from allergic asthmatic patients produce and release metalloproteinase-9 upon direct exposure to allergens. *Allergy*. 2014;69:898–905. doi: 10.1111/all.12414
50. Hoshino M, Nakamura Y, Sim J. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;102:783–788. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70018-1
51. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;104:356–363. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70379-9
52. Higashimoto Y, Yamagata Y, Iwata T. Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2005;25:885–890. doi: 10.1183/09031936.05.00092804
53. Karakoc GB, Yukselen A, Yilmaz M. Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:300–304.
54. Kim JS, Kang JY, Ha JH. Expression of nerve growth factor and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in asthmatic patients. *J. Asthma*. 2013;50:712–717. doi: 10.3109/02770903.2013.808664
55. Kumagai K, Ohno I, Imai K. The involvement of matrix metalloproteinases in basement membrane injury in a murine model of acute allergic airway inflammation. *Clin. Exp. Allergy*. 2002;32:1527–1534. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01491.x
56. Barbaro MP, Spanevello A, Palladino GP. Exhaled matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in different biological phenotypes of asthma. *Eur. J. Intern. Med.* 2014;25(1):92–96. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.705



57. Felsen CN, Savariar EN, Whitney M. Detection and monitoring of localized matrix metalloproteinase upregulation in a murine model of asthma. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2014;306:764–774. doi: 10.1152/ajplung.00371.2013
58. Doherty GM, Kamath FC, Christie SN. Children with stable asthma have reduced airway matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio. *Clin. Exp. Allergy.* 2005;35:1168–1174. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02326.x
59. Yadav SK, Shah SD, Penn RB. Give me a fork: can autophagy research solve the riddle of airway remodeling in asthma? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019;60:494–496. doi: 10.1165/rcmb.2018-0353ED
60. Bullone M, Vargas A, Elce Y. Fluticasone/salmeterol reduces remodelling and neutrophilic inflammation in severe equine asthma. *Sci. Rep.* 2017;7:41–43.
61. Barton AK, Shety T, Bondzio A. Metalloproteinases and their inhibitors are influenced by inhalative glucocorticoid therapy in combination with environmental dust reduction in equine recurrent airway obstruction. *BMC Vet. Res.* 2016;12(1):282. doi: 10.1186/s12917-016-0915-1
62. Todorova L, Gürcan E, Westergren-Thorsson G. Budesonide/formoterol effects on metalloproteolytic balance in TGFβ-activated human lung fibroblasts. *Respir Med.* 2009;103(11):1755–1763. doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.018
63. Todorova L, Bjermer L, Miller-Larsson A. Relationship between matrix production by bronchial fibroblasts and lung function and AHR in asthma. *Respir. Med.* 2010;104(12):1799–1808. doi: 10.1016/j.rmed.2010.06.015
64. Todorova L, Bjermer L, Westergren-Thorsson G. TGFβ-induced matrix production by bronchial fibroblasts in asthma: budesonide and formoterol effects. *Respir. Med.* 2011;105(9):1296–1307. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.020
65. Matsuse H, Yamagishi T, Kodaka N. Tiotropium bromide as add-on therapy to inhaled corticosteroids for treating asthma. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2015;16:1403–1409. doi: 10.1517/14656566.2015.1045877
66. Atkinson J, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003;28:12–24. doi: 10.1165/rcmb.2002-0166TR
67. Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(5):1065–1072. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.042
68. Obase Y, Rytälä P, Metso T. Effects of inhaled corticosteroids on metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the airways of asthmatic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010;151(3):247–254. doi: 10.1159/000242362
69. Grzela K, Zagorska W, Krejner A. Prolonged Treatment with Inhaled Corticosteroids does not Normalize High Activity of Matrix Metalloproteinase-9 in Exhaled Breath Condensates of Children with Asthma. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2015;63(3):231–237. doi: 10.1007/s00005-015-0328-z
70. Grzela K, Zagórska W, Krejner A. Inhaled corticosteroids do not reduce initial high activity of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in exhaled breath condensates of children with asthma exacerbation: a proof of concept study. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016;41(2):221–227. doi: 10.5114/ceji.2016.60998
71. Tenero L, Piazza M, Sandri M. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(5):77–83. doi: 10.2500/aap.2016.37.3978
72. Royce SG, Li X, Tortorella S. Mechanistic insights into the contribution of epithelial damage to airway remodeling. Novel therapeutic targets for asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014;50:180–192. doi: 10.1165/rcmb.2013-0008OC
73. Fang L, Wang X, Sun Q. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:875. doi: 10.3390/ijms20040875
74. Brightling CE, Chanaz P, Leigh R. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:692–701. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00197-6



75. Thomson NC. Recent developments in bronchial thermoplasty for severe asthma. *J. Asthma Allergy*. 2019;12:375–387. doi: 10.2147/JAA.S200912
76. Girodet PO, Dournes G, Thumerel M. Calcium channel blocker reduces airway remodeling in severe asthma. A proof-of-concept study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.

2015;191:876–883.

doi: 10.1164/rccm.201410-1874OC

77. Hong Z, Lin YM, Qin X. Serum MMP-9 is elevated in children with asthma. *Mol. Med. Rep.* 2012;5:462–464. doi: 10.3892/mmr.2011.656

(received 16.05.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 16.05.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Vladyslava V. Kachkovska – MD, PhD, Department of Internal Medicine with Respiratory Medicine Center, Medical Institute, Sumy State University
18, Kovpaka str, 40018, Sumy, Ukraine
Tel +38 099 4829567
Fax +38 0542 775705

Abstract

Oleksandr Smiyan

<https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>

Andriy Loboda

<https://orcid.org/0000-0002-5400-773X>

Anastasiia Havrylenko

<https://orcid.org/0000-0001-8237-4433>

Tatiana Bynda

<https://orcid.org/0000-0001-6020-6463>

Sergey Popov

<https://orcid.org/0000-0002-1789-1474>

Yurii Reznichenko¹

<https://orcid.org/0000-0003-1534-0326>

Olena Vasylieva

<https://orcid.org/0000-0003-4470-8740>

Viktoriia Petrashenko

<https://orcid.org/0000-0002-4648-8916>

Petro Sichnenko

<https://orcid.org/0000-0002-3314-0726>

Kateryna Smiian

<https://orcid.org/0000-0002-8030-6418>

Yuliia Man'ko

<https://orcid.org/0000-0003-3348-2862>

Iryna Shkolna

<https://orcid.org/0000-0001-6756-0158>

Tatiana Aleksakhina²

<https://orcid.org/0000-0002-9905-330X>

Yuliia Syadrysta

<https://orcid.org/0000-0002-0899-0446>

Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

¹Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine;

²Department of Foreign Languages, Sumy State University, Sumy, Ukraine

INFLUENCE OF THYROID HORMONES AND CORTISOL ON IMMUNE RESPONSE IN CASE OF CHILDREN'S BRONCHOPULMONARY DISEASES

The problem of acute respiratory tract infections (including acute bronchitis) remains urgent in the whole world independent of human age, especially when disease rates are considered. The World Health Organization reports annually on 1.5 billion cases of acute respiratory diseases. In Ukraine, the disease rate is 3.6 times higher among children than among adults (totally, it is equal to 67,000 cases per 100,000 individuals). The highest rate is observed among under-6-year-old children. In contrast to the average bronchopulmonary disease rate in Europe, the same Ukrainian index remains slightly higher for the last decades. Among children, the acute bronchitis rate is 6.2–25.0% within all bronchopulmonary diseases, reaching 50.0–90.0% if there are recurrences.

Our literature review aims to compare different researchers' perspectives, selecting articles and analyzing data as to how thyroid hormones and cortisol influence immune response in children's bronchopulmonary diseases. In the literature review, the modern perspective of children's hormonal state in bronchopulmonary diseases is studied. The hypothalamus-hypophysis-thyroid and hypothalamus-hypophysis-paranephros interaction roles in bronchopulmonary adaptive responses are explained. The thyroid hormone and cortisol importance for organism resistance are regarded. The manifestation, pathogenetic progress mechanisms, diagnosing methods, and treatment of different subclinical hormonal shifts (particularly euthyroid sick syndrome) are researched. The interconnection of hormonal and immunological indicators is covered (whose change is a predictively significant marker – that can foresee the disease progress, its duration and consequences for patients). Therefore, the relevance consists in researching the influence of thyroid hormones and cortisol on immune response by different pathological states of children's bronchopulmonary diseases.

Key words: children, bronchopulmonary diseases, euthyroid sick syndrome, hormones, triiodothyronine, thyroxine, cortisol, immunity.

Corresponding author:

Anastasiya Havrylenko, Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine

еl. пошта: dr.nania@gmail.com, телефон +380663109979

Резюме**Олександр І. Сміян**<https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>**Андрій М. Лобода**<https://orcid.org/0000-0002-5400-773X>**Анастасія О. Гавриленко**<https://orcid.org/0000-0001-8237-4433>**Тетяна П. Бинда**<https://orcid.org/0000-0001-6020-6463>**Сергій В. Попов**<https://orcid.org/0000-0002-1789-1474>**Юрій Г. Резніченко¹**<https://orcid.org/0000-0003-1534-0326>**Олена Г. Васильсва**<https://orcid.org/0000-0003-4470-8740>**Вікторія О. Петрашенко**<https://orcid.org/0000-0002-4648-8916>**Петро І. Січенко**<https://orcid.org/0000-0002-3314-0726>**Катерина О. Сміян**<https://orcid.org/0000-0002-8030-6418>**Юлія А. Манько**<https://orcid.org/0000-0003-3348-2862>**Ірина І. Школьна**<https://orcid.org/0000-0001-6756-0158>**Тетяна О. Алексахіна²**<https://orcid.org/0000-0002-9905-330X>**Юлія О. Сядриста**<https://orcid.org/0000-0002-0899-0446>*Кафедра педіатрії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;**¹кафедра госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна;**²кафедра іноземних мов, Сумський державний університет, м. Суми, Україна;***ВПЛИВ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА КОРТИЗОЛУ НА ІМУННУ ВІДПОВІДЬ ПРИ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ**

Проблема гострих інфекцій дихальних шляхів, у тому числі гострого бронхіту, з огляду на високу захворюваність та поширеність залишається актуальною в усьому світі незалежно від віку. Про близько 1,5 млрд. випадків гострих респіраторних захворювань ВООЗ рапортує щороку. В Україні розповсюдженість гострих респіраторних інфекцій серед дітей в 3,6 разів вища за аналогічних показник серед дорослих і становить 67 тисяч випадків на 100 тисяч населення. Найбільше випадків реєструють у дітей віком від 0 до 6 років. Порівняно з середнім рівнем захворюваності й поширеності бронхолегеневих захворювань в країнах Європи аналогічні показники по Україні залишаються дещо вищими в останні десятиріччя. Гострий бронхіт з питомою вагою 6,2–25,0 % займає провідне місце серед захворювань даної групи у дітей, а при їх рекурентному перебігу частка збільшується до 50,0–90,0 %.

Метою нашого огляду літератури було порівняння різних думок дослідників, підбір статей та аналіз даних про вплив гормонів щитоподібної залози та кортизолу на імунну відповідь при різних патологічних станах у дітей з акцентом на бронхолегеневі захворювання. У літературному огляді нами було досліджено сучасне розуміння гормонального статусу дітей при бронхолегеневих захворюваннях. Обговорили роль гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи в адаптаційних реакціях при вищезазначеній патології. Висвітлили важливість впливів тиреоїдних гормонів та кортизолу в підтриманні резистентності організму. Дослідили особливості прояву, патогенетичні механізми розвитку, методи діагностики й доцільність терапії різних варіантів субклінічних зсувів гормонального статусу, а саме синдром еутиреоїдної патології. Також висвітлили питання взаємозв'язку гормональних і імунологічних показників, ступінь тяжкості змін яких є прогностично важливим маркером, що може дозволити вже на ранніх етапах хвороби передбачити характер перебігу, її тривалість та наслідки для пацієнта. Тому, ми вбачаємо актуальність в дослідженні впливу гормонів щитоподібної залози та кортизолу на імунну відповідь при різних патологічних станах у дітей з акцентом на бронхолегеневі захворювання.

Ключові слова: діти, бронхолегеневі захворювання, синдром еутиреоїдної патології, гормони, трийодтиронін, тироксин, кортизол, імунітет.

Автор, відповідальний за листування:

Анастасія О. Гавриленко, кафедра педіатрії Сумського державного університету, м. Суми, Україна

ел. пошта: dr.nania@gmail.com, телефон +380663109979

How to cite/ Як цитувати статтю: Smiyan OI, Loboda AM, Havrylenko AO, Bynda TP, Popov SV, Reznichenko YH, Vasylieva OH et al. Influence of thyroid hormones and cortisol on immune response in case of children's bronchopulmonary diseases. *EUMJ*. 2021;9(2):189-201

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):189-201](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):189-201)

Introduction/Bcryn

In the whole world, paediatricians are focused on acute respiratory tract infections rising for the last decade. In Ukraine, the highest disease rate is traced among the most densely populated areas – Kyiv, Lviv and Odesa Oblasts. The case distribution in male and female groups is equal [35]. The high mortality rate caused by acute respiratory tract infections among under-1-year-old children vividly reflects how relevant this problem is, which requires studying [34]. Acute bronchitis is one of the most widely spread respiratory diseases among children. This pathology often affects physical and sexual development, which leads to chronic diseases of different organs and systems [3, 57, 100, 108]. Recurring bronchitis can provoke children's asthma [57, 71, 92] and chronic bronchitis [37].

A significant role in children's endocrine regulation of vital processes and adaptive responses (short-term and long-term ones) is performed by the hypothalamus-hypophysis-thyroid and hypothalamus-hypophysis-paranephros interactions. Such an influence is provided usually by some effector hormones: triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4) and cortisol [9, 51, 59, 96].

The conducted researches revealed the thyroid hormone influence on a range of diseases: psoriasis, Down syndrome, gastrointestinal disorders, obesity, insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus, acute ischemic stroke and critical conditions [1, 18, 44, 61, 62, 69, 72, 73, 80, 82, 83, 89, 98, 107].

For example, in chronic plaque psoriasis, thyroid hormones influence the keratinocyte division speed and support the active disease state [1]. Some authors regard a low T_3 level within critical conditions as inhibiting the thyroid deiodinase function after depletion of selenium, leptin and adenosine triphosphate [18, 62, 69, 89, 107]. By acute decompensated heart failure, a low free T_3 amount correlated with patients' lethality, which allows using concentration rates of thyroid hormones for predicting harmful health risks [69]. Besides, dependence between thyroid hormones and some gastrointestinal disorders (functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, hypo- and hyperkinetic functional gall disorders, Sphincter of Oddi dysfunctions) was proved as well [61]. For obesity and subclinical hyperthyroidism, thyroid hormones influence insulin resistance and cardiovascular risks [73].

Meanwhile, it is also argued that consequences of metabolic syndrome with coronary heart disease and non-insulin-dependent diabetes mellitus are determined by thyrotropin and cortisol [12]. In the case of diabetes mellitus, hyper- and hypothyroidism and autoimmune thyroiditis, and subclinical thyroid dysfunctions occur much more often. Such changes are more typical for juvenile diabetes mellitus. Among a third of examined children with this disease, some thyroid dysfunctions were detected [72].

In particular, by bronchopulmonary diseases (especially, community-acquired pneumonia), a tight connection was defined between thyroid hormones and some clinical laboratory disease indexes [74].

Research purpose

Our literature review aims to compare different researchers' perspectives, selecting articles and analyzing data as to how thyroid hormones and cortisol influence immune response in children's bronchopulmonary diseases.

Materials and methods

One hundred nine sources were studied to produce data on how thyroid hormones and cortisol influence immune response in children's bronchopulmonary diseases. The search was done via the Scopus, PubMed, Web of Science and Google Scholar bases. If a source matched the research purpose, it was taken into consideration.

As a research result, some functional biological T_3 and T_4 effects were established. Mainly, in the fetus and newborns, these hormones differentiate brain cells and promote their architectonics, synaptogenesis and myelination. Moreover, they perform a significant role in thermogenesis and metabolism (that of proteins, carbohydrates and fats). Besides, they increase aerobic metabolism, erythropoiesis, gastrointestinal motility, structural protein synthesis; provide inotropic and chronotropic heart effects; raise β -adrenoreceptors in skeletal and heart muscles, lymphocytes and adipose; regulate ion transport, respiratory centre, CNS activity, endocrine functions and organism immune responses [4, 22, 26, 56, 57, 70, 75, 105].

One of the main thyroid features is that its hormones produce an anabolic effect. By average concentration, they regulate metabolism and energy exchange, promote protein and antibody synthesis [6, 8, 11, 30, 63, 94]. Thyroid hormone decrease leads to metabolism and general reactivity fall, which can be a possible reason for autoimmune and oncology diseases [7, 10, 45, 47, 109].

Thyroid hormone decrease can cause vessel wall dysfunctions, blood rheology changes, antioxidative activity disorders [6]. Moreover, alveolocyte and surfactant maturation depend on iodothyronines and glucocorticoids [20, 95]. In addition, thyroid hypofunction can provoke respiratory disturbances. That occurs because of the respiratory centre and breathing muscle depressions (which leads to lung ventilation decrease) and a high mucopolysaccharide and protein production in the throat and tongue [33]. The primary disease progress is usually severe within thyroid dysfunctions [21, 31], especially for children with bronchopulmonary problems [28].

T_3 concentration decrease can be regarded as an organism adaptive disease response when the need for nutrients is low. By severe and prolonged diseases, biochemical reactions are inhibited, and thyroid hormones fall in blood serum [6, 13, 30, 63, 94]. The primary disease severity correlates directly with such changes [6, 23, 52, 55]. Simultaneously, hypothyroidism and thyrotoxicosis are not traced clinically [23].

Such an adaptive response is called a euthyroid sick syndrome. There are some other names in literature sources: non-thyroidal disease syndrome, thyroid pseudo-dysfunction syndrome, euthyroid patient syndrome, euthyroid pathological syndrome [6, 29, 36, 52, 55, 64, 106]. It is caused by various diseases (infectious, inflammatory, traumatic, neoplastic ones) by no concomitant thyroid pathology and its integrity. In literature, the euthyroid sick syndrome is described in adult acute bronchitis [6, 52, 55].

The euthyroid sick syndrome progress during different diseases (especially children's) is still not thoroughly studied. However, the thyroid change

triggers are considered to be the T_4 - T_3 peripheral conversion, a disorder in thyroid hormones binding with the thyroxine-associated globulin, thyrotropin secretion disorder, the reverse T_3 (rT_3) clearance inhibition, the T_3 tissue recycling increase, proinflammatory cytokine effects (TNF- α , IL-1 etc.) [102].

In 2000, Braverman L.I. singled out main components in the euthyroid sick syndrome progress: the thyroid hormone metabolism and transport disorder, the thyrotropin production shift [7, 102].

There is still no unified euthyroid sick syndrome classification. However, most scientists define three variants of the euthyroid sick syndrome (ESS):

- 1) ESS-1 (the T_3 low-level syndrome) – the T_4 content is normal;
- 2) ESS-2 – the T_4 content is low, which is traced by more prolonged and more severe diseases;
- 3) ESS-3 – the T_4 content is high [90, 102].

Also, many researchers distinguish ESS-4 (with thyrotropin changes) [39, 52]. Some authors even distinguish its two subtypes: ESS-4 itself (the low-level thyrotropin syndrome) and ESS-5 (the high-level thyrotropin syndrome) [23, 29].

If there is an ESS suspected case, differential diagnosing with hypothyroidism is required. Clinically, such patients are in the euthyroid state. The blood serum thyrotropin concentration can be low, normal or slightly high (although it does not reach any significant changes as by hypothyroidism). For ESS, the rT_3 high level is also typical [29].

In ESS, the cortisol high level (produced by paranephros) is observed as well. However, hypothyroidism can decrease [29].

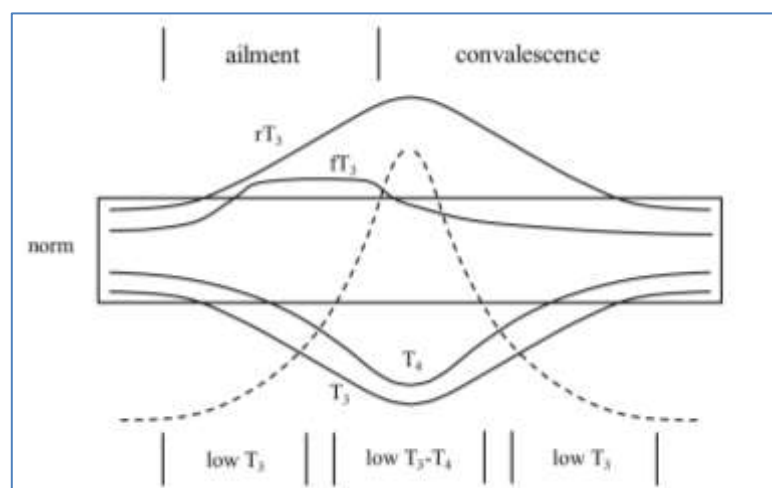


Figure 1 – Iodothyronines shift in blood serum by acute diseases

Glucocorticoids and catecholamine (as stress hormones) inhibit T_3 secretion caused by thyrotropin [68]. Besides, cortisol affects peripheral deiodination [66, 97, 104]. Along with T_3 decrease, there is fall of free iodothyronine, triiodothyronine and thyroxine, which leads to their improper binding with transport proteins and tissue catabolism. It results in a biological effect shift of these hormones (Figure 1) [87, 102].

Glucocorticosteroids inhibit thyrotropin synthesis via decreasing thyrocyte response to

thyrotropin-releasing hormone. Thus, in severe cases (when stress hormones are released – e.g. by acute bronchitis), thyrotropin concentration and its reaction to thyrotropin-releasing hormone fall [102].

As a rule by the ESS, thyroid hormone shifts in blood serum rise gradually as to disease severity degrees. Firstly, T_3 drops. Secondly, T_4 sinks. Simultaneously, rT_3 rises. The deeper hormone concentrations vary, the higher mortality risk is predicted (Figure 2) [52, 64, 102].

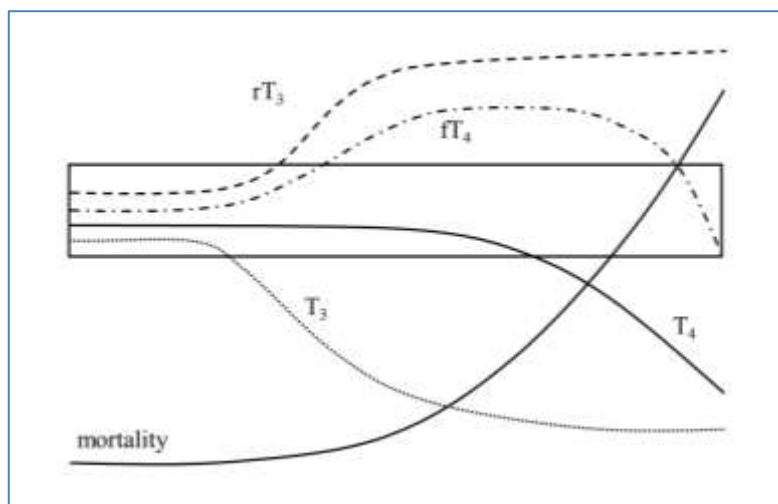


Figure 2 – Thyroid hormone shifts in blood serum with regard to increasing severity of a non-thyroid disease

According to its progress, ESS-1 is the mildest variant of such a syndrome. It occurs most often among children by different diseases. Thus, in 1973, Sullivan P.R. et al. were the first to describe the T_3 low-level syndrome among patients with severe general diseases [99]. In journals, one can find the ESS-1 clinical cases of patients with myocardial infarct, tuberculosis, insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus, osteoarthritis, burns, chronic renal insufficiency, tumours and liver diseases. Many authors concluded that the primary mechanism of the T_3 low-level syndrome progress is the T_4 - T_3 peripheral conversion disorder [14, 17, 58, 88]. They also argue that the most significant role in it is performed by the type I deiodinase activity fall [29, 85]. Moreover, this ESS kind is accompanied by the T_4 tissue grabbing decrease, which causes the T_3 synthesis drop [29, 64].

Meanwhile, ESS-2 is connected with other pathogenetic mechanisms. It is caused by the T_4 metabolism clearance growth and the T_3 and T_4 inhibitor appearance in blood serum. If a patient has ESS-2, that is a sign of a very severe state with bad predictions. Usually, such a syndrome is observed

among in-patients with decompensation (intensive care units). The T_4 level in blood serum directly defines mortality risks. For example, the T_4 level of under $4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ leads to death in 50% of cases. By the T_4 level of under $2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, people die in 80% of cases [43, 52, 101].

ESS-3 is described among pregnant women and patients who took iodine-containing medicines (amiodarone, radiocontrast agents) and those with liver diseases, mental disorders, tuberculosis [13, 48, 54, 86, 88].

There can be a thyrotropin drop within shocked patients and those treated by glucocorticoids and dopamine (ESS-4) [6, 17, 103].

Among respiratory tract diseases, the thyroid hormone adaptive changes are detected for patients with tuberculosis [25, 86], asthma [60], chronic obstructive pulmonary disease [76], pneumonia [32] and respiratory disturbance [67].

During asthma, the thyrotropin rise is accompanied by the T_3 and T_4 fall [60]. The sign for the negative tuberculosis progress is the T_3 and T_4 increase, most often observed in destructive pathology [86].

Research reports inform where an inverse dependence was detected – between T_3 and thyrotropin, T_4 transport fall and selenium availability (selenium participates in deiodinase synthesis) [29, 36, 52].

When analyzing clinical cases of community-acquired pneumonia, the low thyroid iodothyronine production was traced since the disease beginning. The disease progress led to higher thyrotropin synthesis. By chronic obstructive bronchitis, a long low cortisol concentration was observed [53].

The T_3 and T_4 drop with the normal thyrotropin level was detected during ARVI. Attention was paid to a correlation of hormone changes with toxicosis [38, 57].

Transient inhibition of thyroid hormone production was observed by respiratory distress syndrome, severe infectious diseases and hypoxia neonatorum (while thyrotropin remained stable) [93].

As a rule, patients with such a syndrome do not require thyroid hormone correction because ESS is an adaptive physiological organism response. In most clinical cases, it is enough to treat the primary disease. In addition, hormone normalization of the hypothalamus-hypophysis-thyroid system is a predictively positive index [29]. Exclusion is a situation when the blood serum T_4 concentration is under $4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. L-thyroxine should be prescribed as a replacement dose [42, 55].

During clinical research of treating community-acquired pneumonia, a positive effect was traced if some T_3/T_4 -containing medicines had been taken. There was a relatively earlier physiological stabilization of clinical and laboratory indexes among such patients, the lung infection nidus disappeared [53].

Invasion of viral or bacterial infectious agents during respiratory tract diseases causes some stress organism reactions. The hypothalamus-hypophysis-paranephros interaction is activated first for adaptive organism resistance (as a response to such an influence). Adrenotropic hormone and cortisol realize this process via correcting the protein, carbohydrate and fat metabolism. These changes result in providing an additional energy pool [78, 84].

The deficient glucocorticosteroid synthesis can provoke an allergic respiratory tract inflammation (because lungs promote glucocorticosteroid metabolism and biologically active substances regulating the bronchial smooth muscle tonus) [40].

During stress, the adrenotropic hormone and cortisol concentration change can be two-phase or three-phase. The first variant consists of hormone decrease after their increase. The second one defines a recurring hormone rise after a wave of their growth and fall [19, 30].

Also, researchers detected dependence between the acute laryngostenosis severity and the blood serum glucocorticoid change. At the first stage, the adrenotropic hormone level rises; there is the adrenotropic hormone and cortisol growth at the second stage. Simultaneously, the compensatory mechanism exhaustion leads to both hormones dropping [77].

By examining children with asthma, it was established that a moderately severe asthmatic attack makes cortisol increase while a severe one makes it decrease [24].

In a range of children's clinical asthma cases, the T_3 fall was observed with the subsequent T_4 and cortisol drop tendency (depending on the disease severity) [24, 60].

Although the immune system cell processes are highly autonomous, the interactions with the CNS and endocrine glands on the organ and organism levels are much tighter [2, 6, 15, 16, 46, 47, 91].

Thus, exerting an immunomodulatory influence, thyroid hormones (by their exogenous release) affect the functional activity of some specific immunocompetent cell subpopulations and the immune system in general. For example, T_3 trigger cytotoxic T-cells while T_4 promotes the leucocyte phagocytic activity [47, 79, 91].

Relation between the thyroid hormone amount and antibody responses is traced, which results in immunoglobulin synthesis growth [45, 46, 47, 51].

In 1999, Yehorova I.L. et al. established dependences between thyroid hormones and immune indexes of tuberculosis patients. There was a direct relationship between the T_3 and T-lymphocyte/T-helper amounts, between the T_3/T_4 and T-suppressor/B-lymphocyte content. An inverse relation was found between the T_3 and T-suppressor quantity [25].

Also, an inverse relation is proved between some immune indexes and T_3 . In particular, this effect is traced among $\text{TNF-}\alpha$ [65], IL-1 and IL-6 [14, 27, 41, 49, 63, 81]. It is revealed via experiments that if $\text{INF-}\alpha$ or $\text{TNF-}\alpha$ are administered for healthy humans, the T_3 level falls [5, 49, 65].

Proinflammatory cytokines provoke the thyrotropin drop. Thus, within healthy humans,

INF- α or TNF- α administering caused the thyrotropin decrease [5, 49, 65].

Among children with inflammatory bronchopulmonary diseases, tests were conducted as well. As a result, shifts in thyroid hormone concentrations were detected: T₃ and T₄ fell, thyrotropin rose. Besides, immune changes were

observed: the IgG, IgA, IgM and T-lymphocyte levels dropped in blood serum [49, 67].

Other researchers described a tight interrelation between the immune and endocrine systems within children with acute and latent viral infections (e.g. herpes). In such cases, T₄ decreased while T₃ and cortisol increased [50].

Conclusions/Висновки

The endocrine, nervous and immune systems are interconnected. Together they form an integrated system and support adaptive organism functions. The proper immunity work significantly depends on hormones and antigenic signals. Within the endocrine system, a significant role is performed by the thyroid and paranephros hormones. As a part of such a highly organized union, iodothyronines and glucocorticoids influence immunogenesis. Since during inflammatory respiratory tract diseases (e.g. acute bronchitis), there are some dysadaptative processes, local immunity disorders and general immune reactivity, we can see a connection of this disease with the hypothalamus-hypophysis-thyroid and hypothalamus-hypophysis-paranephros interactions.

Therefore, by inflammatory respiratory tract diseases of bacterial and viral aetiology, there is a

metabolism disorder in thyroid and glucocorticoid hormones. This change depends on the disease severity degree. However, it is a predictively significant marker – that can be used to foresee the disease progress, its duration and consequences for patients.

The literature analysis showed that the hypothalamus-hypophysis-thyroid, hypothalamus-hypophysis-paranephros and immune responses to different children's pathologies (especially bronchopulmonary ones) are still not thoroughly studied. Above all, it concerns predictive hormone shifts within the endocrine interactions mentioned above.

Therefore, future research prospects consist of studying the thyroid hormone and cortisol influence on the immune response and their interrelation among children with acute bronchopulmonary diseases.

References/Список літератури

1. Ahmed M. Al-Mokhtar, Abdulsamie H. Alta'ee, Naseer J. Al-Mokhtar and Mohammed K. Al-Hattab. Clinical association of thyroid hormones and psoriatic severity in patients with chronic plaque psoriasis. *Biochemical and Cellular Archives*. 2018;18(1):1415-1418.
2. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al. Autoimmunity: From Bench to Bedside. Editors. Bogota (Colombia): *El Rosario University Press*; 2013.
3. Baranov AA. Sostoyanie zdorov'ya detej v Rossijskoj Federacii. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2012;91(3):15.
4. Berg V, Nost TH, Skeie G, Thomassen Y, Berlinger B, Hansen S, et al. Thyroid homeostasis in mother-child pairs in relation to maternal iodine status: the MISA study. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(8):1002-1007. Available from: doi: 10.1038/ejcn.2017.83.
5. Bhat K, Sharma S, Sharma K, Singh RK. Assessment of thyroid function in critically ill patients. *Biomedical Research*. 2016;27(2):449-452.
6. Bodnar PN, redaktor. *Ehndokrinologiya. 2-e izdanie*. Vinnytsia: Nova knyha Publ.; 2016. 488 p.
7. Boonen E, Bornstein SR, Berghe G Van den. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):805-815. Available from: doi.org/ 10.1016/S2213-8587(15)00224-7.
8. Borsukov AV, Kosova AA, Ivanov YUI, Andreeva OV, Smirnova EA. Lokal'noe lechenie uzlovogo zoba maloinvazivnym ehlektrokhimicheskim lizisom: pilotnye rezul'taty. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya tireoidologiya*. 2010;6(1):46-53.
9. Canuto RA. *Dehydrogenases*. InTech; 2012. 366 p.
10. Cela I, Shah NB, Bradley D, loew J, Leslie W. An Epstein-Barr Virus-Associated Smooth Muscle Tumor Successfully Treated with Surgical Resection: A Case Report and



- Literature Review. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*/ 2010;8(6):423-428.
11. Chenchak VA. Osobennosti dejstviya tiroksina na immunnuyu sistemu. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik* [Internet]. 2017. [cited 2021 May 10];3. Available from: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17190>
 12. Chmyr NV. Rol shchytovidnoi zalozy pry metabolichnomu syndromi ta v poiednanni z khronichnoiu ishemichnoiu khvoroboioiu sertsia ta tsukrovym diabetom 2-ho typu. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 2018;14(8):740-743. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2018_14_8_8
 13. Chopra IJ. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,3',5-thiiodthyronine in vitro. *Endocrinology*. 1977;101:453-463. Available from: doi: 10.1210/endo-101-2-453.
 14. Chopra IJ, Huang TS, Beredo A. et al. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1985;60:666-671. Available from: doi: 10.1210/jcem-60-4-666.
 15. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011;335(1):2-13. Available from: doi.org/ 10.1016/j.mce.2010.04.005
 16. Danilkina OP. *Fiziologiya stressa: metod. ukazaniya*. Krasnoyarsk; 2015. 52 p.
 17. Davydov MI, Gancev SHKH. *Onkologiya : uchebnik*. Moskva: GEHOTAR-Media Publ.; 2013. 920 p.
 18. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):151-164. Available from: doi:10.1210/jcem.84.1.5364
 19. Dedov II. *Rukovodstvo po ehndokrinologii*. GEHOTAR-Media Publ.; 2021. 1112 p.
 20. Deepak J, Puttaswamy RK, Krovvidi H. Non-respiratory functions of the lung. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2013;13(3):98-102. Available from: doi.org/ <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mks060>.
 21. Dubinina II. *Ehndokrinologiya: Rukovodstvo dlya vrachej*. Pod red. Potemkina VV. Moskva: MIA. 2013. *Problemy ehndokrinologii*. 2015;61(3):69-70. Available from: doi.org/10.14341/probl201561369-70
 22. Dudnik OV, Orlova SN, Shibacheva NN, Kalistratova EP, Kopysheva EN, Mashin SA. *Ostrye i khronicheskie virusnye gepatity v praktike uchastkovogo terapevta*. Ivanovo; 2015. 108 p.
 23. Ermashkevich SN, Petukhov VI, Kuncovich MV, Yangolenko VV, Tikhonova LV. Tireoidnyj status muzhchin s ostroj infekcionnoj destrukciej legkogo. *Siberian scientific medical journal*. 2020;40(4):44-52. Available from: doi: 10.15372/SSMJ20200406.
 24. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noj astmy* [Internet]. 2013. [cited 2021 May 10]. Available from: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf)
 25. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s ehndokrinnyimi zabolevaniyami*. Moskva: Praktika Publ.; 2014. 442 p.
 26. Feldt-Rasmussenab U, Effraimidisa G, Klosea M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*/ 2021;525. Available from: doi.org/10.1016/j.mce.2021.111173.
 27. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2020. Available from: doi.org/10.1007/s40618-020-01482-4.
 28. Galkina OV, Prokopenko VM, Putilina FE, Eshchenko ND, Arutyunyan AV. Dejstvie izomerov tiroksina na processy svobodnoradikal'nogo okisleniya v subkлетochnykh frakciyakh kory golovnogo mozga krys. *Problemy Ehndokrinologii*. 2000;46(4):32-34. Available from: doi.org/10.14341/probl11862.
 29. Ganesan K, Wadud K. *Euthyroid Sick Syndrome*. StatPearls Publishing; 2021.
 30. Gardner D, Shobek D. *Bazisnaya i klinicheskaya ehndokrinologiya*. V 2-kh knigakh. Binom Publ.; 2016. 696 p.



31. Glushakov RI, Kozyrko EV, Sobolev IV, Ermolova SA, Vlas'eva OV. Zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy i risk vznikeniya netireoidnoj patologii. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;98(1):77-84.
32. Halimov YUV, Rubcov YUE, Gusev RV, Chekhovskikh YUS, Kuz'mich VG. Vnebol'nichnaya pnevmoniya tyazhelogo techeniya: patofiziologicheskie osobennosti tireoidnogo statusa. *Zdorov'e. Medicinskaya ehkologiya*. Nauka. 2015;2(60):50-54.
33. Hamnueva LYU, Andreeva LS, Khantakova EA. *Joddeficitnye zabolevaniya i sindrom gipotireoza: ehtiologiya, patogeneza, diagnostika, lechenie* : uchebnoe posobie. Irkutsk: IGMU; 2018. 59 p.
34. Havrylenko AO. [Analysis of mortality from acute infectious diseases of the respiratory organs in ukraine among children under 1 year during 2018-2019]. *Tezy dopovidei 90-yi naukovo-praktychnoi konferentsii studentiv i molodykh vchenykh «Innovatsii v medytsyni ta farmatsii»* [Abstract of the 90th Scientific Conference of Students and Young Scientists «Innovations in Medicine and Pharmacy»]. Ivano-Frankivsk, 2021, p. 78.
35. Havrylenko AO. [Analysis of the incidence of acute infectious diseases of the respiratory system in Ukraine among children under 1 year during 2018-2019]. *Materialy XXV Mizhnarodnoho medychnoho konhresu studentiv ta molodykh vchenykh* [Materials of the XXV International Medical Congress of Students and Young Scientists]. Ternopil: Ukrmedknyha, 2021, p. 148.
36. Hershman JM. Euthyroid Sick Syndrome. *MSD Manual. Professional Version*. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/euthyroid-sick-syndrome> [Accessed Sep 2020].
37. Hodosh EHM. Osobennosti lecheniya bronkhial'noj obstrukcii pri ostrom bronkhite. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2011;4:49-54.
38. Ivanov DO, Surkov DN, Mavropulo TK. *Prakticheskie aspekty vodno-ehlektrolitnykh i ehndokrinnykh narushenij u detej rannego vozrasta*. SPb.: Inform-Navigator Publ.; 2014. 368 p.
39. Jacobi J. Management of Endocrine Emergencies in the ICU. *J Pharm Pract*. 2019;32(3):314-326. Available from: doi: 10.1177/0897190019834771.
40. Ju W. The Endocrine System. Neuroscience: Canadian 1st Edition. Bains G, Barany I, Shcherbina M, Lee S. (eds). *Pressbooks under a CC BY (Attribution) license*. 2018. Available from: <https://ecampusontario.pressbooks.pub/neurosciencecdn/chapter/anatomy-physiology-the-endocrine-system/>
41. Kakucska I, Romero LL, Clark BD, et al. Suppression of thyrotropin-releasing hormone gene expression by interleukin-1 beta in the rat: implications for nonthyroidal illness. *Neuroendocrinology*. 1994;59(2):129-137. Available from: doi.org/10.1159/000126649.
42. Kanji S, Neilipovitz J, Neilipovitz B, et al. Triiodothyronine replacement in critically ill adults with non-thyroidal illness syndrome. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2018;65:1147-1153. Available from: doi.org/10.1007/s12630-018-1177-0.
43. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, et al. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. *J. Clin. Invest*. 1982;69:526-535. Available from: doi: 10.1172/jci110478.
44. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood*. 1998;79:242-245.
45. Kel'cev VA. Funkcional'noe sostoyanie sistemy gipofiz-shchitovidnaya zheleza-kora nadpochechnikov u detej v razlichnye periody revmatizma. *Nauchno-tekhnicheskij progress v razvitii ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi naseleniyu*. 1984;77-78.
46. Kel'cev VA. *Propedevtika detskikh boleznej*. Vysshee medicinskoe obrazovanie. Rostov n/D : Feniks Publ.; 2011. 573 p.
47. Korneva EA. Puti vzaimodejstviya nervnoj i immunnoj sistem: istoriya i sovremennost', klinicheskoe primenenie. *Medicinskaya immunologiya*. 2020;22(3):405-418. Available from: doi.org/10.15789/1563-0625-PON-1974
48. Kotus J. Euthyroid Hyperthyroxinemia. *Medscape*. Available from:



- <https://emedicine.medscape.com/article/118562-overview> [Accessed 1st Feb 2018].
49. Krysiak R, Kędzia A, Kowalcze K, Okopień B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem. *Wiad Lek.* 2017;70(2 pt 2):376-385.
 50. Kusel'man AI, Solov'eva IL, Cherdancev AP. *Gerpesvirusnye infekcii u detej: rukovodstvo dlya vrachej.* Ul'yanovsk: ULGU; 2017. 280 p.
 51. Laxer RM, Sherry DD. Pediatric rheumatology. Elsevier: *Pediatric Clinics of North America.* 2012. Available from: doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.015
 52. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Compr Physiol.* 2016;6(2):1071.
 53. Litvickij PF. Patologiya ehndokrinnoj sistemy. Ehtiologiya i patogeneza ehndokrinopatii: narusheniya funkciy shchitovidnoj i parashchitovidnykh zhelez. *Nepreryvnoe professional'noe obrazovanie.* 2012;11(1):61-75.
 54. LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:737. Available from: doi: 10.3389/fendo.2018.00737.
 55. Luca R De, Davis PJ, Lin H-Y, et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:614030. Available from: doi: 10.3389/fcell.2020.614030.
 56. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OFX, Dam AM Van, Rajkowska G, Swaab DF, Czeh B. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathologica.* 2014;127:109-135.
 57. Lysenko IM, Novikova VI, Barkun GK, Zhuravleva LN, et al. *Bolezni detej rannego vozrasta.* Posobie. Vitebsk: VGMU; 2014. 324 p.
 58. MaKDermott MT. *Sekrety ehndokrinologii.* 4-e izd., isprav. i dopoln. Binom Publ.; 2021. 584 p.
 59. Malagoli D, Ottaviani E. ACTH in invertebrates: a molecule for all seasons. *Core.* 2016;13:28-33. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/80171831.pdf> f [Accepted January 29, 2016].
 60. Mal'ceva TA. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya tireoidnogo statusa u bol'nykh bronkhial'noj astmoj (obzor literatury). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2012;44:117-123.
 61. Mamenko MLe, Buhaienko OO, Somov SIu. Vplyv porushen tireoidnogo statusu na rozvytok funktsionalnykh hastro-intestynalnykh rozladiv u ditei molodshoho shkilnogo viku. *Sovremennaya pediatriya.* 2014;6(62):116-120. Available from: doi:10.15574/SP.2014.62.116
 62. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;25(5):745-757. Available from: doi:10.1016/j.beem.2011.03.002
 63. Melmed S. et al. *Williams Textbook of Endocrinology* (Thirteenth Edition). Elsevier. 2016. Available from: doi.org/10.1016/C2013-0-15980-6
 64. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* List of Issues. 2019;200(7):45-67. Available from: doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
 65. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D. et al. Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;71:1239-1242. Available from: doi:10.1210/jcem-71-5-1239.
 66. Neto AM, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:2157583. Available from: doi:10.1155/2016/2157583.
 67. Nistal-Nuño B. Euthyroid sick syndrome in paediatric and adult patients requiring extracorporeal circulatory support and the role of thyroid hormone supplementation: a review. *Sage Journals.* 2020;6(1):21-33. Available from: doi.org/10.1177/0267659120914136.
 68. Oda Y, Mashita K, Mori-Tanaka M, et al. The inhibitory effect of noradrenaline on thyrotrophin-stimulated 3,5,3'-triiodothyronine and thyroxine release is mediated through a Ca(2+)-dependent process in the thyroid gland of the mouse. *J.*

- Endocrinol.* 1993; 138(1):73-80. Available from: doi: 10.1677/joe.0.1380073.
69. Okayama D, Minami Y, Kataoka S, Shiga T, Hagiwara N. Thyroid function on admission and outcome in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiology.* 2015;66(3):205–211. Available from: doi:10.1016/j.jcc.2015.04.006
 70. Ortiga-Carvalho T M, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1387-428. Available from: doi: 10.1002/cphy.c150027.
 71. Ovsyannikov DYU, Illarionova TYU, Pushko LV, Kuz'menko LG. Chasto boleyushchie deti: chto eshche krome infekcij? *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2013;12(1):74-86.
 72. Pankiv VI. Vzaiemozviazok patolohii shchytovidnoi zalozy ta tsukrovoho diabetu. *Zdorovia Ukrainy 21 storichchia.* 2019;3(448):44-46.
 73. Pasiechko NV, Yevstratieva YuV. Vzaiemozviazok mizh rivnem tyreotropnoho hormonu, insulinorezystentnistiu ta sertsevo-sudynnykh faktoramy ryzyku v patsientiv z ozhyrinniam ta subklinichnym hipotyreozom. *Mezhdunarodnyj ehndokrinologicheskij zhurnal.* 2020;16(8):630-635. Available from: doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222879
 74. Pavlishin GA, Kibar OD, Furdela VB, Galiyash NB, Sarapuk IM. Osobennosti metabolizma tireoidnykh gormonov u detej s vnebol'nichnoj pnevmoniej: sindrom ehutireoidnoj patologii i vnutrikletochnoe raspredelenie joda. *Medicinskie novosti gruzii.* 2018;3(276):60-65.
 75. Pavlov VN, Fazlyeva RM, et al. *Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Aktual'nye voprosy patogeneza, kliniki, diagnostiki i lecheniya.* Moskva: GEHOTAR-Media Publ.; 2019. 160 p.
 76. Pavlova OV, Kichigin VA, Madyanov IV. Funkcional'noe sostoyanie nadpochechnikov i shchitovidnoj zhelezy u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkikh. *Vestnik Chuvashskogo universiteta.* 2012;3:456-462.
 77. Pavlova OV. *Osobennosti funkcional'nogo sostoyaniya kory nadpochechnikov u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkikh* [dissertatsiya v Internet]. Moskva; 2017. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-funktsionalnogo-sostoyaniya-kory-nadpochechnikov-u-bolnykh-khronicheskoi-obstruk>
 78. Peterkova VA, Vitebskaya AV, Geppe NA, et al. *Spravochnik pediatri po detskoj ehndokrinologii: Metodicheskoe posobie.* Moskva: Verdi Publ.; 2016. 140 p.
 79. Peterson SB. *Onkologiya: uchebnik.* Moskva: GEHOTAR-Media Publ.; 2017. 288 p.
 80. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with down syndrome. *Hormone Research in Paediatrics.* 2017;87(3):170–178. Available from: doi:10.1159/000457952
 81. Poll Van der T, Zee van K, Endert E, et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80:1341-1346. Available from: doi.org/10.1210/JCEM.80.4.7714108.
 82. PPY Mak, WM But, CM Yu, CB Chow, KY Li, LP Lee, et al. Thyroid Dysfunction in Chinese Children and Adolescents with Down Syndrome. *HK J Paediatr (new series).* 2006;11:110-117.
 83. Qiu Mingjing MD, Fang Min MD, Liu Xueyuan MD. Low free triiodothyronine levels predict symptomatic intracranial hemorrhage and worse short-term outcome of thrombolysis in patients with acute ischemia stroke. *Medicine.* 2017;96(45):e8539. Available from: doi:10.1097/MD.00000000000008539
 84. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cellular & Molecular Immunology.* 2021;18:269-278. Available from: doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2.
 85. Rachina SA, Kozlov RS, Dekhnich NN, Bobylev AA, Barashko OD. Antibakterial'naya terapiya tyazhelej vnebol'nichnoj pnevmonii u vzroslykh: obzor rekomendacij i klinicheskie primery. *Arkhiv vnutrennej mediciny.* 2015;3(23):63-74.
 86. Raznatovskaya OM, Bobrovnichka-Dvizova YUM. Klinicheskie osobennosti sochetannogo techeniya tuberkuleza legkikh s razlichnymi tipami sakharnogo diabetu. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* 2017;6.



- Available from: doi.org/10.14739/2310-1210.2017.6.115014.
87. Rechkalov AV, Rechkalova OL. Vzaimosvyaz' psikhologicheskikh osobennostej lichnosti s gormonal'nymi sdvigami pri giperkinezii. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2019;1:129-136.
 88. Rekomendacii EOK/EOA po diagnostike i lecheniyu dislipidemij 2016. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;5(145):7-77. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/ESC-2016-dislipidemiya-5_rkj_17.pdf
 89. Robin P. Peeters, Serge van der Geyten, Pieter J. Wouters, Veerle M. Darras, Hans van Toor, Ellen Kaptein, et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(12):6498–6507. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1013>
 90. Ruyatkina LA, Molchanova AA, Ruyatkina AS, Rozhinskaya LYA. Sindrom rezistentnosti k tireoidnym gormonam: trudnosti differencial'nogo diagnoza. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya tireoidologiya*. 2018;14(1):39-46. Available from: doi.org/10.14341/ket9522
 91. Samotrueva MA, Yasenyavskaya AL, Cibizova AA, Bashkina OA, Galimzyanov KHM, Tyurenkov IN. Nejroimmuno-endokrinologiya: sovremennye predstavleniya o molekulyarnykh mekhanizmkh. *Immunologiya*. 2017;38(1):49-59. Available from: doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
 92. Samsygina GA, Vyzhlova EN. Eshche raz o problemakh ponyatiya «chasto boleyushchie deti». *Pediatrics*. 2016;95(4):209-215.
 93. Shabalov NP. *Neonatologiya* (v 2 tomakh) 6-e izd. Moskva: GEHOTAR-Media Publ.; 2019. 1440 p.
 94. Shustov SB. *Ehndokrinologiya*. SpeCLit; 2011. 832 p.
 95. Smith DM, Hitchcock KR. Thyroid hormone binding to adult rat alveolar type II cells. An autoradiographic study. *Exp. Lung. Res.* 1983;5(2):141-153. Available from: doi.org/10.3109/01902148309061510.
 96. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J. Endocrinol.* 2001;1(69):429-435. Available from: doi: 10.1677/joe.0.1690429.
 97. Stoving RK. Mechanisms in endocrinology: Anorexia nervosa and endocrinology: a clinical update. *European Journal of Endocrinology*. 2018;180(1). Available from: doi:10.1530/EJE-18-0596.
 98. Suda S, Muraga K, Kanamaru T, Okubo S, Abe A, Aoki J, Kimura K. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;368:89–93. Available from: doi:10.1016/j.jns.2016.06.063
 99. Sullivan, P. R. C., Bollinger, J. A. and Reichlin, S. 1973. Selective deficiency of tissue triiodothyronine: a proposed mechanism of elevated free thyroxine in the euthyroid sick. *J. Clin. Invest.* 52, 83a.
 100. Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detej*. Prakticheskoe rukovodstvo. Borges; 2019. 300 p.
 101. Tauesheva ZB, Tajzhanova DZH. Subklinicheskij gipotireoz. *Medicina i ehkologiya*. 2010;1:15-20.
 102. Teppermen D. *Fiziologiya obmena veshchestv i ehndokrinnoj sistemy*. Moskva: Kniga po Trebovaniyu; 2013. 652 p.
 103. Troshina EA, Mazurina NV, Yukina MYU, Ogneva NA. Vliyanie nekotorykh lekarstvennykh preparatov na funkciyu gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoj sistemy i ehffektivnost' zamestitel'noj terapii tireoidnymi gormonami. *Problemy ehndokrinologii*. 2010;3:52-56.
 104. Uwaifo GI, Hura DE. *Hypercortisolism*. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551526/> [Accessed Jan 2021].
 105. Vasil'ev VN, Kapilevich LV. *Fiziologiya: uchebnoe posobie*. Tomsk: Izd-vo Tomskogo politekhnicheskogo universiteta; 2010. 186 p.
 106. Wajner SM, Maia AL. New Insights toward the Acute Non-Thyroidal Illness Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:8. Available from: doi: 10.3389/fendo.2012.00008.
 107. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *Journal of Endocrinology*. 2009;205(1):1–13. Available from: doi:10.1677/joe-09-0412
 108. Wilmott RW, Bush A, Deterding R, Ratjen F, Sly P, Zar H, Li A. Kendig's. *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th Edition. Elsevier; 2018.



109. Zelman D. *Understanding Juvenile Rheumatoid Arthritis – the Basics*. Available from: <https://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/understanding-juvenile-rheumatoid-arthritis-basics> [Accessed 16th Jan 2021].

(received 25.05.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 25.05.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors/Відомості про авторів

Сміян Олександр Іванович, д. мед. н., професор кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: ped@med.sumdu.edu.ua, телефон +380542662318.

Лобода Андрій Миколайович, д. мед. н., професор, директор медичного інституту Сумського державного університету; ел. пошта: fafik1313@ukr.net, телефон +380506604852.

Гавриленко Анастасія Олександрівна, аспірант кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: dr.nania@gmail.com, телефон +380663109979.

Бинда Тетяна Парфеніївна, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: t.bynda@med.sumdu.edu.ua, телефон +380950819501.

Попов Сергій Віталійович, д. мед. н., професор кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: sergevit66lex@gmail.com, телефон: +380668129367.

Резніченко Юрій Григорович, д. мед. н., професор кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету; ел. пошта: yureznichenko17@gmail.com, телефон +380677660634.

Васильєва Олена Геннадіївна, к. мед. н., асистент кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: lenok-vas@ukr.net, телефон +38 0667342308.

Петрашенко Вікторія Олександрівна, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: vika.illiashenko@gmail.com, телефон +380997431325.

Січненко Петро Іванович, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: p.sichnenko@med.sumdu.edu.ua, телефон +380505491429.

Сміян Катерина Олександрівна, к. мед. н., асистент кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: md.smiyan@gmail.com, телефон +380509585557.

Манько Юлія Анатоліївна, к. мед. н., асистент кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: yuly2005@ukr.net, телефон +380955372454

Школьна Ірина Іванівна, асистент кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: shkolna.iryana@gmail.com, телефон +380665410063.

Алексахіна Тетяна Олексіївна, кандидат філологічних наук, старший викладач кафедри іноземних мов Сумського державного університету; ел. пошта: alexh0077@ukr.net, телефон +380503015627.

Сядриста Юлія Олександрівна, студентка 3-го курсу медичного інституту Сумського державного університету; ел. пошта: yulia_syadrista@gmail.com, телефон +380669865377.

Наукове видання

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

Науковий журнал

e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua

<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.06.2021. Формат 60x84/8

Папір офс. Друк офс.

Ум. друк. арк. 8,95.

Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру

ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ

Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.