



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

Międzynarodowe czasopismo naukowe



Medical sciences

№14(207) 2024

Część 2



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №14 (207), 2024

Część 2

(Warszawa, Polska)

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak**
Ewa Kowalczyk

Rada naukowa

- **Dorota Dobija** - profesor i rachunkowości i zarządzania na uniwersytecie Koźmińskiego
- **Jemielniak Dariusz** - profesor dyrektor centrum naukowo-badawczego w zakresie organizacji i miejsc pracy, kierownik katedry zarządzania Międzynarodowego w Ku.
- **Mateusz Jabłoński** - politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki.
- **Henryka Danuta Stryczewska** – profesor, dziekan wydziału elektrotechniki i informatyki Politechniki Lubelskiej.
- **Bulakh Iryna Valerievna** - profesor nadzwyczajny w katedrze projektowania środowiska architektonicznego, Kijowski narodowy Uniwersytet budownictwa i architektury.
- **Leontiev Rudolf Georgievich** - doktor nauk ekonomicznych, profesor wyższej komisji atestacyjnej, główny naukowiec federalnego centrum badawczego chabarowska, dalekowschodni oddział rosyjskiej akademii nauk
- **Serebrennikova Anna Valerievna** - doktor prawa, profesor wydziału prawa karnego i kryminologii uniwersytetu Moskiewskiego M.V. Lomonosova, Rosja
- **Skopa Vitaliy Aleksandrovich** - doktor nauk historycznych, kierownik katedry filozofii i kulturoznawstwa
- **Pogrebnaya Yana Vsevolodovna** - doktor filologii, profesor nadzwyczajny, stawropolski państwowy Instytut pedagogiczny
- **Fanil Timeryanowicz Kuzbekov** - kandydat nauk historycznych, doktor nauk filologicznych. profesor, wydział Dziennikarstwa, Bashgosuniversitet
- **Aliyev Zakir Hussein oglu** - doctor of agricultural sciences, associate professor, professor of RAE academician RAPVHN and MAEP
- **Kanivets Alexander Vasilievich** - kandydat nauk technicznych, profesor nadzwyczajny Wydział Agroiżynierii i Transportu Drogowego, Państwowy Uniwersytet Rolniczy w Połtawie
- **Yavorska-Vitkovska Monika** - doktor edukacji, szkoła Kuyavsky-Pomorsk w bidgoszczu, dziekan nauk o filozofii i biologii; doktor edukacji, profesor
- **Chernyak Lev Pavlovich** - doktor nauk technicznych, profesor, katedra technologii chemicznej materiałów kompozytowych narodowy uniwersytet techniczny ukraiны „Politechnika w Kijowie”
- **Vorona-Slivinskaya Lyubov Grigoryevna** - doktor nauk ekonomicznych, profesor, St. Petersburg University of Management Technologia i ekonomia
- **Voskresenskaya Elena Vladimirovna** doktor prawa, kierownik Katedry Prawa Cywilnego i Ochrony Własności Intelektualnej w dziedzinie techniki, Politechnika im. Piotra Wielkiego w Sankt Petersburgu
- **Tengiz Magradze** - doktor filozofii w dziedzinie energetyki i elektrotechniki, Georgian Technical University, Tbilisi, Gruzja
- **Usta-Azizova Dilnoza Ahrarovna** - kandydat nauk pedagogicznych, profesor nadzwyczajny, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan
- **Oktay Salamov** - doktor filozofii w dziedzinie fizyki, honorowy doktor-profesor Międzynarodowej Akademii Ekoenergii, docent Wydziału Ekologii Azerbejdżańskiego Uniwersytetu Architektury i Budownictwa
- **Karakulov Fedor Andreevich** – researcher of the Department of Hydraulic Engineering and Hydraulics, federal state budgetary scientific institution "all-Russian research Institute of hydraulic Engineering and Melioration named after A. N. Kostyakov", Russia.
- **Askaryants Wiera Pietrowna** - Adiunkt w Katedrze Farmakologii, Fizjologia. Taszkencki Pediatryczny Instytut Medyczny. miasto Taszkent

    SlideShare



INDEX
INTERNATIONAL



COPERNICUS

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

E-mail: info@colloquium-journal.org

<http://www.colloquium-journal.org/>

CONTENTS

MEDICAL SCIENCES

Abidova N.A. HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ASPECT OF PATHOPHYSIOLOGY	4
Абидова Н.А. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В АСПЕКТЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ	4
Arkhmammadova G.M., Aliyev B.Sh., Mamedova A.M. THE IMPORTANCE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN DENTAL IMPLANTATION.	8
Demirchiyeva M.V., Mammadova N.M.M., Huseynova G.V. REFLEXOLOGY AS ONE OF THE METHODS OF TREATING PERIODONTITIS.....	10
Mammadova S.A., Abbasova E.M., Qaragozova K.C. THE EFFECTIVENESS OF LASER TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS	13
Abduvaliev A.A., Khasanova S.J. SMOKING AND GENOTYPE: MODERN STATE OF THE ISSUE	15
Abduvaliev A.A., Nigmanov D.R. THE PLAGUE IS A PANDEMIC THAT HAS CHANGED THE WORLD: FROM ANCIENT TIMES TO THE PRESENT	19
Buryniuk-Hloviak Kh.P., Stabryn M.B., Bodnar K.R., Maslovska K.V., Skrypnyk Yu.I. VARIANTS OF COMPLICATED MEASLES IN CHILDREN. THE IMPORTANCE OF VACCINATION (LITERATURE REVIEW)	24
Андреева С.С., Юр'єва Л.М. ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ СТРЕСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
Andreyeva S.S., Yurieva L.M. PERINATAL CONSEQUENCES OF STRESS (LITERATURE REVIEW).....	28
Сас А.В., Малайко С.С. НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ	31
Sas A.V., Malayko S.S. EMERGENCY CARE FOR TRAUMATIC BRAIN INJURY: CURRENT ISSUES	31
Білоус О., Юр'єва Л.М. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ І ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ МАГНІЮ ПРИ ВАГІТНОСТІ	35
Bilous A., Yurieva L.M. PATHOPHYSIOLOGICAL AND MEDICINE PROPERTIES OF MAGNESIUM DURING PREGNANCY	35
Shakhova O.O., Vecherka-Korovytska E.E., Koval K.V., Borteichuk Y.V. LYELL'S SYNDROME IN CHILDREN	38
Shakhova O.O., Tarnavska S.I., Harasevych O.S., Melnychenko O.O., Halchenko B.O., Bilinskiy N.S. FEATURES OF RESPIRATORY COURSE DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE CHILDREN (Literature review)	41
Shakhova O.O., Tarnavska S.I., Mamenko V.O., Olar A.S., Horhan D.-S.S. SIEWERT-KARTAGENER'S SYNDROME IN CHILDREN, FEATURES OF THE COURSE AND DIAGNOSIS	43
Мартинов П.А., Юр'єва Л.М. ОЖИРІННЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	45
Martynov P.A., Yurieva L.M. OBESITY AS A RISK FACTOR OF PREGNANCY COMPLICATIONS (LITERATURE REVIEW)	45
Печеряга С.В., Безерко Т.М. ПРЕЕКЛАМПСІЯ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК.....	47
Pecheriaha S.V., Bezerko T.M. PREECLAMPSIA IN WOMEN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE	47

Shakhova O.O., Pronina A., Dariy Y. R., Kuzemko I. S., Popovych A. V., Raiska D. O. THE ATOPIC CHILDREN DERMATITIS IS A NOWADAYS PROBLEM	52
Buryniuk- Hloviak Kh.P., Vecherkovich V.V., Dymuriak I.Yu., Sokhatska A.V., Tkachuk I.O., Tomulets D.R. THE CURRENT STATE OF OCCURRENCE OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN: THE ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT. (LECTURE)	54
Buryniuk-H.Kh., Ungurian I., Strila Z., Strelchuk O., Hladaniuk A. STRATEGY FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: A VIEW OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)	59
Filipchuk M.T., Zvarych O.I., Chernachuk D.Y., Mandryk O.E. NEW PERSPECTIVES AND ACHIEVEMENTS IN THE EARLY DIAGNOSTIC OF ATHEROSCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)	63
Філіпчук М.Т., Зварич О.І., Черначук Д.Ю., Мандрюк О.Є. НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ТА ДОСЯГНЕННЯ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	63
Buryniuk-Hloviak Kh., Kharuk N., Reshko A., Halak V., Kulyk O. PNEUMONIA IN CHILDREN, ASPECTS OF PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT.	66
Черномазюк А.О., Юр'єва Л.М. ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ ВАГІТНИХ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ І ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ	70
Chernomaziuk A., Yurieva L.M. IRON-DEFICIENCY ANEMIA OF PREGNANCY: CURRENT VIEWS ON ETIOPATHOGENESIS AND PERINATAL CONSEQUENCES.....	70
Білоус О.Р., Черномазюк А.О., Шеляг В.О. РИТУКСИМАБ: ЛІКУВАННЯ ІМУННОЇ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ ДРУГОЇ ЛІНІЇ	73
Bilous A., Chernomaziuk A., Sheliah V. RITUXIMAB: SECOND-LINE TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA	73
Шеляг В.О., Юр'єва Л.М. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ І ПРОФІЛАКТИКУ ДЕФЕКТІВ НЕРВОВОЇ ТРУБКИ ПЛОДА	77
Shelyag V.A., Yurieva L.M. PATHOPHYSIOLOGICAL AND MEDICINE PROPERTIES OF MAGNESIUM DURING PREGNANCY	77
Shakhova O.O., Tarnavska S.I., Moskaliuk M.I., Zhulavska L.V., Yehorova M.V., Dorofeieva A.-A.I. HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS: CAUSES, CLINICAL FORMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)	81
Kerimova G.E., Gurbanov R.Ya.,Piriyev R.V. DESTABILIZATION OF THE ACID-BASE BALANCE OF THE ORAL CAVITY IN WEARERS OF REMOVABLE DENTURES.	83
Скрипник І.Л., Шнайдер С.А. ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ЛИЦЕВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ВНАСЛІДОК ДИСТАЛЬНОГО ПЕРЕМІЩУВАННЯ ПОСТІЙНИХ МОЛЯРІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПАЦІЄНТІВ З ДИСТАЛЬНИМ СПІВІДНОШЕННЯМ МОЛЯРІВ, ОБУМОВЛЕНИМ НЕВІДПОВІДНІСТЮ РОЗМІРІВ КОРОНОК ТИМЧАСОВИХ І ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ НА ТЛІ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО НАПРЯМКУ РОСТУ ЩЕЛЕП	85
Skrypnyk I.L., Shnaider S.A. CHANGES IN THE PARAMETERS OF THE FACIAL SKULL DUE TO DISTAL DISPLACEMENT OF PERMANENT MOLARS OF THE UPPER JAW IN PATIENTS WITH A DISTAL MOLAR RATIO DUE TO A MISMATCH IN THE SIZE OF THE CROWNS OF TEMPORARY AND PERMANENT TEETH AGAINST THE BACKGROUND OF HORIZONTAL GROWTH OF THE JAWS	85

MEDICAL SCIENCES

Abidova N.A.

*Senior Lecturer of the Department of Histology,
Pathological Physiology Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.*

HEMOSTASIS SYSTEM IN THE ASPECT OF PATHOPHYSIOLOGY

Абидова Н.А.

*старший преподаватель кафедры гистологии, патологической физиологии.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт.*

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В АСПЕКТЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Abstract.

In our work, we analyzed literary sources on the problem of the mechanism of hemostasis dysfunction.

Аннотация.

В нашей работе нами был проведен анализ литературных источников по проблеме механизма дисфункции гемостаза.

Keywords: *hemolysis, aspects, condition, process, norm.*

Ключевые слова: *гемолиз, аспекты, состояние, процесс, норма.*

The hemostasis system is an evolutionarily developed, multicomponent protective device of the body. It ensures the formation of a fibrin clot and maintaining blood in a liquid state. The physiological formation of a clot and its lysis is a series of well-regulated and balanced interactions between plasma factors, enzyme cofactors, their Disorders of the hemostatic system occur as disseminated intravascular coagulation (DIC), the development of which leads to progression. sharp aggravation and often unfavorable outcome of the pathological process.

DIC syndrome is always secondary to a general disturbance of homeostasis. It is characterized by excessive activation of the hemostatic system, leading to excessive generation of thrombin (thrombinemia). accelerated intravascular synthesis of fibrin with subsequent blockade of microcirculation in target organs (lungs, kidneys, liver, gastrointestinal tract, brain).

regulators and various blood cells, as well as vascular endothelium. The main mechanism of activation of hemostasis components is limited proteolysis, in which an active enzyme is formed from an inactive precursor, catalyzing the process of blood coagulation or lysis of a fibrin clot.

When compensatory-adaptive hemocoagulation mechanisms fail, the process of blood microclotting is triggered, which accompanies many pathological conditions, in particular thermal burns.

At the same time, hypoxia, acidosis, as well as intoxication with various metabolites of protein, lipid and carbohydrate metabolism develop in the body. DIC syndrome is accompanied by a decrease in anticoagulant potential and depression of fibrinolysis. which leads to the accumulation of fibrin microclots in the bloodstream and the development of multiple organ failure.

The process of blood coagulation is a multifaceted process that is activated by damage to the vascular wall

and ends with the formation of a fibrin clot, which covers the vascular defect and thus prevents bleeding. Also, a very important element of the coagulation system is maintaining the blood in a liquid state, namely preventing not only bleeding, but also thrombosis. The main components of blood coagulation can be represented as two parallel processes.

These are primary (vascular-platelet hemostasis) and secondary (plasma hemostasis). Primary hemostasis mainly responds in the first minutes after tissue damage; the plasma coagulation system requires about 10 minutes. The most favorable conditions for the occurrence of vascular-platelet hemostasis are large vessels in which the blood flow speed is the highest, since in this way platelets are transported to the site of damage at maximum speed, which also ensures high

adhesion and after this the formation of a fibrin clot occurs. At the same time, if we are talking about vessels with slow blood flow, then the plasma hemostasis system plays the greatest role in them, since too high a blood flow speed does not allow adequate formation of an effective blood clot. As mentioned above, the main purpose of plasma hemostasis is the formation of a fibrin clot. This cascade of reactions operates on the basis of direct and feedback connections, which are in constant balance and at the same time strengthening some reactions, inhibiting others. The first stage is the release of tissue factor from the wall of the damaged vessel.

It is found in almost all cell membranes of the body with the exception of the vascular endothelium. This factor binds to activated factor VII. Together they form a complex called the "external tenase". One of the most important functions of this complex is the breakdown and activation of factor X. Activated factor X in turn converts prothrombin into thrombin, albeit very slowly and in small quantities.

But even these minimal concentrations of thrombin are sufficient for the subsequent activation of factor

V by thrombin, which in turn, together with the negatively charged phospholipid surface, is a cofactor of factor Xa and enormously accelerates the process of transition of prothrombin to thrombin. This mechanism for accelerating one's own production due to the product of the previous reaction is called a positive feedback loop

There is also a second positive loop in the blood coagulation cascade. Extrinsic tenase partially activates factor IX, which, together with activated factor VIII on the platelet surface, also activates factor X. This complex is called "internal tenase". The third positive loop is due to the fact that a small amount of thrombin also causes the activation of factor XI, which activates factor IX and is involved in the creation of intrinsic tenase. Ultimately, a huge amount of thrombin stimulates the process of fibrinogen polymerization and simultaneously activates factor XIII.

Next, factor XIII covalently binds two fibrin molecules, thus stabilizing the fibrin clot. Separately, it is worth mentioning the contact pathway for activating blood coagulation. When blood comes into contact with a negatively charged surface, factor XII is activated, which is enhanced by kallikrein and high molecular weight kininogen. This complex activates factor XI and thus also takes part in the process of blood clotting.

Naturally, the coagulation cascade cannot function without negative feedback, otherwise it would lead to uncontrolled blood clotting and death of the body. For this purpose, the body has a system of clotting inhibitors that maintain balance and limit uncontrolled clotting. This system includes a tissue factor pathway inhibitor, antithrombin III, and the protein C system. The tissue factor pathway inhibitor affects only the activated factor VII associated with tissue factor on the one hand and factor Xa on the other.

At the same time, it simply does not affect the activated factor VII and it can circulate freely in the plasma. Antithrombin binds directly to factors Xa, IXa, XIa and thrombin, blocking their active centers. And finally, the protein C system, which is activated by thrombin, and with the help of cofactors protein S, endothelial S receptor and thrombomodulin, inactivates Va and VIIIa. Thus, thrombin, which is the most powerful and main activator of blood coagulation, always simultaneously triggers the mechanisms of its own inhibition in order to maintain balance.

Another important mechanism is the process of fibrinolysis, which is designed to gradually destroy the formed fibrin clot to restore full blood flow. This process occurs under the influence of the protein plasmin, which is formed from plasminogen under the influence of plasminogen activators: urokinase and tissue. This reaction is accelerated many times over by fibrin. As a result, the process of fibrin clot formation simultaneously activates the fibrinolysis system, which begins to destroy the formed clot as the tissue defect heals. The blood coagulation system is a complex and self-sufficient system, so any disruption in the functioning of one or more of the stages affects the entire process and often leads to either thrombosis or bleeding. The most common deficiencies are factors VIII, IX, and von Willebrand factor. The remaining factor deficiencies,

which include deficiencies I, II, V, VII, X, XI, XII, as well as combined deficiencies, are much less common and are called a group of rare coagulopathies and account for about 3-5% of all coagulopathies. Each deficiency separately, its clinical picture, diagnosis and treatment will be discussed in more detail below.

Deficiency of factor XII, Hageman factor, was first described by Oscar Ratnoff and John Colopy in 1954. During a standard examination before surgery, the patient Hageman was found to have a significant increase in the Lee White clotting time; the patient had no hemorrhagic history. Next, coagulation factors VIII, IX, XI were added to the patient's plasma, and with each of them there was no correction of clotting time, from which Ratnoff concluded that the patient lacked an unknown coagulation factor, which he called the Hageman factor. Factor XII is found in two forms: proenzyme and activated protein (XIIa). Activation of the proenzyme and its transition to the active form occurs in plasma under conditions of contact with a negatively charged surface: for example, foreign microorganisms (viruses, bacteria, fungi, parasites), artificial surface (catheter, glass, foreign object).

A few years later, the patient died from massive pulmonary embolism, which allowed many to subsequently consider factor XII deficiency to be one of the risk factors for thrombus formation. Factor XII (FXII) is an 80 kDa glycoprotein with a plasma concentration of ~40 µg/mL (~500 nmol/L). It is synthesized mainly in the liver; there is evidence of the synthesis of the factor by leukocytes. It is 596 amino acids long and consists of two chains, a heavy chain (353 residues) and a light chain (243 residues), held together by a disulfide bond. The factor XII gene is located on the long arm of chromosome 5 5q35.3, occupies 12 kb and consists of 13 introns and 14 exons.

Currently, gene diagnostics of the blood coagulation system is often used in the examination of patients to identify risk factors for the development of pathology, determine treatment and prevention tactics. Gene polymorphism in the hemostatic system does not always manifest itself clinically, but the association of cases of thrombosis with the carriage of congenital risk factors for thrombotic complications is quite stable.

Fibrinogen (blood clotting factor I, FGB) is a glycoprotein, a precursor of fibrin, the main component of the blood clot, which plays a connecting role between type I collagen and cells. Fibrin is involved in platelet aggregation by binding to their IIb/IIIa receptors. A polymorphism in the form of substitution of adenine (A) for guanine (G) in the 455 promoter region of the β -fibrinogen gene has been widely studied.

This nucleotide substitution increases gene expression. This causes fibrinogen levels to increase by 10-30.0%, increasing the risk of multi-lesion stroke, and also affects blood lipid levels. The prevalence of polymorphism of this gene in the European population ranges from 3 to 20%. Prothrombin (coagulation factor II, FII) is a K-dependent glycoprotein, an inactive precursor of thrombin (factor IIa). Polymorphism 20210 of the prothrombin gene consists of the replacement of adenine (A) with guanine (G) in the 3'-untranslated region of the gene, position 20210.

Excessive production of prothrombin caused by this polymorphism increases the frequency of venous and arterial thrombosis in comparison with the normal genotype, which, in turn, increases the risk of developing myocardial infarction and stroke. Clinical symptoms of thrombophilia also occur when combined with the Leiden mutation (the mutations are close in geographical and racial distribution), as well as in the case of heterozygous carriage (inheritance of the mutation is carried out according to an autosomal dominant type).

Prothrombin polymorphism FII:20210G>A (genotypes GA and AA) increases the level of prothrombin in blood plasma by 30%, increasing the risk of thrombotic complications by 3 times. The prevalence of heterozygous carriage in the European population is 2–5%. Coagulation factor V (proaccelerin, FV, Leiden factor) is one of the key elements of the blood coagulation system. With the Leiden mutation (polymorphism 1691G>A of the FV gene), inherited in an autosomal dominant manner, at position 1691 of the coagulation factor V gene, a replacement of guanine (G) with adenine (A) occurs, leading to a disruption of the structure of proaccelerin, which becomes resistant to the splitting effect of the activated protein WITH.

With such resistance, there is a tendency to thrombosis. There are other mutations in the proaccelerin gene, but the Leiden mutation is more common (5.7%). Factor VII (proconvertin, FVII), being the first factor in the extrinsic hemostasis pathway, activates factors IX and X. It is customary to identify so-called “reducing polymorphisms” that have a protective effect against the risk of thrombosis. These include the R353Q (G10976A) polymorphism, in which arginine is replaced by the amino acid glutamine, which leads to a decrease in the activity of coagulation factor VII.

Thus, homozygous carriers of the Q allele have a 72% decrease in the activity of this factor, R/Q heterozygotes - by 25%, which halves the risk of developing myocardial infarction compared to R/R homozygotes. Polymorphism of the FVII gene: 10976 G>A (genotypes G/A, A/A) leads to a reduced risk of myocardial infarction, an increased risk of bleeding during anticoagulant therapy in adults, and can also cause hemorrhagic diathesis in newborns.

In 1991, a study was conducted in Switzerland among patients with factor XII deficiency; the anamnesis was clarified in 74 patients with a deficiency of this factor and, despite the reduced activity, hemorrhagic syndrome was not observed in any patient, which allowed us to conclude: factor XII deficiency is not causes increased bleeding and, accordingly, does not require any therapy or replacement of the deficiency factor. Further studies showed that deficiency of prekallekriin and high molecular weight kininogen, which are involved in the activation of the “contact” coagulation pathway, is also not associated with bleeding. This has been shown in both animal models and humans.

Factor XII does not appear to play a key role in stopping bleeding. Some studies have shown that factor XII may be a critical initiator of thrombosis on artificial surfaces such as polyurethane and polytetrafluoroeth-

ylene catheters. In addition, FXII may also play an important prothrombotic role in certain patient groups, such as patients with atherosclerosis, severe bacterial infections.

Worldwide, patients with factor XII deficiency do not receive routine hemostatic therapy, nor do they require perioperative administration of fresh frozen plasma. Nevertheless, there are cases in the Russian Federation when patients are prescribed preventive administration of FFP. There is also a certain difficulty in patients with Hageman factor deficiency and the need to receive peri- or postoperative therapy with unfractionated heparin, which is monitored using activated partial thromboplastin time, for example, during cardiac surgery.

Some studies of adult patients with factor XII deficiency have transfused FFP to adequately monitor aPTT, while others have either given empiric doses of heparin or used a different test to monitor heparin therapy.

Thus, at the end of the literature review, we can say that the relevance of this problem in the study remains in first place in medicine in general.

Literature:

1. Larina L.E. Prevalence of hemorrhagic manifestations in Moscow school-age children / Larina L.E., Svirin P.V., Vdovin V.V., Ternavsky A.P., Razheva A.S., Livshits A.M., Brovkina E.A., Zharkov P.A. // *Journal of Pediatrics named after G.N. Speransky. – Russia, Moscow: Limited Liability Company “Pediatrics”, 2011. – T. 90 – No. 4 – P. 50-54*

2. M.A. Panteleev Blood coagulation: biochemical basis / Panteleev. M.A. Ataulakhanov. F.I. // *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. – Russia, Moscow: Limited Liability Company “Practical Medicine”, 2008. – T. 1 – No. 1 – P. 50–62.*

3. Stirling, Y. Haemostasis in normal pregnancy / Y. Stirling, L. Woolf, W.R. North, M.J. Seghatchian, T.W. Meade // *Thrombosis and Haemostasis. – 1984. – T. 52 – № 2 – C. 176–182.*

4. Sun, W.Y. Prothrombin deficiency results in embryonic and neonatal lethality in mice / W.Y. Sun, D.P. Witte, J.L. Degen, M.C. Colbert, M.C. Burkart, K. Holmbäck, Q. Xiao, T.H. Bugge, S.J. Degen // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1998. – T. 95 – № 13 – C. 7597–7602.*

5. Tabibian, S. Laboratory Diagnosis of Congenital Factor V Deficiency, Routine, Specific Coagulation Tests with Molecular Methods / S. Tabibian, A. Kazemi, A. Dorgalaleh // *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia. – 2016. – Vol. 1 – № 2 – P. 87–90.*

6. Tabibian, S. A Comprehensive Overview of Coagulation Factor V and Congenital Factor V Deficiency / S. Tabibian, Y. Shiravand, M. Shams, M. Safa, M.S. Gholami, F. Heydari, A. Ahmadi, J. Rashidpanah, A. Dorgalaleh // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2019. – T. 45 – № 5 – C. 523–543.*

7. Tahlan, A. Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit / A. Tahlan, J. Ahluwalia // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2014. – T. 138 – № 2 – C. 278–281.*

8. Thalji, N. Parahemophilia: new insights into factor v deficiency / N. Thalji, R.M. Camire // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2013. – T. 39 – № 6 – C. 607–612.

9. Muszbek, L. Factor XIII: recommended terms and abbreviations / L. Muszbek, R.A. Ariëns, A. Ichinose, ISTH SSC SUBCOMMITTEE ON FACTOR XIII // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2007. – T. 5 – № 1 – C. 181–183 .

10. Naderi, M. Clinical manifestations and management of life-threatening bleeding in the largest

group of patients with severe factor XIII deficiency / M. Naderi, A. Dorgalaleh, S. Alizadeh, S. Tabibian, S. Hosseini, M. Shamsizadeh, T. Bamedi // *International Journal of Hematology*. – 2014. – T. 100 – № 5 – C. 443–449 .

11. Borgolte H., Popov-Cenic S. Gerlnnung-anderungen bel Patienten mit Verbrennungen // *Med. Welt*. 1973. - Bd. 24. N 47. - S. 1857-1859.

12. Bouchama A., Hammami M., Hag A. et al. Evidence for endothelial cell activation injury in heat-stroke // *Crit. Care Med*. 1996. - N 24. - P. 1173-1178.

Arkhmammadova Gulshan Mubariz,
Department of Orthopedic Dentistry. Assistant
Aliyev Bilal Shirmammad,
Department of oral and maxifacial surgery. Assistant
Mamedova Adela Mahir
Doctor of Philosophy in Medicine
Department of oral and maxifacial surgery.
Azerbaijan Medical University,
Baku, Azerbaijan

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-8-9](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-8-9)

THE IMPORTANCE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN DENTAL IMPLANTATION.

Abstract.

Since the discovery of the phenomenon of osseointegration, research has been conducted for more than 65 years to improve the accuracy of the surgical stage of dental implantation and ensure long-term high-quality results of subsequent prosthetics [1]. Cortical and trabecular bone is constantly changing as a result of modeling and remodeling, and it is the absence of teeth that causes significant changes in the structural elements of the dental system, which can subsequently lead to unsatisfactory results of prosthetics for such patients [2].

Keywords: dental implantation, cone beam computed tomography.

The success of dental implantation, first of all, depends on the completeness of the complex of preoperative diagnostic measures, including both clinical research methods in dentistry and radiological ones. One of the most accurate and safe research methods today is cone-beam computed tomography, which allows one to obtain reliable information about the condition of the bone tissue of a patient planning to undergo dental implantation surgery [3].

The purpose of the study was to study the condition of the bone tissue of the alveolar processes of the dentofacial segments of the upper and lower jaws using computed tomography (CT); using a morphological research method, to identify the relationship between the structure of the alveolar processes of the upper and alveolar parts of the lower jaws with the “optical density” of bone tissue.

Material and methods.

The object of study is the alveolar process of the upper and alveolar part of the lower jaw of patients. We examined areas of the alveolar process in the area of the first premolar, first and second molars of the right half of the jaws of each patient studied, since it is these dental segments that most often require prosthetics to restore the integrity of the dentition. In the area of each tooth, the following were measured on sagittal sections: the height of the alveolar part of the mandible in relation to the upper wall of the mandibular canal and the thickness of the spongy substance of the bone tissue of the mandible between the cortical plates from the vestibular and lingual surfaces and the mandibular canal; the height and thickness of the alveolar process of the upper jaw in relation to the bottom of the maxillary sinus. The “optical density” of bone tissue was also studied in Hounsfield density units (D1 - more than 1250, D2-850 - 1249, D3 - 350 - 849 and D4 less than 350 units). To study the qualitative and quantitative composition of the bone, 9 fragments of bone tissue were used: 5 of them were obtained from the alveolar process of the upper jaw; 4 fragments were taken from the alveolar part of the lower jaw. Moreover, all patients in the area of the bone tissue under study did not have acute or

chronic inflammatory processes. The bone fragments were subjected to primary treatment in 6% hydrogen peroxide for 30 minutes, then fixed in 10% formaldehyde, decalcified in 5% nitric acid, and after treatment according to the standard method, embedded in paraffin. Quantitative morphometry of the cellular composition of the alveolar process was carried out on microscopic preparations stained with hematoxylin and eosin at a magnification of $\times 600$. In each case, at least 30 visual fields were studied. In total, more than 200 fields of view were studied.

Results. The height values of the alveolar process of the upper jaw are higher in relation to the corresponding areas of edentia. The thickness of the alveolar process of the upper jaw is less in relation to the corresponding areas in the control group. In all cases, the correlation coefficient was positive and assessed as medium (Pearson's $r = 0.407-0.8$). When assessing the parameters of the alveolar part of the lower jaw in the areas of interest, the values of the height of the alveolar process differed slightly less compared to the corresponding areas in the control group ($r = 0.511-0.67$). As for the thickness of the spongy layer of the lower jaw between the cortical plates and the mandibular canal, in the area of missing teeth the total values from the buccal and lingual surfaces are on average 1 mm less than the corresponding areas with preserved teeth, however, the values of the correlation coefficient ($r = 0.132-0.394$) indicate about a weak relationship between the thickness of the alveolar part of the lower jaw and the presence or absence of a tooth. In both the upper and lower jaws, incomparably higher values of “optical density” of bone tissue are observed in the area of existing teeth compared to edentulous areas. As we move from the premolar to the posterior parts of the upper jaw, the values for each type of bone tissue decrease, while in the lower jaw, higher values are observed in its distal parts. Negative correlation coefficients indicate the opposite direction of this dependence (r from -0.31 to -0.566). On preparations obtained from bone tissue of density type D1, bone plates are arranged in an orderly manner, at close distances from each other, which

indicates a significant content of compact substance. Bone cavities have an elongated shape, most of them do not contain osteocytes. Studying the density of bone tissue of type D2, it was found that the distance between the bone plates increases slightly, while their ordered arrangement is maintained. The size of the bone cavities becomes larger, as a rule, they have a rounded shape. On average, in the field of view there are 1-2 osteons and single bone beams, along the periphery of which osteoblasts lie. In type D3 bone tissue, the bone plates lie even further apart, and it is not always possible to observe their ordered arrangement. There are already 2-3 osteons in the field of view. Of the cellular elements, the number of osteocytes increases, and single osteoclasts are found. In preparations of density type D4, the bone plates lie disorderly. There were no significant differences between the number of osteons and osteocytes compared with the previous type of bone tissue.

Conclusion.

Computed tomography expands the diagnostic capabilities of the planning stage of orthopedic treatment of a dental patient and allows for a detailed examination

of the conditions of the alveolar bone tissue of the upper and lower jaws according to the most important morphological parameters. The "optical density" of the alveolar bone is not the same in the upper and lower jaws. At high values of bone tissue density, the number of osteons and cellular elements decreases, and the number and density of bone plates increases.

References:

1. Chrcanovic B, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. A retrospective study on clinical and radiological outcomes of oral implants in patients followed up for a minimum of 20 years. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2018;2:199-207.
2. Ushakov A.I., Serova N.S. Planirovanie dental'noj implantacii pri deficite kostnoj tkani i profilaktika operacionnyh riskov. *Stomatologija*. 2012;1:48-53.
3. Carlsson G, Persson G. Morphologic changes of the mandible after extraction and wearing of dentures: a longitudinal clinical and x-ray cephalometric study covering 5 years. *Odontol Revy*. 2001;18:27-54.

Demirchiyeva Mehriban Vidadi,
Doctor of Philosophy in Medicine, Assistant
Mammadova Nigar Maliq Mammad,
Department of Therapeutic c Dentistry. Assistant
Huseynova Govhar Vali
Department of Therapeutik Dentistry Assistant
Azerbaijan Medical University
Baku, Azerbaijan

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-10-12](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-10-12)

REFLEXOLOGY AS ONE OF THE METHODS OF TREATING PERIODONTITIS

Abstract.

Periodontal disease is a common disease that causes significant damage to human health. The goal of orthopedic treatment for periodontal diseases is the prevention, elimination or weakening of its functional overload, which at a certain stage of the pathological process is one of the main pathogenetic factors, and in some cases - an independent periodontal disease.

Keywords: *periodontal diseases, splinting, reflexotherapy.*

The main indication for orthopedic treatment in the form of splinting teeth, according to most authors, is their pathological mobility. (2,4,5,9) This work describes the combined use of traditional orthopedic treatment of patients with moderate periodontitis with local active therapy. Local active therapy has been a long-standing dream of doctors of various specialties, since long-term systemic use of drugs often negatively affects the condition of the patients' dental system, given that the number of patients with allergic reactions to drug therapy is increasing. Local therapy, when used correctly, is a very effective treatment method, and in some cases has distinct advantages over the oral form of medication. One of the reasons for the worsening of periodontal diseases is a negative reaction to medications. Practice shows that control over periodontal diseases using the minimum possible number of drugs can be achieved by combining drug therapy with other methods, in particular by influencing biologically active points. To provide a rationale for the use of IRT, the effect on biologically active points has a stimulating effect on leukocytes, leads to an increase in phagocytic activity, an increase in the number of antibodies and an increase in the body's defenses. This leads to the restoration of impaired physiological functions and normalization of homeostasis. The general reaction is characterized by the involvement in the process of higher parts of the central nervous system, the hypothalamus, the limbic-reticular system, and the cerebral cortex. In the mechanism of development of the inflammatory process, an important role is played by impaired microcirculation in the periodontium, manifested in increased capillary permeability and intracirculatory disorders. It has been established that microcirculation disorders in the periodontium increase depending on the severity of the process, and especially on the severity of inflammatory phenomena. In this case, the most significant changes are detected at the level of capillaries. (1,3,6,7,8,15) In this regard, our goal was to conduct a clinical and functional comparative evaluation of splinting systems in the complex treatment of moderate chronic periodontitis using local active therapy.

Materials and methods

We examined and treated 45 patients (16 men and 29 women) aged from 21 to 60 years. All patients underwent an examination, which included: a clinical examination, an index assessment of the periodontal condition, an orthopantomogram study, a study of the state of microcirculation in periodontal tissues using laser Doppler flowmetry, in addition, in the complex treatment of patients with periodontal diseases, the condition of the periodontium was studied when exposed to biologically active points of the 14 meridians. The patients underwent acupuncture by influencing biologically active points - performed from 2-3 auricular and 2-3 corporal points. The degree of irritation is average. Gradually (up to session 5) the number of points was increased. In treatment, we followed a "stepped" approach, in which the intensity of therapy increased as the severity of the pathological process increased. The examination was carried out before complex treatment, immediately after treatment, which included both temporary and permanent splinting, and after 3 and 6 months. All patients were divided into 2 groups according to the severity of the course - moderate and severe, each of which in turn was divided into 2 subgroups according to the type of splinting - temporary and permanent. The third group, the control group, consisted of patients with intact dentition. The first group consisted of patients (24 patients) with chronic generalized periodontitis of moderate severity. Of these, patients in the first subgroup (12 patients) received: conservative treatment and permanent splinting with metal-ceramic artificial crowns (8 splints), solid-cast crowns (3 splints), removable splinting arch prostheses with a metal base and cast support-retaining clasps (1). The second subgroup (12 patients) received conservative treatment and temporary splinting with adhesive splints. The second group of patients (21 patients) with chronic generalized severe periodontitis was divided as follows. In the first subgroup (11 patients), conservative treatment and permanent splinting were performed (splints made of metal-ceramic crowns - 8, solid crowns - 2, removable splinting arch prostheses with a metal base and cast support-retaining clasps - 1). In the

second subgroup (10 patients), there was conservative treatment and temporary splinting using adhesive splints. All patients, as already noted, received conservative treatment according to the following plan: teaching patients the rules and methods of brushing teeth with hygienic control, professional oral hygiene, sanitation of the oral cavity, selective grinding of teeth and splinting, antibiotic therapy after determining the sensitivity of the microflora of periodontal pockets, desensitizing treatment (antihistamines), restorative and immunocorrective treatment, local active therapy was used.

Results and discussion

The examination of patients revealed that the degree of microcirculation disorders in the periodontium is related to the severity of periodontitis. In all patients with moderate chronic periodontitis, before complex treatment and splinting, the PM was 11.83 ± 0.24 conventional units, which meant a decrease in microcirculation by 32% compared to the control group. In case of severe periodontitis, PM in all patients before treatment was reduced compared to the control group by 51% and amounted to 8.48 ± 0.21 conventional units. This indicated decreased microcirculation, severe degenerative processes and congestion in the periodontium ($p < 0.05$). Analysis of the amplitude-frequency characteristics of LDF-grams showed a decrease in the level of vasomotion (LF) of tissue blood flow in moderate periodontitis by 28%, and in severe periodontitis by 52%, this indicated a decrease in the active modulation of tissue blood flow. High-frequency fluctuations (HF) of tissue blood flow in the gum tissue with moderate periodontitis were

decreased by 23%, in severe periodontitis by 44%, which indicated a decrease in passive modulation of tissue blood flow compared to intact dentition. Pulse fluctuations of tissue blood flow (CF) increased depending on the severity of periodontitis, which indicated venous stagnation in the microvasculature in the gum tissue. With severe periodontitis, more pronounced vasoconstriction was observed, compared with moderate periodontitis - by 24%. The microcirculation efficiency index (IEM) indicated a decrease in the efficiency of regulation of tissue blood flow in microvessels in moderate periodontitis by 13%, and in severe periodontitis by 30%. Analysis of the results showed that before treatment, with moderate and severe periodontitis, the level of microcirculation in periodontal tissues was reduced, which was characterized by a decrease in the level of capillary blood flow, its intensity and vasomotor activity of microvessels, which was manifested in the clinic by swelling, cyanosis, congestion and destructive phenomena, which were caused by a decrease in the trophism of periodontal tissues.

After complex treatment and permanent splinting with metal-ceramic artificial crowns (16 splints), solid-cast crowns (4 splints), removable splinting arch prostheses with a metal base and cast support-retaining clasps after 1 month. PM increased by 38% compared to the results before treatment and splinting, after 6 months. was 35% of the initial level and after 12 months. PM remained at a stable level. After 6 months

after splinting, congestion in the microvasculature subsided, as evidenced by an increase in the intensity of blood flow and vasomotor activity of microvessels by 38%. Their values exceeded the initial data, which characterized increased blood circulation and is associated with active restructuring processes in the periodontium. According to the analysis of the amplitude-frequency spectrum of LDFgrams, the amplitudes of the rhythmic components increased, which indicates increased blood flow in the arterial and venular parts of the microvasculature. At the same time, vasoconstriction decreased by 23%, which characterized an improvement in microvascular patency; a stable state of microcirculation indicators was noted, which is explained by the appearance of tripartite stabilization. In the level of rhythmic components of LDF-grams, there was an increase of 18%, and most significantly, of pulse fluxmotion by 48%, which indicated an increase in blood flow in the arterial and venular parts of the microvasculature. At the same time, vasoconstriction weakened, intravascular resistance decreased, which indicated an improvement in microvascular patency. In patients splinted with temporary splints after 1 month. after splinting, the PM indicator increased by 30% from the initial level, but the result was not stable, and by 6 months. after splinting, a slight deviation of the PM indicator towards inflammation was observed and amounted to 22% of the initial level. The vascular tone indicator also decreased to values close to normal, which indicated a decrease in vasoconstriction and intravascular resistance, which characterized active blood flow in the gum tissue. In turn, the intensity and efficiency of microcirculation also increased to values of 1.10 ± 0.03 and 1.21 ± 0.04 , approaching normal values, thereby characterizing an increase in microcirculation ($p < 0.05$). Analysis of amplitude-frequency characteristics of LDF-grams showed that the level of vasomotion (LF), high-frequency (HF) and pulse (CF) fluctuations decreased, which indicated an improvement in the patency of microvessels, which in turn caused an increase in blood flow in the arterial and venular links, as a result of which congestion decreased, swelling and cyanosis in the periodontal tissues. Thus, the resulting dynamics indicated the restoration of tissue blood flow and the mechanisms of its regulation 1 month after splinting, and after 6 and 12 months there was a slight decrease in hemodynamic parameters due to the emerging inflammation, due to the accumulation of microorganisms, the culprits the appearance of inflammation. After treatment with Elludril antiseptic solution and Parodium gel, inflammation decreased, which was functionally confirmed by an increase in hemodynamic parameters. After complex treatment using splinting of patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity and elimination of functional overload of the periodontium in both groups of patients, the level of capillary blood flow and the standard deviation of the amplitude of blood flow fluctuations increased almost 2 times compared to the initial data, and temporarily Splinting is not inferior to permanent splinting in its effect on microcirculation. Immediately after eliminating the functional overload of the perio-

odontium through splinting in chronic generalized periodontitis of severe severity, the level of capillary blood flow increased by 20%, and the activity of the blood flow also increased. Against the background of constant splinting, after 6 months there was a slight deterioration in performance. With temporary splinting using adhesive-fiber structures, a deterioration in all indicators was observed after 3 months, which was associated with deep trophic disorders in periodontal tissues and a sharp decrease in the compensatory and adaptive capabilities of the microcirculation system. LDF studies have confirmed the effectiveness of reflexology in combination with classical treatment. This combination of treatment methods made it possible to achieve a more rapid improvement in the functional state of the periodontium and lengthen the period of remission with various types of splinting.

Conclusions

1. With permanent splinting, maintenance therapy must be carried out every six months, and with temporary splinting - at least once every 3 months.

2. The combination of drug therapy proposed above with methods of influencing biologically active points made it possible to reduce to a minimum the number of prescribed drugs, as well as the frequency of their use.

3. All patients need to undergo professional oral hygiene every six months using stimulation of biologically active points.

4. Splinting for moderate periodontitis helps prevent functional overload of the remaining teeth.

References:

1. Di E.N. Narodnaja medicina - Uchebnik. Tashkent, 2008- 1/4 s.
2. Li T.N., Buranova DD. Narodnaja medicina. Tashkent, 2009.
3. HanGyu - soi. Akupunktura v Vostochnoj medicine. Seul, 2005.
4. Kim Dong-San. Vostochnaja medicina Korei. Almaty, 1998.

5. Vorob'ev S.S. Nes#emnye shinirujushhie mostovidnye konstrukcii iz odinochnyh koronok s nezhestkim sochlenenim — «svobodnaja shinirujushhaja konstrukcija» //Sovremennaja ortopedicheskaja stomatologija. - 2014. -№22.~ S./4-77.

6. Tazhva S.I., Tuluev R.S., Tazhva Ju.V. Analiz mehanicheskikh svojstv materialov dlja shinirovaniya zubov pri zabojevanijah parodonta 77 Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. - 2018. - №1. <http://www.science-educatton.ni/10/-/654>.

7. Tuluev R.S. Ocenka zffektivnosti primeneniya adgezivno - volokonnyh materialov dlja vremennogo shinirovaniya v kompleksnom lechenii hronicheskikh parodontitov: Avtoref.dis. ... kand.med.nauk. - N.Novgorod. -2018. -24 s.

8. Delec A.V. Kliniko-laboratornoe obosnovanie shinirovaniya podvizhnyh zubov perednej gruppy pri malyh defektah zubnogo rjada s pomoshh'ju avtorskoj konstrukcii // Avtoref. dis. ... kand. med. nauk,- Ekaterinburg, 2010. - 2/s.

9. Denisova Ju.L. Osobennosti kompleksnogo lechenija boleznej parodonta v sochetanii s zucheljustnymi anomalijami s primeneniem passivnoj samoligirujushhejsja sistemy Damon System (Osteo) //Problemy stomatologii. - 2010. - №2. –

10. Zholudev S.E., Delec A.V. Obosnovanie primeneniya razlichnyh shinirujushhikh konstrukcij pri atroficheskikh processah v tkanjah parodonta //Problemy stomatologii. - 2018. - №4. - S. 16-22. 11. Zhuravlev V.A., Kazakova A.V. Metody fiksacii podvizhnyh zubov pri lechenii hronicheskogo generalizovannogo parodontita //Problemy stomatologii. - 2014. - №2,- S.4-8.

12. Kim Ju.V., Loginov A.E, Olesova V.N., Safonov I.D., Trunov A.N. Izmeneniya immunometabolicheskikh parametrov rotovoj zhidkosti pri shinirovanii zubov u pacientov s hronicheskim parodontitom // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. - 2012. -I 5.-S.16-18.

Mammadova Salima Aliqulu,
Abbasova Esmira Mirahmad,
Qaragozova Konul Cingiz

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-13-14](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-13-14)

THE EFFECTIVENESS OF LASER TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS

Abstract.

The effectiveness of the use of antimicrobial drugs for the treatment of generalized periodontal diseases has recently decreased due to the development of resistance of microorganisms. Photoactivated disinfection can be an effective addition to treatment and an alternative to antibacterial drugs. A system has been developed to optimize the procedure for photoactivated disinfection at the stage of professional hygiene. The technology of laser photometry for identifying microorganisms is being developed.

Keywords: *generalized periodontitis, laser technologies, periodontopathogenic microflora.*

Generalized periodontal diseases, despite significant scientific and technological progress and high achievements in medicine, currently still remain one of the most pressing problems in practical dentistry. A high incidence of periodontal pathology in the population is observed both in highly developed countries and in developing countries, which indicates a global level of the problem. In addition to the local process in the periodontium, the infectious component has a general effect on the body, which can lead to systemic diseases such as cardiovascular diseases, diabetes and adverse effects of pregnancy [13]. One of the main causes of periodontal disease is dental plaque and the bacteria that colonize it [12]. Combining into a system, bacterial cells form a microbial biofilm, which is a conglomerate of microorganisms attached to each other or to a specific surface, immersed in a matrix of extracellular polymeric substances and demonstrating a change in phenotype. Due to the complex structure of the biofilm, methods of influencing it are limited, and its successful elimination is of great importance in the management of generalized periodontal diseases [6]. SRP) can be peeled off from the tooth surface, and microbial in-semination can be reduced with antibacterial drugs [5]. However, mechanical cleaning cannot completely evacuate periodontopathogenic microflora; in addition, this treatment opens the dentinal tubules, which facilitates the penetration of microflora there and deeper infection [18]. Recently, data have emerged on the acquisition of resistance of certain types of microorganisms to antiseptic preparations based on chlorhexidine bigluconate, which is widely used in periodontology. They show that long-term use of chlorhexidine can cause microflora resistance to certain antibacterial agents [11]. In 2014, an experiment was conducted in the USA, which consisted of taking samples of microbial bio-cenosis from periodontal pockets from 400 patients with generalized periodontitis with the onset of isolation and cultivation of periodontal pathogens, after which their resistance to such antibiotics was studied *in vitro*. and metronidazole. The following results were obtained: • In 74.2% of patients, periodontopathogens isolated were resistant to at least one of the antibiotics studied. , amoxicillin, metronidazole, chloramphenicol, 43.3%, 30.3% and 26.5% of patients with generalized periodontitis, respectively. Thus, there is a tendency to-

wards a condition in which the use of traditional therapy for periodontal diseases will eventually become ineffective, and it is worth considering new methods of influencing periodontal pathogenic microflora. We see such a new way of influencing pathogenic microflora in the use of photodynamic therapy (PDT). Since its inception, PDT has penetrated into many medical fields, including dentistry, where the term “PDT” is commonly understood as photoactivated disinfection (FAD) [2, 3]. cells in targets. These cells can be eukaryotic, non-plastic, or non-economic (prokaryotic) - such as bacteria. A photosensitive chemical, a photosensitizer, ideally should absorb light with wavelengths falling within the visible red and near-infrared (nm), known as the “therapeutic window”, where the deepest penetration of light into tissue is observed [15]. A photosensitizer is a chemical compound that is easily photoexcited and then transfers its energy to other molecules. Typically, the photosensitizer transitions from the ground state (a quantum state with zero angular momentum spin) to an excited singlet state. It then undergoes an intersystem transition to a longer lasting triplet state. When a photosensitizer and an oxygen molecule are in close proximity to each other, a transfer of energy can occur that allows the photosensitizer to return to its original state, while the oxygen molecule in turn acquires an excited singlet state. This form of oxygen is a fairly aggressive chemical and reacts very quickly with any nearby biomolecules. As a consequence, cells that have reacted with active oxygen will die as a result of apoptosis or necrosis. These states can also be called reactive oxygen species. The most important element in selective photodynamic cytotoxicity is the first triplet (singlet) oxygen. When present in close proximity to the target cellular structure, it causes what is called oxidative stress—an imbalance between the production of reactive oxygen and the ability of the biological system to neutralize such reactive intermediates. This interaction is extremely fast, for example the reaction rate in water is 4 μs and 20 μs in cell membranes. The consequences of induced oxidative stress in target cells can be of the following types: - Cross-linking of cell membrane lipids. - Destruction of protein ion channels. - Destruction of critical metabolic enzymes. - Cell agglutination.

It has been demonstrated that the relative light required to inhibit bacteria using FAD is much less than

the doses that are toxic to keratinocytes and fibroblasts. Also, some positive effects from the use of FAD were manifested in periodontal tissue cells, namely inhibition of inflammatory mediators, which promotes cellular chemotaxis and angiogenesis. The influence of FAD on neutrophils was revealed - promotion of their migration and integration was noted. FAD inhibits cytokines such as tumor necrosis factor and interleukin in certain ways. FAD attacks antigen-presenting cells such as macrophages and Langerhans cells, reducing their ability to activate T lymphocytes and attenuating the inflammatory response [18]. Recent studies on the effectiveness of FAD showed that oral pathogenic species in planktonic solution were nearly as much as FAD and chlorhexidine, but in an ex vivo biofilm, FAD was more effective in inhibiting periodontal pathogens than chlorhexidine [19]. Also in 2016–2017, a large-scale study of the effectiveness of photoactivated disinfection in the treatment of patients with cancer was conducted in the United States. The study took place in a group of patients that consisted of 141 people, divided into two cohorts. One cohort of patients underwent classical periodontal treatment (Scaling and RootPlaning), and the other added the use of FAD. A 0.01% solution of methylene blue was chosen as a photosensitizer, which was activated by a laser with a wavelength of 670 nm. According to this study, the effectiveness of photoactivated disinfection using methylene blue for the treatment of generalized periodontal diseases was revealed, namely the treatment of periodontal pockets with laser radiation with a wavelength of 670 nm and a power of 225 mW [7], while previously conducted studies (2007 .) the effectiveness of using FAD in the treatment of aggressive forms of generalized periodontitis has not revealed a reliable method [19]. However, at present, FAD is still often used in clinical practice as an accompanying therapy for the treatment of severe forms of generalized periodontal diseases and reimplantitis. But we see that the use of photoactivated disinfection is not used to the full extent of its capabilities. Since at the stage of professional oral hygiene, mechanical destruction of the microbial biofilm occurs and its evacuation from the ash furrow or periodontal pocket outward from the accumulation sites, it becomes possible for microorganisms to migrate with oral fluid throughout the entire oral cavity. Eliminating this phenomenon with the help of antiseptics is difficult due to the fact that, as mentioned above, microorganisms in the biofilm are quite resistant to this factor and at the same time sensitive to the use of FAD.

Also, due to their physical properties, antiseptics cannot deeply penetrate the vernal sulcus or periodontal

pocket, unlike laser radiation, especially with a wavelength of 660 nm. Therefore, we have developed a model for the use of photoactivated disinfection at the stage of professional oral hygiene, regardless of the presence of clinical manifestations of pathology. This, in turn, will help both in treating the disease in patients and in preventing it in clinically healthy people. A procedure protocol has been developed and a therapeutic complex has been manufactured, consisting of a laser emitter of a specially designed attachment, which will speed up the FAD process due to sector-by-sector irradiation of periodontal tissues and increase the ergonomics of the process. At the moment, the technology is at the stage of clinical trials [2, 3]. A fairly common problem nowadays is the identification of periodontopathogenic microflora, which is associated with the severity of cultivating anaerobic microorganisms, which are periodontopathogenic bacteria, and, for example, expensive research. as polymerase chain reaction (PCR). At the same time, data appeared in the literature [1] on the successful use of laser radiation to identify microorganisms of various species groups, as well as to assess the condition of body tissues. In particular, the laser conversion diagnostic method is used to identify microorganisms. It is based on the principle that when a sample is irradiated with light of a certain wavelength, the process of inelastic scattering of optical radiation on molecules of a substance (of any state of aggregation) occurs, accompanied by a noticeable change in the frequency of the radiation. This phenomenon is called the Raman effect or the Raman effect, which is recorded as a set of spectral lines that are absent in the spectrum of the primary (exciting) light.

References:

1. Aleksandrov M.T., Budanova E.V., Bagramova G.E. i dr. Sposob identifikatsii mikroorganizmov s pomoshch'yu effekta gigantskogo ramanskogo rasseivaniya // Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal. – 2017. – No 6 (60). – Ch. 2. – S. 50–55.
2. Burgonskii V.G. Sovremennye aspekty profilaktiki, lecheniya i reabilitatsii v stomatologii. – M., 2016. – S. 50–105.
3. Burgonskii V.G., Mikolaichuk S.I. Perspektivy ispol'zovaniya fotodinamicheskoi terapii v lechenii kariesa // Sovremennaya stomatologiya, No 2(76), 2015, s. 14–15.
4. Grudyanov A.I., Zorina O.A. Metody diagnostiki vospalitel'nykh zabolevanii parodonta. Rukovodstvo dlya vrachei. – M: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». – 2009. – 112 s.

Abduvaliev Anvar Arslanbekovich,
Docent of Kimyo international university in Taskent,
Uzbekiston, Tashkent

Khasanova Sofiya Jamilovna
First-year student of Kimyo international university in Taskent,
Uzbekiston, Tashkent

SMOKING AND GENOTYPE: MODERN STATE OF THE ISSUE

Abstract

Smoking is a serious medical and social problem affecting the development of cancer, lung and heart diseases. It leads to mutations in lung tissues and the addition of many genetic changes at the cellular level. Tobacco use can also cause chronic obstructive pulmonary disease and lead to infertility in men. Smoking during pregnancy is associated with the development of attention deficit/hyperactivity disorder in children. It is necessary to understand that smoking has a negative impact on health and it is worth avoiding its use. In humans, it causes changes in DNA methylation profiles associated with carcinogenesis. The study compared differences in levels of DNA methylation in saliva in current ($n=26$) and former smokers ($n=30$) who had abstained from smoking for at least 2 years. Methylation of genome-wide DNA from saliva was performed, and ANCOVA models and ROC analysis were used to identify differences between groups and indicators of significant CpG sites. The results of the study showed that the duration of smoking cessation is associated with the restoration of methylation in former smokers, which may be associated with a reduced risk of smoking-related diseases. The association with cognitive abilities suggests that hypomethylation of AHRR sites in saliva may reflect the systemic effects of smoking-related toxicants, which negatively affect cognitive functions [16]. According to the results of another study, smoking can lead to increased expression of HER2 in recurrent breast tumors. This is due to the direct effect of tobacco smoke components entering the breast tissue through the bloodstream and subsequent DNA damage [17].

Conclusions. The study, based on the analysis of causal relationships between gene expression, smoking and the state of the microbiome, confirms the close relationship between our lifestyle and the state of our body. The results obtained during the study confirm the significant contribution of tobacco smoking to the formation of genetic stress, emphasizing the importance of making informed choices in favor of a healthy lifestyle and commitment to taking care of your body.

Keywords: smoking, cigarette smoke, CSE, gene expression, DNA, tobacco smoke

Importance. Nowadays, smoking is a significant medical and social issue. Approximately 1.3 billion people regularly smoke or consume tobacco in other forms.

Objective. Smoking is a contributing factor to diseases such as cancer, lung disease, and cardiovascular conditions. Smoke-induced mutations in lung tissues include 60 known carcinogens. The aim of this study is to describe the modern state of scientific research regarding the impact of smoking on inducing changes in the human genotype.

Findings. Smoking reduces the activity of a gene responsible for protecting blood vessels, thereby increasing the risk of thrombosis. Tobacco primarily influences mutational burden, adding between 1000 to 10000 mutations per cell, intercellular heterogeneity, and driver mutations. With age, the frequency of driver mutations increases, affecting 4–14% of cells in middle-aged individuals who have never smoked. Among current smokers, 25% of cells carry driver mutations, and up to 6% of cells have two or even three such mutations [1].

In a study involving 1.2 million individuals, researchers identified 566 gene polymorphism variants in 406 loci associated with multiple stages of tobacco use, with 150 loci indicating pleiotropic association of these genes' effects. Evidence was presented for the involvement of many body systems in the development of tobacco-related diseases, including genes involved in nic-

otine, dopaminergic, and glutamatergic neurotransmission. The results provide a reliable starting point for assessing the impact of these loci on the development of various diseases and offer a more precise understanding of the pathogenesis resulting from the use of psychoactive substances [2].

Tobacco smoke can be a cause of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Prolonged exposure to cigarette smoke (CS) induces persistent inflammation, minor airway remodeling, and lung damage. Recently, it has been reported that ferroptosis occurring in lung epithelial cells is associated with the pathogenesis of COPD. Translocation 2 DNA dioxygenase (TET2) is an important marker of demethylase activity. However, its role in COPD remains unclear. It has been found that TET2 regulates lipid peroxidation, thereby alleviating ferroptosis of airway epithelial cells in COPD, with TET2 protein levels predominantly decreased. Suppression of TET2 enhances ferroptosis, while overexpression of TET2 inhibits ferroptosis in airway epithelial cells. Overall, TET2 is an important modulator of lipid peroxidation and ferroptosis of airway epithelial cells and may serve as a potential therapeutic target for CS-induced COPD [3].

Tobacco consumption can cause infertility in men, specifically by reducing sperm volume and total sperm count. A correlation has been identified between tobacco consumption and increased levels of heat shock protein 27 (HSP27) and phosphorylated HSP27 (p-HSP27) in sperm, indicating potential harmful effects

of tobacco on the reproductive system [4]. A study was conducted involving 118 sperm samples from 63 heavy smokers (G1) and 55 non-smokers (G2). It was found that the G1 group showed a significant decrease in standard sperm parameters compared to non-smokers ($p < 0.05$). Furthermore, the expression level of mRNA of the studied genes negatively correlated with sperm motility, count, normal morphology, viability, and membrane integrity of sperm ($p < 0.05$). Therefore, smoking may influence gene expression and male fertility by altering DNA methylation patterns in genes related to fertility and sperm quality [5].

Smoking during pregnancy is a serious public health concern due to its adverse effects on fetal development. Smoking is a risk factor for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). It also serves as a reliable modifier of gene methylation during prenatal development. A study involving 231 children with ADHD was conducted. Statistically significant differences in DNA methylation between children exposed or not exposed to maternal smoking during pregnancy were found in 3457 CpG dinucleotides. Thirty samples with CpG sequences showing a difference in methylation of at least 5% between the two groups were selected for further analysis. Six genes were associated with individual phenotypes clinically relevant to ADHD. DNA methylation levels in the RUNX1 gene positively correlated with Child Behavior Checklist (CBCL) scores, while DNA methylation in the myosin-1G locus positively correlated with Conners' scores. Methylation levels in CpG sequences of the GF11 gene correlated with birth weight, a risk factor for developing ADHD. This study provides evidence of an association between methylation levels in specific loci and quantitative measures of significant importance for ADHD, as well as birth weight, which has previously been linked to an increased risk of developing this disorder [6].

Cigarette smoking is closely associated with major depressive disorder (MDD). However, the genetic etiology of such comorbidity and causal relationships are poorly understood, especially at the whole-genome level. An analysis of pooled data from a whole-genome association study of the Psychiatric Genomics Consortium on MDD ($n = 191,005$) and the UK Biobank on smoking ($n = 337,030$) was conducted using various biostatistical methods. Employing a gene prioritization approach, 43 genes shared between MDD and smoking were identified, influencing membrane potential, gamma-aminobutyric acid receptor activity, and retrograde endocannabinoid signaling pathways, indicating that comorbid mechanisms are involved in neurotransmitter systems. According to the linkage disequilibrium regression assessment, a strong positive correlation was found between MDD and smoking ($r_g = 0.365$; $p = 7.23 \times 10^{-25}$) and a negative correlation between MDD and former smoking ($r_g = -0.298$; $p = 1.59 \times 10^{-24}$). MRI analysis indicated that smoking increases genetic predisposition to depression [7].

Cigarette smoke affects DNA methylation — the chemical modification of chromatin that helps cells turn specific genes on or off — in blood cells. Studies

have identified differences in DNA methylation patterns. However, in most cases, it has not been possible to accurately determine whether these changes were caused by smoking, predisposition to smoking, or underlying genetic variations in the DNA sequence. To investigate this question, van Dongen et al. examined DNA methylation data from blood cells of over 700 pairs of monozygotic twins. Because these individuals have the same genetic makeup, it allowed for a better assessment of the impact of lifestyle on DNA methylation. The analysis revealed differences in methylation at 13 DNA sites in twin pairs, one of whom smoked while the other did not use nicotine throughout their entire life. The study identified two genes modified by smoking, encoding proteins involved in the response to nicotine — the primary addictive chemical found in cigarette smoke. Differences might have been smaller if one of the twins had quit smoking, suggesting that smoking cessation could help reverse some of these changes [8].

Scientists suspect a link between smoking and headaches, but questions about causality remain. Smoking may increase the risk of developing headaches, either because people smoke to alleviate headaches or because smoking and headaches share common risk factors. Scientists conducted a statistical regression analysis of data from the UK Biobank, assessing the relationship between smoking behavior (smoking status, number of cigarettes per day among daily smokers, and lifetime smoking index) and the risk of developing headaches reported by patients (within the last month and over 3 months).

Observations suggest a weak link between smoking and the onset of headaches: an increase in the number of cigarettes smoked per day is associated with an increased risk of headaches. According to MR analysis (Mendelian randomization (MR) - a method that uses genetic variants as instruments to make causal conclusions about the impact and its outcomes), genetic predisposition to smoking initiation and lifelong smoking increased the likelihood of experiencing headaches in the last month, but did not increase the likelihood of headaches persisting for more than 3 months [9].

Tobacco smoking negatively affects the gut microbiome. Initially, scientists conducted research on transcriptome and metagenome profiles between smokers and non-smokers. Then, to assess the relationship between host gene expression and the gut microbiome, a bidirectional mediated analysis was applied to draw conclusions about the causal relationships between smoking, gene expression, and gut microbes.

According to the analysis results, considering smoking as a variable exposure, 272 significant causal relationships were identified between gene expression and the gut microbiome state, among which 247 genes were found to mediate the influence of smoking on the gut microbiota. Additionally, a correlation was confirmed between the expression of intermediate products of heme metabolism (porphobilinogen, bilirubin, and biliverdin) and the gut microbiome [10].

Extract from cigarette smoke induces the formation of so-called "foamy cells" - lipid-laden macro-

phages, which in turn is a distinctive feature of atherosclerosis. Accumulation of lipids in U937 macrophages after exposure to cigarette smoke extract (CSE) was investigated by staining lipids with specific dyes: Oil red O and BODIPY493/503. The results showed lipid accumulation in cells exposed to CSE, leading to the formation of "foamy cells". Thus, CSE affects lipid homeostasis by altering their assimilation and dissimulation, lysosomal and mitochondrial degradation [11].

Cigarette smoking reduces insulin sensitivity, but its impact on the duration of remission is unknown. A study involving 149 individuals (48 women and 101 men aged 16–35 years, with a mean age of 25 years) with diagnosed type 1 diabetes was conducted. Out of the 149 patients, 68 (46%) met the criteria for partial remission one year after diagnosis of diabetes. A smaller proportion of patients who experienced partial remission within one year were smokers (19/68, 28%). According to regression analysis, smoking cessation was associated with one-year remission independent of age, sex, HbA(1c), and the presence of diabetic ketoacidosis. Compared to participants in this study who smoked, those who did not smoke at the time of type 1 diabetes diagnosis experienced a longer partial remission [12].

Cigarette smoking is an established risk factor for oral cavity cancer development. Carcinogens and toxins in tobacco products and electronic cigarettes can damage DNA, leading to the formation of apurinic/apyrimidinic (AP) sites in genes and initiation of the carcinogenic process. In a conducted study, a tandem mass spectrometry method was optimized for the analysis of AP sites in DNA from buccal cells of 35 non-smokers, 30 smokers, and 30 electronic cigarette users. The number of AP sites in electronic cigarette users (median 3.3 per 10^7 nt) was significantly lower than in smokers (median 5.7 per 10^7 nt) and non-smokers (median 6.0 per 10^7 nt). The occurrence of AP sites in smokers did not significantly differ from non-smokers ($p > 0.05$). Solvents for electronic cigarette vaporization (propylene glycol and glycerin) may inhibit bacteria in oral cavity cells, leading to reduced inflammation and associated effects, as well as a decrease in the level of AP sites in the DNA of electronic cigarette users [13].

It has been found that smokers develop a structural modification of hemoglobin (Hb), and this modification allows Hb to undergo autoxidation at a higher rate, leading to the formation of additional intracellular reactive oxygen species (ROS), which are constantly generated in living cells and play a role as mediators in important intracellular signaling pathways. In a conducted study (which included twenty-two smokers and sixteen non-smokers aged 25 to 35 years with smoking experience of 7–10 years), the causes and consequences of hemoglobin modification in cigarette smokers were identified. The analysis results revealed that an increase in carbonyl content in Hb indicates its oxidative degradation. Moreover, an increase in the level of membrane-bound hemoglobin and hemoglobin not present in plasma serves as evidence of a higher rate of hemoglobin oxidation in smokers' erythrocytes. It was noted that the rate of degradation of proteins, lipids, sugars, and DNA is higher in smokers' hemoglobin levels, which is

associated with the action of desferrioxamine and mannitol [14].

Cigarette smoking is a major risk factor for the development of osteoporosis and hip fracture. The impact of smoke exposure leads to a significant imbalance between bone resorption and bone formation. Protocols for cigarette smoke exposure in mice subjected to tobacco smoke in the environment for 10 days or 3 months were developed to determine the acute and chronic effects of smoke. A 10-day exposure to cigarette smoke sufficiently induced osteoclast activity, leading to the inhibition of osteoblast differentiation, although it did not immediately alter bone structure, unlike mice exposed to smoke for 3 months. Cigarette smoke exposure also induced DNA-binding activity of the nuclear factor kappaB (NFκB) in osteoclasts, subsequently resulting in changes in gene expression related to bone remodeling [15].

Smoking induces changes in DNA methylation profiles associated with carcinogenesis. In a conducted study, differences in DNA methylation levels in saliva were compared between current ($n=26$) and former smokers ($n=30$) who had abstained from smoking for at least 2 years. Whole-genome DNA methylation from saliva was performed, and ANCOVA models and ROC analysis were used to identify differences between groups and the performance of significant CpG sites. The study results showed that the duration of smoking cessation is associated with the restoration of methylation in former smokers, which may be related to a reduced risk of smoking-related diseases. The association with cognitive abilities suggests that hypomethylation of AHRR sites in saliva may reflect the systemic effects of smoking-related toxicants that negatively impact cognitive functions [16]. According to the results of another study, smoking may lead to increased expression of HER2 in recurrent breast tumors. This is explained by the direct effect of tobacco smoke components delivered through the bloodstream to breast tissue and subsequent DNA damage [17].

Conclusions. The conducted research, based on the analysis of causal relationships between gene expression, smoking, and microbiome status, confirms the close interconnections between our lifestyle habits and the state of our body. The results obtained in the study affirm the significant contribution of tobacco smoking to the initiation of genetic burden, emphasizing the importance of making conscious choices in favor of a healthy lifestyle and a commitment to caring for our body.

References.

1. Yoshida K., Gowers K.H.C., Lee-Six H. et al. Tobacco smoking and somatic mutations in human bronchial epithelium. // *Nature*. 2020. 578, 266–272.
2. Liu M., Jiang Y., Wedow R. et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. // *Nat Genet*. 2019. 51, 237–244.
3. Zeng Z., Li T., Liu X. et al. DNA dioxygenases TET2 deficiency promotes cigarette smoke induced chronic obstructive pulmonary disease by inducing ferroptosis of lung epithelial cell. // *Redox Biol*. 2023. 67, 102916. doi: 10.1016/j.redox.2023.102916.

4. Henriques M.C., Santiago J., Patrício A. et al. Smoking Induces a Decline in Semen Quality and the Activation of Stress Response Pathways in Sperm. // *Antioxidants* (Basel). 2023. 12(10), 1828. doi: 10.3390/antiox12101828.
5. Amor H., Alkhaled Y., Bibi R. et al. The Impact of Heavy Smoking on Male Infertility and Its Correlation with the Expression Levels of the PTPRN2 and PGAM5 Genes. // *Genes* (Basel). 2023. 14(8), 1617. doi: 10.3390/genes14081617.
6. Chaumette B., Grizenko N., Fageera W. et al. Correlation of the methylomic signature of smoking during pregnancy with clinical traits in ADHD. // *J Psychiatry Neurosci*. 2023. 48(5), E390-E399. doi: 10.1503/jpn.230062.
7. Yao Y., Xu Y., Cai Z. et al. Determination of shared genetic etiology and possible causal relations between tobacco smoking and depression. // *Psychological Medicine*. 2021. 51(11), 1870-1879. doi:10.1017/S003329172000063X.
8. van Dongen J., Willemsen G.; BIOS Consortium; de Geus E.J.C. et al. Effects of smoking on genome-wide DNA methylation profiles: A study of discordant and concordant monozygotic twin pairs. // *Elife*. 2023. 12, e83286. doi: 10.7554/eLife.83286.
9. Katherine Lloyd, Sean Harrison, Hannah M. Sallis et al. Exploring the Bidirectional Causal Pathways Between Smoking Behaviors and Headache: A Mendelian Randomization Study. // *Nicotine & Tobacco Research*. 2023. ntad173. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad173>
10. Jingjing Li, Zhongli Yang, Wenji Yuan et al. Heme Metabolism Mediates the Effects of Smoking on Gut Microbiome. // *Nicotine & Tobacco Research*. 2023. ntad209. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad209>
11. Pramanik S., Sil A.K. Cigarette smoke extract induces foam cell formation by impairing machinery involved in lipid droplet degradation. // *Pflugers Arch*. 2024. 476(1), 59-74. doi: 10.1007/s00424-023-02870-4.
12. Pilacinski S., Adler A.I., Zozulinska-Ziolkiewicz D.A. et al. Smoking and other factors associated with short-term partial remission of Type 1 diabetes in adults. // *Diabet Med*. 2012. 29(4), 464-469. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03467.x.
13. Guo J., Ikuemonisan J., Hatsukami D.K., Hecht S.S. Liquid Chromatography-Nanoelectrospray Ionization-High-Resolution Tandem Mass Spectrometry Analysis of Apurinic/Apyrimidinic Sites in Oral Cell DNA of Cigarette Smokers, e-Cigarette Users, and Nonsmokers. // *Chem Res Toxicol*. 2021. 34(12), 2540-2548. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00308.
14. Biswas P., Seal P., Sikdar J., Haldar R. Oxidative degradation perturbs physico-chemical properties of hemoglobin in cigarette smokers: a threat to different biomolecules. // *Inhal Toxicol*. 2021. 33(6-8), 275-284. doi: 10.1080/08958378.2021.1991529.
15. Lu Y., Di Y.P., Chang M. et al. Cigarette smoke-associated inflammation impairs bone remodeling through NFκB activation. // *J Transl Med*. 2021. 19(1), 163. doi: 10.1186/s12967-021-02836-z.
16. Hsu P.C., Daughters S.B., Bauer M.A. et al. Association of DNA methylation signatures with cognitive performance among smokers and ex-smokers. // *Tob Induc Dis*. 2023. 21, 106. doi: 10.18332/tid/168568.
17. Takada K., Kashiwagi S., Asano Y. et al. The effect of smoking on biological change of recurrent breast cancer. // *J Transl Med*. 2020. 18(1), 153. doi: 10.1186/s12967-020-02307-x.

Abduvaliev Anvar Arslanbekovich

PhD, Associate Professor of the Department of Fundamental Medical Disciplines

Nigmanov Daniskhan Rustamovich,

student of the Faculty of Dentistry

Tashkent International University of Kim, Uzbekistan

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-19-23](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-19-23)

THE PLAGUE IS A PANDEMIC THAT HAS CHANGED THE WORLD: FROM ANCIENT TIMES TO THE PRESENT

Abstract.

The purpose of the article is to analyze data on the plague in the historical past, review the most famous pandemics, their duration, as well as their impact on the life, history of mankind, culture and spiritual life of people of that time. The stages of changing the scientific perception of the disease, the evolution of methods of combating the plague - from the discovery of the pathogen, the creation of anti-plague vaccines - are considered. The classification of the pathogen subspecies is highlighted, the clinical forms of the disease and etiotropic treatment are considered.

Keywords: *plague, waves of plague, taxonomy, antibacterial therapy*

The plague (from Latin. *Pestis infection*) is a zoonotic acute infectious disease of natural origin. In English, it is designated by the term "plague" and comes from the Latin word "plaga" meaning "disaster", due to the fact that the disease had global proportions and devastating consequences: the disease was not considered either with status or borders, there was no salvation for the poor, the rich, the young, or old. The causative agent is the Plague bacillus (Latin *Yersinia pestis*), a gram-negative bacterium from the *Yersiniaceae* family. Depending on the form, the disease is characterized by symptoms such as fever, severe intoxication, damage to internal organs, damage to the skin and lymph nodes with the formation of specific formations (bubones). Without proper treatment, the plague becomes a fatal disease.

To date, it is reliably known that the plague bacillus occurred more than 20.0 thousand years ago [1] as a result of the evolution of pseudotuberculous bacillus (*Yersinia pseudotuberculosis*), an older enteropathogen, the causative agent of a non-fatal and highly contagious disease - pseudotuberculosis. Factors such as the dramatic climate change in the Late Pleistocene, which in turn led to a change in ecosystems, caused the evolution of the ancestor of *Y. Pestis*. [2]. At the same time, a number of genetic mutations led to an increase in the virulence of the plague bacillus compared to its progenitor, pseudotuberculous bacillus.

The main distributor of the plague bacillus is considered to be the human Flea (Latin *Pulex irritans*) from the family *Pulicidae* (infection through lice (*Pediculus humanus*) is also possible); infection occurs after the bite of an insect that previously fed on a sick rodent. The specificity and effectiveness of fleas as carriers of the plague bacillus are due to the presence of a unique mechanism of transmission of the pathogen: as a result of intensive reproduction of microbes trapped in the insect, an obstruction of the anterior part of the digestive tract of the flea is formed - the so-called "pancreatic block" or "plague block". This, in turn, leads to the fact that when feeding an infected insect, the incoming blood washes the "block", then due to the obstruction of the reverse current, the blood already infected with

microbial cells enters the bloodstream of an animal or human, causing bubonic plague. A starved insect, in an attempt to get enough, changes its hosts over and over again, thereby spreading the wand to new carriers faster. Alternative ways of transmitting the causative agent of the plague, except for transmissible (through the bite of insects that previously lived on sick animals or humans), are household contact, airborne, food.

Consider the appearance of the plague in Ancient Egypt. Based on the research data of Orekhov R. A. at that time, the plague was local and seasonal in nature – this was due to the flood of the river, which is why wild rats infected with plague fleas. they changed their habitat and could settle near humans, infecting people and pets. The natural water barrier and the measured distribution of human settlements from each other caused a safe distance, which did not allow individual outbreaks to turn into an epidemic. When the water level dropped, the rats returned to their usual habitats and the outbreaks of the disease disappeared naturally. In the Ptolemaic period (from the three hundredth to the thirties BC), trade began to develop actively, which is why a new species of rat, the Black Rat (*Rattus rattus*), got into the valley. Unlike the local rats, which returned to their natural and habitual habitat, black rats preferred to settle near people on a permanent basis. Also, at this time, an African endemic flea (*Xenopsylla cheopis*) was brought to Egypt from the tropics, which could go without food for a long-time, live-in grain and clothes. Because of these factors. isolated outbreaks of the plague began to have an epidemiological character.

The plague affected not only the way of life of people, but also religion. An example is the beginning of the worship of the goddess Bastet in the form of a cat or a woman with a cat's head. She personified not only a cat-an animal that was a natural fighter against rats, but also the very phenomenon of the spread of plague disease. During outbreaks of the disease, people worshipped the goddess so that the epidemic would stop.

In the Middle Ages of our era, the phenomenon of plague disease was embodied in religion, representing punishment for sins or God's punishment. The point was to find the infected and blame all the misfortunes

on the "objectionable" or "non-believers", etc., which often led to cases of religious fanaticism and intolerance.

The infected were given as an example for the edification of others, in order to raise public morality, to restore social order, as well as to spread and promote a Christian worldview and way of life.

The epidemics of the plague dictated the adoption by the city and secular authorities of a number of laws, such as the law against luxury, the regulation of solemn events (baptism, marriage, burial), and the establishment of rules for wearing clothes. In view of the primacy of the religious theory of the origin of the disease, in hospitals, all newcomers, without exception, first had to confess, and then take communion. At the same time, plague patients were not treated in a special way, as well as ordinary patients. The religion of the medieval era attributed the disease to divine predestination, which made it difficult to assess the complexity and seriousness of the situation, and often caused severe consequences in the form of uncontrolled spread of the disease, which in turn led to even more victims than if quarantine measures had been created for infected patients [3].

Waves of plague. The beginning of the first wave of the pandemic of the disease is usually calculated in the middle of the fourth century AD, geographically - Central Asia. The ruler of that period was Emperor Justinian the first, after whom the Justinian plague was named. Having a high rate of spread, the disease quickly reached the capital of the Byzantine Empire - Constantinople (present-day Istanbul). The location of Constantinople at the intersection of East and West trade routes led to the further spread of the plague along the Mediterranean coast, North Africa and other countries. Outbreaks of the disease continued until the middle of the eighth century. Based on the analysis of historical sources and chronicles of Justinian, the plague claimed the lives of thirty to fifty million people. At the same time, it should be noted that the further the event moves away in time, the more unreliable the statistical data.

The "Black Death" (an alternative name from the Latin *Atra moris* – Black Plague) is the second pandemic of the plague, presumably started in Central Asia (on the territory of present-day Kyrgyzstan), which became most widespread in 1346-1353. There are several theories of the origin of this name, one of which is associated with the fact that the corpses of the dead turned black, which made them look like they were charred. About 50% (according to other estimates, up to 60%) of the European population died from the "black death", due to more contagious and more lethal varieties of plague (bubonic and pulmonary forms of the disease), as well as the underdevelopment and inefficiency of medieval medicine.

At that time, people already knew that the plague was spread by rats, and the main method of infection was through rat bites and fleas.

The methods of struggle have progressed greatly, for a long time, although they were still erroneous. The main methods are isolation of infected people, hunting for rats and other rodents, attracting doctors and the

emergence of a separate category of them - plague doctors. Although plague doctors did not help the sick in most cases, their attire provided protection. They wore masks and waxed clothes that prevented fleas from jumping on them. The doctors' mask represented the first respirators, had the shape of a beak, which contained odorous herbs, since it was believed that the plague was transmitted through a bad smell "stench and rot".

It should be noted that repeated outbreaks of the plague, which lasted until the eighteenth century, dealt a serious blow to Europe.

The largest outbreaks of that period: in the city of Seville in 1649-1650, the disease claimed the lives of about 120 thousand people; in 1656 in Naples, the number of victims reached 450 thousand; in 1722, the southern province of France was covered, more than 140 thousand people died; the outbreak of the plague in Moscow in 1770-1772 (due to the high mortality rate during this period, more than a thousand people died per day, the total number of victims exceeded 60.0 thousand people), which began during the Russian-Turkish war, raged in Istanbul in 1778, and lasted almost until the end of the nineteenth century in the outlying territories of the Ottoman Empire.

The place of the beginning of the third pandemic is China in the middle of the nineteenth century. The plague epidemic spread across the sea, with infected ship rats, to India, east Africa, and also reached North and South America and lasted until 1920. The number of victims of the third wave of the plague pandemic is estimated at more than 12 million people [4].

The beginning of the anti-plague period. Without knowledge and equipment, without being able to explain the origin of the disease by scientific methods, at the time of the first pandemics, people believed that the plague was the punishment of God. Many doctors who fought the plague, while conducting research or working with patients, inevitably became infected, since it was not known until 1894 that the causative agent of the plague was a bacterium.

For a long time, doctors have been looking for ways to limit the spread of the disease. One of the first to suggest that the plague is not of God's origin was the founder of epidemiology in Russia, the Russian doctor Sushkovsky Daniil Samoilovich. During the day, the scientist wore the linen of a patient who had previously died of the plague, pretreated with poisonous powder. His experiment proved that the cause of the disease is a living microorganism, and not a "living ulcer" or "God's punishment" [5].

A huge contribution to the study of the plague was made by the French microbiologist Alexandre Yersin, who in 1894 discovered the plague bacillus in Hong Kong on June 21 (it was later named in his honor: *Yersinia pestis*) [6]. His discovery became the basis for the development of tools and methods for the prevention of plague. In 1896, Yersin manufactured the first anti-plague serum. It was based on the loss of virulence, with repeated replanting on artificial nutrient media, of various plague pathogens. Despite the fact that attempts to use the serum in the foci of the disease showed no therapeutic effect in patients with the pulmonary form

of the disease and even less in people with bubonic form, the serum was used for emergency prevention of persons in contact with patients and for immunization of medical personnel who worked for a long time in the foci of the plague.

It is important to mention the Russian bacteriologist Vladimir Khavkin. In 1896, the bubonic plague epidemic broke out in Bombay, causing panic both in India itself and in Europe, which was connected by steamship service. On behalf of the British authorities, the scientists deployed an anti-plague laboratory as soon as possible and developed and tested a preventive vaccine ("Khavkin's lymph") on themselves, and subsequently on volunteers using dead bacteria. During trials of the Havkin vaccine, vaccinated people fell ill seven times less and died ten times less [9]: it was widely used for vaccination of the population, which made a decisive contribution to the fight against the plague epidemic. Dead anti-plague serums were used until the 20th century, when live vaccines and further antibacterial drugs were introduced. When injected into the patient's body, vaccines facilitated the course of the plague and reduced the likelihood of death.

In 1926, on the island of Madagascar, scientists Georges Girard and Jean Marie Robic isolated a strain of plague bacillus from the corpse of a man who died of bubonic plague. For 5 years, scientists carried out monthly replanting of the culture on agar and kept it at a temperature of 19-20 degrees Celsius. At the end of the experiment, they received an avirulent strain for rodents, which allowed them to provide protection against the plague. Their research marked the beginning of live vaccines [7,8]. The mass use of live plague vaccines began in the thirties of the last century. The use of live vaccines in the foci of the disease has proven to be more effective, compared with vaccines based on killed strains. Later, many researchers proposed various live plague vaccines, but it was the strain of plague bacillus that Girard discovered, according to experimental and field studies, had the greatest advantage over other strains.

In 1936, Gerard transferred the strain to the Saratov Anti-Plague Institute, where tests of its harmlessness and immunogenicity were conducted, and in 1938 a commission of plague specialists was appointed - M.P. Pokrovskaya, E.I. Korobkova and others. After long and thorough experimental studies on laboratory animals and on human employees of the institute (all studies were conducted with voluntary consent to vaccination), it was found that the strain proposed by Gerard really had immunogenicity and safety [7].

The taxonomy of *Yersinia pestis*.

Two subspecies are distinguished in the *Yersinia pestis* species: the main one is *pestis* and strains of the minor subspecies are *microti*, circulating mainly in populations of voles (*Microtus* spp).

The division of the plague pathogen into biovars is based on their geographical distribution and biochemical properties (the ability to ferment glycerol, nitrate reduction or nitrate reduction). R. Devignat [10] using a historical approach, proposed a classification into three intraspecific groups, each of which was

formed during different periods of the pathogen's evolution:

- *antiqua* (antique or ancient biovar), ferments glycerin, does not ferment melibiose, was presumably the cause of the "Justinian plague" (VI—VII centuries), geographically distributed in Central Asia and Central Africa;

- *medievalis* (medieval biovar), ferments both glycerin and melibiose, is associated with the pandemic of the "Black Death" (XIV—XIX centuries), is widespread in Central Asia and Iran;

- *orientalis* (oriental biovar), does not ferment either glycerin or melibiose, is associated with the third plague pandemic and most modern outbreaks.

In accordance with the rules of the International Code of Nomenclature of Bacteria (ICNB), plague pathogens from natural foci of the CIS countries, near and far abroad [11] are classified into subspecies differing in phylogenetic features and epidemic significance: the main subspecies of *Y. pestis* includes the subspecies *pestis*, including 4 biovars: *antiqua*, *medievalis*, *orientalis* and *intermedium*, and the subspecies *microtus*, which includes non-major biovars: *altaica*, *angola*, *caucasica*, *hissarica*, *qinghaiensis*, *talassica*, *udegeica* and *xilingolensis*.

A global study of *Yersinia pestis* strains makes it possible to create a base for establishing the spread of the pathogen and tracking the pattern of activity of natural plague foci.

Pathogenesis. According to the type of penetration of the plague pathogen, there are three main forms of the disease: bubonic (the most widespread, occupying up to 80% of all reported cases), pulmonary (the least common, but the most dangerous due to the contagion caused by airborne droplet transmission), septic form (the very rare form, which ends in death without treatment). [12]

In the case of bubonic plague, the lymph nodes are greatly enlarged, on average, to a large chicken egg. At the site of the primary bubo, the skin has a bluish or dark red color, hemorrhage appears, necrosis may begin on the skin. The skin has a pronounced swelling, which extends to a fairly extensive area. Numerous hemorrhages of varying degrees are observed in the subcutaneous tissue. The affected lymph nodes are heavily saturated with blood, may contain pus or areas of necrosis. On average, all of the above is observed for eight to ten days. In the case of survival of the patient, bubonic resorption and gradual scarring occur.

The pulmonary form is pneumonia caused directly by the causative agent of the Plague bacillus. Hemorrhages around the foci of inflammation in the lobes of the lungs are characteristic; both one and both lungs can be affected. Fibrous overlays may appear on the pleura in and around the area of inflammation. The pleural cavity contains serous exudate. There is an accumulation of foamy serous hemorrhagic fluid in the trachea and bronchi, and a large accumulation of plague bacillus in the alveoli. The mucous membrane is dull, often with hemorrhages.

In the septic form of plague, infection occurs as a result of the bite of an infected flea and develops when the pathogen enters the bloodstream. Hemorrhages in

the skin are noted, they can be especially numerous in the internal organs and serous membrane, or manifest themselves in the form of a hemorrhagic rash. The etiology of sepsis is characteristic [13], while bacterial endotoxins cause DIC syndrome and, as a result, ischemic necrosis and tissue death.

Antibacterial therapy of the plague. According to the analysis of the incidence of plague in the world over the past 30 years, there is a high level of infection with this infection. From 90 to 99 of the last centuries, the number of cases doubled, the main share of morbidity and mortality actually falls on African countries, especially on the island of Madagascar, where about 1,000 cases per year have been registered since 1990, the fatal outcome is 10% and even now outbreaks of the disease often occur [14]. According to the international society ProMED, on average, more than two hundred cases of epidemiological complications are registered, this is due to frequent outbreaks of bubonic plague, which can develop into a pulmonary and septic form if not treated with antibiotics, and in the absence of treatment, the outcome will be fatal and leads to death within 24 hours.

A complete cure for bubonic and other forms of plague became possible after the discovery of the antibiotic streptomycin in 1944, which showed effectiveness in experimental plague of laboratory mammals infected by subcutaneous or aerogenic administration of the pathogen. Along with streptomycin, active use of antibiotics such as tetracycline and chloramphenicol began in pharmacotherapy, which significantly reduced the number of diseases and reduced mortality rates in the plague.

However, the widespread use of streptomycin led to the emergence of streptomycin-resistant strains of the pathogen, the level of resistance of which exceeded the concentration of the antibiotic while maintaining virulence.

Clinicians have found a way around this problem by starting to combine streptomycin with tetracycline or chloramphenicol. In experimental plague, in experiments on white mice infected both subcutaneously and aerogenically, the high effectiveness of tetracycline was also noted. However, even with its use, reports began to appear about the emergence of resistance of the plague bacillus [15,16]. Upon a deeper study of the issue of resistance, out of 277 strains of the plague microbe that were selected for analysis from the island of Madagascar, 13% showed resistance to tetracycline [17].

Further investigation of newly discovered antibiotics of various groups in experimental plague in animals gave a wide range of drugs: a group of aminoglycosides (gentamicin, amikacin), rifampicin (which showed high efficacy, but monotherapy of which is also complicated by the emergence of resistant strains with initial virulence), a group of beta-lactams (ampicillin), a group of cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones, etc.

The use of a combination of antibiotics is the most effective way to increase the effectiveness of plague therapy, and also prevents the emergence of resistance in the pathogen, which in turn is due to the development

of chromosomal resistance to antibacterial drugs. Thus, based on the experience of treating patients with pulmonary plague in 2010 (Tibet) The combination of streptomycin with fluoroquinolones is recommended as the "gold standard" [18].

Conclusion. Throughout history, the plague took with it a huge number of victims, due to the high mortality rate, which was due to both the significant virulence of the causative agent - plague bacillus, and the low level of enlightenment of people of the past.

A number of objective reasons - the lack of sanitary and epidemiological safety measures, and sometimes complete unsanitary conditions, large crowding of the population, underdevelopment of urban sewer infrastructure, as well as superstitious and religious views on the disease, played a significant negative role in the spread of the disease and its transition to the level of epidemics and pandemics.

Scientific progress has changed the balance of power: the discovery of the causative agent - the plague bacillus *Yersinia pestis* in 1894 allowed doctors and scientists to begin the fight against the plague. The logical continuation was the creation of anti-plague serums, later vaccines, which put an end to epidemics. The start of the era of antibiotics allowed us to keep this terrible disease under control, reducing the mortality rate from it to 5-10%.

Nevertheless, in current realities, it is not possible to completely eliminate the disease, due to the special mechanisms of survival of the pathogen in natural reservoirs. Outbreaks of the plague continue to this day, mainly in countries with low economic levels, which account for the majority of cases and deaths. At the same time, these facts do not exclude the possibility of outbreaks of the disease even in developed countries. The epidemiological situation of the plague in the world remains unstable and complex. Human infections are reported almost annually. In the current situation, it is becoming increasingly important to carry out a set of preventive measures on the territory of natural plague foci, as well as to maintain a global alert system for the epidemiological status of the disease on a global scale.

Literature:

1. M. Akhtman et al., 1999. *Yersinia pestis*, the causative agent of the plague, is a newly appeared clone of *Yersinia pseudotuberculosis*
2. Suntsov V.V. and Suntsova N.I. The Plague. The origin and evolution of the epizootic system (ecological, geographical and social aspects). Moscow: KMK, 2006. — 247 p.
3. Orekhov R.A. On the issue of human involvement in Ancient Egypt // Language: people, society, culture, meaning. - 2022. - 13(2). - 60-77. - DOI: 10.31862/2500-2988-2022-13-2-60-7
4. Ganin V. The war against the "black death": from defense to offensive. // Science and life. - 2006. - 7. - 17-24.
5. Grombakh S.M. Danilo Samoilovich. Life and activity. M., 1952. 52 p.
6. Yersin A. Epidemic plague in Hong Kong. // Ann. Inst. Pasteur (Paris). - 1894. - 8. - 662-667.

7. Korobkova E.I. Live anti-plague vaccine. - M.: Medgiz, 1956. - 206 p.
8. Girard G., Robik J. Vaccination against pests of living organisms (EV virus vaccine) Three years of use in Madagascar. // Bull. Academy of Medical Sciences. - 1938. - 120. - 54-60.
9. Marina Sorokina. Between faith and reason: the great bacteriologist Vladimir Khavkin // "NATURE" No. 4, 2020
10. Devinya R. Varieties of pasteurilla infection: a new hypothesis. THE bull THAT. 1951;4(2):247-263.
11. M. E. Platonov, V. V. Evseeva, S. V. Dentovskaya, A. P. Anisimov. Molecular infection of yersinia pestis
12. Danilov, D. E. Ch90 Plague. Tularemia. Anthrax: the study method. manual 1 D. E. Danilov [others]. Minsk: BSMU, 2007.- 31 p.
13. O.A.Chernyavskaya. PLAGUE: Clinical and epidemiological, therapeutic, diagnostic and preventive aspects
14. Toporkov V.P., Velichko L.N., Shiyanova A.E., Kedrova O.V. Dynamics of plague incidence in the world. Problems of particularly dangerous infections. 2008;(3(97)):22-25.
15. Boulanger L.L., Ettestad P., Fogarty J.D., etc. The use of gentamicin and tetracyclines for the treatment of plague in humans: a review of 75 cases in New Mexico, 1985-1999. Clinical and infectious research, 2004; 38: 378-385.
16. Makarovskaya L.N., Alyoshina E.N., Tinker I.S. Dynamics of the formation of resistant forms of the plague microbe to streptomycin and mycerin. The second All-Union Conference on Antibiotics: Tez. dokl. M.: 1957; 183-184.
17. Rasoamanana B., Kulange P., Michel P., Rasolofonirina N. Sensitivity of Yersinia pestis to antibiotics: 277 strains isolated in Madagascar from 1926 to 1989. Archive of the Pasteur Institute in Madagascar, 1989; 56: 37-53.
18. Dawa U., Pan W.J., Gu H.Y., Zhang S.K., Dawa S., Yi H., Chiwang Z., Wang Yu., Li S.Yu., Jiang R.M. Clinical features, diagnosis and treatment of 5 cases of primary pulmonary plague in Tibet in 2010. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2011; 34:6: pp. 404-408.

Buryniuk-Hloviak Khrystyna Petrivna
PhD, Assistant of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases of the Bukovinian State Medical University Ukraine, Chernivtsi

Stabryn Myroslava Bohdanivna,
Bodnar Kateryna Romanivna,
Maslovska Kateryna Vitaliivna,
Skrypnyk Yuliana Igorivna
5th year medical students of the Bukovinian State Medical University Ukraine, Chernivtsi

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-24-27](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-24-27)

**VARIANTS OF COMPLICATED MEASLES IN CHILDREN.
THE IMPORTANCE OF VACCINATION
(LITERATURE REVIEW)**

Abstract.

Currently, we know about various complications of measles in children, as well as statistics on the frequency of cases and deaths. Numerous studies have been conducted to prove the efficacy of medicines, the appropriateness of vaccinations in accordance with the calendar plan, and changes in the child's body during infection. It should be remembered that measles vaccination is a powerful and safe method of protection and significantly reduces the risk of disease and further complications. The article highlights the options for complications of the disease, the study of the management of this pathology, high-quality diagnosis and effective and successful treatment with minimization of dangerous consequences for the child's body. Both domestic and foreign literary sources were used for detailed study and generalization of these data on the progression of measles, possible complications in children for further timely detection of the disease and observation. Special attention was paid to the main key terms and concepts.

Keywords: measles, complications in children, mortality, variability of neurological complications, vaccination, effectiveness of measles-mumps-rubella (MMR).

Introduction. Measles virus infection is considered highly contagious and is accompanied by serious complications. Its incidence in childhood ranges from 58% in the epidemic form to 10-15% in the endemic form. About 40 million cases of measles are reported annually worldwide, of which 7.77×10^5 die from measles [1]. Measles outbreaks are still occurring in countries where the infection was thought to be eradicated (e.g., the United States and the Netherlands), and in some countries measles remains endemic [2]. There are still more than 100,000 deaths annually, compared to more than 2 million deaths annually before the introduction and widespread use of the measles vaccine [3].

The route of transmission of the measles virus is airborne, involving various organs and associated with immunosuppression, which leads to complications [4]. Humans are the only natural host that supports the transmission of the measles virus [5]. The infection is usually spread when a person inhales the measles virus that has been released into the air by an infected person. Measles is considered one of the most easily spread infections of all. The time from exposure to the onset of the disease is usually about 10 days [6].

The virus genome consists of single-stranded RNA. Genotyping is performed by sequencing a 450-nucleotide fragment of the N protein, which contains the highest density of nucleotide variations [7]. Measles creates a systemic infection, primarily affecting the respiratory epithelium of the nasopharynx [8]. After suc-

cessful replication in the respiratory epithelium and regional nodes, the virus causes infection in the respiratory tract and other organs [9].

The disease usually begins with fever (38-40 C), runny nose, cough, and pathognomonic enanthema (Belsky-Filatov-Koplik). Starting from day 3-4, erythematous rashes appear, which are characterized by spreading on the face and becoming more confluent as they spread cephalocaudally [10]. In addition to the severe symptoms of generalized intoxication of the classical course of the disease, severe conjunctivitis, rhinitis, photophobia, enlarged peripheral lymph nodes, pigmentation and peeling of the skin at the site of the former rash are observed [11].

Complications of measles most often occur in children under 5 years of age and in adults aged 20 years and older [9]. Among respiratory system complications, pneumonia is the most common, occurring in 16-77% of hospitalized patients [12,13].

Visual impairment is common in developing countries (especially those with vitamin A deficiency). Children who are malnourished get measles and are at risk of developing noma, a rapidly progressive gangrenous infection of the mouth and face. Most deaths from measles are caused by pneumonia, diarrhea, or neurological complications in the following risk groups: young children, people with severe malnutrition or weakened immune systems, and pregnant women [14]. A follow-up study of 237 hospitalized children with measles found that 15 of them needed intensive care in the pediatric intensive care unit. Eleven patients were

malnourished, none of whom had been vaccinated against measles. All 15 patients required artificial lung ventilation due to pneumonia, which caused severe respiratory distress. Twelve had hypoxemia before intubation. Seven patients were diagnosed with a clinical syndrome consistent with adult respiratory distress syndrome. Other complications on admission to the ICU included spontaneous pneumothorax in three patients, empyema in two, encephalopathy in seven, shock in three, sepsis in five, hypocalcemia in 11, thrombocytopenia in eight, and coagulopathy in seven. Chronic pulmonary disease, subacute sclerosing panencephalitis, hemiplegia, and partial limb amputation were long-term sequelae in 4 patients, and 7 patients recovered without complications. Four patients died; all had adult respiratory distress syndrome, three had pneumothorax, and one had nosocomial sepsis [15].

The role of nervous system complications in measles virus. One child in 20 who has measles is at risk of developing pneumonia as a complication, and 1 in 1000 is at risk of encephalitis. 1 of these 15% dies, and 25-35% are left with permanent neurological consequences [16]. The clinic is characterized by the onset on the 4th-6th day (it can occur in the prodromal period) and is manifested by drowsiness and convulsions, which may be followed by stupor and pyrexia. Muscle stiffness and twitching are common at this stage, and the child may recover completely. Laboratory studies have shown a moderate increase in lymphocytes and protein in the cerebrospinal fluid with normal sugar levels and high blood pressure. The degenerative process is complemented by destruction of perivascular myelin, extensive vascular congestion, and fatty changes in the vascular endothelium [17]. A rare complication of measles is subacute sclerosing panencephalitis [18].

Nervous complications of measles can be classified into: 1) complications manifested by diffuse cerebral symptoms of short duration; 2) complications manifested by multiple focal cerebral symptoms: hemi- and paraplegia, aphasia, cerebellar and spinal cord syndromes, and mental disorders during recovery [19]. Statistically, one in 1000 patients with measles develops primary measles encephalitis, which usually begins within seven days after the prodromal period. The mortality rate from primary encephalitis is 10-15%, and another 25% develop irreversible neurological consequences [20]. Observations at the Lviv Regional Infectious Diseases Clinical Hospital in 2018 revealed that a 3-year-old girl with Dandy-Walker syndrome (anomalous development of the cerebellum and cerebrospinal fluid spaces) had a fatal course of measles complicated by encephalitis. Bulbar disorders, among which swallowing, respiratory, and cardiovascular disorders prevailed on the 5th day after the onset of the disease [21]. A study was conducted to determine the percentage of complications among 302 hospitalized measles patients with various complications. Of these 302 patients, 180 (60%) were male and 122 (40%) were female, with a ratio of 1.5:1, respectively. The age range was from four and a half months to thirteen years. In descending order of frequency, the main complications were: pneumonia - 170 cases (56.29%), diarrhea - 52 (17.22%), encephalitis - 22 (7.28%), febrile convulsions - 21

(6.95%), croup - 10 (3.31%), otitis media - 9 (2.98%), severe stomatitis - 7 (2.34%), emphysema - 4 (1.32%), dysentery - 3 (0.99%), myocarditis - 2 (0.66%) and pneumothorax - 2 (0.66%), respectively. Mortality rate was 5.29%, 16 patients died [22]. Children are at an increased risk of death within 9 years after measles due to weakened immunity [23].

The importance of vaccination. To date, one of the ways to prevent measles and prevent complications is to develop immunity to the disease through preventive vaccinations for children. It is well known that unvaccinated young children are at the highest risk of contracting measles and developing complications. Specific measles prevention in Ukraine is carried out with a live vaccine. Achieving a high level of population immunity is the best way to prevent measles. Accordingly, 2 doses of measles-mumps-rubella (MMR) vaccine are recommended for all children [24]. Routine vaccination is carried out at the age of 12 months, revaccination - at the age of 6 years. [25-26]. With repeated administration of the vaccine, a protective level of immunity is formed in 95-98% of vaccinated individuals [27]. The use of vaccines in routine national immunization programs has led to significant progress in the global control and elimination of measles. [28-29]. It is believed that infants up to the age of measles vaccination are protected from measles by passive transmission of maternal antibodies. A study was conducted to determine the transmission and decline of maternal measles antibodies among infants and to determine their susceptibility to measles (pregnant women and their newborn infants from 30 Chandigarh, India.) The mother's blood was collected during labor, and blood samples were taken from the infants at birth and at 3, 6, and 9 months of age. Measles IgG antibodies were measured using a quantitative ELISA. The decline in antibody levels was estimated using log-linear models. A total of 428 mother-infant dyads were included, and data from 413 dyads were analyzed. At birth, 91.5% (95% CI: 88.8, 94.2) of infants had protective antibody levels, which decreased to 26.3% (95% CI: 21.0%, 31.9) at 3 months, 3.4% (95% CI: 0.9, 5.9) at 6 months, and 2.1% (95% CI: 0.1, 4.1) at 9 months. Younger mothers transmitted lower levels of antibodies to their children. The conclusion is that most infants are susceptible to measles as early as three months of age [30]. As a result of vaccination campaigns, the number of deaths from measles has decreased significantly over the years. Before the introduction of the measles vaccine in 1963, measles epidemics occurred every 2-3 years, and the disease killed about 2.6 million children annually. It is known that, without taking into account the availability of a safe and effective vaccine, in 2018, more than 140,000 deaths from measles were reported worldwide with an average age of 5 years [31]. There has been some evidence of lower than expected vaccine efficacy, possibly due to various factors such as poor quality control during vaccine production or during cold distribution, which negatively affected population immunity thresholds [32-33]. In 2017, the vaccine coverage rate increased significantly, which continued to grow in 2018/2019, but still remains below the desired 95% threshold [34].

Mortality from the measles virus in Ukraine.

The prevalence of a larger susceptible unvaccinated or incompletely vaccinated population has led to one of the largest outbreaks in Europe in the last 20 years: from 2017 to 2019, more than 115,000 people were infected in Ukraine, 41 people died) [35]. Among those affected, 65-67% were children and 33-35% were adults [36-38]. The majority of infections occurred in people who were not vaccinated or had not completed their vaccination course, so timely recognition and laboratory confirmation of infected individuals, as well as appropriate infection prevention measures, are crucial to prevent further transmission [39].

Conclusion. Despite the current vaccination regimen, measles still poses a threat to children of all ages. Complications of the nervous and respiratory systems are considered particularly severe and have the highest mortality rate among other possible complications. The risk of a measles epidemic in Ukraine is growing due to low vaccination coverage and parents' lack of awareness of the importance of specific prophylaxis for children according to the vaccination calendar plan. Therefore, it is necessary to improve the public's perception of the disease, exchange of information, and informing the public about the importance of vaccination. All of the above preventive measures can reduce the risk of measles outbreaks and complications among children.

References:

1. Duke T, Mgone CS. Measles: not just another viral exanthem. *Lancet* 2003;361:763–73
2. ester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1209–1215. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.1787
3. Moss WJ. Measles. *Lancet.* 2017 Dec 2;390(10111):2490-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673424.
4. Isaacs D. Infections due to viruses and allied organisms. In: Forfar and Arneils. *Text book of paediatrics.* 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p 1353–6.
5. James L. Goodson, Jane F. Seward, Measles 50 Years After Use of Measles Vaccine, *Infectious Disease Clinics of North America*, Volume 29, Issue 4, 2015, Pages 725-743, ISSN 0891-5520, ISBN 9780323402521, doi.org/10.1016/j.idc.2015.08.001.
6. Factsheet: measles. *N S W Public Health Bull.* 2012 Dec;23(9-10):209. doi: 10.1071/NB12112. PMID: 23442999.
7. Lüthy IA, Kantor IN. Sarampión [Measles]. *Medicina (B Aires).* 2020;80(2):162-168. Spanish. PMID: 32282323.
8. Centers for Disease Control. (2009). *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (11th ed.)*. Washington, DC: Public Health Foundation.
9. Dardis MR. A Review of Measles. *The Journal of School Nursing.* 2012;28(1):9-12. doi:10.1177/1059840511429004
10. Measles: a disease often forgotten but not gone “Measles” *Hong Kong Med J* 2018;24:512–20 DOI: 10.12809/hkmj187470 Alexander KC Leung *, KL Hon, KF Leong, CM Sergi
11. 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136647 616.915:612.015 DOI: UDC Trykhlil V.I., Shchur A.B., Grushkevych V.V., Grishin O.S., Pavlovska M.O., Musienko T.I., Muzyka G.A., Ralets N.V., Dudar D.M., Kozachenko L.V. Features of clinical manifestations and course of measles
12. Khan HI, Ahmad TJ. Risk factors for increased mortality in children with complications of measles. *J Coll Physicians Surg Pak* 1999;9:247–50.,
13. World Health Organization. Technical basis for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level facilities. WHO/ARI/91.2. Geneva: WHO, 1991.
14. Crecelius EM, Burnett MW. Measles (Rubeola): An Update. *J Spec Oper Med.* 2020 Summer;20(2):136-138. doi: 10.55460/3NFC-341T. PMID: 32573751.
15. Abramson O, Dagan R, Tal A, Sofer S. Severe Complications of Measles Requiring Intensive Care in Infants and Young Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(11):1237–1240. doi:10.1001/archpedi.1995.02170240055008
16. The New Zealand immunization handbook. NZ Ministry of Health, 2001;131–46.
17. The Nervous Complications of Measles. With a Summary of the Literature and Publication of 12 Additional Case Reports. Ford, F. R. Johns Hopkins Hosp. & Med. School, Baltimore. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1928 Vol.43 pp.140-84
18. Crecelius EM, Burnett MW. Measles (Rubeola): An Update. *J Spec Oper Med.* 2020 Summer;20(2):136-138. doi: 10.55460/3NFC-341T. PMID: 32573751.
19. Patterson MC. Neurological Complications of Measles (Rubeola). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Feb 7;20(2):2. doi: 10.1007/s11910-020-1023-y. PMID: 32034528.
20. Primary measles encephalitis and measles inclusion body encephalitis involve an active ongoing measles infection. Mehta M, Reynolds M, Yee J. *Primary Measles Encephalitis. J Educ Teach Emerg Med.* 2020 Apr 15;5(2):S26-S54. doi: 10.21980/J80S75. PMID: 37465411; PMCID: PMC10332560.
21. Prokopiv O.V., Lysheniuk S.A., Prykuda N.M., 2019 UDC 616.915-053.2-06:616.8 DOI 10.11603/1681-2727.2019.1.9934 O.V. Prokopiv, S.A. Lysheniuk, N.M. Prykuda **NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF THE COREA IN CHILDREN**
22. **COMPLICATIONS OF MEASLES IN HOSPITALIZED CHILDREN.** *Khyber Medical University Journal.* 2013, Vol. 5 Issue 1, p27-30. 4p. Khan, Inayatullah; Ara Khattak, Asmat; Muhammad, Amir
23. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20(2) 14 **CLINICAL OUTCOME IN MEASLES PATIENTS HOSPITALIZED WITH COMPLICATIONS** Anis-ur-Rehman, Tahir Saeed Siddiqui, Muhammad Idris* Department of Paediatrics, and *Department of Pathology, Ayub Medical College, Abbottabad
24. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps:

- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1998 May 22;47(RR-8):1-57. PMID: 9639369.
25. Zimmerman LA, Muscat M, Singh S, Ben Mamou M, Jankovic D, Datta S, Alexander JP, Goodson JL, O'Connor P. Progress toward measles elimination - European Region, 2009-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:396-401. doi: 10.15585/mmwr.mm6817a4.
26. Khetsuriani N, Deshevoi S, Goel A, Spika J, Martin R, Emiroglu N. Supplementary immunization activities to achieve measles elimination: experience of the European Region. *J Infect Dis*. 2011;204(Suppl 1):S343-52. doi: 10.1093/infdis/jir074.
27. UDC 616.915-036.22 KIR: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT O. M. Gorlenko, M. A. Polyak *Problems of Clinical Pediatrics*, 1-2 (15-16) 2012 p34
28. Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strebel PM, Okwo-Bele JM, Rota PA, Goodson JL. Global control and regional elimination of measles, 2000-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:103-15
29. Patel MK, Antoni S, Nedelec Y, Sodha S, Menning L, Ogbuanu IU, Gacic Dobo M. The changing global epidemiology of measles, 2013-2018. *J Infect Dis*. 2020;222:1117-28. doi: 10.1093/infdis/jiaa044.
30. Mathew JL, Wagner AL, Ratho RK, Patel PN, Suri V, Bharti B, Carlson BF, Dutta S, Singh MP, Boulton ML. Maternally transmitted anti-measles antibodies, and susceptibility to disease among infants in Chandigarh, India: A prospective birth cohort study. *PLoS One*. 2023 Oct 3;18(10):e0287110. doi: 10.1371/journal.pone.0287110. PMID: 37788252; PMCID: PMC10547151.
31. World Health Organization. Measles. 2023.
32. 116116. Velicko I, Muller LL, Pebody R, Gergonne B, Aidryalieva C, Kostiuhenko N, Spika JS, et al. Nationwide measles epidemic in Ukraine: the effect of low vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2008;26:6980-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.012.
33. Smiianov VA, Kurhanska VA, Smiianova OI. Measles outbreaks: they are preventable but keep progressing dangerously. *Wiad Lek*. 2019;72:2145-48. doi: 10.36740/WLek201911115.119, 119. Daragan GM, Krushinska TY, Stepanskiy DO, Demchyshyna IV, Kolesnikova IP. Topical issues of vaccination and epidemiological surveillance over measles and rubella in Ukraine. *Medychni Perspektyvy*. 2018;23:38-43. doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127206.
34. 18, 18. Smiianov VA, Kurhanska VA, Smiianova OI. Measles outbreaks: they are preventable but keep progressing dangerously. *Wiad Lek*. 2019;72:2145-48. doi: 10.36740/WLek201911115
35. [11 Rodyna R. Measles situation in Ukraine during the period 2017-2019. *Eur J Publ Health* 2019;29(4). doi.org/10.1093/eurpub/ckz186.496
36. Holt E. Experts warn over potential for measles in Ukraine. *Lancet* 2023;40:719. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00436-1)
37. WHO-Europe . Measles and rubella country profile – Ukraine. 2019. [2013-2017].
38. WHO-Europe . Measles and rubella elimination country profile – Ukraine. 2020. [2014-2018].
39. Dunn JJ, Baldanti F, Puchhammer E, Panning M, Perez O, Harvala H; Pan American Society for Clinical Virology (PASCV) Clinical Practice and Public Policy Committee and the European Society for Clinical Virology (ESCV) Executive Committee. Measles is Back - Considerations for laboratory diagnosis. *J Clin Virol*. 2020 Jul;128:104430. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104430. Epub 2020 May 13. PMID: 32454430.

Андреєва Софія Сергіївна,
здобувачка вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет
Юр'єва Ліля Миколаївна
к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти
кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-28-30](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-28-30)

ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ СТРЕСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Andreyeva Sofiya Serhiivna
student of higher medical education, 5th year
Bukovinian State Medical University
Yurieva Lilia Mykolaivna
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Higher Educational Establishment
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

PERINATAL CONSEQUENCES OF STRESS (LITERATURE REVIEW)

Анотація.

У статті проаналізовано літературні дані, які показали, що стрес є однією із детермінант ускладненого перебігу вагітності (невиношування, передчасні пологи, гіпертензивні розлади), а також стрес асоційованих розладів у матері (тривога, депресія, порушення сну). Перинатальний стрес має як короткострокові, так і довгострокові негативні наслідки на плід і новонародженого (недоношеність, мала вага при народженні, затримки моторного та розумового розвитку у дітей). Стрес внаслідок збройних конфліктів значно підвищує захворюваність і смертність серед жінок і дітей.

Abstract.

The article analyzed literature data that showed that stress is one of the determinants of complicated pregnancy (miscarriage, premature birth, hypertensive disorders), as well as stress associated disorders in the mother (anxiety, depression, sleep disorders). Perinatal stress has both short-term and long-term negative consequences for the fetus and newborn (prematurity, low birth weight, delays in motor and mental development in children). The stress of armed conflicts significantly increases morbidity and mortality among women and children.

Ключові слова: вагітність, пологи, стрес, хронічний стрес, воєнний час, воєнний конфлікт, ризики, виношування, викидень.

Keywords: pregnancy, childbirth, stress, chronic stress, wartime, military conflict, risks, pregnancy, miscarriage.

Вступ. Вагітність, що завершується появою на світ здорової дитини – це мрія мільйонів жінок та головна мета роботи акушерів - гінекологів та фахівців у галузі репродуктивної медицини у всьому світі. В умовах стресу, війни порушуються процеси адаптації, притаманні фізіологічній вагітності.

Під час війни зменшується доступ до своєчасного надання медичної, знижується рівень безпеки, лікарні вразливі до нападів, бомбардувань, жінки народжують у бомбосховищах. Відомо, що у постраждалих від конфлікту країнах на 21,9% менше пологів, які приймав кваліфікований медичний персонал [Jawad M.].

Мета дослідження. Вивчити вплив стресу на перебіг вагітності і перинатальні наслідки.

Матеріали та методи дослідження. Для підготовки цієї статті було проведено пошук у базах даних PubMed, Google Scholar та інших наукових ресурсах. Ключові слова для пошуку включали

"вагітність", "воєнний конфлікт", "репродуктивне здоров'я", "стрес і вагітність".

Результати дослідження та їх обговорення. За даними ВООЗ, позитивний досвід вагітності - це збереження фізичної та соціально-культурної норм, забезпечення здорової вагітності для матері та дитини (включаючи запобігання та лікування ризиків, хвороб і смерті), безпечні пологи та досягнення позитивного материнства (включаючи самосвідомість матері). На тлі проблем слід розуміти, що існують значні ризики воєнного часу для вагітних жінок, які можуть перешкоджати сприятливому перебігу та результату вагітності.

До найбільш значущих чинників, що впливають на перебіг вагітності у військовий час, належать: психологічна травма, страх і проблеми прийняття рішень, пов'язані з евакуацією: постійний страх смерті або поранення, втрата близьких, пото-

чна вагітність, медичний нагляд і повноцінне медичне обслуговування неможливість отримання допомоги, насильство та пограбування, голод, проживання в холодних умовах, вимушена іммобілізація (відсутність електрики, опалення та зв'язку, проживання в підвалах та льохах) [Strapasson MR, Ferreira CF, Ramos JGL].

Вчені Великобританії встановили, що за період 2000–2019 рр. збройні конфлікти, які класифікуються як війни, були пов'язані зі збільшенням на 36,9 випадків материнської смертності на 100 000 живонароджених, збільшенням на 2,8 смертності немовлят (віком до 1 року) на 1000 живонароджених, що на 7,3% менше охоплення вакцинацією проти кору та на 4,9% нижче охоплення АКДС. Це приблизно 300 000 смертей матерів, яких можна було уникнути, і 2 мільйони смертей немовлят, яких можна було попередити [Jawad M.].

Результати досліджень групи вчених, опублікованих у 2021 році, показали, що внаслідок збройних конфліктів значно зростає захворюваність і смертність серед жінок і дітей [Bendavid E.]. У період з 1995 по 2015 рік у світі зафіксовано понад 10 мільйонів смертей серед дітей віком до п'яти років, які можна пов'язати з конфліктами. [Bendavid E.]. Те, як конфлікт може вплинути на здоров'я, є різним, але систематичні докази пов'язують конфлікт із недоїданням, фізичними травмами, гострими та інфекційними захворюваннями, поганим психічним здоров'ям, сексуальним і репродуктивним здоров'ям. Політична нестабільність і збройний конфлікт серйозно вплинули на систему охорони здоров'я, що має катастрофічні наслідки для здоров'я вагітних жінок [Lackner HK, Moertl MG, Schmid-Zalaudek K].

Стрессова травма також може вплинути на фізіологічну здатність жінки виношувати здорову вагітність до терміну. Поєднання змін індивідуальної поведінки та фізіологічних реакцій на страх і травму від переживання збройного конфлікту може призвести до більшої ймовірності втрати вагітності [Cook, N., Ayers, S., & Horsch, A].

Доведено, що наявність хронічного стресу до вагітності підвищує ризик розвитку гіпертензивних розладів у другому, третьому триместрах вагітності та в післяпологовому періоді, які обумовлені порушеннями синтезу оксиду азоту (NO) [Bush, N. R., Savitz, J.,] [O'Donnell, M. G., Stumpp, L., Gallaher, M. J., & Powers, R. W.].

Чисельні результати досліджень показали, що 20% жінок під час вагітності страждають від розладів, асоційованих зі стресом, а саме, тривога та депресія [Pawluski JL].

Дослідження китайських вчених довели зв'язок між відчуттям стресу та якістю сну під час вагітності, продемонструвавши, що вищий рівень стресу негативно пов'язаний з якістю сну цих вагітних жінок [Li G.].

Стрес під час вагітності є причиною передчасних пологів та зниження фізичної активності вагітної, зростання шкідливих звичок, а саме, куріння, та народження немовлят із низькою вагою [Lobel, M.].

Стрес матері може бути пов'язаний не лише з короткостроковими перинатальними наслідками. Доведено наявність трансгенераційного зв'язку між перинатальним стресом і здоров'ям нащадків. Розлади, пов'язані зі стресом, сприяють погіршенню когнітивних функцій, абераціям у розвитку нервової системи та рівнів нейромедіаторів, змінам у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій осі та поведінковим відхиленням у дітей [O'Donnell, M. G., Stumpp, L., Gallaher, M. J., & Powers, R. W.].

Результати проспективного дослідження продемонстрували вищу частоту затримки моторного та розумового розвитку у дітей, чий матері продемонстрували вищий рівень стресу під час вагітності [Huizink AC].

Крім того, перинатальний стрес, і пов'язані з ним розлади, мають довгострокові наслідки для здоров'я матері. Поганий стан судин і поширеність гіпертонічних станів під час вагітності пов'язані зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань протягом усього життя. Таким чином, жінки, які страждають на розлади настрою, можуть бути більш сприйнятливими до погіршення серцево-судинного здоров'я під час вагітності, що не рідко стає причиною майбутніх серцево-судинних захворювань. Оскільки захворювання серця є основною причиною смерті серед жіночої статі, раннє виявлення жінок із ризиком серцево-судинних захворювань після пологів є важливим кроком для покращення здоров'я матерів [O'Brien M. L.].

Висновок. Стрес є однією із детермінант ускладненого перебігу вагітності (невиношування, передчасні пологи, гіпертензивні розлади), а також стрес асоційованих розладів у матері (тривога, депресія, порушення сну). Перинатальний стрес має як короткострокові, так і довгострокові негативні наслідки на плід і новонародженого (недоношеність, мала вага при народженні, затримки моторного та розумового розвитку у дітей).

Список використаної літератури:

1. Keasley J., Blickwedel J., Quenby S. Adverse effects of exposure to armed conflict on pregnancy: a systematic review. *BMJ Global Health* 2 (4): e000377.
2. Abdelmola A. (2023). Antenatal Care Services in Sudan Before and During the 2023 War: A Review Article. *Cureus*, 15(12), e51005. <https://doi.org/10.7759/cureus.51005>
3. O'Donnell, M. G., Stumpp, L., Gallaher, M. J., & Powers, R. W. (2023). Pre-pregnancy stress induces maternal vascular dysfunction during pregnancy and postpartum. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 30(11), 3197–3211. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01248-2>
4. Bush, N. R., Savitz, J., Coccia, M., Jones-Mason, K., Adler, N., Boyce, W. T., Laraia, B., & Epel, E. (2021). Maternal Stress During Pregnancy Predicts Infant Infectious and Noninfectious Illness. *The Journal of pediatrics*, 228, 117–125.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.041>
5. O'Brien M. L. (2021). The Consequences of the Tajikistani Civil War for Abortion and Miscarriage // *Population research and policy review*, 40(5), 1061–1084. <https://doi.org/10.1007/s11113-020-09624-5>

7. Lackner HK, Moertl MG, Schmid-Zalaudek K, Lucovnik M, Weiss EM, Kolovetsiou-Kreiner V, Papousek I. History of Preeclampsia Adds to the Deleterious Effect of Chronic Stress on the Cardiac Ability to Flexibly Adapt to Challenge. *Front Physiol.* 2018 Sep 3;9:1237. doi: 10.3389/fphys.2018.01237.
8. Strapasson MR, Ferreira CF, Ramos JGL. Асоціації між післяпологовою депресією та гіпертонічними розладами вагітності. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):367–373.
9. Alves, A. C., Cecatti, J. G., & Souza, R. T. (2021). Resilience and Stress during Pregnancy: A Comprehensive Multidimensional Approach in Maternal and Perinatal Health. *The ScientificWorldJournal*, 2021, 9512854. <https://doi.org/10.1155/2021/9512854>
10. Cook, N., Ayers, S., & Horsch, A. (2018). Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 225, 18–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.045>
- Jawad M, Hone T, Vamos EP, Cetorelli V, Millett C. Implications of armed conflict for maternal and child health: A regression analysis of data from 181 countries for 2000-2019. *PLoS Med.* 2021 Sep 28;18(9). doi: 10.1371/journal.pmed.1003810.
- Bendavid E, Boerma T, Akseer N, et al.: The effects of armed conflict on the health of women and children. *Lancet.* 2021, 397:522-32. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00131-8
- Pawluski JL, Lonstein JS, Fleming AS. The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. *Trends Neurosci.* 2017 Feb;40(2):106-120. doi: 10.1016/j.tins.2016.11.009.
- Lobel, M., Cannella, D. L., Graham, J. E., DeVincenzi, C., Schneider, J., & Meyer, B. A. Pregnancy-specific stress, prenatal health behaviors, and birth outcomes. *Health Psychology*, 2008. 27(5), 604–615. <https://doi.org/10.1037/a0013242>
- Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003 Sep;44(6):810-8. doi: 10.1111/1469-7610.00166.
- Li G., Kong L., Zhou H., Kang X., Fang Y., Li P. Relationship between prenatal maternal stress and sleep quality in Chinese pregnant women: the mediation effect of resilience. *Sleep medicine*, 25, 2016;8-12.

Сас Андрій Вікторович,

Студент

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

Малайко Сергій Сергійович

асистент кафедри анестезіології та реаніматології

Буковинський державний медичний університет

М. Чернівці, Україна

НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ

Sas Andrey Viktorovich,

Student

Bukovina State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

Malayko Sergey Sergeevich

assistant of the Department of Anesthesiology and resuscitation

Bukovina State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

EMERGENCY CARE FOR TRAUMATIC BRAIN INJURY: CURRENT ISSUES

Анотація.

Стаття розглядає проблему черепно-мозкової травми (ЧМТ) як серйозної проблеми охорони здоров'я, особливо у контексті недооцінених догоспітальних рекомендацій. Стаття вказує на потребу у більш ефективних стратегіях профілактики та лікування, особливо у похилого віку, враховуючи різноманітні фактори, такі як вік, стан перед травмою, супутні захворювання та соціальні чинники. Метод системного аналізу використовувався для обробки джерел, зокрема PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library і т.д., для надання комплексного уявлення про проблему ЧМТ та шляхи її розв'язання.

Abstract.

The article considers the problem of traumatic brain injury (TBI) as a serious problem of health protection, especially in the context of underestimated prehospital recommendations. The article points out the need for more effective prevention and treatment strategies, especially in the elderly, taking into account various factors such as age, pre-injury condition, comorbidities, and social factors. The system analysis method was used to process sources, in particular PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, etc., to provide a comprehensive understanding of the TBI problem and ways to solve it.

Ключові слова: ЧМТ, догоспітальний етап, оксигенація, гіпотензія, швидка допомога, внутрішньо-черепний тиск, шкала ком Глазго.

Keywords: TBI, prehospital stage, oxygenation, hypotension, ambulance, intra-cranial pressure, Glasgow com scale.

Конфлікт інтересів: відсутній

Conflict of interest: none

Вступ. Рекомендації по наданню допомоги при черепно-мозковій травмі на госпітальному рівні постійно вдосконалюються, але покращення догоспітальних рекомендацій часто відкладається.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Щороку у всьому світі приблизно від 27 до 69 мільйонів людей діагностують ЧМТ, за оцінками, захворюваність становить від 351 до 939 випадків на 100 000 населення [1,2,3]. Згідно з останньою доповіддю Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC) [4], ЧМТ є основною причиною смерті та інвалідності: приблизно 210 000 госпіталізацій через ЧМТ у 2020 році та 69 000 смертей через ЧМТ у 2021 році.

У країнах з низьким і низьким рівнем доходів (ЛМІС) ЧМТ виникають через дорожньо-транспортні пригоди, часто за участю вразливих учасників дорожнього руху, таких як мотоциклісти та пішоходи. У країнах з високим рівнем доходу більшість ЧМТ викликана падіннями, особливо у літніх людей (віком ≥ 65 років), які часто мають супутні захворювання. Такі фактори ризику, як слабкість і зловживання алкоголем, створюють можливості для цілеспрямованих профілактичних дій. Існує мало доказів для інформування про лікування пацієнтів похилого віку, яких зазвичай не брали в мінуті клінічні випробування, отже, терміново потрібні відповідні докази. Хоча збільшення віку асоціюється з гіршими наслідками ЧМТ, вік не повинен диктувати обмеження в терапії [5].

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) потрібно розглядати та лікувати як стан, а не одноразову подію, і її потрібно розглядати через систему, яка враховує багато факторів [6].

Численні фактори впливають на доступ людини до допомоги та підвищену ймовірність негативних наслідків після ЧМТ, включаючи вік, стан перед травмою, наявність супутніх захворювань і схильність до стійкості, а також соціальні та екологічні фактори, пов'язані зі статтю/гендером, расою, етнічною приналежністю, соціально-економічний статус, страховий статус, статус зайнятості, географічне розташування та соціальна та сімейна підтримка. Незважаючи на те, що дослідження виявили ці фактори, шляхи взаємодії цих різноманітних факторів, що спричиняють описані ефекти, залишаються в основному невідомими [6].

Матеріали та методи: Було використано метод системного аналізу, за допомогою якого було оброблено ряд джерел, які розміщені у вільному доступі на PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library і т.д.

Результати. Шлях до лікування ЧМТ починається з профілактики [6].

У *цивільному контексті* персонал швидкої медичної допомоги може бути викликаний для стабілізації життєво важливих функцій людини, яка пережила ЧМТ, і транспортування її до вищого рівня медичної допомоги, наприклад, до відділення невідкладної допомоги місцевої лікарні. (ЕД) або травмпункт. У системі *військової травми* допомога може надаватися передовою хірургічною бригадою або в бойовому госпіталі. Людина, у якої виникла підозра на ЧМТ, яка виглядає *незначною*, може не отримувати медичної допомоги в лікарні, окрім початкової оцінки, можливо, у поєднанні з вказівками щодо відпочинку та звернення за подальшим спостереженням у разі розвитку симптомів [6].

Для людини, яка пережила ЧМТ або супутні травми серйозного характеру, цей етап допомоги включає медичне втручання, що здійснюється у лікарні швидкої допомоги чи відділенні інтенсивної терапії, спрямоване на порятунок життя людини та запобігання подальшим негативним наслідкам травми. У військовій частині людину можуть евакуювати до регіонального військового госпіталю, який може надати більш якісний рівень допомоги [6].

Зазвичай, якщо це струс головного мозку, ЧМТ є не ускладнена, без будь-яких грубих структурних пошкоджень і виникає вторинно після непроникаючої ЧМТ. Зазвичай це виникає внаслідок сил прискорення/уповільнення, що виникають внаслідок прямого удару по голові. Це викликає тимчасові зміни психічного стану, які можуть варіюватися від сплутаності свідомості до втрати свідомості. Це неможливо діагностувати за допомогою звичайної комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Спеціальна послідовність МРТ, наприклад дифузійна тензорна візуалізація та функціональна МРТ, може призвести до ранньої діагностики струсу мозку [7].

Синдром другого (повторного) удару: початковою подією часто є струс мозку, але якщо пацієнт

(часто спортсмен) починає грати, не повністю оголтувшись від цього, і отримує ще одну травму, може статися швидкий розвиток злоякісного набряку мозку, що виникне протягом короткого періоду.

Хронічна травматична енцефалопатія: зазвичай це відстрочений прояв повторюваної легкої ЧМТ. Це часто зустрічається у спортсменів і може призвести до психічних розладів і суїцидальної поведінки, дефіциту уваги та розладів пам'яті та виконавчих функцій [7].

ЧМТ – це будь-яка травма, яка порушує нормальну функцію мозку і може проявлятися будь-якою комбінацією когнітивних, поведінкових, рухових і сенсорних симптомів [8,9].

ЧМТ охоплює спектр захворювань, які підрозділяються на легкі, середні та важкі відповідно до шкали коми Глазго (ШКГ) [8,9]. Пацієнти класифікуються як такі, що мають легку ЧМТ, якщо ШКГ 13-15, середню, якщо ШКГ 9-12, і важку, якщо ШКГ < 9 [8,9]. У всьому світі приблизно 80% травм ЧМТ класифікуються як легкі, 11% як середні та 8% як важкі [8, 10].

Рекомендації Фонду травми головного мозку (ВТФ) щодо лікування важких травм голови, опубліковані в 1996 році, були першими клінічними практичними рекомендаціями, які були опубліковані в хірургії. Впровадження цих рекомендацій неодноразово асоціювалося зі зниженням смертності на 50%, а також зниженням вартості медичної допомоги. Далі ВТФ створив рекомендації до госпітального етапу, які відображають розуміння того, що допомога та процеси догляду на місці травми, під час транспортування та відразу після прибуття до лікарні помітно впливають на кінцевий результат пацієнтів із черепно-мозковою травмою. Дійсно, велика частина переваг, притаманних рекомендаціям ВТФ, пояснюється покращеною реанімацією та уникненням вторинних інсультів, таких як гіпотензія та гіпоксія [11].

Лікування хворих на ЧМТ починають з моменту удару. За своєю природою травма вимагає зосередження уваги на найважливіших проблемах, що загрожують життю. Менш термінові проблеми відносяться до менш пріоритетних. Однак менш термінове не обов'язково означає менш важливе.

Підвищення внутрішньо-черепного тиску (ВЧТ), набряк мозку, церебральна дизауторегуляція та зміни в метаболізмі головного мозку є невід'ємними наслідками первинної травми головного мозку. Екзогенні або ятрогенні події посилюють ці процеси вторинного ушкодження. Пацієнти з численними травмами часто отримують травми, які погіршують серцево-легеневий статус, і тому вони особливо вразливі до вторинних травм. Вторинні інсульти є поширеними і є незалежними предикторами поганого результату у пацієнтів із ЧМТ [11].

Оксигенація [11]

За нормальних фізіологічних обставин мозок залежить від аеробного метаболізму, щоб підтримувати високі потреби в аденозинтрифосфаті для функціонування нейронів, і через кілька хвилин

анаеробного метаболізму виникає енергетична недостатність. Хоча контроль дихальних шляхів є інтуїтивно важливим, кілька досліджень несподівано повідомили про гірші результати для пацієнтів із ЧМТ, які були інтубовані в польових умовах. У польових умовах гіпоксія визначається як апное, ціаноз, насичення $O_2 < 90\%$ або $PaO_2 < 60$ мм рт. Виражені ступені гіпоксії до насичення $< 70\%$ є поширеними під час інтубації, причому у 57% пацієнтів спостерігається тимчасова гіпоксія, яка триває в середньому 2,3 хвилини. Ризик десатурації, пов'язаний з інтубацією, залежить від початкової сатурації O_2 і виникає в 100% випадків, якщо насичення O_2 становить $\leq 93\%$, проти 6%, якщо воно $> 93\%$ ($p < 0,01$). Порівняння в дослідженні 1797 пацієнтів з тяжкою ЧМТ, які були інтубовані на догоспітальному етапі, з 2301 пацієнтом, які були інтубовані у відділенні невідкладної допомоги, продемонструвало 4-кратне збільшення смертності та значно вищий ризик поганого неврологічного та функціонального результату в групі пацієнтів які були інтубовані в польових умовах.

Підтримання дихальних шляхів і запобігання гіпоксії є пріоритетом. Усі пацієнти повинні отримувати додатковий O_2 для підтримки насичення $> 90\%$. На догоспітальному етапі інтубація була основною процедурою в лікуванні пацієнтів із тяжкою ЧМТ та балом за ШКГ ≤ 8 , як для підтримки гартної оксигенації, так і для запобігання аспірації. Догоспітальні рекомендації Brain Trauma Foundation рекомендують інтубувати пацієнтів, які перебувають у стані свідомості або не реагують на лікування з оцінкою за ШКГ ≤ 8 , або тих, хто не може підтримувати адекватну прохідність дихальних шляхів, а також пацієнтів з гіпоксемією (артеріальна сатурація $O_2 < 90\%$), незважаючи на додаткове введення O_2 . У догоспітальному режимі для коматозного пацієнта з травмою голови оротрахеальна інтубація є кращою перед назотрахеальною інтубацією, оскільки стан можливих базальних переломів черепа невідомий, а шкідлива стимуляція носа може підвищити ВЧТ. Інтубація не тільки забезпечує адекватну оксигенацію, але також може полегшити гіперкарбію, яка сама може погіршити ВЧТ. За відсутності ознак підвищення ВЧТ пацієнтам не слід проводити гіпервентиляцію з профілактичною метою.

Підтримка при гіпотензії [11]

Численні дослідження показали значний зв'язок між гіпотензією та поганим результатом у пацієнтів із травмами голови. Незважаючи на сильний зв'язок між поганим результатом і гіпотензією у пацієнтів з травмами голови, загальна література про травми ставить під сумнів цінність часу, витраченого на забезпечення внутрішньовенного доступу та введення рідини в польових умовах. Стверджується, що отримання внутрішньовенного доступу займає багато часу, а невеликі об'єми, введені під час коротких транспортувань, можуть істотно не вплинути на результат. Аргументи на користь відстроченої реанімації при «дозволеній гіпотензії» включають повідомлення про те, що внутрішньо-

венне введення рідин пацієнтам з активною кровотечею до остаточного хірургічного контролю може збільшити крововтрату через гемодилоцію, вищий артеріальний тиск, порушення утворення тромбу та руйнування згустку.

Оптимальна рідина для реанімації чітко не визначена. Рідини для внутрішньовенного введення повинні бути ізотонічними, щоб зменшити набряк і набряк мозку. Звичайний фізіологічний розчин є кращим перед лактатним розчином Рінгера, і слід категорично уникати розчинів, що містять 5% декстрози (D5W). Гіпертонічний сольовий розчин збільшує внутрішньосудинний об'єм у 4–10 разів від об'єму, що вводиться. Гіпертонічний сольовий розчин забезпечує потенційну користь від стабілізації артеріального тиску за допомогою менших об'ємів. Він підтримує церебральний перфузійний тиск без посилення витоку та позасудинного накопичення рідини, що призводить до набряку мозку та підвищення ВЧТ, що виникає після інфузії великих об'ємів ізотонічної рідини. Гіпертонічний розчин також діє подібно до маніту та індукує осмотичний діурез, що сприяє лікуванню підвищеного ВЧТ. Реанімація за допомогою гіпертонічного розчину вдвічі збільшує виживаність пацієнтів із ЧМТ, які мають геморагічний шок. У аналізі підгруп пацієнти з ЧМТ і ШКГ ≤ 8 , швидше за все, отримують користь від гіпертонічного розчину. Однак дослідження ще не продемонстрували покращення віддалених неврологічних результатів для пацієнтів із травмами голови, реанімованих за допомогою гіпертонічного розчину. Планується проведення проспективного інтервенційного дослідження для порівняння гіпертонічного фізіологічного розчину, гіпертонічного фізіологічного розчину з 6% декстраном і нормального фізіологічного розчину в підгрупі пацієнтів з ЧМТ і ШКГ ≤ 8 , як з гіповолемічним шоком, так і без нього (сistolічний артеріальний тиск ≤ 90 мм рт. ст.).

Висновки. Оптимальне лікування пацієнта з черепно-мозковою травмою починається з раннього та відповідного сортування. Повний анамнез і медичний огляд можуть ідентифікувати пацієнтів високого ризику, які мають легку або помірну ЧМТ. Правила прийняття клінічних рішень можуть допомогти в ідентифікації пацієнтів із низьким ризиком, яким не потрібна нейровізуалізація або лише короткий період спостереження. Лікування пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою вимагає систематичного підходу, зосередженого на уникненні вторинної травми, включаючи гіпотензію, гіпоксію та гіпоглікемію. Більшість втручань для запобігання вторинним травмам можна впроваджувати на всіх рівнях установи. Пацієнтам із тяжкою ЧМТ рекомендована термінова нейровізуалізація з подальшою консультацією нейрохірурга та переведенням у відділення інтенсивної терапії [8].

Список використаних джерел:

1. Park HA, Lim B, Ro YS. Trends in traumatic brain injury-related emergency department visits in Korea: a report from the National Emergency Department Information System (NEDIS) 2018-2022. Clin Exp Emerg Med. 2023 Nov;10(S):S63-S68. doi:

10.15441/ceem.23.148. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37967865; PMCID: PMC10662516.

2. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018;130:1080–97.

3. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:56–87.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) CDC; 2023. TBI data [Internet] [cited 2023 Sep 28].

5. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, Aries M, Bashford T, Bell MJ, Bodien YG, Brett BL, Büki A, Chesnut RM, Citerio G, Clark D, Clasby B, Cooper DJ, Czeiter E, Czosnyka M, Dams-O'Connor K, De Keyser V, Diaz-Arrastia R, Ercole A, van Essen TA, Falvey É, Ferguson AR, Figaji A, Fitzgerald M, Foreman B, Gantner D, Gao G, Giacino J, Gravesteyn B, Guiza F, Gupta D, Gurnell M, Haagsma JA, Hammond FM, Hawryluk G, Hutchinson P, van der Jagt M, Jain S, Jain S, Jiang JY, Kent H, Koliás A, Kompanje EJO, Lecky F, Lingsma HF, Maegele M, Majdan M, Markowitz A, McCrea M, Meyfroidt G, Mikolić A, Mondello S, Mukherjee P, Nelson D, Nelson LD, Newcombe V, Okonkwo D, Orešič M, Peul W, Piscià D, Polinder S, Ponsford J, Puybasset L, Raj R, Robba C, Røe C, Rosand J, Schueler P, Sharp DJ, Smielewski P, Stein MB, von Steinbüchel N, Stewart W, Steyerberg EW, Stocchetti N, Temkin N, Tenovuo O, Theadom A, Thomas I, Espin AT, Turgeon AF, Unterberg A, Van Praag D, van Veen E, Verheyden J, Vyvere TV, Wang KKW, Wiegers EJA, Williams WH, Wilson L, Wisniewski SR, Younsi A, Yue JK, Yuh EL, Zeiler FA, Zeldovich M, Zemek R; InTBIR Participants and Investigators. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2022 Nov;21(11):1004–1060. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00309-X. Epub 2022 Sep 29. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Oct 7;; PMID: 36183712; PMCID: PMC10427240.

6. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Board on Health Sciences Policy; Committee on Accelerating Progress in Traumatic Brain Injury Research and Care; Matney C, Bowman K, Berwick D, editors. *Traumatic Brain Injury: A Roadmap for Accelerating Progress*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022 Feb 1. 3, Understanding Patients with Traumatic Brain Injury. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580077/>

7. Georges A, M Das J. Traumatic Brain Injury. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459300/>

8. Dixon J, Comstock G, Whitfield J, Richards D, Burkholder TW, Leifer N, Mould-Millman NK, Calvello Hynes EJ. Emergency department management of traumatic brain injuries: A resource tiered review. *Afr J Emerg Med*. 2020 Sep;10(3):159–166. doi: 10.1016/j.afjem.2020.05.006. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32923328; PMCID: PMC7474234.

9. Centers for Disease Control and Prevention . National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention; Atlanta (GA): 2015. Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/tbi_report_to_congress_epi_and_rehab-a.pdf (72 p. Report. Available from)

10. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung Y.C., Punchak M. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018 Apr 1:1–18. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352. (Epub ahead of print)

11. Stiver, S. I., & Manley, G. T. (2008). Prehospital management of traumatic brain injury. *Neurosurgical Focus* FOC, 25(4),E5. <https://doi.org/10.3171/FOC.2008.25.10.E5>

Білоус Олександра,
здобувачка вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет м. Чернівці, Україна
Юр'єва Лілія Миколаївна
к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти
кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинський державний медичний університет м. Чернівці, Україна

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ І ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ МАГНІЮ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Bilous Alexandra,
student of higher medical education, 5th year
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine
Yurieva Lilia Mykolaivna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Higher Educational
Establishment
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

PATHOPHYSIOLOGICAL AND MEDICINE PROPERTIES OF MAGNESIUM DURING PREGNANCY

Анотація.

У статті висвітлено значення магнієвого гомеостазу при фізіологічному і патологічному перебігу вагітності. Описано патофізіологічні механізми розвитку ускладнень вагітності при гіпомагніемії. Наведені патогенетично обґрунтовані підходи до застосування магнію у профілактиці і лікуванні ускладнень як з боку матері, так і плода.

Abstract.

The article highlights the importance of magnesium homeostasis in the physiological and pathological course of pregnancy. The pathophysiological mechanisms of the development of pregnancy complications with hypomagnesemia are described. Pathogenetically justified approaches to the use of magnesium in the prevention and treatment of complications from both the mother and the fetus are presented.

Ключові слова: дефіцит магнію, вагітність, дисплазія сполучної тканини, прееклампсія, магній.
Keywords: magnesium deficiency, pregnancy, connective tissue dysplasia, preeclampsia, magnesium.

Вступ. Харчування матері під час вагітності, включаючи недоїдання та надлишок поживних речовин, стало критичним фактором ризику ряду неінфекційних захворювань (НІЗ), таких як ожиріння, діабет, гіпертонія, серцево-судинні захворювання, неалкогольна жирова хвороба печінки та нейрокогнітивні розлади, серед інших. НІЗ є основною причиною смерті в усьому світі, і, хоча їм загалом можна запобігти, існуючі на даний момент стратегії є недостатніми [11]. Внутрішньоутробний дисбаланс поживних речовин може викликати зміни в експресії генів, що може змінити структуру та функцію певних органів у потомства [5]. Дефіцит або недостатність магнію під час вагітності може становити загрозу для здоров'я як матері, так і новонародженого. Доведено, що гіпомагніємія у матері під час вагітності спричиняє порушення когнітивних функцій у дитини в подальшому житті [16]. Тому, дослідження про зв'язок між нестачею магнію та певними станами під час вагітності є актуальними.

Мета дослідження. Висвітлити сучасні дані літератури про перинатальні наслідки гіпомагніемії під час вагітності.

Матеріали та методи: Для того, щоб сповна розкрити тему та висвітлити усі сторони даної проблеми, ми використовували метод системного аналізу. Для аналізу усіх даних використовувались праці сучасних дослідників, які опубліковані на таких джерелах, як PubMed, ScienceDirect, BMJ, Oxford Academic, Cochrane Library і т.п.

Результати дослідження та їх обговорення. Всесвітньою організацією охорони здоров'я доведено, що із метою забезпечення нормального протікання вагітності обов'язковим є отримання жінками заліза та фолієвої кислоти, починаючи з етапу підготовки до вагітності та упродовж усього її перебігу.

Доведено, що період вагітності та лактації є чинником ризику розвитку гіпомагніемії, оскільки саме в цей час відбувається підвищене споживання організмами матері та плода/плодів більшості мікро- та макроелементів, у т.ч. і Mg²⁺. Відомо, що під час вагітності потреба в Mg зростає у 1,5-2 рази, що зумовлено формуванням і функціонуванням плаценти, внутрішньоутробним ростом і розвитком плода, а також підвищенням рівнів естрогенів та альдостерону [4, 15].

Магній (Mg^{2+}) є важливою мінеральною поживною речовиною, необхідною для багатьох біохімічних реакцій в організмі людини, включаючи енергетичний обмін, синтез білка та ДНК, підтримання електричний потенціал нервової та серцевої тканин, контроль рівня глюкози в крові та регуляція кров'яного тиску.

Магній є одним із десяти незамінних металів у людини, четвертим за поширеністю катіоном після кальцію, калію та натрію та другим за поширеністю внутрішньоклітинним катіоном у тканинах людини [15]. Магній є ключовим для багатьох біохімічних і фізіологічних процесів, який бере участь у багатьох біологічних і клітинних функціях, включаючи синтез білка і метаболізм нуклеотидів [4]. У наш час визнання головної ролі магнію поступово розширюється завдяки його винятковій біохімічній активності, і тепер він визнаний важливим фактором для багатьох біохімічних функцій у клітинах людини. Внутрішньоклітинні іони магнію можуть зв'язуватися з клітинною мембраною, ядром і рибосомами. Магній незамінний для агрегації рибосом у полісоми, а тому відіграє ключову роль у синтезі білка. Крім того, іони магнію також діють як кофактори для ферментів рибонуклеїнової кислоти, призначених спеціально для розпізнавання та розщеплення цільової мРНК.

Дефіцит Mg^{2+} викликає окислювальний стрес (ОС) через збільшення активних форм кисню (АФК), що виникає внаслідок мітохондріальної дисфункції, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і аномальної регуляції гомеостазу кальцію. Крім того, дефіцит Mg^{2+} також викликає запалення через збільшення виробництва прозапальних молекул, таких як інтерлейкін (IL)-1, IL-6 і фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), що, у свою чергу, може посилити виробництво АФК. Поєднання запалення та ОС, викликаного дефіцитом Mg^{2+} , підвищує ризик розвитку хронічних захворювань.

Магній бере участь у регуляції функцій мітохондрій, у тому числі у виробництві АТФ [12]. Відомо, що у мітохондріях знаходиться понад 70 Mg залежних білків. Здебільшого це ферменти, що регулюють енергетичний метаболізм, відновлення ДНК, виживаність клітин та мітохондрій, а також беруть участь у метаболізмі мікронутрієнтів, біосинтезі білків та підтриманні протівірусного імунітету. Клітини плаценти містять максимальну кількість мітохондрій, дефіцит Mg^{2+} в яких негативно позначається на їх функціонуванні [4, 12]. Таким чином, доведено, що гіпомагніємія у матері призводить до порушення функції плаценти і, як наслідок, затримки росту плода та його дистресу [5, 6]. Дефіцит Mg^{2+} у вагітних може призводити до підвищення внутрішньоутробної загибелі плода, зниження його маси тіла та розмірів [1].

Дефіцит Mg^{2+} негативно впливає і на стан сполучної тканини, особливо у жінок з її недиференційованою дисплазією (НДСТ). В основі цієї патології лежать мутації генів, що відповідають за синтез/резорбцію структурних білків сполучної

тканини або ферментів, які беруть участь в цих процесах, кількісні зміни в утворенні повноцінних компонентів екстрацелюлярного матриксу, порушення фібрилогенезу [21, 22]. Дефіцит вітамінів, макро- та мікроелементів, в т.ч. й Mg^{2+} , є днією із основних причин, що зумовлюють розвиток та клінічні прояви НДСТ. Зниження рівня магнію в плазмі крові у вагітних із НДСТ істотно погіршує прогноз вагітності та пологів. В умовах зниженої концентрації Mg^{2+} порушується здатність фібробластів продукувати колаген та відбувається патологічна активація Са-залежних контрактильних реакцій в міометрії і зростає частота загрози переривання вагітності/передчасних пологів, передчасної амніореї, аномальних скорочень матки та хірургічних пологів. У вагітних це може проявлятися такими порушеннями функції сполучної тканини, як ІЦН, варикозна хвороба, розтяжки на шкірі тощо. Магній активно впливає на структуру сполучної тканини (колаген, еластин, колагенові волокна). Доведено, що дефіцит Mg призводить до уповільнення синтезу структурних компонентів, посилення процесів деградації колагенових волокон, порушення співвідношення колагенових/еластинових волокон у бік збільшення останніх, сприяє синтезу дефектного колагену через порушення структури і збірки колагенових волокон. Магній знаходиться у конкурентних взаєминах із Са, який у свою чергу визначає гнучкість волокон еластину і регулює процеси активації центрів еластаз [6]. Використання магнію як добавки під час вагітності може посилити антиапоптозну та протизапальну реакцію шляхом регулювання рівнів експресії таких молекул, як BCL-2 і колаген IV [6].

Магній, відомий як потужний протизапальний засіб. Дефіцит Mg^{2+} протягом багатьох років асоціювався із запаленням, і цей зв'язок був ретельно досліджений [7]. Низький рівень магнію викликає системне запалення, індукуючи клітинний окислювальний стрес, який призводить до запалення. Зниження рівня Mg^{2+} викликає запалення, тоді як підвищення рівня Mg^{2+} пригнічує процес запалення (Rayssiguier et al., 2010). Дефіцит Mg^{2+} також пов'язують зі зниженою проліферацією клітин і неправильним формуванням плаценти [5]. Однак не з'ясовано, чи дефіцит Mg^{2+} стимулює окислювальний стрес шляхом збільшення вироблення прооксидантних факторів чи шляхом зменшення вироблення антиоксидантні фактори.

Згідно результатів мета-аналізу Реєстру випробувань Кокранівської групи із питань вагітності та пологів і Кокранівського центрального реєстру Реєстр контрольованих випробувань лікування сульфатом магнію знижує більш ніж на 50% ризик еклампсії і материнської смерті у жінок з преєклампсією [3].

Молекулярні шляхи, через які магній зупиняє прогресування материнської гіпертензії, до кінця не вивчені. Іони магнію можуть діяти як антагоністи кальцію та/або як індуктори вивільнення простагландинів, які опосередковують артеріальний тиск [13]. Недавнє дослідження запропонувало використання вагітним жінкам індивідуальних доз

внутрішньовенного введення. солей магнію, відповідно до маси тіла та креатиніну сироватки, з метою досягнення персоналізованого підходу до використання магнію для профілактики преєклампсії [3,10].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у своїх рекомендаціях 2015 року щодо заходів для покращення результатів передчасних пологів наполегливо рекомендує використовувати сульфат магнію для нейропротекції плода. За рекомендацією ВООЗ було проведено мета-аналіз, спрямований на надання рекомендацій щодо антенатального введення сульфату магнію для нейропротекції плода недоношених немовлят [8]. Антенатальне введення сульфату магнію знизило ризик смерті або церебрального паралічу та неможливості ходити без сторонньої допомоги у віці 2 років [8].

Висновок. Магнієвий гомеостаз відіграє важливу роль у фізіологічному перебігу вагітності. Застосування магнію у профілактиці і лікуванні ускладнень як з боку матері, так і плода є патогенетично обґрунтованим.

Список використаних джерел:

1. Dalton LM, Ní Fhloinn DM, Gaydazhchieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev.* 2016 Sep;74(9):549-57. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
2. Du L, Wenning L, Migoya E, Xu Y, Carvalho B, Brookfield K, Witjes H, de Greef R, Lumbiganon P, Sangkomkarn U, Titapant V, Duley L, Long Q, Oladapo OT. Population pharmacokinetic modeling to evaluate standard magnesium sulfate treatments and alternative dosing regimens for women with preeclampsia. *J Clin Pharmacol.* 2019;59:374–385. doi: 10.1002/jcph.1328.
3. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D (2010) Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000025. doi: 10.1002/14651858.CD000025.pub2
4. Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F, Crisponi G, Gibo Y, Van Eyken P, Fanos V, Faa G. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Oct;199(10):36473657. doi: 10.1007/s12011-020-02513-0.
5. Hsu C.-N., Tain Y.-L. The Good, the Bad, and the Ugly of Pregnancy Nutrients and Developmental Programming of Adult Disease. *Nutrients.* 2019;11:894. doi: 10.3390/nu11040894.
6. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 11;19(6):1724. doi: 10.3390/ijms19061724.
7. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 1995;333:201–205. doi: 10.1056/NEJM199507273330401.
8. Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. No. 376-magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41:505–522. doi: 10.1016/j.jogc.2018.09.018.
9. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA (2014) Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 10.1002/14651858.CD000937.
10. Morton A. Hypomagnesaemia and pregnancy. *Obstet Med.* 2018 Jun;11(2):67-72. doi: 10.1177/1753495X17744478.
11. Padmanabhan V., Cardoso R.C., Puttabyatappa M. Developmental Programming, a Pathway to Disease. *Endocrinology.* 2016;157:1328–1340. doi: 10.1210/en.2016-1003.
12. Shin M, Momb J, Appling DR: Human mitochondrial MTHFD2 is a dual redox cofactor-specific methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/ methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase. *Cancer Metab* 2017;5:11-17.
13. de Sousa Rocha V, Della Rosa FB, Ruano R, Zugaib M, Colli C. Association between magnesium status, oxidative stress and inflammation in preeclampsia: a case-control study. *Clin Nutr.* 2015;34:1166–1171. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.001.
14. Vernon WB. The role of magnesium in nucleic-acid and protein metabolism. *Magnesium.* 1988;7:234–248.
15. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem.* 2019;195:120–129. doi: 10.1016/j.jinorgbio.

Shakhova Olga Oleksandrivna,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases
Vecherka-Korovytska E.E.,
Bukovinian State Medical University
Koval K.V.,
Bukovinian State Medical University
Borteichuk Y.V.
Bukovinian State Medical University

LYELL'S SYNDROME IN CHILDREN

Анотація.

Синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз) - це рідкісне захворювання, що проявляє себе генералізованим некролізом епідермісу внаслідок імунної відповіді на токсини, в тому числі ліки, перебігає важко, з ускладненнями у вигляді сепсису, призводить до частих (від 20 до 75%, в залежності від адекватності терапії та запущеності хвороби, у середньому - близько 30-ти%) смертельних та інвалідизуючих наслідків, а також віддалених, як гіперпигментація та рубці. Зустрічається з частотою в 1 на 1000000 осіб, частіше у ВІЛ-інфікованих; частіше у жінок, ніж у чоловіків. Близько 1% від всіх госпіталізацій, пов'язаних із впливом ліків, складає токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). У статті проведено огляд джерел щодо загальних відомостей про синдром, зареєстровані випадки, ліки, що спричинюють деякі з них, а також перебіг та віддалені наслідки захворювання.

Abstract.

Lyell's syndrome (toxic epidermal necrolysis) is a rare disease manifested by generalized necrolysis of the epidermis due to an immune response to toxins, including drugs, is severe, with complications in the form of sepsis, leads to frequent (from 20 to 75%, depending on the adequacy of therapy and the severity of the disease, on average - about 30%) fatal and disabling consequences, as well as long-term consequences such as hyperpigmentation and scarring. It occurs with a frequency of 1 per 1000000 people, more often in HIV-infected people; more often in women than in men. Toxic epidermal necrolysis (TEN) accounts for about 1% of all drug-related hospitalizations. The article reviews sources of general information about the syndrome, reported cases, medications that cause some of them, as well as the course and long-term consequences of the disease.

Ключові слова: токсичний епідермальний некроліз, синдром Лайєлла, реакція на ліки, SJS/TEN.

Keywords: toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, drug reaction, SJS/TEN.

Toxic epidermal necrolysis is a rare disease with a severe course, frequent complications and mortality, and is difficult to treat. Often, due to the similarity of TEN to Stevens-Johnson syndrome, they are combined into one overlapping syndrome, SJS/TEN, and are distinguished by the percentage of skin lesions: up to 10% - Stevens-Johnson syndrome, more than 30% - Lyell's syndrome, and everything in between - overlapping syndrome. It is characterized by the sudden onset of high fever (38.5-41 degrees), which often causes the initial hospitalization [12], systemic toxicity and extensive cutaneous and mucosal necrolysis in the form of erythematous spots or atypical targeted lesions on the trunk, which progress to confluent areas of erythema with darkened centers, sluggish blisters with a positive Nikolsky sign and sheets of bare epidermis. Often, the first areas where skin manifestations appear are the genitals, mouth, nose, upper body, and proximal extremities. The first symptoms are also cough, shortness of breath, and hemoptysis due to damage to the epithelium of the airways. Cases of obliterative bronchiolitis caused by heating elements have also been described, characterized by a particularly severe course. For example, in a hospital in Strasbourg (France), a boy with toxic epidermal necrolysis complicated by bronchial obstructive syndrome on the background of bronchiolitis was treated for 5 years, after which it was decided

that the patient should undergo lung transplantation. After surgery, the child's condition improved, and therapeutic management became more effective [1, 9, 10, 11].

Symptoms also include lesions of the conjunctiva or cornea (rarely). Mucosal lesions of the oral cavity and skin around the mouth are much more common [4, 12]. Urethral lesions can lead to urinary retention and necrosis of the renal tubules. Thus, acute renal failure can occur, as in a patient born in 2013 in Tashkent (Uzbekistan), who, after treatment with corticosteroid hormones and dialysis therapy, was transferred to the nephrology department with improvement and discharged in a satisfactory condition a month later [10, 14].

In case of infection of the affected skin areas, sepsis can develop, which is difficult to treat in general, and for patients with a toxic reaction to various types of antibiotics, often provokes other complications. Due to impaired water and salt metabolism, immune mechanisms and metabolic pathways, leukopenia, coagulopathy, hyperglycemia, anemia may also occur, which also plays a role in the development of multiple organ failure in some patients [10].

According to a study by Kenza Kandri Rody and his colleagues in Morocco, there is a correlation between the appearance of ocular symptoms and skin

manifestations, so dry eye syndrome, conjunctivitis, and the development of blindness may indicate a severe overall course of the disease in a child [13]. Also, according to several studies, Lyell's syndrome developed more often in children aged 4 to 7 years, most often in 5 years [3, 12, 13].

Cytotoxic T cells, mainly activated by HLA and T-cell receptors, have been shown to be important links in the immune mechanism of Lyell's syndrome, according to recent studies. In addition to them, natural killer cells, macrophages, and dendritic cells are also involved in this mechanism. Risk factors for the disease now include not only the direct toxic and immune effects of drugs, but also genetic predisposition. In addition, in some cases, infections such as cytomegalovirus, HIV, and others trigger the developmental mechanism [3]. Among the drugs that cause Lyell's syndrome, antibiotic therapy is a common cause [5, 6, 7], but there are also cases caused by other drugs, such as anticonvulsants [8]. Recently, research has also been aimed at identifying the role of certain proteins found in excessive amounts in bullous fluid and blood of patients, such as granzyme-B, perforin, FasL, and granulysin. The latter was significantly elevated even against the background of the others, which turned out to be specific for SJS/TEN [10].

Treatment of TEN is carried out in the burn unit, as the skin behaves similarly to 2-3 degree burns, which leads to loss of protein, fluid, and electrolytes. The very first point of therapy is the removal of all unnecessary medications, including those that are suspected of developing toxic necrolysis. After that, the patient is hospitalized in the burn unit in compliance with the rules of asepsis to prevent infection, daily blood tests for renal and hepatic parameters are performed, and bacteriological testing of the affected areas is performed. Peripheral catheterization is recommended to prevent infection, without the use of adhesive materials. Further, adequate supportive therapy is used: compensation of hypovolemia by preferential use of crystalloid solutions, sedation and analgesia with opioids in the acute phase, insulin infusion in case of high glycemia, balneotherapy under general sedation, removal of necrotic skin areas, and, in the absence of contraindications, administration of low-molecular-weight heparins. Prophylactic antibiotic therapy should be avoided, as antibiotics can cause an increased reaction [1]. The therapy is also divided into "aggressive" and "waiting", depending on the waiting time for surgical procedures. Patients use bandages to protect the skin from further damage, better control the water-salt balance, for asepsis and protection from painful stimuli. Immunomodulatory therapy is important, but the data from different studies on the drugs of choice differ: for example, etanercept reduced mortality by affecting the actual cell apoptosis factor, but glucocorticoid therapy did not reduce the rate of reepithelialization as this anti-TNF inhibitor. In cases of severe lesions, complications of TEN, and multiorgan failure, patients are treated in the intensive care unit [10].

Conclusions. Lyell's syndrome is a severe disease. Despite the discovery of some of the secrets of the

mechanisms of the disease, its pathophysiology remains unclear. The main treatment used is mainly supportive, as well as corticosteroid therapy, painkillers, and in some cases antibiotic therapy. Long-term consequences include infertility, problems with internal organs, eyes, skin, respiratory organs, dental defects and psychological problems and depression.

Used sources:

1. Canhão G, Pinheiro S, Cabral L. Toxic Epidermal Necrolysis: A Clinical and Therapeutic Review. *European Burn Journal*. 2022; 3(3):407-424. <https://doi.org/10.3390/ejb3030036>.
2. Houshyar, Khosrow S., et al. "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Wound Care* 30.12 (2021): 1012-1019.
3. Lin, C. C., Chen, C. B., Wang, C. W., Hung, S. I., & Chung, W. H. (2020). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Review of Clinical Immunology*, 16(4), 373–387. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1740591>
4. Frantz, R.; Huang, S.; Are, A.; Motaparthy, K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina* 2021, 57, 895. <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>.
5. Lipovy, B.; Holoubek, J.; Hanslianova, M.; Cvanova, M.; Klein, L.; Grossova, I.; Zajicek, R.; Bukovcan, P.; Koller, J.; Baran, M.; et al. Impact of Antibiotics Associated with the Development of Toxic Epidermal Necrolysis on Early and Late-Onset Infectious Complications. *Microorganisms* 2021, 9, 202. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010202>.
6. Khan, A. A., Aisha, U., Hassan, A., Haider, Z., Cook, D. E., & Khan, A. A. (2023). Levofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis. *Cureus*, 15(5).
7. Hegde, M., Raj, S., Ashvil, A., Tikadar, D., & Nyamagoud, S. B. (2024). Cefadroxil Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Case Report.
8. Sánchez-Carrillo, C., & Chavarri-Troncoso, F. P. (2021). Toxic epidermal necrolysis associated with anticonvulsants. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 14, 3.
9. Matar, Maroun, et al. "End-Stage respiratory failure secondary to bronchiolitis obliterans syndrome induced by toxic epidermal necrosis, also known as Lyell syndrome: a case report." *Transplantation Proceedings*. Vol. 53. No. 4. Elsevier, 2021.
10. Surowiecka A, Barańska-Rybak W, Strużyna J. Multidisciplinary Treatment in Toxic Epidermal Necrolysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023; 20(3):2217. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032217>.
11. S. Ingen-Housz-Oro, A. Alves, A. Colin, R. Ouedraogo, R. Layese, F. Canoui-Poitrine, O. Chosidow, A. Mekontso-Dessap, P. Wolkenstein, N. de Prost, Health-related quality of life and long-term related conditions in survivors of epidermal necrolysis: a study of 57 patients, *British Journal of Dermatology*, Volume 182, Issue 4, 1 April 2020, Page e145, <https://doi.org/10.1111/bjd.18912>.

12. Dembele Adama, Maiga Belco, Cisse Mohamed Elmouloud, Doumbia Abdoul Karim, Cissoko Nia, Coulibaly Oumar, Sacko Karamoko, Issa Amadou, Dembele Guediouma, Karabinta Yamoussa, Coulibaly Yacaria, Togo Pierre, Sidibe Lala Ndrainy, Konate Djeneba, Diall Hawa Gouro, Traore Kalirou, Kone Oumou, Ahamadou Ibrahim, Diakite Abdoul Aziz, Konare Awa, Sylla Fatou, Togo Boubacar. Lyell Syndrome in the Pediatric Emergency Room of the University Hospital Center (UHC) Gabriel Toure. *Science Journal of Public Health*. Vol. 10, No. 3, 2022, pp. 106-109. doi: 10.11648/j.sjph.20221003.11.
13. Kenza Kandri Rody et al. Correlation between cutaneous and ocular involvement during Lyell syndrome and Stevens-Johnson syndrome in children. *SAS J Med*, 2021 Mar 7(3): 90-95.
14. Razzoqberganovich, O. O. (2024). Lyell's Syndrome and Acute Renal Failure as Complications of Drug Therapy. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149), 2(2), 100-102.

Shakhova Olga Oleksandrivna,
PhD,

Associate Professor of the Department of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases
Bukovinian State Medical University

Tarnavska Svetlana Ivanivna,
PhD,

Associate Professor of the Department of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases
Bukovinian State Medical University

Harasevych O.S.,

Melnychenko O.O.,

Halchenko B.O.,

Bilinskiy N.S.

Students

Bukovinian State Medical University Chernivtsi, Ukraine

FEATURES OF RESPIRATORY COURSE DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE CHILDREN (Literature review)

Abstract.

Respiratory distress syndrome (RDS) still remains an important clinical and social problem of childhood. It's the leading cause of respiratory disorders in premature newborns. RDS can lead to the development of severe complications and disability in the future and also has a high risk of mortality in premature babies.

Keywords: *RDS, respiratory support, surfactant, prematurely born.*

Introduction. RDS remains an important medical problem in premature infants, despite the modern evolution of this disease and improved survival rates.

In Ukraine, RDS is also a relevant and important problem, which is primarily related to the morbidity and mortality rates of prematurely born children. According to official statistics, the frequency of RDS in Ukraine in 2017 was 185 per 1,000 prematurely born children. The majority of patients in modern neonatal intensive care units die from complications of this disease.

A baby usually starts producing surfactant somewhere between 24 and 28 weeks of pregnancy. Most babies produce enough of it to breathe normally by 34 weeks. About half of children born between 28 and 32 weeks of pregnancy develop RDS. Only in recent years has the number of premature babies born with RDS decreased thanks to the use of steroid injections that can be given to mothers during premature labor.

The frequency of RDS reaches 60-80% at a gestational age of newborns less than 28 weeks, decreasing to 20% at a gestational age of 33-34 weeks and almost does not occur after 37 weeks.

The purpose of the work. To analyze modern literary sources in order to evaluate and analyze the peculiarities of the course of respiratory distress syndrome in prematurely born children with very low birth weight.

Results and discussion.

The most common cause of respiratory disorders in premature newborns, which determines the need for their respiratory support, is respiratory distress syndrome (RDS). As you know, this disease is caused by the immaturity of the lungs and surfactant deficiency [1]. European experts define it as a state of pulmonary insufficiency [2] that occurs immediately or shortly after birth and worsens during the first two days of life in the absence of treatment [3]. However, from a practical

point of view, the modern diagnosis of RDS in premature newborns is quite imprecise, as it depends on what kind of care is provided to the child immediately after birth. Usually, RDS is diagnosed in centers that routinely intubate very low-birth-weight newborns and initiate mechanical ventilation[4]. In contrast, already in one of the first large-scale studies of the clinical effectiveness of the early application of continuous positive airway pressure, only 46% of children of this weight category, against the background of the use of this non-invasive method of respiratory support, required the introduction of surfactant.

The main reasons for the development of RDS include: violation of surfactant synthesis, increased destruction of surfactant, insufficient intrauterine hormonal (corticoid) stimulation [5]. The development of RDS is also facilitated by maternal diseases, namely diseases of the mother's endocrine system, delivery by cesarean section, male gender, birth of the second of twins, isoserological incompatibility of maternal and fetal blood.

Factors that reduce the risk of RDS include: a long dry period, maternal stress (hypertension, accelerates the synthesis of surfactant), glucocorticosteroids, thyroid hormones, estrogens, prolactin.

The first clinical symptoms of respiratory disorders appear immediately after birth or within the first 4-6 hours. In newborns, rapid, difficult breathing appears, the first signs of which may appear immediately or within a few hours after birth, with the appearance of respiratory disorders (pathological breathing), in the form of swelling of the wings of the nose, retraction of the intercostal spaces, etc.. On auscultation in the lungs, weakened vesicular breathing with moist crepitus rales is heard. As the disease progresses, arterial hypotension, tachycardia, hepatomegaly, peripheral edema, and pulmonary edema increase.

X-ray picture: a diffuse reticular-granular pattern (nodose-reticular mesh), mainly in premature children, "white" lung fields may be detected (reduced pneumatization of the lung fields).

Diagnosics

The diagnosis of RDS in a prematurely born child is established on the basis of the appearance of clinical symptoms of respiratory disorders in the first 4-6 hours of life, given by radiography of the chest organs, where such changes will be noted as - a diffuse mesh-granular pattern (stage 1); stretching of the proximal bronchi against the background of reduced transparency of the lung fields (stage 2-3); unclear or missing borders of the heart (stage 3-4); decrease in respiratory volume (2-4 stages); "white" lungs (stage 4).

Treatment

1. It is necessary to provide additional thermal protection and start monitoring of vital functions (color of the skin and mucous membranes, body temperature, heart rate, blood pressure, diuresis, presence of episodes of apnea, saturation of hemoglobin with oxygen).

2. Provision of full nutrition. The presence of respiratory disorders (RD) is a contraindication to breastfeeding. With mild RD, feeding is carried out with breast milk, using a bottle or a nasogastric tube. In moderate or severe RD, parenteral nutrition is used (10% glucose solution, 10% calcium gluconate solution 300 mg/kg).

3. Infusion therapy for RD of moderate or severe severity, the volume on the 1st day is 70-80 ml/kg, then 20 ml/kg is added every day [7]. Mandatory recording of hourly diuresis and control of body weight, as well as control of blood electrolyte composition. Most often, a 10% glucose solution is used.

4. Antibacterial therapy.

5. Artificial pulmonary ventilation (UPV). Indications: score on the Silverman or Downes scale > 7 points; prolonged bouts of apnea with bradycardia and cyanosis;

6. Use of exogenous surfactant [6]. There are 3 types:

- natural animal - "Kurosulf";
- synthetic - "Exosulf";
- natural human - "Surfactant HL"

Prognosis

With timely treatment, the mortality rate is < 10%. Only with adequate ventilatory support does surfactant production eventually begin, and once production begins, RDS disappears within 4-5 days. However, in the meantime, severe hypoxemia can lead to multiple organ failure and death.

In infants with very low birth weight who survived but required respiratory support in the early postnatal period, bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the most important clinical consequences of

acute lung injury, which significantly affects their subsequent morbidity and development. Despite the achievements of modern neonatology, the frequency of this disease in this group of newborns has almost not changed over the past 20 years and is on average 20%. Lung lesions in newborns are now considered by most authors to be polyetiological and are associated with the effect of perinatal risk factors, the development of primary lung disease (most often RDS) and the treatment of respiratory failure. At the same time, each of the mentioned factors can implement its effect through the same, often interconnected, pathophysiological mechanisms, which strengthens the final pathological effect. Such mechanisms include primary or secondary impairment of the function of the pulmonary surfactant system, excessive or insufficient respiratory volume, increased permeability of alveolar capillaries, decompensated oxidant stress, local and systemic inflammatory response, etc.. Therefore, it is recommended to prescribe steroids to all pregnant women with a threat of premature birth within 24-34 weeks, if necessary - up to 36 weeks, especially if the prenatal test reveals lung immaturity, it is recommended to prescribe systemic corticosteroids and mucolytic drugs [8].

Therefore, one of the important components of the modern comprehensive strategy for the prevention of secondary lung damage in premature newborns can be drug therapy, which will potentially block the relevant patho-physiological processes or have a positive effect on them.

Literature:

1. [Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1256-1275.]

2. [Ueda T, Ikegami M, Jobe AH. Developmental changes of sheep surfactant: in vivo function and in vitro subtype conversion. *J Appl Physiol* 1994; 76:2701-2706.]

3. [Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347:2141-2148.]

4. [Ikegami M, Jobe A, Yamada T, et al. Surfactant metabolism in surfactant-treated preterm ventilated lambs. *J Appl Physiol* 1989; 67:429-437.]

5. [Ikegami M, Jacobs H, Jobe AH. Surfactant function in the respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983; 102:443-447.]

6. [Jobe AH. Surfactant-edema interactions. In: Weir EK, Reeves JT, eds. *The pathogenesis and treatment of pulmonary edema*. Armonk, NY: Futura Publishing; 1998:113-131.]

7. [Cogo PE. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2009 Nov;124]

8. [Ramanathan et al, *J Pulmon Resp Med* 2013, S13]

Shakhova Olga Oleksandrivna,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases

Tarnavska Svetlana Ivanivna,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases

Mamenko Valeriia Oleksandrivna,
Student

Bukovinian State Medical University
Olar Anatoliy Sergiyovych,
Student

Bukovinian State Medical University

Horhan Davyd-Sviatoslav Sviatoslavovych
Student

Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-43-44](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-43-44)

SIEWERT-KARTAGENER'S SYNDROME IN CHILDREN, FEATURES OF THE COURSE AND DIAGNOSIS

Abstract.

Primary ciliary dyskinesia (pcd) is a congenital condition characterized by dysfunction, akinesia or absence of cilia of the ciliary epithelium. one of its most common types is the siewert-kartagener syndrome, which was first described by the kyiv physician a.k. siewert (1902) and the swiss physician m. kartagener (1933). this syndrome is a combination of three key features:

- bronchiectasis: pathological enlargement of the bronchi, which leads to respiratory distress and mucus accumulation.
- chronic sinusitis with nasal polyposis and rhinorrhea: inflammation of the paranasal sinuses accompanied by the formation of polyps and profuse mucus discharge from the nose.
- reverse placement of internal organs (situs viscerum inversus): an anatomical anomaly where organs are located in a mirror image of their typical position.

in this article, we will take a closer look at the genetic mutations that cause siewert-kartagener syndrome, its diagnostic methods, clinical manifestations, and approaches to treating its complications.

Keywords: Siewert-Kartagener syndrome, mutations, primary ciliary dyskinesia, ciliary epithelium.

Discussion. Siewert-Kartagener syndrome (also known as Kartagener-Afzelius syndrome) is a type of primary ciliary dyskinesia, a condition that is transmitted mainly by autosomal recessive inheritance and is characterized by abnormal structure or function of cilia, which leads to disrupted mucociliary clearance. Mutations in more than 50 genes that regulate the structure and function of cilia lead to cilia dysfunction. This, in turn, creates the conditions for the development of classic clinical signs of the disease: recurrent and chronic bronchopulmonary diseases (bronchitis, prolonged pneumonia), chronic sinusitis (most often sinusitis, which is characterized by a stubborn course and is difficult to treat), reverse positioning of internal organs (situs inversus). [1, 2, 3]. Other possible symptoms in such patients include telecanthus (wide-set eyes due to chronic sinusitis) and diagnosed infertility due to hypokinesia of the ciliated epithelium of the fallopian tubes and impaired sperm motility, and researcher Akshay Mehta and colleagues have also investigated cases of malrotation and intestinal distention, which, after further statistical data, will probably be included in the typical clinical signs of the disease [4, 5].

Almost every year, new details of the inheritance of PDC are revealed - the genes involved, mechanisms that have not previously been identified as an indirect

effect on the processes of dysfunction, and codependence with the inheritance of other genetic pathologies [7, 8]. More than 50 genes have been identified whose disruption is responsible for the development of primary mucociliary dyskinesia variants, and some studies [1, 5] report the interaction of several genes (DNAH5 and DNAH7) that phenotypically looked like a single mutation. Also, although the predominant type of inheritance of PDC is autosomal recessive, cases of autosomal dominant and X-linked inheritance (for example, associated with the PIH1D3 gene in the X chromosome) have been reported [1, 2, 6, 8]. In addition, situs inversus in the study by Yongjian Yue and colleagues was in many cases associated with activation of the NOTCH pathway (an evolutionarily conserved intercellular signaling pathway that plays an important role in embryonic development and the functioning of many organs in adults), which confirms the heterogeneity of the disorder [6].

In addition to clinical symptoms, the following methods are used in the diagnosis of Siewert-Kartagener syndrome PICADAR questionnaire (Primary Ciliary Dyskinesia Assessment Rule is a rating scale used to diagnose Siewert-Kartagener syndrome and other PDC disorders), high-resolution immunofluorescence, nasal exhaled NO (nitric oxide), transmission electron

microscopy, high-speed video microscopic analysis, and gene detection [4]. Visual examination methods such as radiography, MRI, computed tomography of the chest and abdomen are used to detect situs invertus [3]. Sweat chloride analysis is also used for differential diagnosis, as bronchiectasis is also found in another hereditary disease, cystic fibrosis [9].

Patients diagnosed with Siewert-Kartagener syndrome are prophylactically treated with pneumococcal and influenza vaccines annually. There is no specific treatment for Siewert-Kartagener syndrome, but there is a range of measures aimed at relieving symptoms, preventing infections and improving the quality of life of patients, and includes the treatment of pneumonia and chronic bronchitis with mucolytics, inhaled bronchodilators, oral corticosteroids, chest physiotherapy; in case of infectious complications, appropriate antibiotic therapy is used. To improve the prognosis of patients' lives, non-invasive ventilation (NIV) is used. In some cases, if indicated, surgical treatment can be used: endoscopic sinus surgery, in severe cases - lung transplantation or double lung transplantation [9, 10].

Conclusions. Siewert-Kartagener syndrome is a rare but serious genetic disorder belonging to the group of primary mucociliary dyskinesias, a genetically determined disease that is predominantly transmitted in an autosomal recessive manner and is characterized by a triad of symptoms: situs invertus, bronchiectasis, and chronic sinusitis.

New facts about this disease, atypical cases of inheritance, comorbidities and symptoms can be considered as a basis for further research development, an in-depth understanding of the etiology, mechanisms of development and clinical manifestations of Siewert-Kartagener syndrome can lead to the development of early detection methods, which will allow timely treatment and prevent the development of complications.

There is no etiologic cure for the disease, but preventive methods are widely used, and therapy is aimed at relieving symptoms, preventing infections and improving the quality of life of patients.

References:

1. Pereira R, Barbosa T, Gales L, et al. Clinical and Genetic Analysis of Children with Kartagener Syndrome. *Cells*. 2019;8(8):900. Published 2019 Aug 15. doi:10.3390/cells8080900.

2. Sten-Erik Bergström, Shailendra Das. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome). UpToDate. 2024.

URL: <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome>.

3. Wahba M, Murphy A, Baba Y, et al. Kartagener syndrome. Reference article, Radiopaedia.org. URL: <https://doi.org/10.53347/rID-6892>.

4. Wei S, Xie H, Cheng Y. Progress in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1736-1740. doi:10.1111/jpc.16196.

5. Akshay Mehta, Lakshay Mehta, Jyoti Gupta, Bhawna Malik. A case report: Kartagener's Syndrome – a triad or tetrad? *APPA*. Volume 2, Apr-Jun 2019. URL: <https://www.apjch.com/?page=article&number=42&article=%20Kartagener%20%80%99s%20Syndrome%20%80%93%20a%20triad%20or%20tetrad?>

6. Yue Y, Huang Q, Zhu P, et al. Identification of Pathogenic Mutations and Investigation of the NOTCH Pathway Activation in Kartagener Syndrome. *Front Genet*. 2019;10:749. Published 2019 Aug 22. doi:10.3389/fgene.2019.00749.

7. Wang, L., Zhao, X., Liang, H. et al. Novel compound heterozygous mutations of DNAH5 identified in a pediatric patient with Kartagener syndrome: case report and literature review. *BMC Pulm Med* **21**, 263 (2021). URL: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01586-4>.

8. Yifei Xu, Satoru Ogawa, Yuichi Adachi, Naoyuki Sone, Shimpei Gotoh, Makoto Ikejiri, Kaname Nakatani, Kazuhiko Takeuchi. A pediatric case of primary ciliary dyskinesia caused by novel copy number variation in PIH1D3. *Auris Nasus Larynx*. October 2022. Volume 49, Issue 5, Pages 893-897. URL: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.03.012>.

9. Ibrahim R, Daood H. Kartagener syndrome: A case report. *Can J Respir Ther*. 2021;57:44-48. Published 2021 Apr 21. doi:10.29390/cjrt-2020-064.

10. Uludag Yanaral T, Karaaslan P, Uzunoglu E, Atalay YO, Tobias JD. Liver Transplantation in a Child with Kartagener Syndrome: A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:295-299. URL: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S311843>.

Мартинів Павло Андрійович,
здобувач вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет
Юр'єва Ліля Миколаївна
к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти
кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

ОЖИРІННЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Martynov P.A.,
student of higher medical education, 5th year
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

Yurieva L.M.
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Higher Educational Establishment
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

OBESITY AS A RISK FACTOR OF PREGNANCY COMPLICATIONS (LITERATURE REVIEW)

Анотація.

У статті проаналізовано літературні дані, які показали, що підвищення індексу маси тіла (ІМТ) та ожиріння пов'язані як з розвитком порушень репродуктивного здоров'я жінки, так і з їх несприятливим впливом на перебіг вагітності.

Abstract.

The article analyzed literature data that showed that an increase in body mass index (BMI) and obesity are associated with the development of disorders of a woman's reproductive health, as well as with their adverse effect on the course of pregnancy and perinatal outcomes.

Ключові слова: збільшення індексу маси тіла, ожиріння, патологічна вагітність, перинатальні наслідки, репродуктивне здоров'я жінки, ускладнення вагітності.

Keywords: increase in body mass index, obesity, pathology of pregnancy, perinatal outcomes woman's reproductive health.

Актуальність теми. Щорічно, в усьому світі, приблизно 39 мільйонів жінок виношують вагітність на тлі ожиріння [7]. За останнє десятиліття рівень ожиріння під час вагітності серед жінок зросло майже вдвічі.

У деяких країнах світу ожиріння у матері є найпоширенішим метаболічним захворюванням під час вагітності, яким страждає кожна п'ята жінка. Діти, народжені жінками з ожирінням, мають вищу вагу при народженні та ожиріння, а також сприйнятливі до ожиріння та метаболічних захворювань протягом усього життя, що свідчить про те, що здоров'я нащадків «запрограмоване» впливом внутрішньоутробного середовища на ожиріння.

Мета роботи. Провести аналіз літературних даних щодо фактори ризику ускладнень у вагітних жінок із ожирінням. Ми ставимо перед собою завдання диференціювання, які з цих факторів мають найбільший вплив на вагітність та як їх виявлення може покращити ведення вагітності у цій категорії пацієнтів.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено огляд медичної літератури на тему ожиріння під час вагітності та ризик ускладнень матері та плода.

Результати та обговорення: Із настанням вагітності збільшення маси тіла (ІМТ) і ожиріння асоціюються із такими ускладненнями вагітності як цукровий діабет, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, висока ймовірність кесарева розтину, мертвонародження, підвищена материнська смертність [9, 10].

Відомими ризиками для плода у жінок із ожирінням під час вагітності є макросомія, затримка росту плода, мертвонародження [6].

Зі збільшенням ІМТ матері прогресивно зростає частота аномалій розвитку плода [5]. Встановлено, що частота вроджених вад розвитку у плода прямопропорційно зростає із ступенем важкості ожиріння. Зокрема у нещодавньому шведському популяційному дослідженні встановлено, що загальна частота вад розвитку основних органів у матерів з ожирінням III ступеня становить 4,7% проти 3,5% у матерів із нормальною вагою [6].

Значною мірою із ожирінням матері пов'язані структурні дефекти плода, зокрема вади розвитку центральної нервової системи, структур серця, травної системи, кінцівок і статевих органів. Встановлено також, що материнське ожиріння було пов'язане з дефектами нервової трубки (ДНТ), серцево-судинними аномаліями, орофациальними щилинами та іншими аномаліями [Reed J]. Найбільший ризик аномалій розвитку спостерігається у нервовій системі зі скоригованим співвідношенням ризику 1,15 у жінок із надмірною вагою до 1,88 у жінок з ожирінням III класу [9]. Дослідження, присвячені ДНТ, виявили, що жінки з ІМТ ≥ 30 мають майже вдвічі більше шансів мати плід із ДНТ порівняно з жінками без ожиріння [10,11]. При аналізі літератури деякі дослідження показали, що у пацієнтів з ожирінням транспорт фолієвої кислоти через плаценту до плоду порушується. При ожирінні ризик народження дитини з дефектом нервової трубки у двічі вищий, незважаючи на прийом фолієвої кислоти.

Ожиріння у матері є причиною ускладненого перебігу вагітності. Вважають, що вагітні із ожирінням мають більш виражену резистентність до інсуліну, вищі циркулюючі в плазмі інсулін, лептин, IGF-1, ліпіди та, можливо, прозапальні цитокіни, і нижчий адипонектин у плазмі у порівнянні із вагітними із нормальним ІМТ [1, 2, 3].

Важливо, що зміни поживних речовин, факторів росту та рівня гормонів у вагітних із ожирінням змінюють функцію плаценти. Наприклад, високі рівні інсуліну, лептину, IGF-1 і низькі рівні адипонектину у вагітних із ожирінням активують передачу сигналів mTOR у плаценті, сприяючи синтезу білка, функції мітохондрій і транспорту поживних речовин. Вважається, що ці зміни збільшують надходження поживних речовин до плоду та призводять до надмірного внутрішньоутробного росту та/або ожиріння у нащадків, тим самим збільшуючи ризик захворювань у подальшому житті [4].

Однак більшість жінок із ожирінням народжують дітей із нормальною вагою, і ці вагітності також пов'язані з активацією запальних сигнальних шляхів, окисним стресом, зниженням окисного фосфорилування та накопиченням ліпідів у плаценті. Останні підходи до біоінформатики розширили розуміння того, як ожиріння матері впливає на плаценту; однак зв'язок між змінами функції плаценти та несприятливими наслідками у жінок із ожирінням, які народжують немовлят нормального розміру, неясний. Втручання, спрямовані спеціально на функцію плаценти, такі як активація плацентарних рецепторів адипонектину, можуть запобігти передачі метаболічних захворювань від жінок із ожирінням до наступного покоління. [5]

Ожиріння під час вагітності підвищує ризик розвитку у матері гіпертензивних розладів, гестаційного цукрового діабету (ГЦД); прееклампсії; зростає частота апное (відсутність дихання) уві сні; підвищений ризик тромбоутворення.

Існують дані, які стверджують, що материнського ожиріння має довгострокові несприятливі наслідки для плода, а саме підвищує ризик розвитку

ожиріння, діабету, нервово-психічних захворювань та серцево-судинних захворювань у дитини в подальшому житті.

Висновок: Фактори ризику ускладнення вагітності при ожирінні мають суттєвий вплив на результат вагітності та потребують спеціалізованого ведення пацієнтки. Важливу роль у визначенні впливу здоров'я матері на внутрішньоутробний розвиток плода відіграє плацента. Вивчення та врахування цих факторів може допомогти покращити результати пологів для жінок з ожирінням та застерегти немовлят від несприятливих наслідків.

Список літератури:

1. Arroyo-Jousse V, Jaramillo A, Castaño-Moreno E, Lépez M, Carrasco-Negüe K, Casanello P. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Feb 1;1866(2):165558. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165558.
2. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2010 Sep;140(3):365-371. doi:10.1530/REP-10-0088.
3. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond).* 2020 Apr 30;134(8):961-984. doi: 10.1042/CS20190266.
4. Marchi, J., Berg, M., Dencker, A., Olander, E. K., Begley, C. (2015). Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity Reviews*, 16(8), 621-638.
5. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, Stephansson O, Neovius M. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ.* 2017 Jun 14;357:j2563. doi: 10.1136/bmj.j2563.
6. Reed J, Case S, Rijhsinghani A. Maternal obesity: Perinatal implications. *SAGE Open Medicine.* 2023;11. doi:10.1177/20503121231176128
7. Sun, Y., Shen, Z., Zhan, Y., Wang, Y., Ma, S., Zhang, S., Liu, J., Wu, S., Feng, Y., Chen, Y., Cai, S., Shi, Y., Ma, L., & Jiang, Y. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 390. [2020].
8. Tauqeer Z, Gomez G, Stanford FC. Obesity in Women: Insights for the Clinician. *J Womens Health (Larchmt).* 2018 Apr;27(4):444-457. doi: 10.1089/jwh.2016.6196.
9. Zheng W, Huang W, Liu C, Yan Q, Zhang L, Tian Z, Yuan X, Li G. Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Mar 17;21(1):216. doi: 10.1186/s12884-021-03690-z. PMID: 33731035; PMCID: PMC7971950.
10. Zhu Y, Zheng Q, Pan Y, Jiang X, Li J, Liu R, Huang L. Association between prepregnancy body mass index or gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes among Chinese women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024 Feb 17;14(2):e075226. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075226.

Печеряга Світлана Володимирівна,

к.мед.н., асистентка

кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Буковинський державний медичний університет

Безерко Тетяна Михайлівна

студентка 5 курсу

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

ПРЕЕКЛАМПСІЯ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Pecheriaha Svitlana Volodymyrivna,

Candidate of Medical Sciences, Assistant

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Bukovinian State Medical University

Bezerko Tetiana Mykhailivna

5th year student

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

PREECLAMPSIA IN WOMEN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Анотація.

Жінки з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають значно більший ризик преєклампсії, ніж ті, хто не має цього захворювання - ризик збільшується у десять разів. Ця хвороба стосується до 40% вагітностей серед жінок з ХХН. Однак діагностика преєклампсії у цій групі жінок ускладнюється загальними ознаками гіпертензії, протеїнурії та порушенням ниркової функції. В статті також розглядається лікування преєклампсії, включаючи важливі досягнення та суперечки щодо профілактики аспірином, цілі лікування артеріальної гіпертензії та визначення термінів пологів.

Abstract.

Women with chronic kidney disease (CKD) have a significantly higher risk of preeclampsia than those without the disease - a tenfold increase in risk. This disease affects up to 40% of pregnancies among women with CKD. However, the diagnosis of preeclampsia in this group of women is complicated by general signs of hypertension, proteinuria, and impaired renal function. The article also reviews the management of preeclampsia, including important advances and controversies regarding aspirin prophylaxis, the goals of hypertension treatment, and timing of delivery.

Ключові слова: преєклампсія, хронічна хвороба нирок, протеїнурія, вагітність, гіпертензія.

Keywords: preeclampsia, chronic kidney disease, proteinuria, pregnancy, hypertension.

Вступ. Преєклампсія (ПЕ) - це мультисистемний розлад, який поширений у 3-5% вагітностей [1, 20]. Це хвороба, що виявляється після 20 тижнів вагітності та характеризується ендотеліальною дисфункцією, що призводить до неспецифічних системних ознак [7]. Першим клінічним показником є розвиток гіпертензії, без інших супутніх ознак це вважається гестаційною гіпертензією [1, 2, 5]. Якщо виникають інші ознаки ендотеліальної дисфункції, такі як протеїнурія, порушення функції нирок або матково-плацентарна дисфункція, тоді ставиться діагноз ПЕ. Існує низка факторів ризику розвитку ПЕ, таких як ПЕ в анамнезі під час попередньої вагітності, діабет, гіпертонія, ожиріння та багатоплідна вагітність [9]. Повідомляється, що частота ПЕ при вагітності двійнею коливається в межах 8-20%, а при вагітності трійнею - від 12-34%, однак, якщо основною вагітністю, ураженою ПЕ, була багатоплідна вагітність, ризик рецидиву під час наступної вагітності нижчий, ніж у випадку одноплідної вагітності [17]. Важкий ступінь ПЕ включає

гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів та синдром низького рівня тромбоцитів[7].

Жінки, у яких наявна хронічна хвороба нирок (ХХН), мають в десять разів більший ризик розвитку ПЕ порівняно з жінками без ХХН. ПЕ виникає до 40% вагітних жінок з ХХН, і цей ризик зростає зі збільшенням стадії ХХН до моменту вагітності [6, 31]. Однак епідеміологічні дані обмежені відсутністю чітких діагностичних критеріїв для жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) перед вагітністю та/або протеїнурією. Фізіологічна адаптація організму під час вагітності включає зниження артеріального тиску (АТ) до мінімуму у другому триместрі, але він знову підвищується до моменту пологів [16]. Також спостерігається збільшення рівня білка в сечі через фізіологічну гіперфільтрацію та зміну розміру гломерулярних пор [11]. Тому підвищення АТ та протеїнурії під час вагітності не є достатніми для діагнозу ПЕ [7].

Мета. Метою є дослідити особливості перебігу ПЕ у жінок із ХХН, описати можливі види діагностики та визначити ефективне лікування.

Матеріали та методи дослідження. Пошук літературних джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази. Проведено огляд літературних джерел до квітня 2024 року, які стосуються діагностики та лікування ПЕ у жінок із ХХН.

Результати дослідження. Під час вагітності відбуваються зміни в нирковій функції, такі як збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ниркового плазматичного потоку (НПП) на 40-50%. Ці показники повертаються до норми протягом 3 місяців після народження. Збільшення НПП пояснюється зростанням вироблення та виділення вазодилататорних речовин, таких як простагландини (PGI₂, PGE₂), оксид азоту та релаксин, що зменшують опір судин у нирках та підвищують серцевий викид. Це може призвести до зниження рівня креатиніну в крові до 35–56 мкмоль/л, що близько до верхньої межі норми для загальної популяції 88–106 мкмоль/л і може вказувати на клінічно значне зменшення ШКФ вагітної жінки. Збільшене ШКФ та тимчасова дисфункція проксимальних каналців нирок можуть спричинити глюкозурию, аміноацидурию та збільшення екскреції білка та водорозчинних вітамінів з сечею. Екскреція білка може досягати 250–300 мг/добу, тому такий рівень протеїнурії не завжди свідчить про захворювання нирок. З урахуванням чутливості, специфічності та простоти виконання, перевага надається визначенню відношення білка/креатиніну у випадковій порції сечі. Нормальним вважається значення менше 30 мг/г. Це співвідношення зазвичай вище у менше 15% вагітних без АГ та захворювань нирок, що відомо як ізольована протеїнурія вагітних. Кліренс сечової кислоти збільшується протягом вагітності, а її концентрація у крові зменшується на приблизно 25%. В сечовивідних шляхах, особливо праворуч, розширюються чашечки, миски та сечовід, що пов'язано зі зниженням тону гладких м'язів (завдяки прогестерону) та механічною компресією збільшеною маткою, що відомо як фізіологічний гідронефроз у вагітних [3].

Під час вагітності відбувається фізіологічна гіперволемія, що проявляється у затримці 6-9 літрів рідини як у внутрішньосудинному, так і в міжклітинному просторі, що призводить до розведення крові та зниження кількості еритроцитів, до зменшення концентрації гемоглобіну та альбуміну. Під час фізіологічного перебігу вагітності спостерігається збільшення активності як ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), так і тканинного ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), а також вазопресину. Це призводить до зменшення системного судинного опору та до зниження АТ (який досягає найнижчих значень приблизно на 20-му тижні вагітності). Під час фізіологічного перебігу вагітності розвивається імунотолерантність, яка забезпечує переносимість фетальних антигенів і сприяє інвазії трофобласта та розвитку плаценти. Порушення цього процесу, ймовірно, призводять до розвитку ПЕ [3].

Зв'язок між ПЕ та ХХН виявляється через спільний фенотип, який включає гіпертензію, протеї-

нурию, порушення екскреторної функції нирок і збільшений серцево-судинний ризик [11, 15]. Жінки з анамнезом гіпертензії перед вагітністю та основною хворобою нирок [23] мають високий ризик розвитку ПЕ. Також, жінки, які мають ПЕ, мають підвищений ризик розвитку ХХН протягом життя [11-14, 28]. Ендотеліальна дисфункція вважається загальним патофізіологічним механізмом, що сприяє як ПЕ, так і ХХН. Механізми, що сприяють ендотеліальній дисфункції, включають змінений ангиогенез, активацію РААС, активацію комплементу та втрату подоцитів.

ПЕ, яка вражає 3–5% вагітностей, є частою причиною захворювання клубочків. У більшості випадків вона може бути діагностована та лікована без необхідності консультації нефролога. Хоча ПЕ супроводжується характерними змінами в клубочках, діагноз встановлюється на клінічних підставах, а біопсія нирок зазвичай не проводиться [11, 31].

Коли біопсія нирки проводиться з дослідницькою метою, основними змінами, які можна виявити, є збільшення об'єму клубочків та набряк ендотеліальних клітин, відомий як ендотеліоз. Це може спричинити звуження та утворення згортів у клубочкових капілярах. Хоча легкий ендотеліоз може відзначитися при нормальній вагітності, жінки з АГ частіше мають мезангіальну інтерпозицію [11, 22]. Важкі порушення можуть включати дуплікацію базальної мембрани клубочка і артеріолярний тромбоз, який є рідкісним і вимагає виключення іншої тромботичної мікроангіопатії, не пов'язаної з ПЕ. Подоцити з вираженою вакуолізацією та ендотеліальні пінисті клітини не є характерними для протеїнурії, але можуть вказувати на альтернативний механізм протеїнурії при ПЕ. Відкладення фібрину може бути помітним при дослідженні, і низький рівень фарбування Ig може вказувати на неімунопосередковане накопичення. Електронно-щільні відкладення не є характерними для ПЕ і потребують виключення імунопосередкованого гломерулонефриту [11].

Захворювання нирок, що розвиваються під час вагітності, можуть наслідувати нормальні прояви гестаційної фізіології або симптоми ПЕ. Біопсія нирки може бути рекомендована для діагностики нового або рецидивного захворювання нирок. Ризики пов'язані з біопсією нирки під час вагітності вищі (7%), ніж в позаплідному періоді (1%), з метааналізу впливає максимальний ризик кровотечі на 23–26 тижні вагітності [24]. Останні рекомендації вказують на проведення біопсії нирки в першому або на початку другого триместру лише тоді, коли результати можуть змінити тактику лікування. Щодо терміну післяпологового вирішення ПЕ, консенсус експертів рекомендує огляд нефролога на наявність стійкої протеїнурії через 3–6 місяців для виключення основного хронічного захворювання нирок. Проте гістологічні зміни в нирках можуть бути очевидними протягом 18 місяців після пологів [11], з регресією протеїнурії протягом 2 років.

Щодо профілактики ПЕ рекомендують застосовувати низькі дози аспірину, адже він зменшує

ризик за рахунок теорії про вплив метаболізму простагліну та тромбоксану A2 на патогенез [10, 11, 18, 26]. Профілактичне застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у жінок з ХХН підтверджується даними загальної акушерської когорти. Сучасні рекомендації рекомендують почати прийом з 12-го тижня вагітності [21]. Враховуючи етичні аспекти впливу ліків на органогенез плода, дані про безпеку застосування всіх препаратів обмежені до 12-го тижня вагітності. Однак не має даних, які свідчили б про тератогенні властивості аспірину, тому низькі дози АСК можна приймати до 12-го тижня вагітності у жінок з показаннями до лікування.

Останнє контрольоване випробування з рандомізацією показало значне зменшення випадків передчасної ПЕ на 62% у жінок, які приймали 150 мг АСК з 11–14 тижнів вагітності, порівняно з тими, що отримували плацебо, без збільшення побічних ефектів, включаючи ураження нирок [27]. Слід відзначити, що у подальшому аналізі не було виявлено зниження частоти ПЕ у жінок з хронічною гіпертензією [25], але невідомо, чи це пов'язано з реальним явищем або складністю діагностики ПЕ у таких випадках.

Тому вагітним жінкам з групи ризику згідно наказу МОЗ України від 24.01.2022 № 151 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»" рекомендується щоденний прийом 100-150 мг (АСК) з 12-го тижня до 36-го тижня вагітності ввечері. При призначенні АСК також збільшують дозу фолієвої кислоти до 800 мкг на добу. З 16-го тижня вагітності рекомендується приймати 1,5-2 г кальцію під час прийому їжі [2].

Крім того, важливо порадити вагітній з групи ризику контролювати АТ щонайменше 2 рази на добу та фіксувати результати у спеціальному щоденнику й за потреби приймати антигіпертензивні засоби [1].

В недавньому систематичному огляді, в який увійшло 59 досліджень з 4723 вагітних жінок із АГ від 140–169 до 90–109 мм рт. ст., показав, що антигіпертензивна терапія вдвічі знижує ризик тяжкої гіпертензії у матері без негативних наслідків для неї та плода [4].

Дані недостатні для визначення ризиків і переваг конкретних цільових показників АТ для вагітних жінок із хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ). Останні рекомендації для жінок із ХАГ вказують, що лікування гестаційного АТ >140/90 мм рт. ст. має на меті досягти цільового значення 135/85 мм рт. ст. або нижче, при цьому припиняють антигіпертензивне лікування лише якщо АТ стабільно <110/70 мм рт. ст. [30].

Вибір антигіпертензивного засобу під час вагітності, ймовірно, буде визначатися ліцензуванням, доступністю та досвідом клініциста, без доказів високого рівня, які б керували його призначенням [21, 29]. Лабеталол, ніфедипін і метилдопа вважаються

безпечними для використання під час вагітності. Менше даних про безпеку доступно для амлодипіну та доксазозину, хоча немає повідомлень про несприятливий вплив на плід [30]. Інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину протипоказані через фетотоксичність у другому та третьому триместрах.

Не менш важливим є допологове лікування, яке характеризується переважанням позаклітинної рідини та скороченням внутрішньосудинного об'єму, внаслідок чого ускладнюють оцінку рідинного статусу при ПЕ. Зниження капілярного тиску, знижений онкотичний тиск плазми та змінний серцевий викид підвищують ризик набряку легенів [11,19], що пов'язаний зі збільшеною материнською захворюваністю та смертністю. При відсутності інших порушень гемодинаміки споживання рідини слід обмежити до невідчутних втрат (30 мл/год) плюс очікуваних втрат з сечею (0,5 мл/кг на годину), з обмеженням споживання до <85–100 мл/год, щоб запобігти ризику набряку легенів [7, 21]. Діуретики не є ефективними у профілактиці ПЕ, але можуть застосовуватися для лікування симптоматичного переважання рідиною [11].

Внутрішньовенне введення сульфату магнію вказане для лікування еклампсії та профілактики цього стану у вагітних з ПЕ та важкими ознаками, а також для захисту нервової системи плода у випадках, коли пологи відбуваються до 34 тижнів вагітності [5, 21]. Для жінок із зниженою функцією нирок рекомендується навантажувальна доза 4 г, але при подовженні терапії протягом 24 годин дозу слід зменшити до 1 до 0,5 години або припинити при тяжкій нирковій недостатності. Незважаючи на слабку залежність від сироваткових концентрацій і клінічної токсичності, рекомендується моніторинг у жінок з нирковою дисфункцією, а при досягненні концентрації більше 3,7 ммоль/л (9 мг/дл) лікування слід припинити [5].

Терміни пологів при ПЕ мають балансувати між ризиками захворюваності матері та плода та можливими передчасними пологами. Якщо ПЕ виявляється після 37 тижнів вагітності, то показано проведення пологів. Однак до 34 тижнів вагітності зазвичай намагаються затримати пологи, щоб зменшити ризик неонатальних ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням. Заплановані пологи пов'язані зі зниженням ризику захворюваності матері, при цьому у три чверті вагітних жінок розвивається тяжка ПЕ. Хоча госпіталізація новонароджених частіше відзначалася у групі з запланованими пологами, але це не призводило до надмірної неонатальної захворюваності [8]. Жінки з хронічною нирковою недостатністю (ХНН), включаючи тих, у кого була проведена трансплантація нирки, можуть вносити дитину шляхом природних пологів.

Жінки, які мають в анамнезі ПЕ, повинні отримувати уважний післяпологовий моніторинг їх АТ та функції нирок, оскільки ПЕ пов'язана з підвищеним ризиком захворювання нирок протягом усього життя [11, 13, 14, 28]. Жінки з ХНН та анамнезом ПЕ потребують особливого спостереження, спрямованого на стабілізацію та оптимізацію функції

нирок перед можливою наступною вагітністю. Дані про безпеку застосування інгібіторів АПФ під час періоду лактації є обмеженими і базуються переважно на окремих випадках та невеликих серіях випадків, де були застосовані препарати, такі як еналаприл і каптоприл [11].

Висновки. Лікування ПЕ у вагітних з ХХН вимагає індивідуального підходу та уважного моніторингу як матері, так і плода. Враховуючи складнощі у діагностиці та лікуванні цієї патології, важливо підкреслити значення раннього виявлення ознак ПЕ та систематичного спостереження за АТ та функцією нирок. Для профілактики та лікування ПЕ у вагітних з ХХН рекомендується застосовувати антигіпертензивну терапію, включаючи низькі дози АСК та внутрішньовенне введення сульфату магнію відповідно до клінічних показників. Крім того, важливо регулярно контролювати рівень білка в сечі та відстежувати будь-які зміни у функції нирок після пологів.

Список літератури:

1. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou, W., et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023; 9(8): <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
2. Наказ МОЗ України від 24.01.2022 №151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»».
3. Gianfranca Cabiddu, Claudia Mannucci, Antico Fois, et al. Pre-eclampsia is a valuable opportunity to diagnose chronic kidney disease: a multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2022; 37(8): 1488-1498.
4. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD002252, 2018.
5. ACOG practice bulletin No. 202 summary: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019; 133: 211-214.
6. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 89: 874-885.
7. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP): Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018; 72: 24-43.
8. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, et al. PHOENIX Study Group: Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394: 1181-1190.
9. Espinoza J, Videaef A, Pettker CM, Simhan H. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1-25.
10. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG: Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160: 695-703.
11. Kate Wiles, Lucy C. Chappell, et al. Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(9): 1371-1380. doi: 10.2215/CJN.15121219.
12. Kattah AG, Scantlebury DC, Agarwal S, et al. Preeclampsia and ESRD: The role of shared risk factors. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69: 498-505.
13. Khashan AS, Evans M, Kublickas M, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. *PLoS Med* 2019; 16: e1002875.
14. Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, et al. Preeclampsia and risk of later kidney disease: Nationwide cohort study. *BMJ.* 2019; 365: 11516.
15. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records: A CALIBER study. *Circulation.* 2019; 140: 1050-1060.
16. Loerup L, Pullon RM, Birks J, et al. Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019; 17: 167.
17. Marwan Ma'ayeh, Maged M. Costantine. Prevention of Preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(5): 101123. doi: 10.1016/j.siny.2020.101123.
18. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: An individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 121-128.e2.
19. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, et al. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: A prospective study. *BJOG.* 2013; 120: 496-504.
20. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016; 387: 999-1011.
21. National Guideline Alliance (UK): Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management, London, National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
22. Penning ME, Bloemenkamp KW, van der Zon T, et al. Association of preeclampsia with podocyte turnover. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 1377-1385.
23. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 2011-2022.
24. Piccoli GB, Daidola G, Attini R, et al. Kidney biopsy in pregnancy: Evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG.* 2013; 120: 412-427.
25. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: Effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217: 585.e1-585.e5.
26. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: Systematic review and

meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 110-120.e6.

27. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017; 377: 613-622.

28. Wang I-K, Muo C-H, Chang Y-C, et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: A population-based study. *CMAJ.* 2013; 185: 207-213.

29. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, et al. Impact of antihypertensive treatment on maternal

and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e05526.

30. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 401.

31. Zhang J-J, Ma X-X, Hao L, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 1964-1978.

Shakhova Olga Oleksandrivna,

Candidate of Medical Sciences

Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases

Pronina A., Daryi Y. R., Kuzemko I. S.,

Popovych A. V., Raiska D. O.

5th years students

Bukovyna State Medical University

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-52-53](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-52-53)

THE ATOPIC CHILDREN DERMATITIS IS A NOWADAYS PROBLEM

Abstract.

The article analyzes the results of literature sources that reveal the problems of morbidity of children with allergic diseases, and specifically with atopic dermatitis, which is one of the most common chronic diseases that significantly shape the morbidity, prevalence of childhood pathology and possible disability in the future. This disease should be considered not only as a medical but also a social problem, as it is the most common cause of school absenteeism, social maladjustment of the child, reduced quality of life and high cost of treatment.

Keywords: *Atopic dermatitis, allergic diseases, children.*

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease affecting up to 20% of children that results from hyper-reactivity and inflammation caused by the immune system. It develops under the influence of genetic and external factors such as allergens and other environmental agents [1].

The prevalence of AD has increased over the past 30 years [2]. It is estimated that 7% of children with AD have severe disease [1-3]. In 60% of children, symptoms appear during the first year of life, in 30% - by the age of 5.

The allergic concept of the disease pathogenesis is based on the idea of atopy as a genetically determined predisposition of the body to produce large amounts of general and specific IgE in response to environmental allergens [2]. The skin and its associated lymphoid tissue (SALT) play a major role in these processes, which makes the skin in AD not just a "mirror of atopy" but an "entry point" for allergic diseases.

The skin of patients with AD is deficient in ceramides (lipid molecules), as well as antimicrobial peptides such as cathelicidins [3]. Cathelicidins are a family of polypeptides that are mainly stored in the lysosomes of macrophages and polymorphonuclear leukocytes and play a critical role in the innate immune defense of mammals against invasive bacterial infection [1]. These abnormalities of the skin barrier lead to transepidermal water loss (the passage of water from the inside of the body through the epidermal layer of the skin to the outside) and increased penetration of allergens and microbes into the skin.

Staphylococcus aureus, which is the most common infectious agent colonizing the skin of about 90% of patients with AD, plays an important role in maintaining the allergic inflammatory process in the skin, and its enterotoxins, which acquire the properties of superantigens, initiate a cellular and humoral immune response of the immediate type [1]. Immune response defects detected in patients contribute to an increase in bacterial and viral infections. This interaction of factors leads to a T-cell response in the skin, initially mainly involving type 2 T-helper cells, and later with a pre-

dominance of type 1 T-helper cells, resulting in the release of chemokines and proinflammatory cytokines that promote the synthesis of immunoglobulin E and a systemic inflammatory response that causes an inflammatory process in the skin, accompanied by intense itching [1].

In the presence of numerous causative factors in AD, there is considerable heterogeneity in the phenotypic manifestations of the disease, its severity, persistence, as well as comorbidities and response to therapy [5].

The diagnosis of AD is based on clinical examination, the clinical picture varies and depends on the patient's age, the more signs the patient has, the more likely the diagnosis is. The main symptoms of AD include itching (always present, if not, the diagnosis is unlikely), dry skin (especially in winter). The disease is characterized by chronic or recurrent course. The disease debut is usually at a younger age, namely atopic eczema (childhood atopic dermatitis), a tendency to atopy (diagnosed by IgE-mediated sensitization), often in such children there is a development of hypersensitivity of the respiratory tract, namely the development of bronchial asthma or allergic rhinoconjunctivitis. Many children with AD have only some of these symptoms.

The diagnosis of atopic dermatitis is always made clinically and is based on the history, morphology, prevalence of skin lesions and associated clinical signs. The main clinical signs of AD include pruritus and skin lesions. Pruritus is a constant symptom in all age groups and can be debilitating. Unlike pruritus, skin lesions are not uniformly expressed in different age groups [3].

To unify and objectify the assessment of the severity of AD, to ensure the consistency of patient management by different physicians at all stages of treatment, semi-quantitative scales have been proposed, of which 28 have been identified worldwide without a single common standard.

The most commonly used scales are: SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis). In most patients with AD, specific IgE to

certain foods and/or aeroallergens are detected by skin prick tests and serum IgE levels, but their clinical significance remains unknown [6]. That is, although a positive skin prick test or serum specific IgE test indicates sensitization to a particular allergen, it does not confirm clinical hypersensitivity or a cause-and-effect relationship between sensitization and AD.

For children with AD, a differentiated, comprehensive approach to treatment is needed, including the impact on both etiologic factors and the main pathogenetic mechanisms of its development, as well as taking into account the various clinical features of this disease. Successful treatment of AD requires a multifactorial approach, including patient and caregiver education, elimination diet in case of food allergy, optimal skin care, anti-inflammatory therapy with topical corticosteroids (CS; first-line drugs) and/or topical calcineurin inhibitors, and treatment of skin infections [1].

Conclusion. Atopic dermatitis in children is still an unresolved issue, there is no clinical and paraclinical criterion that could confirm or exclude this diagnosis with 100% probability.

Timely diagnosis and treatment of patients with atopic dermatitis reduces the risk of further progression of the disease and avoids the occurrence of serious complications in the future.

List of references:

1. Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Городиловська М.І. Атопічний дерматит – актуальна проблема сучасної педіатрії. – Здоров'я дитини. – 2014. - №4(14). – С. 250-255.
2. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6.
3. Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis.* 2014 May-Jun;25(3):107-14. doi: 10.1097/DER.0000000000000034.
4. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018 Jun;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401.
5. Hajar T, Gontijo JV, Hanifin JM. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018 JanFeb;93(1):104-107. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187682.
6. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):350-358.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002.

Buryniuk- Hloviak Khrystyna Petrivna,
Bukovinian State Medical University
PhD, Assistant, Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases,
2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58002
Vecherkovich Viktor Vitaliyovych,
Dymuriak Iryna Yuriivna,
Sokhatska Alona Vasylivna,
Tkachuk Ivan Oleksandrovych,
Tomulets Danyl Renatovych
Students
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-54-58](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-54-58)

**THE CURRENT STATE OF OCCURRENCE OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN:
THE ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATION, DIAGNOSIS AND
TREATMENT.
(LECTURE)**

Abstract.

The lecture deals with the analysis of meningococcal infection, which is a relevant medical issue in the modern world. The article examines the clinical manifestation, diagnosis, and treatment options of the infection, as well as important aspects of prevention and control of its spread. Through the analysis of information concerning the disease, the objective of the lecture is to improve the understanding of its characteristics among medical professionals and general public in order to effectively control and prevent the spread of infection.

Keywords: meningococcal infection, *Neisseria meningitidis*, nasopharyngitis, petechial character, stellate irregular shape, necrosis, vaccination, meningial syndromes.

MENINGOCOCCAL INFECTION is an acute anthroponous infectious disease caused by *Neisseria meningitidis*, transmitted by airborne droplets and has a wide range of clinical manifestation: from asymptomatic bacteremia and acute nasopharyngitis to severe and extremely severe degrees in the form of meningococemia and meningitis [1].

Etiology

The causative agent of Wechselbaum's meningococcal disease *Neisseria meningitidis* is a gram-negative diplococci in the shape of a coffee bean or bean. Diplococcus is motionless, does not form spores, has no flagella and capsules [2,15].

It is cultivated on media containing animal or human protein (blood, cerebrospinal or ascitic fluid). The optimal temperature for cultivation is 37 °C. *Neisseria meningitidis* is an aerobe and a facultative anaerobe. It forms colonies up to 3 mm in diameter, rounded in shape, shiny, matte inside and transparent at the edges [2].

The causative agent produces enzymes — hyaluronidase and neuraminidase. The main factor of pathogenicity is endotoxin, a protein-lipopolysaccharide complex.

Meningococcus is unstable in the environment, it quickly dies outside the body (under the influence of sunlight, heat, disinfectant solutions, in 70% alcohol)[5]. It can be stored in the nasopharynx mucus for 1-2 hours. At a temperature of 50 °C, meningococcus dies in 5 minutes, at low temperatures (-7-10 °C) - in 2 hours[3].

Epidemiology

The source of infection is patients and carriers of bacteria. The most dangerous in epidemiological terms

is the patient at the initial stage of the disease, especially when catarrhal phenomena occur in the nasopharynx. Carriers, even without acute inflammatory processes, are of a great epidemic danger [3].

The transmission mechanism is air-drop. The pathogen can be released from the upper respiratory tract when a child sneezes, coughs, or even cries. Crowds, close contact, high temperature and humidity, as well as low levels of hygiene and culture among the population contribute to its spread [23]. Infection is possible through direct contact with a patient with meningococcal infection. At the same time, transmission of the pathogen from the patient can occur within the first 24 hours after the beginning of effective antibacterial treatment.

Susceptibility to meningococcus is rather high. The contagion index is 10-15%. Generalized forms account for about 20% of all patients. They mainly affect children under the age of 5 - 50% of all patients [5]. The disease is characterized by winter-spring seasonal character and periodic epidemics every 5-10 years. After recovery from the disease, persistent type-specific immunity is formed, but sometimes cases of re-infection may occur.

The incubation period is from 1 to 2 to 10 days [4].

Pathogenesis

Meningococcus can enter the body through the mucous membranes of the nasopharynx and oropharynx, that are its entrance gates. In most cases, when the bacterium gets there, no pathological phenomena are observed. This is known as "carriage". However, in some cases, local inflammatory changes, such as meningococcal nasopharyngitis, may occur [20]. In some patients, meningococci can overcome local barriers and

enter the blood via the lymphatic flow. This is known as transient bacteremia or meningococemia. With meningococemia, or meningococcal sepsis, the bacteria with the bloodstream can enter various organs and tissues. Meningococcus can also cross the blood-brain barrier and cause damage to the meninges and brain substance, which can lead to the development of purulent meningitis and meningoenzephalitis [4].

Endotoxin plays an important role in the development of generalized forms of meningococcal infection. It is released in large quantities during the death of bacteria. Its effect on the endothelium of vessels results in microcirculation disorders, changes in the hemocoagulation system, which can cause generalized intravascular blood coagulation [3]. This leads to the formation of bacterial clots in the small arterioles and the development of consumptive coagulopathy, which in its turn can lead to massive hemorrhages in the skin and internal organs, such as the adrenal glands, kidneys, brain matter, myocardium, etc. The result of endotoxemia, hemodynamic and metabolic disorders can be acute cerebral edema [5].

In the pathogenesis of hypertoxic (fulminant) forms of infection, hypersensitivity and changes in the body's reactivity play a certain role, which occur together with pronounced bacteremia and endotoxemia. The development of infectious-toxic shock in this form of meningococemia is caused by massive endotoxemia, which occurs as a result of rapid and massive decay of microbial cells [5]. Already in the first hours of the disease, abundant hemorrhagic rash on the skin, massive hemorrhages in internal organs and bleeding are observed. This course of infectious-toxic shock is characterized by significant hemodynamic disorders, acute adrenal insufficiency syndrome, metabolic disorders, and multiple organ failure [6].

Clinical symptoms

According to the clinical classification of meningococcal infection suggested by V. I. Pokrovsky, it can be divided into the following types:

- Localized forms (meningococcal disease and acute nasopharyngitis);
- Generalized forms (meningococemia, meningitis, meningoenzephalitis and mixed form);
- Rare forms (endocarditis, polyarthritis, pneumonia, iridocyclitis) [7].

Meningococcosis

The general condition of the person is not disturbed, there are no visible or clinical signs of damage to the body. The duration of the disease can be an average of 2-3 weeks, but it can also become chronic and last up to a year [22]. In the interepidemic period, 2-15% of people can be carriers, and in closed groups or during an epidemic, the level of infection can reach from 70% to 100% of people [8].

Acute nasopharyngitis

The most common form of meningococcal infection is nasopharyngitis. The disease is characterized by moderate fever, fatigue, weakness, pallor, headaches and slight nasal discharge. During the examination of the pharynx, hyperemia and swelling of the posterior walls of the pharynx, its granularity (hyperplasia of lymphoid follicles, swelling of the lateral ridges) are

found [23]. A muco-purulent layer is visible on the posterior wall of the pharynx. The nature of the course of nasopharyngitis is mostly favorable, since the symptoms of the disease usually disappear within 7-10 days. However, it is important to note that in some cases meningococcal nasopharyngitis can serve as the initial manifestation of a generalized form of the disease [9].

Meningococemia

This form of the disease is characterized by a sudden onset with an increase in temperature to high degrees (39-40 °C), rapid development of symptoms of general intoxication and toxicosis, adynamia, lethargy. The sooner the rash appears from the onset of the disease, the more severe the course of the disease [21]. The rash is characterized by the following features:

- petechial with irregular star-shaped elements, 2-4 mm in size, with the development of the disease becomes hemorrhagic and increases in size. Rashes result in pigmentation;
- localization - anogenital areas (most often), calves, trunk;
- due to the constant formation of new rash elements, the color of the rash elements is varied. In the center of the rash element, with the development of the disease, necrosis of the skin with rejection of necrotic masses will appear;
- hemorrhagic rash can be combined with roseolous and roseolous-papular [20].

Other clinical symptoms include joint damage, iridocyclitis, convulsions, impaired consciousness.

The course of the disease can be typical (mild, moderate, or severe), as well as in the form of a hypertoxic form with infectious-toxic shock [10].

In a mild form of meningococemia, a small hemorrhagic rash is observed, which disappears within 1-2 days. In cases of moderate severity, the rash with necrosis may remain for up to 7 days, and in severe cases - up to 7-14 days. Blood analysis shows hyperleukocytosis with neutrophil shift to the left towards myelocytes, lymphopenia and increased ESR. In hypertoxic or fulminant forms, the disease develops very quickly: chills appear, body temperature rises to 40-41 °C, a rash with necrotic elements may appear within the first 12 hours. Hemorrhages are also found in the sclera, conjunctiva, nasal, gastric, renal and uterine cavities [21]. Later the body temperature normalizes, but there is a sharp pallor with a cyanotic shade, a decrease in blood pressure, a thread-like pulse, tachycardia over 140 beats per minute, shortness of breath, and impaired consciousness. If the disease progresses, large blue spots ("corpse spots") may appear on the skin, convulsions, acute renal failure and anuria may develop. This form of meningococcal infection, which usually develops in children between the ages of 6 months and 2 years, is usually fatal without proper treatment [11].

Meningococcal meningitis

The onset of the disease is acute with an increase in body temperature to 38-40 °C, chills, and an intense headache. Patients become restless, and the headache increases under the influence of sound and light stimuli, as well as when turning the head. Pronounced feelings of hyperesthesia are noted. There is repeated vomiting, not associated with eating, which does not bring relief.

In some cases, there is lethargy, adynamia, or, on the contrary, restlessness, psychomotor agitation, confusion of consciousness, sopor or even coma [20]. Classic meningeal symptoms include stiffness of the occipital muscles, Kernig and Brudzinski symptoms, and in infants also Lesage's "hanging" symptom, as well as bulging and pulsation of the parietal lobe. The patient's face is pale, and the sclera is injected.

Changes in the composition of cerebrospinal fluid are specific for purulent meningitis. By the end of the first day, it becomes cloudy, milky-white in color, flows out under pressure, with neutrophilic pleocytosis and increased protein content. At the onset of the disease, a serous nature of the fluid can be observed. A combined form of meningococcal meningitis and meningococcemia is also possible [12].

Meningococcal encephalitis

It is observed in young children. The main signs of the disease are encephalitic manifestations, such as motor excitement, convulsions, loss of consciousness, cranial nerve damage, hemiparesis, and sometimes cerebellar ataxia may occur. Symptoms of meningeal irritation can be mild. Unfortunately, the disease often leads to death [13].

Rare forms of meningococcal infection (arthritis, endocarditis, pneumonia, iridocyclitis) do not have specific clinical symptoms [22].

Diagnosics

Diagnosis is primarily based on clinical data. Among the clinical criteria for the diagnosis of meningococcemia, the following are defined:

- Acute sudden onset with an increase in body temperature up to 38-40 °C;
- Pronounced intoxication syndrome: general weakness, headache, muscle pain, pale skin;
- A specific rash with a gradual characteristic;
- The possibility of hemorrhages in the sclera, mucous membranes of the oropharynx, nasal, gastric bleeding;
- With fulminant forms, manifestations of infectious-toxic shock rapidly increase, against the background of which hypostatic bluish spots are formed [14].

The final diagnosis is confirmed using laboratory methods, which include bacterioscopic, bacteriological, serological methods and rapid diagnostics. Material for bacteriological research can be blood or cerebrospinal fluid, nasopharyngeal smear [15].

Meningococci can be grown on nutrient media, as a rule, in 50% of cases. However, if patients received antibacterial therapy even before hospitalization, the effectiveness of the bacteriological method decreases to approximately 5%. Microscopy of a "thick drop" of blood in patients with meningococcemia, stained according to Gram, can help detect gram-negative diplococci located inside neutrophils. Microscopy of the cerebrospinal fluid can reveal diplococci, which are located both inside and outside the cells. To determine the polysaccharide antigen, the coagulation reaction, latex agglutination and counter-immunoelectrophoresis (express method) are used. In the clinical blood analysis, pronounced leukocytosis, a shift of neutrophils up to

myelocytes, aneosinophilia and an increase in ESR are observed [23,15].

If meningitis is suspected, a lumbar puncture is performed. Changes in the composition of the cerebrospinal fluid may indicate the presence of purulent meningitis (turbid, milky-white, flowing under pressure, with neutrophilic pleocytosis and increased protein content). Meningococci can be found in neutrophils and can be cultured in 80–90% of cases. Detection of bacterial antigens can be useful in cases where the patient has already received antibiotics before conducting the study and when the results of the bacteriological analysis may be negative. The use of polymerase chain reaction (PCR) allows the detection of meningococcal DNA in cerebrospinal fluid [16].

Treatment

In the treatment of **meningococcal nasopharyngitis**, macrolides (for example, erythromycin), chloramphenicol, or rifampicin are used for 3–5 days. Ceftriaxone can also be used for 2 days in an age-related dose. For older children, it is recommended to rinse the oropharynx with warm solutions of furacilin, sodium bicarbonate, a weak solution of potassium permanganate, etc. Drugs are also used to increase the local immunity of the mucous membrane of the oral cavity.

Treatment of **meningococcal meningitis** is provided exclusively in hospital conditions and includes the following stages: bed regimen with slight elevation of the head end, diet therapy and comprehensive drug treatment [17].

Antibacterial therapy includes:

- Benzylpenicillin at a dose of 300,000–500,000 units/kg/day, administered every 4 hours.
- Backup antibiotics, such as ceftriaxone 100 mg/kg/day or cefotaxime 200 mg/kg/day, administered every 12 hours.
- In the presence of intoxication-thrombocytopenic syndrome (ITS), chloramphenicol succinate is prescribed at a dose of 100 mg/kg/day[23].

Detoxification therapy involves the use of glucose-salt solutions in the amount of no more than a third of physiological requirements, taking into account pathological losses.

To reduce the production of cerebrospinal fluid and mild diuretic effect, acetazolamide (diacarb) can be prescribed in combination with asparkam to prevent hypokalemia. The dose of acetazolamide is selected depending on the severity of the hypertensive syndrome.

Symptomatic treatment may include prescribing diuretics, antipyretics, and anticonvulsants [18].

Medical care for children with meningococcemia at the pre-hospital stage includes the following measures:

1. Administration of oxygen therapy with humidified oxygen with an oxygen concentration (FiO₂) of 0.35–0.4.
2. If necessary, ensure the patency of the airways and adequate breathing, including the introduction of an airway, oxygen, assisted ventilation with a mask or tracheal intubation and artificial ventilation of the lungs.

3. In case of shock signs, ensure reliable venous access immediately and start infusion therapy with isotonic saline solutions.

4. Administration of antibacterial therapy, such as parenteral cefotaxime or ceftriaxone [23].

5. Intravenous use of glucocorticosteroids (prednisolone or hydrocortisone).

6. Carrying out antipyretic therapy if necessary, for example, paracetamol, ibuprofen or sodium metamizole.

7. Anticonvulsant therapy, if necessary, for example, the use of diazepam.

These measures are aimed at providing urgent and comprehensive medical care to children with meningococemia even before hospitalization [17].

Algorithm of medical care for children with severe forms of meningococemia at the first stage of inpatient care in the intensive care unit and treatment center:

1. Ensuring a patent airway and adequate breathing, including airway probe, oxygen therapy, mask assisted ventilation, and, if possible, tracheal intubation and mechanical ventilation.

2. Provision of venous access, taking into account the severity of the patient's condition and the need for infusion therapy.

3. Infusion therapy with saline solutions, according to the body requirements and the availability of central hemodynamic indicators.

4. Antibiotic therapy depending on the severity of the patient's condition and the available indications includes:

- cefotaxime 150 mg/kg per day;
- ceftriaxone 100 mg/kg per day. Ringer's solution and ceftriaxone are incompatible within 48 hours;
- with moderate-severe forms of meningococemia, it is possible to use sodium benzylpenicillin 300-500 thousand units/kg per day every 6 hours;
- chloramphenicol succinate 100 mg/kg per day (with increased sensitivity to β -lactam antibiotics) [23].

5. Glucocorticosteroid therapy if necessary.

6. Correction of glycemia.

7. Inotropic and sympathomimetic therapy to restore disturbed hemodynamics.

8. Symptomatic treatment, such as antipyretic therapy and anticonvulsant therapy, as well as treatment of cerebral edema if necessary.

This algorithm is aimed at quick and effective provision of medical care to children with severe forms of meningococemia in conditions of emergency inpatient treatment [17].

Prevention

Early identification of patients with meningococcal infection and bacterial carriers, their timely isolation and sanitation are necessary. A 10-day quarantine is used in children's groups. Rifampicin is used for chemoprophylaxis of contacts: children under 1 month - 5 mg/kg per day, older than 1 month - 10 mg/kg per day for 2 days. Seroprophylaxis involves the use of immunoglobulin: for children under 1 year - 1.5 ml, from 1 to 7 years - 3 ml, administered intramuscularly once, no later than on the 7th day after contact. For the purpose of specific prevention during epidemic cases, a

meningococcal vaccine is used, covering serogroups A, B and C [22]. Vaccination is carried out for children from 1 to 7 years old, students of technical vocational schools and the first grades of boarding schools, students of the first years of institutes and technical schools, residents of hostels, as well as children admitted to orphanages [19]. For urgent prevention, the vaccine is administered within the first 5 days after the detection of the first case of a generalized form of meningococcal infection: contacts in an epidemic center, persons who join the team from an epidemic center [12].

References:

1. Інфекційні хвороби у дітей: підручник. С.О. Крамарьов, О.Б. Надрага, О.Р. Буц та ін. — 3-є видання 2023р.(290-300) -Infectious Diseases in Children: Textbook. S.O.Kramariov, O.B. Nadraha, O.R. Buts et al. — 3rd edition, 2023. p.290-300.

2. Загальна епідеміологія: навчальний посібник / Н.О. Виноград, З.П. Василюшин, Л.П. Козак. — 5-е видання 2021(57-75) - General Epidemiology: Educational Manual / N.O.Vynohrad, Z.P. Vasylyshyn, L.P. Kozak. — 5th edition, 2021. (p.57-75)

3. Педіатрія з курсом інфекційних хвороб: підручник / Л.В. Беш, В.І. Бельдій, Л.П. Дедишин та ін. — 9-е видання 2023 (444-447) - Pediatrics with the Course of Infectious Diseases: Textbook / L.V.Besh, V.I. Beldii, L.P.Dedyshyn et al. — 9th edition, 2023. (p. 444-447)

4. Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2016. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(13):145-54.

5.Nguyen N, Ashong D. Neisseria Meningitidis. [Updated 2021 Oct 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

6. Hawi N, Lioudakis E, Sasse M. Waterhouse-Friderichsen Syndrome in an Infant. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(9):147. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0147b.

7. Spence Davison E, Soeters HM, Miller L, Barnes M. Two Cases of Meningococcal Disease in One Family Separated by an Extended Period - Colorado, 2015-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Mar 30;67(12):366-

368. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a4.

8. Gilbey T, McIver C, Brandenburg U, Goeman E, Polkinghorne A, Lahra M, et al. Suspected Materno-Fetal

9.Transmission of Neisseria meningitidis Serogroup W Clonal Complex 11 Causing Early-Onset Neonatal Sepsis. Open Forum Infect Dis. 2020;7(2): ofaa039.

10. Tsakalos A, Xirogianni A, Ekonomou G, Papandreou A, Prokopiou E, Vagiakou E et al. Symptomatic Female Genital Tract Infections Due to Neisseria meningitidis in Athens, Greece. Diagnostics (Basel). 2021;11(7):1265. DOI: 10.3390/diagnostics11071265.

11. Bazan JA, Turner AN, Kirkcaldy RD, Retchless AC, Kretz CB, Briere E, et al. Large Cluster of Neisseria meningitidis Urethritis in Columbus, Ohio, 2015. Clin Infect Dis. 2017;65(1):92-99.

12. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of

- Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis.* 2016. 22 (2):309-11.
13. Guedes S, Bricout H, Langevin E, Tong S, Bertrand-Gerentes I. Epidemiology of invasive meningococcal disease and sequelae in the United Kingdom during the period 2008 to 2017 - a secondary database analysis. *BMC Public Health.* 2022;22(1):521.
14. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA.* 2020; 324(21):2187-2194.
15. Hodeib S, Herberg JA, Levin M, Sancho-Shimizu V. Human genetics of meningococcal infections. *HumGenet* 139, 961–980 (2020).
16. Наказ МОЗ від 11.08.2014 № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні». – The Order of the MHU of 11.08.2014 № 551 “On Improvement of Preventive Inoculations in Ukraine”.
17. Невідкладна інфектологія: навчальний посібник / В.М. Козько, А.В. Бондаренко, Г.О. Соломенник та ін. — 3-є видання 2023(7-27,88-100) – Urgent Infectology: Educational Manual / V.M.Kozko, A.V.Bondarenko, H.O. Solomennyyk et al. – 3rd edition, 2023 (p.7-27,88-100)
18. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2017;51(2):154-162
19. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Safadi MA, Silfverdal SA, Vyse A, Borrow R. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(5):641–658. doi: 10.1586/14760584.2016.1130628.
20. Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg.* 2015;56(3):E121–124.
21. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012;30(suppl 2):B3–B9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.062.
22. Centers for Disease Control and Prevention *Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years—United States.* 2016. [accessed 2016 November 30].
23. Centers for Disease Control and Prevention Meningococcal disease: Diagnosis, treatment, and complications. [accessed 2017. November 29].

Buryniuk-Hloviak Khrystyna,

PhD, Assistant

of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

Ungurian Ivan,

Student Bukovinian State Medical University

Strila Zakhar,

Student Bukovinian State Medical University

Strelchuk Oleksandr,

Student Bukovinian State Medical University

Hladaniuk Andrii

Student Bukovinian State Medical University

STRATEGY FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: A VIEW OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

Abstract.

Bronchial asthma is one of the most common chronic diseases of the respiratory system, which affects millions of people worldwide. Knowledge of modern treatment methods is important for effective disease control and improvement of patients quality of life.

Keywords: *bronchial asthma, diagnosis, respiratory system, treatment, shortness of breath.*

The view on the etiopathogenesis of bronchial asthma has changed significantly in recent years. Bronchial asthma is now understood as an inflammatory disease of the respiratory tract, which shows characteristic pathological signs: infiltration of the respiratory tract with inflammatory cells (especially eosinophils and T-lymphocytes), epithelial detachment, thickening of the smooth muscles of the respiratory tract, subepithelial fibrosis, hyperplasia of mucous glands and goblet cells with hypersecretion mucus [1].

Classification based on etiology unfortunately does not have a direct impact on the treatment of patients with asthma, so classification based on disease severity has been endorsed by several international consensus reports that divide asthma into four groups:

intermittent asthma and lung, moderate and severe persistent asthma [2].

From the second stage (mild persistent asthma), anti-inflammatory drugs are considered the first line of therapy, among which inhaled glucocorticosteroids are the most effective controllers in both adults and children. There is increasing evidence that early intervention with inhaled corticosteroids can prevent the development of irreversible airway obstruction.

From the second stage (mild persistent asthma), anti-inflammatory drugs are considered the first line of therapy, among which inhaled glucocorticosteroids are the most effective controllers in both adults and children. There is increasing evidence that early intervention with inhaled corticosteroids can prevent the development of irreversible airway obstruction.

Asthma is histologically characterized by the presence of chronic inflammation of the respiratory tract. The bronchi are thickened due to a combination of edema, hyperplasia of the smooth muscle of the bronchial wall, and an increase in the size of the mucous glands associated with the respiratory tract [4].

Crystal granules called Charcot-Leyden crystals are formed in eosinophils. In the sputum, spiral-shaped mucus plugs (Kurschmann's spirals) are visible [5].

Various biochemical mediators and autonomic phenomena lead to symptomatic pathological changes during asthma attacks, i.e. swelling of the mucous membrane, hypersecretion of mucous glands and contraction of bronchial smooth muscles [6].

The discovery of α - and β -adrenergic receptors, as well as the observation that cyclic AMP is an intracellular effector in cells stimulated by various hormones, led to a better understanding of the mechanism of action of asthma drugs. In addition to the history, physical findings, and physiologic status, the emergency workup should include a previous history of asthma [7].

Various biochemical mediators and autonomic phenomena lead to symptomatic pathological changes during asthma attacks, i.e. swelling of the mucous membrane, hypersecretion of mucous glands and contraction of bronchial smooth muscles [6].

The discovery of α - and β -adrenergic receptors, as well as the observation that cyclic AMP is an intracellular effector in cells stimulated by various hormones, led to a better understanding of the mechanism of action of asthma drugs. In addition to the history, physical findings, and physiologic status, the emergency workup should include a previous history of asthma [7].

Initial emergency therapy in patients with a history suggestive of response to simple measures includes subcutaneous epinephrine, 0.2-0.5 mg, or terbutaline sulfate, 0.25 mg. In addition, the patient may benefit from inhalation of an aerosol bronchodilator.

Patients who do not respond to initial treatment within three to four hours or who worsen should be hospitalized. Hospitalized patients with asthma should be under constant supervision and monitoring [8]. Emer-

gency treatment should be continued vigorously. Corticosteroid therapy should be started after hospitalization. Outpatient management involves educating the patient about the nature of asthma and the fact that multiple medications and frequent changes in therapy may be required to control symptoms [9].

The main drugs used in BA therapy. Clinical effectiveness largely depends on adherence to treatment.

In general, drugs used to treat asthma are divided into groups: drugs with broncholytic potential that achieve symptomatic improvement by relaxing airway smooth muscle (β 2AA, anticholinergic drugs and methylxanthines) and, on the other hand, pro-inflammatory control agents [10].

The table shows the main characteristics of drugs used in AD therapy (Table 1) [11].

Table-1

The main drugs for the treatment of bronchial asthma

Pharmacological group	Names	Mechanism of action	Side effects
Broncholytic potential			
β 2 - adrenergic agonists	Drugs of the first line. Albuterol, terbutaline, pirbuterol, and levalbuterol (short-acting) Formoterol, arformoterol, idacaterol and salmeterol (long-acting)	They activate adenylyl cyclase through the β 2AA receptor and relax smooth muscles, increase mucociliary clearance and reduce vascular permeability.	Infrequently when administered by inhalation. Mainly: tachycardia, hyperglycemia, hypokalemia and small tremor
Anticholinergic drugs	Drugs of the second line Ipratropium bromide, tiotropium bromide. Atropine (prototype drug)	They block the narrowing of the smooth muscles of the respiratory tract and the secretion of mucus to the muscarinic receptors (M2, M3) of the lungs.	Atropine: Produces thick discharge, blurred vision, and cardiac stimulation (all of which limit its use). Ipratropium bromide: antagonizes both receptors (M3/M2), causing bronchodilation/bronchoconstriction. Effects associated with bronchitis, exacerbation of COPD and headaches
Methylxanthines	A third or fourth line drug Theophylline	The ability to relax the smooth muscles of the bronchi and pulmonary vessels. Its action is associated with non-selective inhibition of phosphodiesterase.	According to international reference books, its use among children has decreased. Short-term and long-term effects related to nausea, vomiting, arrhythmias and gastrointestinal bleeding
Control of inflammation			
Corticosteroids	beclomethasone dipropionate budesonide fluticasone propionate ciclesonide mometasone	Inhaled agents (sometimes administered systemically) that suppress the inflammatory response by preventing the release of phospholipase A2 and inflammatory cytokines	High and/or cumulative doses may result in hypothalamic-pituitary-adrenal suppression, osteoporosis, cataracts, skin atrophy, weight gain, diabetes, hypertension, psychological disturbances, and immunosuppression.
Antileukotrienes	Zileuton (a) Zafirlukast, montelukast, pobilukast and pranlukast (b)	Two mechanisms of action: (a) inhibition of the enzyme 5-lipoxygenase and (b) antagonistic effect of the cysteinyl leukotriene-1 receptor (CysLT1)	They can cause headache, rash, insomnia, dizziness, tremors, nausea, vomiting, abdominal pain, heartburn, diarrhea, anorexia, constipation, elevated liver enzymes, leukopenia, thrombocytopenia, fever, edema, alopecia, and menstrual irregularities.
Chromones	Cromolyn (Sodium cromoglycate) Nedocromil	They phosphorylate a myosin-like protein in the cell membrane, which is responsible for releasing mediators from mast cells and preventing the release of histamine	It turns out that they have a high safety profile, so they can be used in infants and children under two years of age. They generally cause throat irritation and coughing when inhaled. When taken orally, they can cause headache and diarrhea.

Asthma medications consist of two types of medications; Long-term controllers are used continuously for long-term treatment (controllers), and relievers are used in the short-term to treat asthma symptoms (lytics) [12].

Controllers are defined as "regularly used agents aimed at achieving good control" and relievers are defined as "rescue agents aimed at treating asthma exacerbations".

They are administered orally, inhaled, injected (drip, subcutaneous or intramuscular) or applied to the skin. Inhalation agents can get direct access to inflammatory areas, with increased local concentration;

The Global Initiative for Asthma (GINA), however, has a classification system based on the degree of clinical control achieved, ranging from "controlled" to "partially controlled" and "uncontrolled" [13].

The GINA Global Strategy defines clinically controlled asthma as follows: absence of daytime symptoms at all or no more than twice a week; lack of restrictions in daily activities, including physical exercises; no symptoms at night or no awakening due to asthma; lack of need for fast-acting bronchodilators for symptomatic treatment ("sedating") or no more than twice a week; normal or almost normal pulmonary function; absence of exacerbations [14].

Antiallergic agents include blocking mediators, histamine H1 antagonists, thromboxane A2 inhibitors, and Th2 cytokine inhibitors [15].

Anti-IgE antibodies are indicated for patients with a positive result for a long-term inhaled allergen with a level of total IgE in the blood serum in the range of 30-1500 IU/ml [16].

Oral corticosteroids are administered intermittently for a short period. Maintain the minimum maintenance dose unless the patient can be controlled with increased treatment with other agents and short-term intermittent administration [17].

Treatment of mild exacerbations is indicated. With other exacerbations.

In patients receiving budesonide/formoterol as a control agent, if the agent is used as rescue, the drug should not be used more than the maximum number of applications per time and per day [18]. The maximum number of applications is usually up to 8 inhalations/day; however, up to 12 inhalations/day can be used temporarily (for 3 days: budesonide 1920 mg/day; formoterol 54 mg/day) [19].

If more than 8 budesonide/formoterol inhalations per day are required, a doctor should be consulted. Tiotropium soft mist inhaler [20]. Anti-IgE and oral corticosteroid are considered when asthma control cannot be achieved with inhaled corticosteroid plus LABA and LTRA etc [21].

Conclusion.

The modern approach to the treatment of bronchial asthma is based on a comprehensive strategy that includes individualized therapy using inhaled drugs and other medications to control symptoms. Regular monitoring of patients' condition and adaptation of treatment plans allows maintaining a stable level of health. Educating patients to self-manage their disease also plays a

key role in achieving long-term successful asthma control and improving quality of life. Inhaled beta2-agonists are the most effective drugs for relieving acute bronchospasm and preventing exercise-induced bronchospasm (EIB). Glucocorticoids reduce asthma symptoms by suppressing inflammatory processes. Their anti-inflammatory effects include: reducing the production and release of inflammatory mediators (such as leukotrienes, histamine, prostaglandins); decrease in the number of inflammatory cells (for example, eosinophils, leukocytes) in the respiratory tract and their activity; reducing edema of the mucous membrane of the respiratory tract by reducing the permeability of blood vessels.

The combination of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonists (SABA) has a number of advantages, including reducing the number of inhalations, improving compliance and preventing the use of SABA alone.

List of used literature:

1. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019[cited 2021 Jan26]; 6(6):CD010126.

2. Duse M, Santamaria F, Verga MC, Bergamini M, Simeone G, Leonardi L, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *Ital J Pediatr*[Internet]. 2021[cited 2021 Feb18];47(1):97.

3. Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan C, Avital A. Treatment of severe asthma with nebulised albuterol and a large volume spacer. *Am J Med.* 1996;100:181–186. doi: 10.1016/S0002-9343(97)89487-3.

4. De Jong HJJ, Voorham J, Scadding GK, Bachert C, Canonica GW, Smith P, et al. Evaluating the real-life effect of MP-AzeFlu on asthma outcomes in patients with allergic rhinitis and asthma in UK primary care. *World Allergy Organ J*[Internet]. 2020[cited 2021 Feb24];13(12):100490.

5. Lakshminarasappa DS, Chandrasekaran V, Kandasamy P. Co-morbid anxiety and depression in childhood asthma and its effect on symptom control: a cross sectional study. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(2):378-83. doi:10.1002/ppul.25180

6. Mayo Clinic. Asthma Attack: Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/asthma-attack/diagnosis-treatment/drc-20354274>.

7. Dunn RM, Busse WW, Wechsler ME. Asthma in the 21st century: What is new in the global initiative for asthma updates? *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:837–849. doi: 10.1164/rccm.202011-4123ED.

8. Allergy & Asthma Network. How is Asthma Treated? Available at: <https://allergyasthmanetwork.org/what-is-asthma/how-is-asthma-treated/>.

9. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, et al. Comparison of regular inhaled salbutamol plus inhaled

- corticosteroid with salbutamol alone in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:224–231. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199704)23:4<224::AID-PPUL5>3.0.CO;2-5.
10. World Health Organization. Asthma Protocol for Chest Physicians. WHO. Available at: https://extranet.who.int/ncdcs/Data/sdn_D1_Asthma_Protocol-Chest_Physicians%2020.4.2014.pdf.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute. Asthma Treatment and Action Plan. NHLBI. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/asthma/treatment-action-plan>.
12. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):276-93. doi: 10.1164/rccm.201904-0903SOCleveland Clinic. Bronchial Thermoplasty.
13. Cleveland Clinic. Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/16811-bronchial-thermoplasty>.
14. Prašnikar M, Potočnik D, Pirtošek Z. New Perspectives in the Treatment of Asthma. *Medicina (Kaunas).* 2020;56:438. doi: 10.3390/medicina56090438.
15. American Thoracic Society. Long-term management of asthma. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377123707801511>.
16. Healthline. New Treatment for Severe Asthma. Available at: <https://www.healthline.com/health/get-serious-about-severe-asthma/new-treatment-severe-asthma>.
17. Global Initiative for Asthma; 2018[updated 2018; cited 2021 Feb 11].160 p.
18. Kwda A, Gldc P, Bauj B, Kasr K, Us H, Wijeratne S, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. *BMC Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2021 Feb10];19(1):411.
19. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Asthma management: Time for a change. *Lancet.* 2000;356:732–733. doi: 10.1016/S0140-6736(00)97358-6.
20. Miller JD, Davis SM, Feagins AR, et al. Surgical interventions in the management of asthma. *BMC Surg.* 2015;15:93. doi: 10.1186/s12893-015-0093-2.
21. Austin Publishing Group. Advances in Asthma Treatment. *Austin J Pulm Respir Med.* 2021;9:1085. Available at: <https://austinpublishinggroup.com/pulmonary-respiratory-medicine/fulltext/ajprm-v9-id1085.php>.

Filipchuk M.T.,

Zvarych O.I.,

Chernachuk D.Y.,

students of higher medical education, 5th year

Bukovyna State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

Mandryk O.E.

Doctor of Medicine, associate professor of a higher education institution

Bukovyna State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

NEW PERSPECTIVES AND ACHIEVEMENTS IN THE EARLY DIAGNOSTIC OF ATHEROSCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)

УДК 616.13

Філіпчук Максим Тарасович,

Зварич Олександра Іванівна,

Черначук Дарина Юрївна,

здобувачі вищої медичної освіти, 5 курс

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

Мандрик Ольга Євгенівна

к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ТА ДОСЯГНЕННЯ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Abstract.

Coronary atherosclerosis is a potentially chronic circulatory disease that threatens human health. The underlying biological cause of cardiovascular disease is coronary atherosclerosis, and acute cardiovascular events can develop as a result of thrombosis, platelet aggregation, and unstable atherosclerotic plaque rupture. Coronary atherosclerosis progresses, three specific changes appear: fatty spots and streaks, atherosclerosis and atherosclerosis of thin-walled fibers, and then complex changes in the arteries. The progression and severity of cardiovascular disease correlates with different levels of calcium accumulation in the coronary artery. Therapy and diagnosis of coronary atherosclerosis contribute to the initial assessment of the size and degree of calcification. [1]

Анотація.

Коронарний атеросклероз є потенційно хронічним захворюванням кровообігу, яке загрожує здоров'ю людини. Біологічною причиною, що лежить в основі серцево-судинних захворювань, є коронарний атеросклероз, а гострі серцево-судинні події можуть розвинути внаслідок тромбозу, агрегації тромбоцитів і нестабільного розриву атеросклеротичної бляшки. Коронарний атеросклероз прогресує, з'являються три специфічні зміни: жирові плями і смуги, атеросклероз і атеросклероз тонкостінних волокон, а потім комплексні зміни в артеріях. Прогресування та тяжкість серцево-судинних захворювань корелюють з різними рівнями накопичення кальцію в коронарній артерії. Терапія та діагностика коронарного атеросклерозу сприяють початковій оцінці розміру та ступеня кальцифікації. [1]

Keywords: *atherosclerosis, coronary vessels, arteries, coronary angiography, diseases of the cardiovascular system.*

Ключові слова: *атеросклероз, коронарні судини, артерії, коронарографія, захворювання серцево-судинної системи.*

Coronary atherosclerosis is a life-threatening chronic disease of the cardiovascular system. Coronary atherosclerosis is one of the main causes of mortality in the elderly. Localized deposition of fat in the arteries, together with the development of smooth muscle cells and fibrous matrix, is the main problem of atherosclerosis. Over time, this contributes to the formation of atherosclerotic plaques. [1,2]

The biological root of cardiovascular disease is atherosclerosis, and thrombosis, platelet aggregation, and unstable atherosclerotic plaque rupture will lead to

artery stenosis or occlusion, resulting in acute cardiovascular disease. Since inflammation plays a major role in all stages of the progression of coronary atherosclerosis, it is usually considered a chronic inflammatory disease. Inflammation is a common cause of physiological and pathological changes that occur during the onset and progression of coronary atherosclerosis. Many years of research have shown that coronary atherosclerosis has a complex etiology, the main features of which are the accumulation of lipids and chronic inflammation of the artery wall.[3]

As a rule, atherosclerosis of the coronary arteries is associated with changes in lipid metabolism and hypercholesterolemia. Elevated levels of low-density lipoprotein (LDL) are known risk factors for cardiovascular disease. However, the pathophysiology of the disease appears to be more complex than changes in lipid metabolism, involving numerous variables, with inflammation being the most significant. Local endothelial dysfunction, which can be caused by instability of blood flow near the bend or bifurcation of the artery, is a pathological cause of the development of atherosclerosis. The activation of vascular endothelial cells in response to mechanical stress leads to the recruitment of circulating immune cells.

Atherosclerotic plaque develops through the attachment of circulating monocytes to the affected area of the arterial wall and penetration into it, differentiating into macrophages, aggressively engulfing lipids by phagocytosis, and producing a significant number of foam cells.[4,5]

Fatty spots and streaks, atherosclerosis, thin-walled atherosclerosis, and eventually atherosclerotic plaques in the arteries are three types of specific changes that develop sequentially as atherosclerosis progresses. According to the course of the disease, they are divided into six groups. Early phases of type I and II can be identified by lipid stains. Yellow spots and several clusters of foamy cells can be seen in the intima of the artery. In the intima there are drops of lipids and smooth muscle cells into which T-lymphocytes have penetrated. Plaques, or type III, are characterized by a larger number of extracellular lipid droplets that form lipid nuclei between the smooth muscle cell layers in the intima and mesomembrane without forming a lipid pool. Stage of atherosclerotic plaque formation of type IV. Since the lipids are more concentrated, the lipid pool has already formed. The wall of the artery is curved, the structure of the intima is obliterated. The development of thin-walled fibrous atheroma is a distinguishing feature of type V. It is the lesion of atherosclerosis that is the most recognizable. Stenosis of the lumen develops when a white plaque enters the lumen of the artery. A proliferative fibrous sheath surrounds the lipid pool, and the intima of the plaque surface is eroded. Type VI is called a complicated atherosclerotic lesion, which is a serious lesion. It is distinguished by bleeding, necrosis, ulceration, calcification, and thrombosis of the fibrous plaque wall.[6]

Calcification is the main cause of coronary atherosclerosis and a good marker for predicting future heart problems. Heart disease progresses and spreads at different rates, depending on how much calcium builds up in the body. Coronary atherosclerosis is treatable and has a favorable prognosis when the amount and degree of calcification are determined early. [6,7,8]

Invasive coronary angiography (ICA) with high spatio-temporal resolution is the gold standard for investigating the lumen of coronary arteries. Over the past three decades, coronary computed tomography (CT) has evolved into an effective and inexpensive imaging tool for the evaluation of coronary heart disease (CHD). Because plain CTC images have a strong neg-

ative predictive value, they can effectively rule out significant CAD, minimizing the need for additional imaging tests. [8]

Computed tomographic coronary angiography is widely used to identify patients with suggestive coronary heart disease who have a low to moderate pretest probability of coronary heart disease and patients with a low to moderate pretest probability of coronary heart disease who have newly diagnosed heart failure and no known ischemic heart disease. Heart disease, as well as in the assessment of heart health before surgery in patients at low or moderate risk of coronary heart disease. [9]

Coronary angiography is the anatomical reference standard for imaging the coronary arteries. By providing direct visualization of the degree of luminal narrowing with excellent spatial and temporal resolution, it is the imaging modality of choice for symptomatic, high-risk patients. Compared with intravascular ultrasound or optical coherence tomography, coronary angiography has low sensitivity. While large calcified plaques are well visualized, sensitivity to smaller lesions is limited due to their low spatial resolution (around 1 mm). Although angiography is optimal for delineating the contrast-filled coronary lumen, [10] it cannot provide information about structures below the endothelium. The atherosclerotic burden, especially in the early stages of the disease, when positive remodeling of the coronary arteries can provide an apparently normal lumen size despite the presence of mural plaques, is underestimated. In addition, the degree of anatomical stenosis is only moderately correlated with the hemodynamic functional value. Because most acute coronary syndromes do not result from occlusion at the site of severe stenosis, but instead result from the rupture of small plaques associated with only mild to moderate stenosis, angiography is limited in predicting cardiovascular events.[11]

Risk factors for developing atherosclerosis include smoking, older age, diabetes, high cholesterol, and hypertension. As mentioned earlier, these are fundamental elements, and a person with these risk factors will undoubtedly be more likely to develop coronary heart disease.

These risks serve as a basis for determining which patients should undergo CTC when determining whether they are at high or low risk. [12]

List of references:

1. Meng, Heyu et al. "New Progress in Early Diagnosis of Atherosclerosis." *International journal of molecular sciences* vol. 23.16 8939. 11 Aug. 2022, doi:10.3390/ijms23168939
2. Miname, Marcio H, and Raul D Santos. "Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management." *Progress in cardiovascular diseases* vol. 62.5 (2019): 414-422. doi:10.1016/j.pcad.2019.10.003
3. Kashtanova, EV et al. *Terapevticheskii arkhiv* vol. 93.1 84-86. 10 January 2021, doi:10.26442/00403660.2021.01.200598

4. Aldana-Bitar, Jairo et al. "Dealing with calcification in the coronary arteries." *Expert review of cardiovascular therapy* vol. 21.4 (2023): 237-240. doi:10.1080/14779072.2023.2197594
5. Jinnouchi, Hiroyuki et al. "Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability." *Atherosclerosis* vol. 306 (2020): 85-95. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.017
6. Assante, Roberta et al. "Use of coronary artery calcium scanning as a triage for invasive coronary angiography." *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* vol. 26.2 (2019): 613-615. doi:10.1007/s12350-017-1076-8
7. Minhas, Anum et al. "Patient Preferences for Coronary CT Angiography with Stress Perfusion, SPECT, or Invasive Coronary Angiography." *Radiology* vol. 291.2 (2019): 340-348. doi:10.1148/radiol.2019181409
8. Collet, Jean-Philippe et al. "2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation." *European heart journal* vol. 42,14 (2021): 1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
9. Vancheri, Federico et al. "Coronary Artery Microcalcification: Imaging and Clinical Implications." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 9.4 125. 23 Sep. 2019, doi:10.3390/diagnostics9040125
10. Henein, Michael Y et al. "Coronary Atherosclerosis Imaging." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 10.2 65. 24 Jan. 2020, doi:10.3390/diagnostics10020065
11. Dweck, Marc R et al. "Contemporary rationale for non-invasive imaging of adverse coronary plaque features to identify the vulnerable patient: a Position Paper from the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology and the European Association of Cardiovascular Imaging." *European heart journal. Cardiovascular Imaging* vol. 21.11 (2020): 1177-1183. doi:10.1093/ehjci/jeaa201
12. Halon, David A et al. "Plaque Morphology as Predictor of Late Plaque Events in Patients With Asymptomatic Type 2 Diabetes: A Long-Term Observational Study." *JACC. Cardiovascular imaging* vol. 12.7 Pt 2 (2019): 1353-1363. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.025

Buryniuk-Hloviak Khrystyna,

PhD, Assistant

of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

Kharuk Nazarii,

Student Bukovinian State Medical University

Reshko Alina,

Student Bukovinian State Medical University

Halak Valeriia,

Student Bukovinian State Medical University

Kulyk Olena

Student Bukovinian State Medical University

PNEUMONIA IN CHILDREN, ASPECTS OF PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT. (LITERATURE REVIEW)

Abstract.

In recent years, the number of cases of pneumonia among children, as well as deaths from it, has decreased significantly, thanks to vaccination against Haemophilus influenzae type B and Streptococcus pneumoniae. However, it is still important to control other diseases that can cause pneumonia, especially viral diseases. Low- and middle-income countries need better access to vaccination and effective methods of prevention and treatment, as well as new strategies to control pneumonia after vaccination programs are implemented

Optimal antimicrobial treatment depends on etiology, age, local vaccination policy, and resistance patterns. Resistance to antibiotics increases with age, which can affect microorganisms. Judicious prescribing of antibiotics is important. Studies of the epidemiology, causes and treatment of pneumonia in children confirm the need for an optimal approach. Treatment depends on the cause, age and level of resistance. Although there are some indications of a viral or bacterial etiology, there is no definite strategy.

Keywords: *pneumonia, vaccination, treatment, prevention, resistance, antibiotics.*

Pneumonia has been the leading cause of death in children under the age of 5 for decades. Despite significant declines in overall child mortality and pneumonia, this disease remains the leading single cause of death among children outside the neonatal period, accounting for about 900,000 of the estimated 6.3 million child deaths in 2013 [1]. Significant progress has been made in understanding the risk factors and etiology of pneumonia, in the development of standardized case definitions, and in prevention through improved treatments and vaccines. Such advances have led to changes in the epidemiology, etiology, and mortality of childhood pneumonia. However, in many areas, access to these interventions remains suboptimal, with large inequalities between and within countries and regions. In this article, we review incidence statistics and the impact of recent advances in the prevention and treatment of pneumonia on the epidemiology, etiology, radiologic manifestations, and outcomes in children.

Recent data show that the incidence of pneumonia among children has decreased by 25% from 0.29 episodes per year in low- and middle-income countries in 2000 to 0.22 episodes per year in 2010[2]. In addition, mortality from this disease decreased from 1.8 million in 2000 to 900,000 in 2013 [1].

These data do not reflect the full impact of the increasing use of pneumococcal conjugate vaccine in low- and middle-income countries, because pneumonia incidence and deaths are likely to decrease further as a result of this widespread intervention [3]. The incidence in children in high-income countries is estimated

at 0.015 episodes per year compared to 0.22 episodes per year in low- and middle-income countries [2].

On average, 1 in 66 children in high-income countries gets pneumonia each year, compared to 1 in 5 children in low- and middle-income countries. Even in low- and middle-income countries, there are regional inequalities and problems with access to health services: up to 81% of deaths from severe pneumonia occur outside the hospital [4].

Childhood pneumonia is a clinically difficult disease and is the result of a complex interaction of risk factors of the host organism and the environment [5]. Because of the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination and Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in preventing radiological and clinical pneumonia, incomplete or inadequate vaccination should be considered a major preventable risk factor for childhood pneumonia. Other risk factors include low birth weight, which is associated with a 3.2-fold increase in the odds of severe pneumonia in low- and middle-income countries and a 1.8-fold increase in high-income countries [6].

Thus, the absence of exclusive breastfeeding during the first 4 months of life increases the probability of severe pneumonia by 2.7 times in low- and middle-income countries and by 1.3 times in high-income countries. Malnutrition factors are important markers of pneumonia risk only in low- and middle-income countries, with highly significant odds ratios for underweight-for-age (4.5), stunting (2.6), and wasting (2.8). Household crowding has the same risk, with an odds

ratio of 1.9 to 2.3, in both low- and middle-income and high-income countries. Indoor air pollution from the use of solid fuel or biofuel increases the probability of pneumonia by 1.6 times; lack of measles vaccination by the end of the first year of life increases the chance of pneumonia by 1.8 times. The prevalence of these critical risk factors in low- and middle-income countries is estimated to have decreased by 25% between 2000 and 2010, contributing to a reduction in the incidence of pneumonia and mortality in low- and middle-income countries, even in countries where vaccines were not available [6].

Childhood pneumonia can also lead to significant complications and chronic diseases. Pneumonia in early life, severe or recurrent pneumonia can impair the long-term health of the pulmonary system due to decreased lung function [7]. Increasing evidence suggests that chronic obstructive pulmonary disease may be associated with early childhood pneumonia [8].

Chest radiographic changes are considered the gold standard for the diagnosis of pneumonia [9], as clinical findings can be subjective and clinical definitions of pneumonia can be nonspecific. In 2005, to help determine the results of pneumococcal vaccine studies, the World Health Organization (WHO) proposed a standardized description of chest radiographs, identifying a group of children who had pneumococcal pneumonia [9]. The term "terminal consolidation" has been described as a dense or fluffy opacification that occupies part, a lobe, or the entire lung. "Other infiltrate" included linear and patchy density, peribronchial thickening, minor patchy infiltrates not large enough to constitute primary terminal consolidation, and small areas of atelectasis that are difficult to distinguish from consolidation in children. "Primary terminal pneumonia" included either terminal consolidation or pleural effusion associated with pulmonary parenchymal infiltrate (including "other" infiltrate).

Also, the use of blood inflammation biomarkers to differentiate bacterial pneumonia from viral pneumonia was taken into account. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) have shown some value in identifying bacterial infections, but an appropriate clinical cutoff for their use has not yet been established [10].

Amplification of nucleic acids. Polymerase chain reaction (PCR) testing can provide rapid diagnosis, and oropharyngeal/nasopharyngeal swabs are primarily used for PCR-based detection in children. Due to the commercial availability, sensitivity, and specificity of PCR testing, it has replaced culture as the diagnostic tool widely used to confirm the diagnosis [11]. However, the diagnosis of mycoplasma infections by PCR should be based on the clinical condition, since *M. pneumoniae* can colonize the respiratory tract for several weeks after infection, even during appropriate antimicrobial treatment.

Serological studies. Specific IgM antibodies to *M. pneumoniae* may not be detected during the first 7 days after the onset of symptoms and may persist in the serum for several months after infection [12]. Therefore, a single test for a positive or negative antibody titer in an acute phase serum sample is not always an accurate diagnosis of an acute *M. pneumoniae* infection.

Pneumococcal conjugate vaccination and Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine have been effective tools in reducing pneumonia incidence, severity, and mortality [13]. However, equitable coverage and access to vaccines remain suboptimal. By the end of 2015, Haemophilus influenzae type B conjugate vaccination had been introduced in 73 countries, with global coverage estimated at 68%. However, disparities between regions are still evident, with coverage estimated at 90% in the Americas region, while coverage is only 25% in the Western Pacific. By 2015, pneumococcal conjugate vaccination was implemented in 54 countries, with a global coverage of 35% with three doses of pneumococcal conjugate vaccination for infants [14]. To address this challenge, WHO launched the Global Vaccine Access Plan initiative to make life-saving vaccines more equitable. In addition to ensuring vaccine funding guarantees, program goals include building political will in low- and middle-income countries to make immunization a priority, social marketing to individuals and communities, strengthening health systems, and promoting relevant local research and development innovation [15].

Improved access to medical care, a balanced diet and improved living conditions can further reduce the complications of childhood pneumonia. The WHO Integrated Global Action Plan on Pneumonia highlights many opportunities for protection, prevention and treatment for children [16]. Breastfeeding rates can be improved through programs that combine education and counseling activities at home, in communities and health facilities, and by promoting the development of baby-friendly hospitals [17]. Improved home ventilation and reduction of exposure to cigarette smoke are important interventions to reduce the incidence and severity of pneumonia [18]. Prevention of pediatric HIV is possible through interventions to prevent transmission of infection from mother to child [19]. Early HIV testing of infants and early initiation of antiretroviral therapy and prophylaxis with cotrimoxazole can significantly reduce the incidence of community-acquired pneumonia among HIV-infected children [20]. Community-based interventions reduce mortality from pneumonia and have an indirect effect on improving help-seeking behavior [21]. If these cost-effective interventions were scaled up, an estimated 67% of pneumonia deaths in low- and middle-income countries could be prevented by 2025 [21].

First-line antibiotic: macrolides. Macrolides inhibit protein synthesis by binding to bacterial ribosomes. Macrolides have both a direct antimicrobial effect and an anti-inflammatory effect on the production of cytokines, including interleukin (IL)-8, in the treatment of *M. pneumoniae* infection [22]. In general, macrolides are the most potent antibiotics against susceptible *M. pneumoniae* due to their low minimum inhibitory concentrations [23]. In addition, elimination of the pathogen after treatment with macrolides is higher than when treated with other antibiotics [24].

The recommended duration and dose of macrolide treatment for *M. pneumoniae* infection is 14 days for erythromycin (25–50 mg/kg/day, 4–6 doses/day, oral), 10 days for clarithromycin (10–15 mg/kg/day)/day, 2–

3 doses/day, oral) and 3 days for azithromycin (10 mg/kg/day, once daily, oral) [25]. The most common adverse reaction after macrolide treatment is gastrointestinal upset, with azithromycin having the lowest incidence of adverse effects and the longest half-life [24].

Antibiotics of the second line: tetracyclines. Tetracyclines reversibly inhibit bacterial protein synthesis by binding to the ribosomal complex [26]. Tetracyclines are contraindicated in children under 8 years of age because they can cause permanent tooth discoloration [27]. Tetracyclines can also cause enamel hypoplasia and reversible inhibition of bone growth. Doxycycline, a type of tetracycline antibiotic, does not cause persistent tooth staining at recommended doses and duration of treatment [28]. The recommended dose of doxycycline is 4 mg/kg/day twice daily. For reasons of safety and effectiveness, doctors recommend using doxycycline as the first alternative antibiotic for macrolide-resistant pneumonia [29]. However, before prescribing doxycycline, a detailed evaluation for the possibility of infection with other pathogens or mixed infections is necessary. Common bacteria that co-infect *M. pneumoniae* include *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Haemophilus influenzae*, while common coinfecting viruses include human bocavirus, human rhinovirus, influenza, and respiratory syncytial virus [30].

Fluoroquinolones. Fluoroquinolones inhibit DNA replication, so their use in children under 18 years of age is relatively contraindicated. Cartilage damage has been noted in young animals after treatment with fluoroquinolones, and the risk of tendon rupture has also been shown to increase in humans receiving concomitant corticosteroids [11].

Conclusion. Childhood pneumonia is still the leading cause of morbidity and mortality among children under 5 years of age worldwide. Currently, respiratory viruses are recognized as the main causative agents, namely *M. Pneumoniae*.

Therefore, after analyzing the literature, doctors recommend: when *M. pneumoniae* infection is diagnosed or strongly suspected, azithromycin (10 mg/kg/day for at least 3 days) should be prescribed as first-line treatment, although it has recently been shown that the prevalence of macrolide-resistant there were no strains. Physicians recommend this course of action because macrolides have been shown to improve bacterial eradication and immunomodulatory effects, and some patients may benefit from macrolide treatment even in the presence of a macrolide-resistant strain. An alternative to azithromycin is clarithromycin or erythromycin. If fever persists, clinical signs do not improve, and/or radiologic imaging progresses after 72 hours of initiation of macrolide therapy, macrolide resistance should be considered and a second-line antibiotic for *M. Pneumoniae* may be prescribed, after other possible causes of pneumonia or infection have been ruled out. Doxycycline is the preferred first choice for the treatment of macrolide-resistant drug at a recommended dose of 2 mg/kg/dose twice daily for 10 days.

And significant progress has been made in reducing mortality from childhood pneumonia. This was achieved thanks to: improvements in socioeconomic

status and vaccination, primarily with conjugate vaccines (against *Haemophilus influenzae* and pneumococcus), which led to a significant reduction in the incidence and severity of childhood pneumonia. More effective HIV prevention and treatment strategies have reduced mortality from HIV-associated pneumonia.

List of used literature:

1. Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatr.* 2016;170:267–287. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
2. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health.* 2013;3:10401. doi: 10.7189/jogh.03.010101.
3. Oliwa JN, Marais BJ. Vaccines to prevent pneumonia in children — a developing country perspective. *Paediatr Respir Rev.* 2015
4. Nair H, Simoes EA, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013;381:1380–1390.
5. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008;86:408–416. doi: 10.2471/BLT.07.048769
6. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54:110–121. doi: 10.3325/cmj.2013.54.110.
7. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:891–897. doi: 10.1164/rccm.201007-1125OC.
8. Gray DM, Turkovic L, Willemse L, et al. Lung function in African infants in the Drakenstein child health study: impact of lower respiratory tract illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016
9. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ.* 2005;83:353–359.
10. Berg A.S., Inchley C.S., Fjaerli H.O., Lee-gaard T.M., Lindbaek M., Nakstad B. Clinical features and inflammatory markers in pediatric pneumonia: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 2017;176:629–638.
11. K.B. Waites, L. Xiao, Y. Liu, M.F. Balish, T.P. Atkinson *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond *Clin Microbiol Rev*, 30 (2017), pp. 747-809
12. H. Ishii, E. Yamagata, J. Murakami, R. Shirai, J. Kadota A retrospective study of the patients with positive ImmunoCard *Mycoplasma* test on an outpatient clinic basis *J Infect Chemother*, 16 (2010), pp. 219-222
13. Bhutta ZA, Das JK, Walker N, et al. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and

diarrhoea equitably: what works and at what cost? *Lancet*. 2013;381:1417–1429. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60648-0

14. GAVI (2015) Keeping children healthy: the vaccine alliance progress report 2015. GAVI, the vaccine alliance

15. Bustreo F, Okwo-Bele JM, Kamara L. World Health Organization perspectives on the contribution of the global alliance for vaccines and immunization on reducing child mortality. *Arch Dis Child*. 2015;100:S34–S37. doi: 10.1136/archdischild-2013-305693

16. Qazi S, Aboubaker S, MacLean R, et al. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. Development of the integrated Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea. *Arch Dis Child*. 2015;100:S23–S28. doi: 10.1136/archdischild-2013-305429.

17. Sinha B, Chowdhury R, Sankar MJ, et al. Interventions to improve breastfeeding outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104:114–134. doi: 10.1111/apa.13127.

18. Abramson MJ, Koplin J, Hoy R, et al. Population-wide preventive interventions for reducing the burden of chronic respiratory disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:1007–1018. doi: 10.5588/ijtld.15.0034

19. World Health Organization (2016) WHO guidelines approved by the guidelines review committee. In: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization, Geneva

20. Gray DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. *Curr Opin Pulmon Med*. 2010;16:208–216.

21. Bhutta ZA, Das JK, Walker N, et al. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? *Lancet*. 2013;381:1417–1429. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60648-0

22. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia

23. K.B. Waites, L. Xiao, Y. Liu, M.F. Balish, T.P. Atkinson *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond *Clin Microbiol Rev*, 30 (2017), pp. 747-809

J.A. Harris, A. Kolokathis, M. Campbell, G.H. Cassell, M.R. Hammerschlag

24. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children *Pediatr Infect Dis J*, 17 (1998), pp. 865-871

25. S. Kohno, T. Ishida, K. Izumikawa, S. Iwata, J. Kadota, H. Tanaka, et al.

The Japanese Society of Mycoplasma pneumoniae pneumoniae

26. I. Chopra, M. Roberts Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance

27. S. Kohno, T. Ishida, K. Izumikawa, S. Iwata, J. Kadota, H. Tanaka, et al.

28. The Japanese Society of Mycoplasma pneumoniae pneumoniae

29. S.R. Todd, F.S. Dahlgren, M.S. Traeger, E.D. Beltrán-Aguilar, D.W. Marianos, C. Hamilton, et al.

No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever

30. Y. Kawai, N. Miyashita, M. Kubo, H. Akaike, A. Kato, Y. Nishizawa, et al.

Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumoniae in pediatric patients

31. P.S. Wu, L.Y. Chang, H.C. Lin, H. Chi, Y.C. Hsieh, Y.C. Huang, et al.

Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumoniae in Taiwan

*Черномазюк Анастасія Олегівна,
здобувачка вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна
Юр'єва Ліля Миколаївна
к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти
кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна*

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ ВАГІТНИХ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ І ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ

*Chernomaziuk Anastasia,
5th year student
Bukovian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine
Yurieva Lilia Mykolaivna
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Higher Educational Establishment
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine*

IRON-DEFICIENCY ANEMIA OF PREGNANCY: CURRENT VIEWS ON ETIOPATHOGENESIS AND PERINATAL CONSEQUENCES

Анотація.

Анемія є найпоширенішим гематологічним розладом під час вагітності. Факторами ризику залізодефіцитної анемії є дефіцит заліза під час вагітності, діабет, куріння матері, вегетеріанство. Дефіцит заліза в першому триместрі має більш негативний вплив на розвиток плода, ніж анемія, що розвивається на пізніх термінах вагітності. У разі дефіциту заліза з анемією або без неї під час вагітності пероральна терапія залізом повинна бути призначена як лікування першої лінії.

Abstract.

Anemia is the most common hematological disorder during pregnancy. Risk factors for iron deficiency anemia include iron deficiency during pregnancy, diabetes, maternal smoking, and vegetarianism. Iron deficiency in the first trimester has a more negative impact on fetal development than anemia that develops in late pregnancy. In cases of iron deficiency with or without anemia during pregnancy, oral iron therapy should be prescribed as first-line treatment.

*Ключові слова: залізодефіцитна анемія, вагітність, фактори ризику, ферритин, гемоглобін,
Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, risk factors, ferritin, hemoglobin.*

Вступ. Анемія є найпоширенішим гематологічним розладом під час вагітності. Частота ЗДА у вагітних, за даними різних авторів, коливається від 15 до 80% [20], у породіль – від 20 до 40% [3, 22]. Вагітні жінки з анемією мають більший ризик захворюваності і смертності [3, 4].

Мета дослідження: Висвітлити сучасні погляди на етіологію залізодефіцитної анемії під час вагітності та її перинатальні наслідки.

Матеріали та методи: Для дослідження даного питання використовували метод системного аналізу. Проводили огляд сучасних публікацій із таких джерел, як PubMed, ScienceDirect, BMJ та MSD.

Результати дослідження та їх обговорення. Анемія під час вагітності визначається ВООЗ як рівень гемоглобіну (Hb) менше 11 г/дл (110 г/л) і поділяється на три ступені за ступенем тяжкості: легка анемія (рівень Hb 9–10,9 г/дл (90 г/л – 109 г/л)), помірна анемія (Hb рівень 7–8,9 г/дл (70 г/л –

89 г/л)) і важка анемія (рівень Hb 7–4,5 г/дл (70 г/л – 45 г/л)) [25, 26].

Більшість рекомендацій рекомендують проводити скринінг на анемію під час вагітності в першому триместрі (або під час запису), потім на 24–28 тижні та на 36 тижні вагітності [27].

Дефіцит заліза можна діагностувати за допомогою вимірювання рівня феритину в сироватці крові (порогове значення < 30 мкг/л). Доцільність рутинного скринінгу сироваткового феритину у пацієнтів з гестаційною анемією ще не доведено як економічно ефективну стратегію діагностики ЗДА [18].

У вагітних пацієнок з анемією слід зібрати анамнез щодо менорагії до вагітності, гемоглобіну до вагітності, частих пологів, виділення глистів і шлунково-кишкової крововтрати. Оскільки етіологія ЗДА під час вагітності часто відображає невідповідність між попитом і пропозицією заліза, не ре-

комендують аналіз калу на приховану кров, глистові інвазії, ендоскопію ШКТ або скринінг на цeliacію, якщо немає спеціальних показань [14].

Серед відомих причин анемії під час вагітності є дефіцит заліза та фолієвої кислоти. Декілька факторів ризику, зокрема дефіцит заліза під час вагітності, діабет, куріння матері, вегетеріанство [28].

На тлі анемії матері збільшується фетоплацентарний васкулогенез і ангиогенез, які розцінюють як адаптивну відповідь с.

Несприятливі перинатальні наслідки включають затримку внутрішньоутробного розвитку, недоношеність (19%) і низьку вагу при народженні (12%), що супроводжується значним ризиком смертності, особливо в країнах, що розвиваються. Частота передчасних пологів у матерів із ЗДА у 3,6 разів перевищує таку у вагітних без анемії. На думку Рахматі Шабу і співавт., 2020, основною причиною передчасних пологів є ЗДА в першому триместрі [19].

Частота випадків кесаревого розтину становить 53,3% у матерів з анемією порівняно з 30,9% у матерів без анемії. Анемія матері під час пологів є фактором ризику первинного кесаревого розтину та несприятливих наслідків для матері та новонародженого [20].

Жінки з помірною (рівень гемоглобіну 7–9 г/дл) або тяжкою анемією (рівень гемоглобіну менше 7 г/дл) мають підвищений ризик інфекційних післяпологових захворювань [10] та неврологічних порушень у новонародженого [5].

При доношеній вагітності у матерів з анемією частота народження немовлят малих до гестаційного віку, була в тричі вищою, ніж у матерів без анемії (14,5 % проти 3,6 %, $p < 0,005$). Дефіцит заліза в першому триместрі має більш негативний вплив і на розвиток плода, ніж анемія, що розвивається на пізніх термінах вагітності. Також повідомлялося про післяпологові когнітивні порушення та поведінкові труднощі у дітей від матерів із ЗДА [23].

Дослідження Adera Debella et al., 2023 показали, що 61,9% вагітних із ЗДА мали несприятливі перинатальні наслідки, серед яких найпоширенішими були передчасні пологи, вроджені аномалії та мертвонародження [2].

Подвоєння ризиків як для матері, так і для плоду спостерігається у випадку розвитку на тлі ЗДА асоційованої із вагітністю гіпертензії [21]. Жінки з анемією та гестаційною гіпертензією можуть мати більш важку форму преєклампсії та вищий ризик розвитку таких ускладнень, як відшарування плаценти збільшуючи ймовірність передчасних пологів та низької ваги при народженні [2].

Анемія у післяпологовому періоді обумовлює погіршення якості життя жінки, включаючи підвищену втомлюваність, задишку, серцебиття та схильність до інфекції [17], а також і депресії [9].

Результати дослідження Adera Debella et al., 2023 показали, що освітній статус, доплогове спостереження та рівень гемоглобіну були пов'язані з перинатальними результатами серед вагітних жінок з анемією. Щоб запобігти несприятливим перинатальним наслідкам, необхідно докласти зусиль,

щоб гарантувати, що всі вагітні жінки отримують допологовий нагляд і мають належний статус харчування матері [1].

У разі дефіциту заліза з анемією або без неї під час вагітності пероральна терапія залізом повинна бути призначена як лікування першої лінії [6].

Висновки. Залізодефіцитна анемія є поширеним дефіцитом мікроелементів у вагітних жінок. Несприятливі перинатальні наслідки включають затримку внутрішньоутробного розвитку, недоношеність і низьку вагу при народженні, що супроводжується значним ризиком перинатальної смертності. Дефіцит заліза в першому триместрі має більш негативний вплив на розвиток плода, ніж анемія, що розвивається на пізніх термінах вагітності.

Список використаних джерел:

1. Adera Debella, Addis Eyeberu, Tamirat Getachew, Genanaw Atnafe, Biftu Geda, Merga Dheresa, Perinatal outcomes in anemic pregnant women in public hospitals of eastern Ethiopia, *International Health*, Volume 15, Issue 3, May 2023, Pages 274–280, <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihac021>
2. Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I. Severe anaemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital, eastern Sudan. *BMC Res Notes*. 2011;4:311.
3. Auerbach M, Abernathy J, Juul S, Short V, Derman R. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Mar;34(6):1002-1005. doi: 10.1080/14767058.2019.1619690.
4. Balcha WF, Eteffa T, Tesfu AA, Alemayehu BA, Chekole FA, Ayenew AA, Gessesse NA, Getu AA, Kassahun EA, Gezahegn TW, Adugna KF, Nega AT. Factors associated with anemia among pregnant women attended antenatal care: a health facility-based cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Apr 11;85(5):1712-1721. doi: 10.1097/MS9.0000000000000608.
5. Basu, S., Kumar, D., Anupurba, S., Verma, A., & Kumar, A. (2018). Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. *Journal of Perinatology*, 38(3), 233-239.
6. Breyman C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Dec;296(6):1229-1234. doi: 10.1007/s00404-017-4526-2.
7. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, et al.. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics*. 2013;131:e755–63.
8. Chu FC, Shaw SW, Lo LM, Hsieh TT, Hung TH. Association between maternal anemia at admission for delivery and adverse perinatal outcomes. *J Chin Med Assoc*. 2020 Apr;83(4):402-407. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000215.
9. Corwin, E. J., Murray-Kolb, L. E., & Beard, J. L. (2003). Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *The Journal of nutrition*, 133(12), 4139-4142.

10. Daru, J., Zamora, J., Fernández-Félix, B. M., Vogel, J., Oladapo, O. T., Morisaki, N., ... & Khan, K. S. (2018). Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *The Lancet Global Health*, 6(5), e548-e554.
11. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):516-524. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184147; PMCID: PMC7492370.
12. Hansda R, Tirkey S, Trivedi K, Singh P, Prakash J. Study on types of anaemia and foetomaternal outcome in antenatal patients. *J Family Med Prim Care*. 2022 Jun;11(6):3040-3044. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_2418_21.
13. Heesemann E, Mähler C, Subramanyam MA, et al. Pregnancy anaemia, child health and development: a cohort study in rural India. *BMJ Open* 2021;11:e046802. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046802.
14. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123(3):326–333
15. Lema EJ, Seif SA. Prevalence of anemia and its associated factors among pregnant women in Ilala Municipality - Tanzania: Analytical cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 9;102(23):e33944. doi: 10.1097/MD.00000000000033944.
16. Meazaw MW, Chojenta C, Muluneh MD, et al.. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2020;15:e0237600.
17. Milman, N. (2011). Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Annals of hematology*, 90, 1247-1253.
18. Nosratnejad S, Barfar E, Hosseini H, et al. Cost-effectiveness of anemia screening in vulnerable groups: a systematic review. *Int J Prev Med*. 2014;5(7):813–819.
19. Rahmati Shoboo, Azami Milad, Badfar Gholamreza, Parizad Naser, Sayehmiri Kouros. The Relationship between Maternal Anemia during Pregnancy with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2020 doi: 10.1080/14767058.2018.1555811.
20. Scott, S.P., Chen-Edinboro, L.P., Caulfield, L.E., Murray-Kolb, L.E. “The impact of anemia on child mortality: An updated review.” *Nutrients* 6.12 (2014): 5915–32.
21. Sembiring RL, Mappaware N, Elizawarda Elizawarda, Hasibuan Y, Nilawati A. Pregnancy induced hypertension accompanied with anemia: potential stunting of newborns. *Glob J Health Sci*. 2018;10:164.
22. Sebastiani, G., Herranz Barbero, A., Alsina Casanova, M., Pascual Tutusaus, M., Ferrero Martínez, S., & Gómez Roig, M. D. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*, 11(3), 557. <https://doi.org/10.3390/nu11030557>
23. Shah T, Khaskheli MS, Ansari S, Lakhani H, Shaikh F, Zardari AA, Warsi J, Rind NA, Rind KH, Shar AH. Gestational Anemia and its effects on neonatal outcome, in the population of Hyderabad, Sindh, Pakistan. *Saudi J Biol Sci*. 2022 Jan;29(1):83-87. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.053.
24. Yadav G, Chambial S, Agrawal N, et al.. Blood lead levels in antenatal women and its association with iron deficiency anemia and adverse pregnancy outcomes. *J Family Med Prim Care*. 2020;9:3106–11.
25. World Health Organization (2016) WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, World Health Organization, Switzerland
26. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>.
27. McDonagh M, Cantor A, Bougatsos C et al (2015) U.S. preventive services task force evidence syntheses, formerly systematic evidence reviews. routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnant women: a systematic review to update the US preventive services task force recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville.
28. Zhao D, Zhang C, Ma J, Li J, Li Z, Huo C. Risk factors for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women from plateau region and their impact on pregnancy outcome. *Am J Transl Res*. 2022 Jun 15;14(6):4146-4153. PMID: 35836856; PMCID: PMC9274566.

Білоус Олександра Русланівна,
здобувачка вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна
Черномазюк Анастасія Олегівна,
здобувачка вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна
Шеляг Вікторія Олександрівна
здобувачка вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

РИТУКСИМАБ: ЛІКУВАННЯ ІМУННОЇ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ ДРУГОЇ ЛІНІЇ

Bilous Alexandra,
student of higher medical education, 5th year
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine
Chernomaziuk Anastasia
student of higher medical education, 5th year
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine
Sheliah Victoria
student of higher medical education, 5th year
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

RITUXIMAB: SECOND-LINE TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Анотація.

Імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) — це аутоімунне захворювання, що характеризується низьким вмістом тромбоцитів, пурпурою та геморагічними епізодами, спричиненими антитромбоцитарними аутоантитілами. Діагноз зазвичай встановлюється шляхом виключення відомих причин тромбоцитопенії.

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) є рідкісним аутоімунним захворюванням із захворюваністю близько 3/100 000 людино-років, з піком серед чоловіків старше 75 років (9/100 000 людино-років) [4].

Abstract.

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by low platelet count, purpura, and hemorrhagic episodes caused by antiplatelet autoantibodies. The diagnosis is usually established by excluding known causes of thrombocytopenia.

Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare autoimmune disease with an incidence of about 3/100,000 person-years, with a peak in men older than 75 years (9/100,000 person-years)

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, вагітність, феритин, гемоглобін.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, ferritin, hemoglobin.

Вступ: Американське гематологічне товариство визначає імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП) як ізольовану тромбоцитопенію (кількість тромбоцитів <100 000/мікл) з нормальними лейкоцитами та нормальним гемоглобіном на тлі генералізованої пурпурової висипки. ІТП раніше була відома як ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура або імунна тромбоцитопенічна пурпура. ІТП без вторинної причини чи основного розладу відомий як первинний ІТП [1, 2].

Основні діагностичні проблеми у дорослих із підозрою на ІТП полягають у двох аспектах: відрізнити ІТП від інших причин тромбоцитопенії, які часто мають подібні прояви, але часто потребують зовсім інших підходів до лікування; визначення

того, чи є ІТП первинним чи вторинним по відношенню до основного захворювання, лікування якого також може бути корисним [5].

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) у дитинстві характеризується ізольованою тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів <100 000/мікрол з нормальною кількістю лейкоцитів і гемоглобіну). Причина ІТП у більшості випадків залишається невідомою, хоча вона може бути спровокована вірусом або фактором навколишнього середовища або може бути вторинною по відношенню до основного імунологічного дефекту [6-9].

Мета дослідження: Ціллю цього дослідження є розглянути терапію імунної тромбоцитопенії під іншим кутом. Також, важливим є розглянути, чи

має терапія ритуксимабом свої переваги, чи все ж варто обирати інший спосіб лікування.

Матеріали та методи: При написанні даної роботи перш за все було використано метод системного аналізу. Для більш обширного розкриття питання було використано джерела, які розміщені у вільному доступі на таких ресурсах, як PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library та UpToDate.

Результати дослідження та їх обговорення. ІТП безсумнівно потребує лікування, тому розрізняють терапію першої та другої лінії. Якщо вирішено використовувати фармакологічну терапію для ризикового підвищення кількості тромбоцитів, варіанти лікування першої лінії включають глюкокортикостероїди, внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) і внутрішньовенний (IV) імунний глобулін анти-D (анти-D) [6].

Незважаючи на те, що багатьом дітям і дорослим з ІТП може не знадобитися терапія, окрім традиційного лікування першої лінії спостереження, глюкокортикостероїдів, внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIg) і анти-D-глобуліну, інші все ж матимуть показання до лікування другої лінії.

Спленектомія, ритуксимаб або агоніст рецепторів тромбопоетину (TPO-RA) є трьома основними варіантами лікування другої лінії; вони відрізняються за механізмом дії [11-12].

Ритуксимаб є химерним моноклональним антитілом проти антигену CD20, наявного на В-лімфоцитах. Він оборотно виснажує В-лімфоцити з тривалою ремісією при ІТП. Фіксована тривалість терапії від 4 до 6 тижнів разом із загальною частотою відповіді (ORR) 50–60% є такими перевагами, як і при застосуванні ритуксимабу [13].

Ритуксимаб використовувався для лікування імунної тромбоцитопенії (ІТП) протягом майже 20 років і зараз вважається дійсним препаратом другого ряду поза призначенням.

Приблизно від 60% до 70% пацієнтів з ІТП виявляють початкову реакцію на ритуксимаб, але у половини цих пацієнтів хвороба згодом рецидує. Таким чином, у 30% пацієнтів із персистою або хронічною ІТП один курс ритуксимабу у дозі 375 мг/м²/тиждень протягом 4 тижнів або 2 фіксовані інфузії ритуксимабу по 1000 мг дає змогу досягти стійкої відповіді протягом 5 років. На жаль, на сьогоднішній день не знайдено жодного надійного предиктора довгострокової стійкої відповіді, який би допоміг лікарю прийняти рішення щодо лікування ритуксимабом на індивідуальній основі, тому вибір ритуксимабу чи іншого препарату другої лінії має бути індивідуальним і повідомлений лікарем пацієнту. Повторне лікування ритуксимабом було визнано ефективним із подібною або більшою величиною та тривалістю відповіді у більшості пацієнтів. Ритуксимаб, як правило, добре переноситься, переважно з помірними побічними явищами, пов'язаними з інфузією, які можна легко контролювати. Важкі інфекції є рідкісними, у тому числі в довгостроковій перспективі, і виникають у пацієнтів із принаймні іншим сприяючим фактором у більш ніж двох третинах. Залишається вирішити декілька питань. Дійсно, для кращого визначення

місця ритуксимабу в терапевтичному арсеналі ІТП у дорослих вкрай необхідні прямі порівняння з іншими та новими методами лікування ІТП та надійні прогнози довгострокової відповіді. Крім того, місце комбінованої терапії, підтримуючої терапії ритуксимабом і ритуксимабом при вперше виявленому ІТП заслуговує на додаткові дослідження [14].

Хоча середня тривалість відповіді на ритуксимаб (приблизно один рік) коротша, ніж на спленектомію, деякі люди можуть мати тривалу відповідь. Це було проілюстровано в дослідженні, яке оцінювало тривалість відповіді у 72 дорослих, які мали початкову відповідь на ритуксимаб, яка тривала щонайменше один рік, і 66 дітей з відповіддю будь-якої тривалості [15]. Після п'яти років спостереження 21 відсоток дорослих і 26 відсотків дітей мали постійну відповідь. Незрозуміло, чи ці тривалі відповіді пов'язані з ритуксимабом, чи ці випадки мали спонтанний рецидив [11].

Використання ритуксимабу для лікування імунної тромбоцитопенії було сприйнято з ентузіазмом: це призвело до 60% показників відповіді, що зробило його майже 20 років тому основною альтернативою спленектомії з набагато меншою кількістю побічних ефектів. Однак дані тривалого спостереження показали, що ремісія зберігалася лише у 20-30% пацієнтів. Не було зареєстровано значних змін при застосуванні різних схем дозування та часу введення, тоді як комбінація з іншими препаратами здавалася багатообіцяючою. Більш високі показники відповіді спостерігалися у молодих жінок до хронічної фази, але, крім цього, інші клінічні фактори або біомаркери, що передбачають відповідь, все ще відсутні [16].

Протягом багатьох років було досліджено багато факторів з метою прогнозування відповіді на лікування. Кілька досліджень підкреслили кореляцію віку та статі з результатом. У першому дослідженні *Stasi* зазначив, що жінки та молоді пацієнти мають кращі реакції [17]. Цей висновок згодом був розширений *Bussell* *et al.* [18], який показав, що жінки дитородного віку, у яких тривалість ІТП становила менше 24 місяців, мали довготривалу відповідь, яку можна порівняти з тією, що була отримана після спленектомії (60% тривала відповідь за відсутності лікування). Інше дослідження з такою ж схемою лікування вказало, що дівчата-підлітки з тривалістю ІТП менше 12 місяців мали найдовшу тривалість відповіді. Подібні результати також були отримані при застосуванні лише ритуксимабу: молоді (<40 років) жінки мали значно вищу ймовірність досягнення відповіді (73%), повної відповіді (56%), а також кращої довгострокової відповіді (47% через 72 місяці) порівняно з іншими групами. Однак слід зазначити, що в кількох інших дослідженнях прогностичну роль віку та статі не вдалося підтвердити. Тривалість захворювання менше 12 місяців також часто пов'язана з кращими результатами, а також досягненням повної ремісії, тоді як вплив попередньої спленектомії не зовсім ясний [16].

Ритуксимаб, як правило, є терапією, яка добре переноситься, і побічні явища зазвичай легкі та

легко піддаються лікуванню. Основні занепокоєння викликані можливою індукцією гіпоамаглобулінемії та підвищеним ризиком деяких інфекцій [16].

Через двадцять років після першого застосування ритуксимабу при ІТП опубліковані дослідження показують, що загальний рівень відповіді становив майже 60% і повний рівень відповіді – 50%. Довгострокові ремісії виникають у 20-30% пацієнтів, з дещо відмінними результатами, можливо, пов'язаними з різним відбором популяцій пацієнтів [16].

Дані плацебо-контрольованих досліджень здаються невтішними, але слід взяти до уваги деякі міркування: у групах експериментального лікування та плацебо пацієнтам було дозволено продовжувати терапію кортикостероїдами, що могло спотворити результати: у групах плацебо загальна частота відповіді становила 67 % (39% повна відповідь) і 73% (46% повна відповідь). Ймовірно, більш значущим є те, що середній час до рецидиву у пацієнтів, які досягли загальної відповіді, становив 36 тижнів у групі ритуксимабу та 7 тижнів у групі плацебо [16].

Основна критика, що лише 20-30% пацієнтів досягають тривалої ремісії протягом більше ніж 3-5 років, заслуговує на подальший розгляд. Головною «помилкою», ймовірно, було помилкове переконання, що ритуксимаб може представляти собою медичну заміну спленектомії: одноразове лікування, призначене раз у житті, може остаточно вилікувати багатьох або навіть більшість пацієнтів з ІТП. У деяких групах пацієнтів варто враховувати, що навіть стійка відповідь протягом 12-18 місяців може мати значний позитивний вплив на якість життя пацієнта: протягом цього періоду часу їм не потрібно приймати жодних ліків від ІТП та можна уникнути частих оглядів у лікарні [16].

Повторне лікування ритуксимабом було визнано ефективним із подібною або більшою величиною та тривалістю відповіді у більшості пацієнтів [19].

Висновки: Все ще важко дати чіткі вказівки щодо того, коли, кому і як слід вводити ритуксимаб. Вибір ритуксимабу перед іншими варіантами лікування має бути зважений з урахуванням індивідуальних особливостей та очікувань пацієнта, характеристик захворювання, доступності препарату та досвіду єдиного центру.

Але більшість авторів досліджень вважають, що ритуксимаб все ще є цінним терапевтичним вибором для пацієнтів з ІТП, і, виходячи з сучасних знань, вважають, що його слід розглядати особливо (хоча і не виключно) на ранній стадії захворювання, як другу або третю стадію лінійної терапії, у молодих пацієнтів (особливо молодих жінок) і у пацієнтів, які лікуються з терапевтичною метою.

Список використаних джерел:

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in

immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.

2. Pietras NM, Pearson-Shaver AL. Immune Thrombocytopenic Purpura. 2022 Dec 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32965953.

3. Justiz Vaillant AA, Gupta N. ITP-Immune Thrombocytopenic Purpura. 2023 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725925.

4. Audia S, Mahévas M, Nivet M, Ouandji S, Ciudad M, Bonnotte B. Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *Hemasphere*. 2021 Jun 1;5(6):e574. doi: 10.1097/HS9.0000000000000574. PMID: 34095758; PMCID: PMC8171374.

5. Donald M Arnold, MD, MSc, Adam Cuker, MD, MS et al. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. Literature review current through: Mar 2024. This topic last updated: Jul 26, 2023. – UpToDate.

6. James B Bussel, MD et al. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Initial management. Literature review current through: Mar 2024. This topic last updated: Jul 14, 2022. – UpToDate.

7. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19005182.

8. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Jan;35(1):1-13. doi: 10.1097/MPH.0b013e318271f457. PMID: 23073045.

9. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846889.

10. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):698-706. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.698. PMID: 27913549; PMCID: PMC6142486.

11. Donald M Arnold, MD, MSc, Adam Cuker, MD, MS et al. Second-line and subsequent therapies for immune thrombocytopenia (ITP) in adults - Literature review current through: Mar 2024. This topic last updated: Oct 11, 2023. – UpToDate.

12. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. *Am J Hematol*. 2018 Jun;93(6):816-823. doi: 10.1002/ajh.25092. Epub 2018 Apr 15. PMID: 29574922; PMCID: PMC6055642.
13. Kundan Mishra, Suman Kumar, Aditya Jandial, Kamal Kant Sahu et al. Real-world Experience of Rituximab in Immune Thrombocytopenia. July 2021, *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 37(2). DOI:10.1007/s12288-020-01351-3.
14. S. Deshayes, M. Mahévas, B. Godeau, Rituximab and immune thrombocytopenia in adults: The state of knowledge 20 years later, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 42, Issue 1, 2021, Pages 32-37, ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.016>.
15. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, Kanter J, Neufeld E, Taube T, Ramenghi U, Shenoy S, Ward MJ, Mihatov N, Patel VL, Bierling P, Lesser M, Cooper N, Bussel JB. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5989-95. doi: 10.1182/blood-2011-11-393975. Epub 2012 May 7. PMID: 22566601; PMCID: PMC3383014.
16. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1124-1135. doi: 10.3324/haematol.2019.218883. Epub 2019 May 24. PMID: 31126963; PMCID: PMC6545833.
17. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98(4):952-957.
18. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014;99(7):1264-1271.
19. S. Deshayes, M. Mahévas, B. Godeau, Rituximab and immune thrombocytopenia in adults: The state of knowledge 20 years later, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 42, Issue 1, 2021, Pages 32-37, ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.016>.

Шеляг Вікторія Олександрівна,
здобувачка вищої медичної освіти, 5 курс
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна
Юр'єва Ліля Миколаївна
к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти
кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ І ПРОФІЛАКТИКУ ДЕФЕКТІВ НЕРВОВОЇ ТРУБКИ ПЛОДА

Shelyag Victoria Aleksandrovna,
student of higher medical education, 5th year
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine
Yurieva Lilia Mykolaivna
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Higher Educational Establishment
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

PATHOPHYSIOLOGICAL AND MEDICINE PROPERTIES OF MAGNESIUM DURING PREGNANCY

Анотація.

Дефект нервової трубки плода (ДНТП) є гетерогенною патологією і охоплює як модифіковані, так і незмінні фактори ризику, включаючи стан матері, поведінку, генетику та вплив навколишнього середовища. Нами було розглянуто джерела із доказами щодо значення та позитивного впливу обов'язкового масштабного збагачення фолієвою кислотою (ФК) основних продуктів харчування призвело до усунення фолієводефіцитної анемії в багатьох країнах, а також зменшило кількість дітей із ДНТ. Диференційоване призначення профілактичних доз ФК на етапі підготовки до вагітності, а також до 12 тижня гестації забезпечує профілактику розвитку ДНТП.

Abstract.

Fetal neural tube defect (FNTD) is a heterogeneous pathology and encompasses both modifiable and non-modifiable risk factors, including maternal condition, behavior, genetics, and environmental exposures. We reviewed sources of evidence on the importance and positive impact of mandatory large-scale folic acid (FA) fortification of staple foods in eliminating folate-deficiency anemia in many countries and reducing the number of children with FNTD. Differentiated prescribing of prophylactic doses of FA at the stage of preparation for pregnancy, as well as up to the 12th week of gestation, ensures the prevention of the development of FNTD.

Ключові слова: дефекти нервової трубки плода, дефіцит фолієвої кислоти, фактори ризику, вагітність, ускладнення вагітності.

Keywords: fetal neural tube defects, folic acid deficiency, risk factors, pregnancy, pregnancy complications.

Вступ. Нині відомо, що недостатнє споживання фолієвої кислоти під час вагітності є основною причиною розвитку дефектів нервової трубки (ДНТ) у новонароджених. Дефекти нервової трубки (ДНТП) – це гетерогенна група структурних вроджених дефектів, які виникають внаслідок комплексу генетичних факторів і факторів навколишнього середовища та негативно впливають на структуру та функцію головного та спинного мозку [8, 9].

Відомо, що нервова трубка плода формується на 28 день після зачаття [1].

Одним із найпоширеніших дефектів є Spina bifida - розщелина хребта є вродженим захворюванням, тобто воно розвивається до народження під час розвитку. Нервова трубка, яка розвивається в

головний і спинний мозок, формується неправильно, залишаючи отвір у хребтному стовпі, який оголює спинний мозок. Оголення спинного мозку може призвести до пошкодження його нервових клітин, що може порушити їхню функцію [6].

Розвиток Spina bifida зазвичай є генетичним, у 60–70% випадків пов'язано з мутованими генами. Для інших випадків Spina bifida без генетичного зв'язку найбільшим фактором ризику, який впливає на розвиток Spina bifida, є дефіцит рівня фолієвої кислоти (фолієвої кислоти), також відомого як вітамін B9 [6, 7].

Оскільки вроджені ДНТП виникають на ранніх термінах вагітності, ще до того, як жінки дізнаються про свою вагітність, багато країн зобов'язали додавати фолієву кислоту до основних продуктів

харчування. Наразі бракує доказів на підтримку того, чи достатня доза 2,8 мг фолієвої кислоти на тиждень для підвищення концентрації фолієвої кислоти в еритроцитах до рівня, пов'язаного зі зниженим ризиком вагітності, ускладненої ДНТП [2].

Мета дослідження. Висвітлити сучасні дані літератури щодо факторів ризику розвитку ДНТП та сучасні підходи до їх профілактики.

Матеріали та методи: Для досягнення мети здійснено аналіз сучасних наукових досліджень, які опубліковані в таких пошукових системах як PubMed, ScienceDirect, BMJ, Oxford Academic, Cochrane Library і т.п.

Результати дослідження та їх обговорення. Етіологічна гетерогенність дефекту нервової трубки плода (ДНТП) охоплює як модифіковані, так і незмінні фактори ризику, включаючи стан матері, поведінку, генетику та вплив навколишнього середовища. Більшість факторів ризику ДНТП, виявлених під час епідеміологічних досліджень, є чутливими до фолієвої кислоти, що означає, що ризик ДНТП може бути послаблений вживанням ФК до початку та під час органогенезу.

До чинників, які підвищують ризик ДНТП належать діабет, ожиріння, варіант MTHFR C677T, латиноамериканська етнічна приналежність, дефіцит vB12 та гіпертермія/лихоманка.

Епідеміологічні дослідження виявили, що прегестаційний діабет (типи 1 і 2) є важливим фактором ризику численних вроджених аномалій (аненцефалії та енцефалоцелле), включаючи ДНТП. Гіперглікемія діє як тератоген під час органогенезу через індукцію окислювального стресу, що призводить до надмірного апоптозу в нервовій трубці та дисрегуляції експресії генів [19, 21]. Додавання ФК може послабити зв'язок між діабетом і ризиком розщелини хребта [21].

Недавній мета-аналіз 22 досліджень типу «випадок-контроль» виявив залежність між ІМТ матері та ризиком розвитку ДНТП із співвідношенням шансів 1,04 (95% ДІ, 1,03, 1,05) для кожного збільшення ІМТ на 1 кг/м² у матері [15]. Популяційна частка аненцефалії та розщелини хребта внаслідок ожиріння оцінювалася як 2,2% та 9,9% відповідно [16]. Усунення ожиріння до вагітності може призвести до запобігання 405 випадків спіни біфіди та 95 випадків аненцефалії щороку [17]. Додатки ФК знижують ризик ДНТП серед вагітних із ожирінням, але ефект може бути нижчим, ніж серед осіб з нормальним ІМТ [18].

Поліморфізм MTHFR C677T як у матері, так і у плода вважався значним фактором ризику ДНТП [24]. Залежно від генотипу (гомозиготний проти гетерозиготного) для MTHFR C677T ймовірність ДНТП зростає на 30% до 80% (OR, 1,3, 1,8) [23].

У США існують расові/етнічні відмінності в ДНТП, причому більший тягар ДНТП спостерігається серед латиноамериканського населення [1]. Основні причини цієї невідповідності можуть бути пов'язані із меншим використанням харчових добавок ФК, зменшенням споживання борошна, збагаченого жирними кислотами, і більшою поширені-

стю поліморфізму MTHFR C677T серед латиноамериканського населення порівняно з неіспаномовним населенням [17]. Втручання у сфері охорони здоров'я, спеціально спрямовані на латиноамериканське населення, такі як збагачення кукурудзяної маси борошном (CMF), можуть зменшити ДНТП у цієї популяції [1].

Фолієва кислота (вітамін B₉) - це водорозчинний вітамін, який міститься в багатьох продуктах харчування. ФК може існувати в одній із двох форм: відновлена природна фолієва кислота або окислена синтетична фолієва кислота.

Природний харчовий фолат існує як у моноглутаматній, так і в поліглутаматній формах. Щоб всмоктуватися через слизову оболонку кишечника, поліглутаматний дієтичний фолат повинен бути перетворений у 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF), моноглутаматну форму фолату, яка є основною формою, що поглинається клітинами периферичної тканини [23]. Потрапляючи в клітини, 5-MTHF має бути поліглутаматованим, щоб утримуватись і функціонувати як кофермент з одним вуглецевим циклом. Для виконання цього завдання метіонінсинтаза (MS) перетворює 5-MTHF на тетрагідрофолат (ТГФ). Синтетична жирна кислота - це моноглутаматна форма фолієвої кислоти, яка легко транспортується через кишковий епітелій. Фермент дигідрофолатредуктаза перетворює ФК на дигідрофолат і ТГФ [24].

Фолієва кислота діє як попередник, ко-фактор і субстрат для різних біологічних процесів, таких як синтез нуклеотидів за допомогою шляхів перенесення одного вуглецю [13]. Ці шляхи використовують поживні речовини, такі як глюкоза, вітаміни та мінерали, для живлення багатьох метаболічних процесів [14]. Ці біохімічні шляхи використовують фолієву кислоту та метіонін для виробництва метильних груп, необхідних для таких процесів, як синтез ДНК, утворення антиоксидантів та епігенетичне регулювання [13].

Фолієва кислота необхідна для росту клітин, а також для синтезу та метилювання ДНК. Її дефіцит призводить до дволанцюгових розривів у ДНК, що викликає апоптоз (30). Епідеміологічні дослідження показали, що низький рівень ФК пов'язаний із дефектом нервової трубки плода (ДНТП), захворюваннями серця та підвищеним ризиком більшості видів раку (5).

Тому, ФК використовується в добавках і для збагачення зернових і продуктів переробки зерна [3, 4].

Сполучені Штати Америки (США) були першою країною, яка запровадила національну програму збагачення харчових продуктів ФК для запобігання ДНТ, включаючи Spina bifida. В даний час понад 80 інших країн збагачують злаки фолієвою кислотою.

Збагачення ФК було оголошено одним із 10 найкращих досягнень охорони здоров'я в США протягом перших 10 років двадцять першого століття [20]. Згідно з даними Програми моніторингу вроджених вад Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) з 1980 по 1987 рік, приблизно

13 600 немовлят, народжених у США, мали Spina bifida без аненцефалії [8, 10]. З них приблизно 3800 померли внаслідок своїх дефектів [10]. За оцінками, обов'язкове збагачення ФК забезпечує економію понад 600 мільйонів доларів прямих витрат щороку [21].

Протягом трьох десятиліть Служба охорони здоров'я США рекомендувала всім особам, які планують завагітніти, вживати 400 мкг/день ФК для запобігання ДНТП.

Жінкам із попередньою вагітністю, пов'язаною з ДНТП, рекомендовано споживати 4000 мкг ФК щодня для профілактики (у 10 разів більше, ніж рекомендовано для загальної популяції) [5].

У країнах, де збагачення неможливе існують щотижневі програми заліза із ФК для зменшення анемії, ВООЗ рекомендує давати 2,8 мг (7×0,4 мг) фолієвої кислоти.

На додаток до передбачуваної користі запобігання ДНТ, збагачення фолієвою кислотою принесло деякі непередбачені переваги. Це зменшення анемії (покращення концентрації гемоглобіну), зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і покращення когнітивних функцій [11]. Було опубліковано кілька оглядів про вплив фолієвої кислоти на здоров'я. Також загальною комплексний огляд передбачуваних і небажаних переваг обов'язкового збагачення фолієвою кислотою законодавства щодо харчування для громадського здоров'я.

Висновки. Дефект нервової трубки плода (ДНТП) є гетерогенною патологією і охоплює як модифіковані, так і незмінні фактори ризику, включаючи стан матері, поведінку, генетику та вплив навколишнього середовища. Нами було розглянуто джерела із доказаними значеннями та позитивного впливу обов'язкового масштабного збагачення фолієвою кислотою основних продуктів харчування призвело до усунення фолієводефіцитної анемії в багатьох країнах, а також зменшило кількість дітей із ДНТ. Диференційоване призначення профілактичних доз ФК на етапі підготовки до вагітності, а також до 12 тижня гестації забезпечує профілактику розвитку ДНТП.

Список використаних джерел:

20. Crider KS, Qi YP, Yeung LF, Mai CT, Head Zauche L, Wang A, Daniels K, Williams JL. Folic Acid and the Prevention of Birth Defects: 30 Years of Opportunity and Controversies. *Annu Rev Nutr.* 2022 Aug 22;42:423-452. doi: 10.1146/annurev-nutr-043020-091647. PMID: 35995050; PMCID: PMC9875360.

21. Samson KLI, Loh SP, Khor GL, Mohd Shariff Z, Yelland LN, Leemaqz S, Makrides M, Hutcheon JA, Sulistyoningrum DC, Yu JJ, Roche ML, De-Regil LM, Green TJ, Karakochuk CD. Effect of once weekly folic acid supplementation on erythrocyte folate concentrations in women to determine potential to prevent neural tube defects: a randomised controlled dose-finding trial in Malaysia. *BMJ Open.* 2020 Feb 5;10(2):e034598. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034598.

22. Ismail S, Eljazzar S, Ganji V. Intended and Unintended Benefits of Folic Acid Fortification-A Narrative Review. *Foods.* 2023 Apr 11;12(8):1612.

doi: 10.3390/foods12081612. PMID: 37107407; PMCID: PMC10137700.

23. Lyon P., Strippoli V., Fang B., Cimmino L. B vitamins and one-carbon metabolism: Implications in human health and disease. *Nutrients.* 2020;12:2867. doi: 10.3390/nu12092867.

24. Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. *Birth Defects Res.* 2019 Nov 15;111(19):1501-1512. doi: 10.1002/bdr2.1579.

25. Kristen Gasnick, PT, DPT Effects of Spina Bifida in Children and Adults, Medically reviewed by Jonathan B. Jasey, DO - Published on July 05, 2023. **BRAIN & NERVOUS SYSTEM**

26. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 30;1:15007. doi: 10.1038/nrdp.2015.7.

27. Murphy ME, Westmark CJ. Folic Acid Fortification and Neural Tube Defect Risk: Analysis of the Food Fortification Initiative Dataset. *Nutrients.* 2020 Jan 18;12(1):247. doi: 10.3390/nu12010247. PMID: 31963665; PMCID: PMC7019961.

28. Blount J.P., George T.M., Koueik J., Iskandar B.J. Concepts in the neurosurgical care of patients with spinal neural tube defects: An embryologic approach. *Birth Defects Res.* 2019;111:1564-1576. doi: 10.1002/bdr2.1588.

29. Centers for Disease Control (CDC) Economic burden of spina bifida—United States 1980–1990. *MMWR.* 1989;38:264–267.

30. Novaković R., Geelen A., Ristić-Medić D., Nikolić M., Souverein O.W., McNulty H., Duffy M., Hoey L., Dullemeijer C., Renkema J.M.S., et al. Systematic Review of Observational Studies with Dose-Response Meta-Analysis between Folate Intake and Status Biomarkers in Adults and the Elderly. *Ann. Nutr. Metab.* 2018;73:30–43. doi: 10.1159/000490003.

31. Ismail S, Eljazzar S, Ganji V. Intended and Unintended Benefits of Folic Acid Fortification-A Narrative Review. *Foods.* 2023 Apr 11;12(8):1612. doi: 10.3390/foods12081612. PMID: 37107407; PMCID: PMC10137700.

32. Lyon P., Strippoli V., Fang B., Cimmino L. B vitamins and one-carbon metabolism: Implications in human health and disease. *Nutrients.* 2020;12:2867. doi: 10.3390/nu12092867.

33. Mentch S.J., Locasale J.W. One-carbon metabolism and epigenetics: Understanding the specificity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016;1363:91–98. doi: 10.1111/nyas.12956.

34. Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, Canfield MA, Mitchell LE. 2013. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res. A* 97:42–46

35. Huang HY, Chen HL, Feng LP. 2017. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *Obes. Res. Clin. Pract* 11:188–97

36. Honein MA, Devine O, Sharma AJ, Rasmussen SA, Park S, et al. 2013. Modeling the potential public health impact of prepregnancy obesity on adverse fetal and infant outcomes. *Obesity* 21:1276–83.
37. Wang M, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Zhao ZT. 2013. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects. *Acta Paediatr* 102:908–13
38. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. 2015. Birth defects in pregestational diabetes: defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J. Diabetes* 6:481–88
39. Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, Waller DK, Simeone RM, et al. 2020. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Am. J. Obstet. Gynecol* 222:176.e1–11
40. Mowla SG, Gissler M, Räisänen S, Kancherla V. 2020. Association between maternal pregestational diabetes mellitus and spina bifida: a population-based case-control study, Finland, 2000–2014. *Birth Defects Res* 112:186–95.
41. Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. 2013. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am. J. Obstet. Gynecol* 209:239.e1–8
42. Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, Marchetta CM, Mulinare J, et al. 2015. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am. J. Clin. Nutr* 101:1286–94
43. Tabatabaei RS, Fatahi-Meibodi N, Meibodi B, Javaheri A, Abbasi H, et al. 2022. Association of fetal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects: a systematic review and update meta-analysis. *Fetal Pediatr. Pathol* 41:225–41.

Shakhova Olga Oleksandrivna,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor
Of the Department of Pediatrics
And Children's infectious Diseases
Tarnavska Svetlana Ivanivna,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor
Of the Department of Pediatrics
And Children's infectious Diseases
Moskaliuk M.I.,
Zhulavska L.V.,
Yehorova M.V.,
Dorofeieva A.-A.I.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 58002

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-81-82](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-81-82)

HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS: CAUSES, CLINICAL FORMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Abstract.

Hemolytic disease of the newborn (HDOTH) is a disease based on the destruction of erythrocytes as a result of an immunological conflict between the blood of the mother and the fetus. HDOTH develops only in 3-6% of cases of maternal and fetal blood incompatibility. The main symptom is usually jaundice. In most cases, jaundice manifests itself in the first 3 days of a child's life, proceeds favorably and is considered a "physiological condition", since it is most often caused by the peculiarities of the child's development and metabolism during this period of life. Neonatal jaundice (jaundice of newborns) develops in 60% of full-term newborns and in 80% of premature babies. Almost all newborns have a temporary increase in serum bilirubin (hyperbilirubinemia) after birth, but only half of them will have visible jaundice. However, due to the potential toxicity of indirect bilirubin and the fact that neonatal jaundice can be a symptom of HDOTH and some other diseases, monitoring should be carried out for timely detection of conditions requiring additional interventions.

Keywords: Hemolytic disease of the newborn (HDOTH), jaundice, hyperbilirubinemia, anemia, phototherapy.

Basic material.

Etiology. Most often, HDOTH occurs when the mother and child are incompatible according to the antigenic systems Rhesus (Rh) and ABO:

1. Rhesus-conflict occurs when an Rh-negative woman is pregnant with a Rh-positive fetus.
2. ABO-conflict is observed with O (I) blood group in the mother and A (II) or B (III) in the fetus.
3. In the case of double incompatibility according to the Rh and ABO systems at the same time (that is, the mother O(I) is Rh-negative, the child A (II) or B (III) is Rh-positive), HDOTH, as a rule, occurs according to the ABO system.
4. Isoimmunization with other antigens (D, c, E, Fya, Fyb, K, Lua, etc.).

Babies with ABO HDOTH usually have less severe disease than babies with RhD incompatibility. However, ABO HDOTH is more common and severe in children of African descent.

Clinical forms. The most common form of jaundice (88% of cases of chronic renal failure) is caused by progressive hyperbilirubinemia. Its main symptoms are early jaundice, anemia, enlargement of the liver and spleen, in severe cases - hemorrhagic syndrome and damage to the central nervous system. Jaundice appears immediately after birth or before the end of the first day. It reaches its maximum on the 2nd-3rd day of life. An increase in the content of bilirubin leads to the de-

velopment of symptoms of bilirubin intoxication: lethargy, drowsiness, suppression of physiological reflexes, decreased muscle tone. The child's urine turns an intense dark color, the color of the feces does not change.

The anemic form is found in 10% of cases of Hemolytic disease of the newborn (HDOTH). It is usually the most benign. Clinically manifested immediately after birth or during the first days. Pallor of the skin, sometimes with slight jaundice, slight enlargement of the liver, less often the spleen are noted. Children are lethargic, suck poorly. The blood shows a decrease in hemoglobin and erythrocytes with an increase in immature forms. The level of bilirubin is normal or slightly increased.

The edematous form occurs in 2% of children with HDOTH. This is the most severe manifestation of the disease, which has a high percentage of mortality (in utero or in the early neonatal period). This form is always associated with the incompatibility of the blood of the mother and the child according to the Rh factor. Also, the mother's complicated obstetric anamnesis is a risk factor: the birth of previous children with HDOTH, miscarriages, stillbirths, prematurity, transfusion of Rh-incompatible blood, repeated abortions. It is manifested by generalized edema (skin, placenta, lungs), the appearance of pleural, pericardial or peritoneal (ascites) effusion, an increase in the amount of amniotic fluid, and severe anemia.

Diagnosis and treatment. Jaundice, which appeared in the first 24 hours of a child's life of any localization, is always a sign of pathology, so these newborns should immediately start phototherapy and simultaneously determine the level of bilirubin in the blood serum. In addition, it is necessary to determine the hourly increase in the level of bilirubin and conduct a direct Coombs test in a newborn (qualitative analysis for anti-erythrocyte antibodies or complement components). It is necessary to determine the blood group of the child and its Rhesus belonging to the mother, if it has not been determined before.

For treatment, phototherapy is used - light of green or blue colors with a wavelength of 420-500 nm (450 nm on average). The radiation source is placed at a distance of 45-50 cm above the naked child (eyes and genitals are covered with a protective bandage). In cases of the appearance of the first symptoms of bilirubin encephalopathy, regardless of the level of total bilirubin in the blood serum and under the conditions of inefficiency of phototherapy, replacement blood transfusion (RBT) is performed.

Conclusions. HDOTH is a common cause of neonatal hyperbilirubinemia and jaundice. The pathogenesis of the disease is based on the presence of anti-A and

anti-B antibodies, mainly of the IgG2 class, which penetrate the placental barrier and sensitize fetal erythrocytes. O/A and O/B scenario of maternal incompatibility and the fetus shows the highest risk of neonatal jaundice. HDOTH is still the main problem of newborns, although in most cases it has a mild course. In addition to life-threatening complications, numerous comorbidities can occur, including hydrops fetalis, anemia, and severe hyperbilirubinemia. Therefore, it should be remembered that HDOTH is a disease that can be prevented by clearly considering the diagnostic criteria and correctly conducting the correct differential diagnosis. When the disease develops, it is necessary to carry out timely and high-quality treatment measures, preventing the development of complications.

List of references:

1. <http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.V.3.17.2015.23/92156>
2. https://medbr.at.ua/load/medichni_statti/1/gemolitichna_khvoroba_novonarodzenikh_za_sistemami_rh_avo_patogenez_rannja_diagnostika_klinika_likuvannja/33-1-0-106
3. «Neonatology volume I" Kyiv, 2015; Shunko E.E
4. "Neonatology" Kyiv, 2012; Znamenska T.K

Kerimova Gulyara Elhan

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Department of Orthopedic Dentistry,

Gurbanov Ramin Yagub

Doctor of Philosophy in Medicine, assistant

Department of Therapeutic Dentistry

Piriyev Ramin Vahid

Doctor of Philosophy in Medicine, Assistant

Department of Pediatry Dentistry

Azerbaijan Medical University

Baku, Azerbaijan

[DOI: 10.24412/2520-6990-2024-14207-83-84](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2024-14207-83-84)

DESTABILIZATION OF THE ACID-BASE BALANCE OF THE ORAL CAVITY IN WEARERS OF REMOVABLE DENTURES.

Abstract.

Treatment of defects of teeth and dentition, accompanied by the introduction of dentures - foreign bodies - into the oral cavity, should be considered taking into account the complex effect on all components of the dental system, since the prosthesis has not only preventive, therapeutic, but also side effects on the surrounding tissues and organs of the cavity mouth [2,7,8,13]. A feature of the ecosystem of orthopedic dentistry is the connection between orthopedic structures and the state of the oral cavity (homeostasis) [5].

Key words: *dentures, oral cavity pH, salivary pH measurements.*

One of the indicators of homeostasis in the oral cavity is the acid-base state, the most informative indicator of which is the pH value. The concentration of hydrogen ions in the oral cavity affects the activity of salivary enzymes, the processes of mineralization and remineralization of enamel, microcirculation, microflora activity, specific and nonspecific resistance of oral tissues [2,4,9,10,12]. Pathology of organs and tissues of the oral cavity, the effect of medications, hygiene products, general somatic diseases, stress, age, dental procedures, prosthetics - all this affects homeostasis, which is expressed in the destabilization of the acid-base balance (ABC) of the oral cavity, expressed by a change in oral pH liquids [1,3,6,7,11,12].

Purpose of the study: To study the dynamics of oral pH in patients with different designs of removable dentures.

Material and methods

For a comparative study of the effect of designs and materials of dental orthopedic prostheses on the oral cavity core, patients were divided into three groups. The 1st main group consisted of 14 patients with secondary edentia of the upper jaw, who were treated with plastic plate dentures; The 2nd main group consisted of 9 patients with partially edentulous lower jaw, who used partially removable dentures with a cast base; Group 3 was the control group and included 13 volunteers with intact dentition. In the two experimental groups there were 10 women and 13 men aged from 30 to 65 years.

The control group consisted of 6 women and 7 men aged 30-40 years. Patients of groups 1 and 2 had not previously received removable dentures. The pH of mixed unstimulated oral fluid was determined in the morning on an empty stomach using a universal pH meter LPU-01 (Leontyev V.K., Petrovich Yu.A., 1976). Changes in pH in patients of all groups were determined before prosthetics, 3 days after prosthetics, as well as after 1, 6 and 9 months. Results and discussion

The pH value of the oral fluid in the group of healthy individuals was taken as control. The average pH value was almost neutral (6.96 ± 0.16). At the same time, in 11 (81.2%) subjects the pH level was in the range of 6.8-7.2 units. In patients of group 1, before prosthetics, the pH of the oral fluid varied from 6.88 to 7.24 units, the average value was 7.12 ± 0.13 units. Before prosthetics, in patients of the 2nd group who had partial edentia in the lower jaw, the pH value was lower than the control - 6.89 ± 0.15 (range of pH values from 6.76 to 7.30 units). The patients were fitted with prosthetics in accordance with the diagnosis and according to the treatment plan. In patients with edentia in the upper and lower jaw after prosthetics with removable dentures, pH-metry of mixed saliva was performed.

A week after the application of prostheses, in patients of the 1st group there was an increase in the pH value to 7.30 ± 0.11 , and in the 2nd group - to 6.93 ± 0.12 (Table). The pH value in both groups tended to increase. After a month, in both groups, the oral fluid acquired an alkaline reaction, but in group 2 the pH value was significantly higher. However, 6 months after prosthetics, the pH values changed, especially in patients of group 2, amounting to 7.15 ± 0.16 and 7.09 ± 0.18 units, respectively. After 9 months, the oral fluid in patients of the 1st group with dentures with a plastic base was alkaline (7.13 ± 0.09), and in the 2nd group with plastic dentures with a cast base, the oral fluid acquired an acidic reaction - the pH was equal to 6.84 ± 0.22 units. Thus, after a slight increase in the pH of unstimulated mixed saliva, which followed the application of prostheses to patients of group 1, a subsequent decrease in this indicator was observed. However, such a change cannot be called pronounced. It can be recognized that it is within the physiological fluctuations of the acid-base balance in mixed saliva. The value of the hydrogen index of mixed saliva in patients of group 1 fluctuated slightly throughout the entire period of the examination and had a statistically significant tendency to decrease.

This indicates an increase in the activity of oral acid-forming microflora after the application of dentures, when the pH increases, which indicates an increase in ammonia-producing microflora. The results of pH-metry in patients with removable dentures with a cast base show that after the application of dentures in the oral cavity, the metabolic activity of both acid- and ammonia-producing microflora sharply increases and accelerates, which cannot be called a positive phenomenon. Unlike patients with removable lamellar dentures with a plastic base, patients in this group had a decrease in pH immediately after application of the dentures and during subsequent follow-up periods. This fact may partly explain the increased metabolic activity of the oral microflora in these patients. Based on statistical analysis, we found that replacing dentition defects with various designs of removable dentures leads to a restructuring of adaptive mechanisms in the oral cavity, which is primarily expressed by a change in the pH of saliva. In the later stages after prosthetics, there was a decrease in the number of patients with acidosis in the oral cavity and an increase in the number of patients with persistent alkalosis. The revealed shift of the COR in the oral cavity in patients towards alkalosis occurs due to an increase in the activity of urease-positive oral microflora against the background of a decrease in acidogenic activity. This may be a consequence of an increase in the proportion of periodontopathogenic strains of microorganisms in the oral cavity, which are dangerous because they can cause the gradual development of inflammatory periodontal diseases. In addition, an increase in the number of representatives of anaerobic microflora can contribute to the development of dysbiosis with a deterioration in the hygienic status of the oral cavity and disruption of the processes of adaptation to dentures.

Conclusions

The research results give reason to believe that rational denture prosthetics in most cases contributes to the normalization of the oral cavity in patients with tooth loss, regardless of the type of prosthesis used. Minor functional changes in the core in the oral cavity are fully or largely compensated and corrected. The data obtained indicate the advisability of using pHmetry when examining patients with partial loss of teeth. Such a study must be carried out in order to identify a group of patients with destabilization of the system of regulation of the cortical organs in the oral cavity before prosthetics and their subsequent special preparation for orthopedic treatment. Identification of a group of patients who, after prosthetics, have a shift in the BOR in the oral cavity, according to pH-metry, towards alkalosis, will allow them to correct the BOR by influencing the hygiene of the oral cavity and dentures and thereby prevent the possible development of inflammatory processes in periodontal tissues.

References.

1. Gromova S.N., Rummyantsev V.A. Vliyanie sovremennykh sredstv gigeny na mikrobnuyu, kislotno-osnovnuyu i mineral'nyy balans v polosti rta (slepoe kontroliruemoe issledovanie) // *Stomatologiya*. – 2012. – №2. – S. 16-19.
2. Kotov K.S., Vagner V.D. rN-metriya rotovoi zhidkosti u patsientov s nes'emnymi protezami iz razlichnykh materialov // *Sovremennye voprosy prakticheskoi stomatologii: Mezhhregion. sb. nauch. tr., posv. pamyati prof. N.V. Kuryakinoi*. – Ryazan', 2008. – S. 108-112.
3. Martynova E.A., Makeeva I.M., Rozhnova E.V. Polost' rta kak lokal'naya ekologicheskaya sistema // *Stomatologiya*. – 2008. – №3. – S. 68-75.
4. Ponyakina I.D., Lebedev K.A., Maksimovskii Yu.M., Mitronin A.V. rN slyuny i techenie gal'vanicheskikh tokov v tkanyakh i zhidkostyakh polosti rta // *Stomatologiya*. – 2009. – №1. – S. 32-37.
5. Romanova Yu.G. Gomeostaz polosti rta i zubnoe protezirovanie // *Odeskii med. zhurn.* – 2011. – №3 (125). – S. 69-75.
6. Rummyantsev V.A., Esayan L.K., Zyuz'kova E.D. Narusheniya kislotnoosnovnogo ravnovesiya v polosti rta pri obshchesomaticheskoi patologii // *Stomatologiya*. – 2013. – №2. – S. 22-26.
7. Serov A.B. Razrabotka metodov profilaktiki razvitiya khronicheskikh lokalizovannykh paradontitov pri protezirovanii nes'emnymi protezami: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – N. Novgorod, 2009. – 24 s.
8. Trunin D.A., Klychkov A. V. Pokazateli gomeostaza rotovoi zhidkosti u bol'nykh pri polnom s'emnom protezirovanii s primeneniem adgezivnykh sistem // *Maestro stomatologii*. – 2009. – №4. – S. 28-32.
9. Almstahl A., Wikstrom M. Microflora in oral ecosystems in subjects with hyposalivation due to medicines or of unknown origin // *Oral Health Prev Dent*. – 2005. – Vol. 3, №2. – P. 67-76.
10. Eriksen H., Dimitrov V., Rohlin M. The oral ecosystem: implications for education // *J. Dent. Educ.* – 2006. – Vol. 10, №4. – P. 192-196.
11. Eubanks D.L., Woodruff K.A. The basics of saliva // *J. Vet. Dent*. – 2010. – Vol. 27, №4. – R. 266-267.
12. Tolentino Ede S., Chinellato L.E., Tarzia O.J. Saliva and tongue coating pH before and after use of mouthwashes and relationship with parameters of halitosis // *Appl Oral Sci*. – 2011. – Vol. 19, №2. – P. 90-94.
13. Walsh L.J. Clinical aspects of salivary biology for the dental clinician // *Int. Dent. S. Afr.* – 2007. – Vol. 9, №4. – R. 22-41.

Скрипник І.Л.,

кандидат медичних наук, доцент,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна**Шнайдер С.А.,**

доктор медичних наук, професор,

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна,<https://doi.org/10.5281/zenodo.13329584>**ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ЛИЦЕВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ВНАСЛІДОК ДИСТАЛЬНОГО
ПЕРЕМІЩУВАННЯ ПОСТІЙНИХ МОЛЯРІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПАЦІЄНТІВ З
ДИСТАЛЬНИМ СПІВВІДНОШЕННЯМ МОЛЯРІВ, ОБУМОВЛЕНИМ НЕВІДПОВІДНІСТЮ
РОЗМІРІВ КОРОНОК ТИМЧАСОВИХ І ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ НА ТЛІ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО
НАПРЯМКУ РОСТУ ЩЕЛЕПИ****Skrypnyk I.L.**

candidate of Medical Sciences, Associate Professor.

Bogomolets National Medical University,
13 Taras Shevchenko Boulevard, Kiev, Ukraine**Shnaider S.A.**

Doctor of Medical Sciences,

Professor, Director, State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery Na-
tional Academy of Medical Science of Ukraine», 11 Rishelievka street, Odesa, Ukraine**CHANGES IN THE PARAMETERS OF THE FACIAL SKULL DUE TO DISTAL DISPLACEMENT
OF PERMANENT MOLARS OF THE UPPER JAW IN PATIENTS WITH A DISTAL MOLAR RATIO
DUE TO A MISMATCH IN THE SIZE OF THE CROWNS OF TEMPORARY AND PERMANENT
TEETH AGAINST THE BACKGROUND OF HORIZONTAL GROWTH OF THE JAWS****Анотація**

Дослідження присвячене вивченню змін параметрів лицевого відділу черепа внаслідок дистального переміщення постійних молярів верхньої щелепи у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів, обумовленим невідповідністю розмірів коронок тимчасових і постійних зубів на тлі горизонтального напрямку росту щелеп. Для визначення особливостей морфологічної будови лицевого відділу черепа використували 98 телерентгенограм голови, виконаних в бокових проекції. Для визначення особливостей будови лицевого відділу черепа у пацієнтів з дистальною оклюзією були вивчені 14 куткових і 9 лінійних параметри. Дистальне переміщення постійних молярів верхньої щелепи призводить до обертання мандибулярної площини вниз за годинниковою стрілкою, що впливає на збільшення передньої нижньої і задньої нижньої лицевої висоти, а також на загальну конфігурацію лицевого скелета. Обертання оклюзійної площини вгору проти годинникової стрілки є характерним для процесу дисталізації молярів і має вирішальне значення для корекції дистального прикусу у пацієнтів з горизонтальним напрямком росту щелеп.

Abstract

The research is devoted to the study of changes in the parameters of the facial skull due to the distal movement of the permanent molars of the upper jaw in patients with a distal molar ratio due to a mismatch in the size of the crowns of temporary and permanent teeth against the background of the horizontal direction of jaw growth. To determine the peculiarities of the morphological structure of the facial skull, 98 teleradiographs of the head performed in lateral projection were used. To determine the structural features of the facial skull in patients with distal occlusion, 14 angular and 9 linear parameters were studied. The distal movement of the permanent molars of the upper jaw leads to a clockwise rotation of the mandibular plane, which affects the increase in the anterior lower and posterior lower facial height, as well as the overall configuration of the facial skeleton. Counterclockwise rotation of the occlusal plane upwards is characteristic of the process of molar distalization and is crucial for the correction of the distal occlusion in patients with horizontal jaw growth.

Ключові слова: верхня щелепа, постійні моляри, дистальне співвідношення молярів, череп, телерентгенограми.

Key words: upper jaw, permanent molars, distal molar ratio, skull, teleradiographs.

Дистальне переміщення постійних молярів верхньої щелепи у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів, викликаним невідповідністю розмірів коронок тимчасових і постійних зубів, є

важливим аспектом ортодонтичного лікування [1, 2]. Це дослідження спрямоване на вивчення змін параметрів лицевого відділу черепа у пацієнтів з горизонтальним напрямком росту щелеп, що мають

значення для визначення оптимальних методів корекції прикусу [3-5]. Горизонтальний тип росту щелеп значною мірою впливає на ефективність дисталізації молярів, що, в свою чергу, впливає на параметри лицевого відділу черепа, зокрема на збільшення передньої і задньої загальної лицевої висоти [6-8]. Актуальність цього дослідження полягає у необхідності удосконалення методів ортодонтичного лікування пацієнтів з дистальним прикусом для досягнення стабільних функціональних та естетичних результатів.

Метою даного дослідження було вивчення зміни параметрів лицевого відділу черепа внаслідок дистального переміщення постійних молярів верхньої щелепи у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів, обумовленим невідповідністю розмірів коронок тимчасових і постійних зубів на тлі горизонтального напрямку росту щелеп.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні брали участь 52 пацієнти, які звернулися на кафедру ортодонції НМУ ім. О. О. Богомольця у віці 8-16 років з дистальним прикусом. Для визначення особливостей морфологічної будови лицевого відділу черепа використовували 98 телерентгенограм голови, виконаних в бокових проекції. Бокові телерентгенограми голови виготовляли на апараті «ORTHOPHOS» фірми «SIRONA SIDEXIS», при фокусній відстані 150 см, напрузі 65-75 кВ, час експозиції – 1,6-2,0 с, сила струму –

14 мА. Фіксацію голови здійснювали за допомогою цефалостата. Пучок променів направляли на середину зовнішнього слухового проходу. Для визначення особливостей будови лицевого відділу черепа у пацієнтів з дистальною оклюзією були вивчені 14 кутівих і 9 лінійних параметри.

Напрямок росту щелеп визначали за величиною сумарного кута за Bjork [10].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущою відмінністю між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$ [9].

Результати та їх обговорення. Вивчення телерентгенограм голів пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів, обумовленим невідповідністю розмірів коронок тимчасових і постійних зубів, з горизонтальним напрямком росту щелеп, свідчить, що в процесі дисталізації постійних молярів верхньої щелепи відбувається збільшення $\angle \angle NSMP$, $\angle SpPMP$, $\angle PnOcP$, лінійних – $N-Gn$, $S-Go$, $A'-B'$, $M'-J'$; зменшення $\angle PnMP$ (рис. 1).

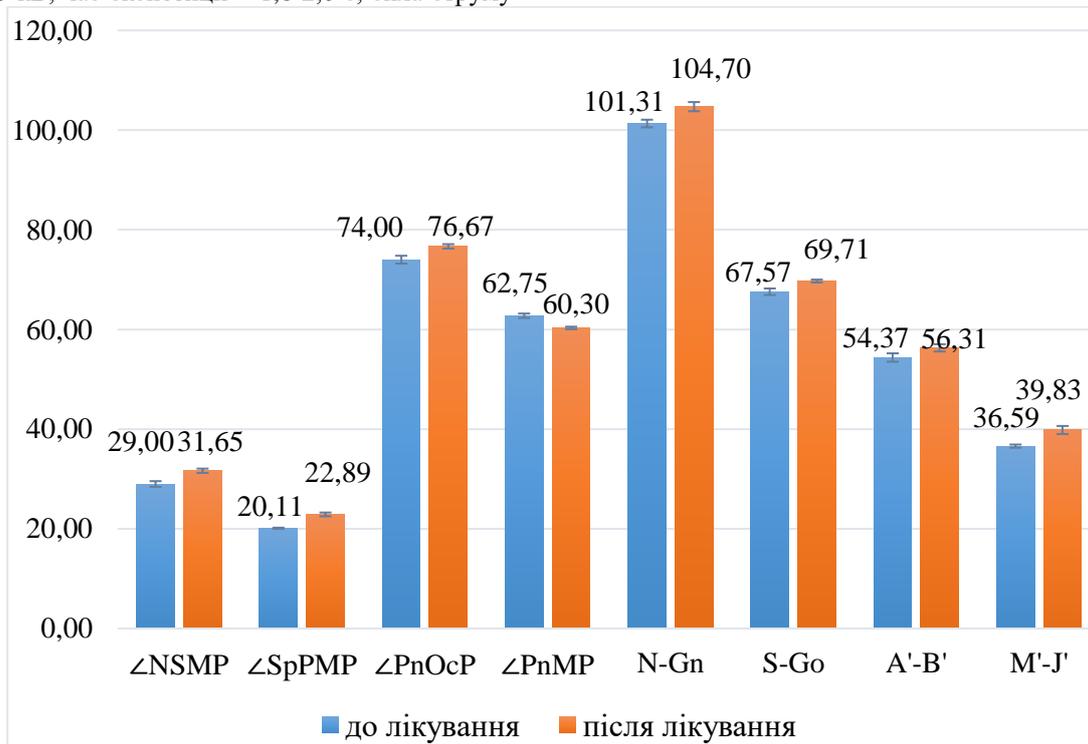


Рис. 1. Зміни параметрів лицевого відділу черепа у пацієнтів з горизонтальним прикусом і з вертикальним типом росту в процесі дистального переміщення молярів верхньої щелепи до та після лікування.

Збільшення $\angle \angle NSMP$, $\angle SpPMP$ і зменшення $\angle PnMP$ обумовлене обертанням мандибулярної площини вниз за годинниковою стрілкою відносно площини NS через дистальне переміщення пос-

тійних молярів верхньої щелепи. Це обумовлює збільшення передньої загальної лицевої висоти внаслідок збільшення передньої нижньої лицевої висоти, а задньої загальної лицевої висоти – завдяки задній нижній лицевій висоті.

Збільшення $\angle PnOcP$ пов'язане з обертанням оклюзивної площини вгору проти годинникової стрілки відносно площини NS через дистальне переміщення молярів.

Дані про результати рентгенологічного дослідження телерентгенограм голів в боковій проекції

пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів, обумовленим невідповідністю розмірів коронок тимчасових і постійних зубів, залежно від напрямку росту щелеп, представлено в таблиці.

Таблиця

Зміни параметрів лицьового відділу черепа у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів, обумовленим невідповідністю розмірів коронок і постійних зубів, залежно від напрямку росту щелеп

Параметри	Тип росту щелеп	
	горизонтальний	
	до лікування, M \pm m	після лікування, M \pm m
Кутові:		
$\angle SNA$	81,44 \pm 0,82	82,22 \pm 0,63
$\angle SNB$	79,89 \pm 0,81	79,91 \pm 0,96
$\angle ANB$	2,78 \pm 0,35	0,83 \pm 0,56
$\angle NAB$	170,44 \pm 0,63	170,67 \pm 0,56
$\angle SNPg$	82,33 \pm 0,82	81,89 \pm 0,91
$\angle NAPg$	174,33 \pm 0,49	172,44 \pm 0,54
$\angle NSAr$	123,66 \pm 0,34	128,32 \pm 0,52
$\angle SArGo$	141,11 \pm 0,32	141,44 \pm 0,88
$\angle ArGoGn$	129,88 \pm 0,56	124,67 \pm 0,23
$\angle NSMP$	29,00 \pm 0,57	31,65 \pm 0,43
$\angle PnSpP$	82,50 \pm 0,35	82,22 \pm 0,55
$\angle PnOcP$	74,00 \pm 0,79	76,67 \pm 0,44
$\angle PnMP$	62,75 \pm 0,44	60,30 \pm 0,25
$\angle SpPMP$	20,11 \pm 0,12	22,89 \pm 0,38
Лінійні:		
N-Gn	101,31 \pm 0,77	104,70 \pm 0,92
S-Go	67,57 \pm 0,65	69,71 \pm 0,29
S-PNS	44,17 \pm 0,85	43,98 \pm 0,26
Ar-Go	41,81 \pm 0,63	41,38 \pm 0,55
N-ANS	49,02 \pm 0,57	49,21 \pm 0,28
A'-B'	54,37 \pm 0,84	56,31 \pm 0,73
M'-J'	36,59 \pm 0,32	39,83 \pm 0,81
A'-M'	45,47 \pm 0,68	45,94 \pm 0,82
B'-J'	45,91 \pm 0,54	44,29 \pm 0,58

Схематичне зображення зміни куткових і лінійних параметрів у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів внаслідок невідповідності розмірів коронок тимчасових і постійних зубів з горизонта-

льним напрямом росту щелеп, що відбувається через дисталізацію постійних молярів верхньої щелепи, представлено на рисунку 2.

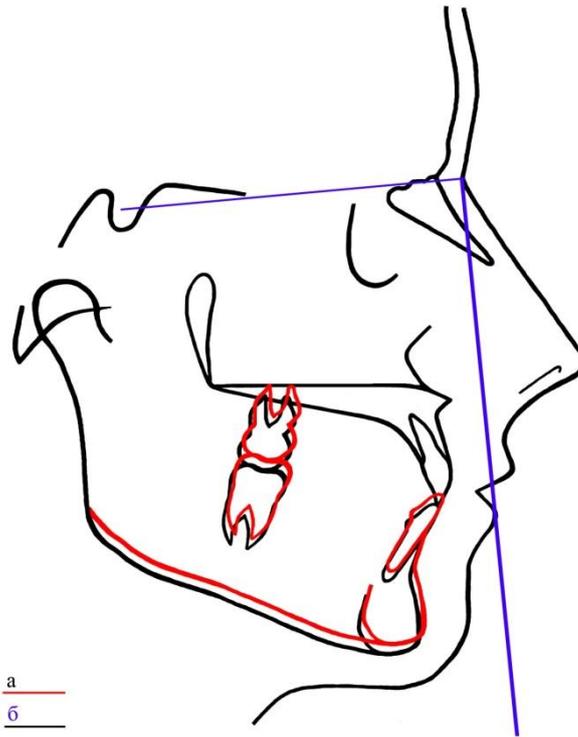


Рис. 2. Схематичне зображення зміни параметрів лицевого відділу черепа у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів, обумовленим невідповідністю розмірів коронок тимчасових і постійних зубів з горизонтальним типом росту в процесі дистального переміщення молярів верхньої щелепи: а – до лікування; б – після лікування.

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено, що в процесі дистального переміщення постійних молярів верхньої щелепи у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів та горизонтальним типом росту щелеп відбуваються суттєві зміни в параметрах лицевого відділу черепа. Основні зміни включають збільшення передньої і задньої загальної лицевої висоти, що є наслідком обертання мандибулярної площини вниз за годинниковою стрілкою відносно площини NS та обертання оклюзійної площини вгору проти годинникової стрілки. Ці зміни мають значний вплив на загальну морфологію лицевого скелета.

Висновки:

1. Дистальне переміщення постійних молярів верхньої щелепи призводить до обертання мандибулярної площини вниз за годинниковою стрілкою, що впливає на збільшення передньої нижньої і задньої нижньої лицевої висоти, а також на загальну конфігурацію лицевого скелета.

2. Обертання оклюзійної площини вгору проти годинникової стрілки є характерним для процесу дисталізації молярів і має вирішальне значення для корекції дистального прикусу у пацієнтів з горизонтальним напрямком росту щелеп.

3. Отримані дані свідчать про те, що дисталізація молярів верхньої щелепи у пацієнтів з дистальним співвідношенням молярів забезпечує корекцію морфологічних параметрів лицевого відділу черепа, що сприяє досягненню стабільних функціональних та естетичних результатів ортодонтичного лікування.

Література:

- de Lira Ade L, Prado S, Araújo MT, Sant'Anna EF, Ruellas AC. Distal movement of upper permanent molars using midpalatal mini-implant. *Dental Press J Orthod*. 2013 Mar 15;18(2):18.e1-5. doi: 10.1590/s2176-94512013000200006.
- Gianelly AA. Distal movement of the maxillary molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1998 Jul;114(1):66-72. doi: 10.1016/s0889-5406(98)70240-9.
- Alshammari A, Almotairy N, Kumar A, Grigoriadis A. Effect of malocclusion on jaw motor function and chewing in children: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2022 Mar;26(3):2335-2351. doi: 10.1007/s00784-021-04356-y.
- De Ridder L, Aleksieva A, Willems G, Declerck D, Cadenas de Llano-Pérula M. Prevalence of Orthodontic Malocclusions in Healthy Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 17;19(12):7446. doi: 10.3390/ijerph19127446.
- Londono J, Ghasemi S, Moghaddasi N, Baninajarian H, Fahimipour A, Hashemi S, Fathi A, Dashti M. Prevalence of malocclusion in Turkish children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2023 Aug;9(4):689-700. doi: 10.1002/cre2.771.
- Caruso S, Nota A, Ehsani S, Maddaloni E, Ojima K, Tecco S. Impact of molar teeth distalization with clear aligners on occlusal vertical dimension: a retrospective study. *BMC Oral Health*. 2019 Aug 13;19(1):182. doi: 10.1186/s12903-019-0880-8.
- Paranna S, Shetty P, Anandakrishna L, Rawat A. Distalization of Maxillary First Permanent Molar by

Pendulum Appliance in Mixed Dentition Period. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017 Jul-Sep;10(3):299-301. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1454.

8. Kinzinger GS, Wehrbein H, Gross U, Diedrich PR. Molar distalization with pendulum appliances in the mixed dentition: effects on the position of unerupted canines and premolars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006 Mar;129(3):407-17. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.12.004.

9. Rohach IM, Keretsman AO, Sitkar AD. Pravylny vybranny metod statystychnoho analizu –

shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzhen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriya "Medytsyna".* 2017;2(56):124–128 (in Ukrainian).

10. Davidovitch M, Eleftheriadi I, Kostaki A, Shpack N. The use of Bjork's indications of growth for evaluation of extremes of skeletal morphology. *Eur J Orthod.* 2016;38(6):555-562. doi:10.1093/ejo/cjv084

Colloquium-journal №14 (207), 2024

Część 2

(Warszawa, Polska)

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Czasopismo jest zarejestrowany i wydany w Polsce. Czasopismo publikuje artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Magazyn jest wydawany w języku angielskim, polskim i rosyjskim.

Częstotliwość: co tydzień

Wszystkie artykuły są recenzowane.

Bezpłatny dostęp do elektronicznej wersji magazynu.

Przesyłając artykuł do redakcji, autor potwierdza jego wyjątkowość i jest w pełni odpowiedzialny za wszelkie konsekwencje naruszenia praw autorskich.

Opinia redakcyjna może nie pokrywać się z opinią autorów materiałów.

Przed ponownym wydrukowaniem wymagany jest link do czasopisma.

Materiały są publikowane w oryginalnym wydaniu.

Czasopismo jest publikowane i indeksowane na portalu eLIBRARY.RU,

Umowa z RSCI nr 118-03 / 2017 z dnia 14.03.2017.

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak, Ewa Kowalczyk**

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

Format 60 × 90/8. Nakład 500 egzemplarzy.

E-mail: info@colloquium-journal.org

<http://www.colloquium-journal.org/>