



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

Międzynarodowe czasopismo naukowe

Notes

Planner

Medical science

№33(226) 2024

Część 2



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №33 (226), 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 Agrotechnologii 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](mailto:info@colloquium-journal.org)

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

# CONTENTS

## MEDICAL SCIENCES

<b>Guliyeva S.A., Rustamov E.A., Gurbanov R.Ya.</b> ODONTOGENIC INFECTION AS A CAUSE OF RETINAL DETACHMENT .....	5
<b>Romanchuk L., Kyrychuk K.S., Maslovska K.V., Bodnar K.R.</b> MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RUBELLA (LITERATURE REVIEW) .....	9
<b>Moroz T.V., Yalkovskiy I.A., Ivanova L.A., Garas M.N., Kolyubakina L.V., Ruda T.D.</b> ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PEDIATRICS: CHALLENGES AND CONSEQUENCES FOR HEALTH CARE IN THE CONTEXT OF THE GLOBAL TREND .....	11
<b>Romanchuk L.I., Kokhan M.O., Skrypnyk Yu., Toporivska Ye.M.</b> REFUSAL OF VACCINATION: CONSEQUENCES AND PROSPECTS FOR MODERN SOCIETY .....	13
<b>Азонов Д. А., Холназаров Б. М., Ганиев Х.А.</b> ВЛИЯНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ГЕРАНИ РОЗОВЫЙ НА ПОКАЗАТЕЛ ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СУБКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУРАХ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ .....	15
<b>Azopov D. A., Kholnazarov B. M., Ganiev Kh. A.</b> INFLUENCE OF GERANIUM ESSENTIAL OIL ON CHOLESTEROL INDICATORS IN BLOOD SERUM AND SUBCELLULAR STRUCTURES OF THE LIVER IN TOXIC HEPATITIS .....	15
<b>Buryniuk-Hloviak K., Babchenko V., Denys A., Hibai R., Sokha N.</b> ACUTE MYOCARDITIS IN THE PRACTICE OF A PEDIATRICIAN. CLINICAL EPISODE .....	19
<b>Трофімова Ю.О., Балецька С.В., Мандрик О.Є.</b> АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ АСПІРАЦІЙНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	22
<b>Trofimova Yu.O., Baletska S.V., Mandryk O.E.</b> ANALYSIS OF RISK FACTORS OF ASPIRATION PNEUMONIA (LITERATURE REVIEW).....	22
<b>Каушанська О.В., Венгрин О.М., Бондарчук В.М.</b> СИНДРОМ БРУГАДА, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІДКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	25
<b>Kaushanska O.V., Vengryn O.M., Bondarchuk V.M.</b> BRUGADA SYNDROME, CLINICAL FEATURES OF A RARE PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW) .....	25
<b>Мандрик О.Є., Ветонюк В.Д., Фраціян М. О.</b> РОЛЬ ВІТАМІНУ D У ПРОФІЛАКТИЦІ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД СУЧАСНИХ ДЖЕРЕЛ) .....	27
<b>Mandryk O.Ye., Ventoniuk V.D., Fratsiian M.O.</b> THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PREVENTION OF RESPIRATORY DISEASES (REVIEW OF MODERN SOURCES) ....	27
<b>Каушанська О.В., Бовтун А.В., Гнатюк Д.М.</b> ГІПЕРТЕНЗІЯ “БІЛОГО ХАЛАТУ”, СУЧАСНИЙ ОГЛЯД НА ПАТОЛОГІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	30
<b>Kaushanska O.V., Bovtun A.V., Dmytro M.G.</b> WHITE COAT HYPERTENSION, A MODERN OVERVIEW OF THE PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW) .....	30
<b>Мироник О.В., Васюк А.Є., Гнатюк Д.М.</b> УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ КЛІЩОВОМУ ЕНЦЕФАЛІТІ НА ЗАХОДІ УКРАЇНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	33
<b>Myronyk O.V., Vasiuk A.E., Hnatyuk D.M.</b> NERVOUS SYSTEM INFECTION IN TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN WESTERN UKRAINE (LITERATURE REVIEW) .....	33
<b>Garas M.N., Bileychuk R.Yu., Hurska K-R. T., Arshukov O. V., Stankevych L. I.</b> LONG-TERM CONSEQUENCES OF MEASLES INFECTION: SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS. FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT.....	35

<b>Ivanova L.A., Sichkar I.B.</b> EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE SPREAD OF CHILDHOOD INFECTIONS IN CHILDREN'S GROUPS. ....	37
<b>Климович Д.С., Кравченко О.В.</b> ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ .....	39
<b>Klymovych D.S., Kravchenko O.V.</b> ASSESSMENT OF RISK FACTORS OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIC IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE.....	39
<b>Коваленко В.В., Кравченко О.В.</b> АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ВІЦІ.....	42
<b>Kovalenko V.V., Kravchenko O.V.</b> ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PREMENOPAUSAL AGE WOMEN .....	42
<b>Костюк І.О., Кравченко О. В.</b> АНАЛІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ВІЦІ .....	46
<b>Kostyuk I.O., Kravchenko O.V.</b> ANALYSIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN WOMEN IN PREMENOPAUSAL AGE .....	46
<b>Крецу Н.М., Калініченко В.А, Мельник Д.І, Федорович Н.І</b> СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ АСПІРАЦІЇ МЕКОНІУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) ..	48
<b>Kretsu N.M, Kalinichenko V.A, Mel'nyk D.I, Fedorovych N.I</b> MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME (LITERATURE REVIEW) .....	48
<b>Каушанська О.В., Васюк А.Є., Левчук О.Я.</b> СИНДРОМ ЕВАНСА. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	51
<b>Kaushanska O.V., Vasyuk A.E., Levchuk O.Ya.</b> EVANS SYNDROME. PATHOGENETIC FEATURES OF PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW) .....	51
<b>Камилова Д., Ирханова Д., Мирзарахимова К.</b> ТЕЛЕМЕДИЦИНА –В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН.....	54
<b>Kamilova D., Irkhanova D., Mirzarakhimova K.</b> TELEMEDICINE - IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN .....	54
<b>Печеряга С.В., Герасімова Є.С.</b> КЛЮЧОВІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ .....	57
<b>Pecheriaha S., Herasimova Ye.</b> KEY ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS .....	57
<b>Головка М.І., Печеряга С.В.</b> ЕКТОПІЧНА ВАГІТНІСТЬ: ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ.....	61
<b>Holovka M., Pecheriaha S.</b> ECTOPIC PREGNANCY: FROM PATHOGENESIS TO EFFECTIVE THERAPY .....	61
<b>Печеряга С.В., Кошеллап А.М.</b> ВЗАЄМОДІЯ АНГІОГЕННИХ І АНТИАНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ У РОЗВИТКУ АНОМАЛЬНОЇ ПЛАЦЕНТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	65
<b>Pecheriaha S., Koshelap A.</b> INTERACTION OF ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL PLACENTATION (LITERATURE REVIEW).....	65
<b>Рева Т.В., Савчук А.Г.</b> ДІАБЕТИЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ: ПОШИРЕНІСТЬ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКА .....	71
<b>Reva T.V., Savchuk A.G.</b> DIABETIC CARDIOMYOPATHY: PREVALENCE, MECHANISMS OF DEVELOPMENT, DIAGNOSIS.....	71

**Рева Т.В., Герасімова Є.С.**

АСПЕКТИ ХАРЧУВАННЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЄТ РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ.....75

**Reva T.V., Gerasimova E.S.**

NUTRITION ASPECTS AND CHARACTERISTICS OF DIETS RECOMMENDED FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES .....75

**Ряшко К.С., Кравченко О.В.**

АНАЛІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ .....78

**Ryashko K.S., Kravchenko O.V.**

ANALYSIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIAL IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE .....78

**Ковальчук І.В., Савчук А.Г., Баланюк І.В.**

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ ІНФІКУВАННЯ ГЕПАТИТОМ А (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....80

**Kovalchuk I.V., Savchuk A.G., Balaniuk I.V**

CLINICAL COURSE AND CONSEQUENCES OF HEPATITIS A INFECTION (LITERATURE REVIEW) .....80

**Buryniuk-Hloviak Kh., Sydorчук D., Stefurak M., Pashkevych V., Maslienkova K.**

MODERN VIEWS ON THE MANAGEMENT OF VIRAL ENCEPHALITIS IN PAEDIATRIC PRACTICE: A CASE REPORT ..83

**Руснак-Каушанська О.В., Гнатюк Інна В., Філіпець Д.О.**

РЕВЕРСІЯ ШУНТУ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ І ПРОГНОЗ СИНДРОМУ ЕЙЗЕНМЕНГЕРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) ...86

**Kaushanska O.V., Filipets Daria O., Hnatiuk Inna V.**

SHUNT REVERSAL: CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF EISENMENGER SYNDROME (LITERATURE REVIEW) .....86

**Іванова Л. А., Пасічник В.В., Галак К.В., Юрчук О.М**

КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВРОДЖЕНОЇ ОБСТРУКТИВНОЇ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....89

**Ivanova L.A., Pasichnyk V.V, Galak K.V., Yurchuk O.M.**

CLINICAL-PATHOGENETIC ASPECTS OF CONGENITAL OBSTRUCTIVE PATHOLOGY OF THE UPPER DIETARY TRACT IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW) .....89

## MEDICAL SCIENCES

**Guliyeva Sariya Afrail**

*Doctor of Philosophy in Medicine. Associate professor  
Department of ophtalmologi.*

**Rustamov Elshan Anvar**

*Doctor of Philosophy in Medicine, Assistant*

**Gurbanov Ramin Yagub**

*Doctor of Philosophy in Medicine, assistant*

*Department of Therapeutic Dentistry*

*Azerbaijan Medical University,*

*Baku, Azerbaijan*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14259664>

### ODONTOGENIC INFECTION AS A CAUSE OF RETINAL DETACHMENT

#### **Abstract.**

*Retinal detachment (RD) accounts for 14% of all visual impairments in Russia and invariably leads to complete vision loss without surgical intervention. Despite modern diagnostic capabilities and progress in vitreoretinal microsurgery, the progression of the shedding cicatricial process often leads to relapses of RD, which, according to the authors, range from 19% to 77%. 30–40% of patients who have undergone surgery require additional interventions. Significant factors affecting the severity of shedding vitreopathy (SVP) leave the scientific task relevant. There is evidence of the influence of infectious foci in the body on the progression of eye diseases. Our goal is to determine the effect of chronic foci of infections in the field of dentistry and ENT on the relapse of RD. The study is based on the data of 342 patients operated on in the Military Medical Academy clinic for various forms of RD. The main group consisted of 180 patients with identified ENT and dental infections, divided into three subgroups. The control group included 162 patients without infectious foci. Most patients had no acute complaints.*

**Key words:** *infection, patient, surgical treatment, retinal detachment, ENT infection focus*

Retinal detachment (RD) accounts for 14% of the nosological structure of vision-related disability in Russia and is one of the most severe diseases of the eyeball, inevitably leading to complete loss of vision without surgical treatment [7, 8, 11, 14]. Despite the significantly advanced modern diagnostic capabilities and substantial progress in vitreoretinal intraocular microsurgery, which allows direct manipulations on the retina, the progression of the proliferative scar process in the eye, which invariably accompanies retinal detachment, often leads to RD recurrence. According to various authors, the recurrence rate ranges from 19% to 77% [1, 10, 12]. This contributes to unsuccessful surgical outcomes, frequently necessitating repeat interventions of various types. On average, 30–40% of patients operated on for RD require additional surgeries [7, 11, 12, 15].

The identification of the most significant factors influencing the severity of proliferative vitreoretinopathy (PVR), as the leading cause of retinal detachment recurrence, remains a relevant scientific challenge today [2, 12, 14, 16, 17, 19]. Thus, in the study by K.P. Takhchidi, V.N. Kazaikin, and co-authors (2004), patients were characterized by 254 parameters that reconstruct the picture of retinal detachment (RD) treatment, presumably influencing this process [12].

On the other hand, there is significant evidence regarding the impact of infection foci located in various parts of the body on the progression of eye diseases in general, and proliferative processes in particular [3, 5, 6, 9, 13]. As early as 1898, F.F. Hermann described the

development of orbital cellulitis due to penetration of the orbital bone wall caused by purulent inflammation in one or more paranasal sinuses [3]. In 1955, E.Zh. Tron pointed out the influence of paranasal sinus inflammation, dental diseases, and tonsil conditions (local infection foci) on the occurrence of optic neuritis [13].

In 1961, F.I. Dobromylsky emphasized the prolonged asymptomatic course of orbital complications from inflammatory paranasal sinus diseases [6]. According to I.E. Panova (1993), the most common causes of uveitis include sinusitis, inflammatory oral cavity diseases, and urogenital infections [9]. However, the role of ENT-related infection foci and odontogenic infections in sustaining PVR in the eye remains unclear.

At the same time, their close proximity to the organ of vision, along with several anatomical pathways through which blood vessels and nerves pass into the orbital cavity from adjacent areas, suggests a potential influence of inflammatory processes in these regions on the course of PVR. This condition is based on the body's natural defense mechanism, which follows the laws of a localized typical inflammatory process.

Furthermore, we found no comparative assessments of the impact of inflammatory diseases of ENT organs versus odontogenic processes on eye diseases. One possible reason for the lack of such comparisons is the difficulty in selecting a criterion on the part of the organ of vision to characterize the influence of these conditions for comparative analysis. Regarding PVR,

recurrence of RD can undoubtedly be considered such a criterion.

#### Objective:

The goal of our study was to determine the influence of chronic odontogenic infection foci and ENT organ infections, as well as the degree of their severity, on RD recurrence.

#### Materials and Methods:

The study was based on data from examinations of 342 patients who underwent surgery at the ophthalmology clinic of the Military Medical Academy (VMedA) between 2001 and 2007 for rhegmatogenous and traumatic retinal detachment of varying severity.

The main group consisted of 180 patients aged 16 to 76 years, including 148 men and 32 women, with identified foci of ENT organ infections and odontogenic infections. This group was divided into three subgroups:

- **Subgroup 1:** Patients with ENT organ infection foci (90 individuals).
- **Subgroup 2:** Patients with odontogenic infection foci (68 individuals).
- **Subgroup 3:** Patients with mixed infection foci (ENT organs and odontogenic infections, 22 individuals).

The control group included 162 patients aged 15 to 77 years, with 121 men and 41 women, who had no foci of ENT organ infections or odontogenic infections.

ENT organ infections were defined as diseases of the paranasal sinuses (such as sinusitis) accompanied by exudative reactions, polypoid growths, thickening of the walls, cystic changes in the mucosa, chronic tonsillitis, and otitis media.

Odontogenic infection foci were defined as chronic granulomatous, granulating, and fibrous periodontitis, as well as periodontitis. It is noteworthy that the vast majority of patients (96.2%) did not independently report complaints related to oral cavity or ENT organ issues. Only 30% of patients with ENT and odontogenic infection foci could be suspected of having them through active elicitation of complaints and objective examination.

The presence of ENT organ infection foci was determined based on X-ray imaging of the paranasal sinuses using the "Siemens Vertex UM" radiograph machine, followed by consultation with an otorhinolaryngologist. If X-ray findings of the maxillary or frontal sinuses were inconclusive, diagnostic punctures of the paranasal sinuses were performed, as well as extended radiological examinations. These included targeted imaging of the ethmoid and sphenoid sinuses in axial and lateral projections and computed tomography (CT) in frontal, lateral, and axial projections.

Odontogenic infection foci were identified using orthopantomography performed on the "Siemens Ortopan" radiograph machine, followed by consultation with a dentist. If necessary, targeted intraoral dental X-rays were obtained.

To evaluate the influence of these infection foci on RD recurrence, several factors reflecting the course of PVR were recorded and subsequently analyzed statistically. This analysis included calculation of the 95% confidence interval based on standard deviation, the

Student's t-test, and Fisher's correction. Factors assessed included:

- **Frequency** of RD recurrence,
- **Time to recurrence** (in months) from the previous surgical treatment, and
- **Number of recurrences** of RD.

#### Results and Discussion

It was found that out of 342 patients, 180 (52.6%) were diagnosed with ENT organ and odontogenic infection foci during active detection efforts, with these conditions manifesting subclinically. This highlights two key points:

1. The high prevalence of ENT organ and odontogenic infection foci among patients with RD.
2. The potential for these foci to go unnoticed due to their asymptomatic and latent nature, even during standard preoperative examinations.

Statistical analysis revealed that the **frequency of RD recurrence**, a clear indicator of PVR progression, was significantly higher in both the group of patients with ENT organ infection foci and the group with odontogenic foci compared to the control group. However, when comparing these two groups with each other, no statistically significant difference in the frequency of RD recurrence was observed.

Thus, the localization of the infection foci we examined is not critical in terms of their impact on PVR; what matters is their mere presence. Since the anatomical proximity to the organ of vision fundamentally distinguishes ENT organ and odontogenic infection foci from those in other locations, we propose introducing the term **paraocular infection foci (POI)**, encompassing both ENT organ and odontogenic infection foci.

At the same time, the frequency of RD recurrence in the group with combined odontogenic and ENT infections was significantly higher than in the groups with isolated inflammatory processes in these locations.

These findings suggest that the progression of PVR depends on the severity of POI and the extent of the infectious lesions. It is clear that the amount of toxins, inflammatory mediators, immune shifts arising from pathological processes in the infection foci, the degree of ischemia and hypoxia, and the intensity of metabolic disturbances in chronic inflammation are directly related to the volume of tissues involved in the pathological process [9, 18].

Therefore, it is essential to have the ability to quantitatively assess POI. This makes it relevant to develop a working classification for the severity of POI, which could be used to evaluate the risk of PVR progression and to improve prognosis.

We proposed a scale to assess the severity of **paraocular infection foci (POI)**, conditionally dividing ENT organ and odontogenic infection foci into four degrees based on their severity:

- **POI 0:** No paraocular infection foci detected.
- **POI 1:** A single subclinical POI with mild indirect radiological changes, such as:
  - Thickening of the sinus mucosa, polypoid growths, or cystic changes observed in paranasal sinuses on imaging.

- Teeth with well-sealed root canals, even without pronounced periapical changes (chronic fibrous periodontitis).
- Cyst-like formations in paranasal sinuses, isolated nasal cavity polyps.
- Chronic compensated tonsillitis.
- **POI 2:** A single POI, often subclinical and asymptomatic, but with pronounced changes detected via radiological and instrumental examinations. Examples include:
  - Sinusitis with an exudative component, nasal cavity or paranasal sinus polyps.
  - Chronic decompensated tonsillitis, chronic purulent otitis media (mesotympanitis).
  - Chronic granulating or granulomatous periodontitis, radicular jaw cysts, odontogenic cystogranulomas.
  - Chronic periodontitis of moderate severity.
- **POI 3:** Two or more paraocular foci, either odontogenic or ENT-related, with significant changes evident on imaging or examination, such as:
  - Chronic generalized severe periodontitis involving more than one tooth, with periodontal pockets deeper than 5 mm.
  - Large jaw cysts over 1 cm in diameter.
  - Severe ENT infections like pansinusitis or hemisinusitis.

This scale allows for a standardized assessment of POI severity, which can be utilized for evaluating the risk of PVR progression and enhancing patient management strategies.

To further assess the impact of **POI severity** on RD recurrence, an additional analysis was conducted. Patients were divided into four groups according to the proposed scale of POI severity. A comparative evaluation of PVR manifestations across these four groups was performed, analyzing:

- **Time to recurrence** (in months),
- **Recurrence frequency**, and
- **Number of recurrences**.

The analysis of the time to recurrence (in months, plotted on the y-axis) as a function of POI severity, shown in Figure 1, revealed that the more severe the POI, the sooner RD recurrence occurred. A statistically significant difference in the time to recurrence was observed between the control group (POI=0) and the group with severe POI (POI=2+POI=3).

The recurrence rates of RD based on POI severity are summarized in Table 2:

- In the **POI=1** group, 25.8% of patients experienced recurrences.
- In the **POI=2** group, this percentage increased to 45.8%.
- In the **POI=3** group, it reached 81.8%.

These rates correspond to an increase of **2.9-fold, 5.3-fold, and 9.5-fold**, respectively, compared to the control group without POI. This trend highlights the significant influence of POI severity on the frequency and timing of RD recurrence.

The analysis of recurrence frequency as a function of POI severity demonstrated that the more severe the POI, the sooner RD recurrence occurred. A statistically

significant difference in recurrence frequency was observed between the control group without POI and the group with severe POI (POI=2+POI=3).

In 17 patients who experienced 1–2 RD recurrences, targeted examinations—including computed tomography (CT) of the paranasal sinuses and repeated orthopantomography—identified previously undetected infection foci. Following the sanitation of these POIs, subsequent surgical interventions resulted in both anatomical and functional success.

#### Conclusions:

1. For the first time, a universal term has been justified and proposed to encompass infection foci of ENT organs and odontogenic origins located near the eyeball: **paraocular infection foci (POI)**.

2. A practical classification of POI based on their severity has been developed for the first time.

3. The presence of latent POI significantly increases the frequency and number of recurrences of surgically treated retinal detachment (RD). As the severity of POI increases, the time to recurrence of surgically treated RD decreases significantly.

4. Given the widespread prevalence and diagnostic challenges of POI, active, targeted, and thorough examination (including instrumental and radiological methods) is essential. This approach aims to identify and address often asymptomatic, subclinical foci of ENT and odontogenic infections during the preparation phase for RD surgery and its recurrence treatment.

#### References

1. Aznabaev M. T., Akhtyamov K. N., Babushkin A. E. Causes of low visual functions and rehabilitation methods in patients after successfully operated retinal detachment / M. T. Aznabaev, K. N. Akhtyamov, A. E. Babushkin // *Vestnik of Ophthalmology*. – 2005. – No. 5. – P. 50–52.
2. Bayborodov Y. V. Prognosis of functional outcomes in vitrectomy and retinal surgery: Author's abstract of candidate of medical sciences dissertation / Y. V. Bayborodov. – St. Petersburg, 2006. – 26 p.
3. German F. F. On the symptomatology, therapy, and prognosis of orbital eye diseases resulting from empyema of the paranasal sinuses / F. F. German // *Vestnik of Ophthalmology*. – 1898. – P. 15, 35–97.
4. Gorban A. I., Kargashin L. V. Geometrical aspects of surgical interventions in complicated forms of retinal detachment / A. I. Gorban, L. V. Kargashin // *Ophthalmology Journal*. – 1986. – No. 5. – P. 260–263.
5. Hofman V. R., Kiselev A. S. Clinical and diagnostic aspects of pathology of paranasal sinuses in some eye diseases / V. R. Hofman, A. S. Kiselev. – Report on research. – 1990. – P. 17–34.
6. Dobromylsky F. I., Shcherbatov I. I. Paranasal sinuses and their connection with orbital diseases / F. I. Dobromylsky, I. I. Shcherbatov. – 1961. – Moscow, Medgiz, 314 p.
7. Krasnikov P. G., Belousova Z. F., Bobrova I. I. Our experience in surgical treatment of recurrent retinal detachment / P. G. Krasnikov, Z. F. Belousova, I. I. Bobrova // *Ophthalmology Journal*. – 1986. – No. 5. – P. 276–277.
8. Libman E. S., Shakhova E. V. Blindness and visual impairment in the population of Russia / E. S.

Libman, E. V. Shakhova. VIII Congress of Ophthalmologists of Russia: Abstracts. – Moscow, 2005. – P. 78–79.

9. Panova I. E. Immunopathological variants of clinical course of tuberculosis uveitis: Author's abstract of candidate of medical sciences dissertation / I. E. Panova. – Chelyabinsk, 1993. – 23 p.

10. Results of surgical treatment of retinal detachment relapses and their complications with severe proliferative vitreoretinopathy / Y. I. Glinchuk, V. G. Sidorenko, O. V. Kashtan et al. // *Ophthalmic Surgery*. – 1994. – No. 2. – P. 20–25.

11. Stepanov Yu. D. Analysis of reasons for surgical failure in retinal detachment treatment: The feasibility of early repeated surgeries / Yu. D. Stepanov // *Ophthalmology Journal*. – 1985. – No. 6. – P. 343–346.

12. Takhchidi Kh. P., Kazaykin V. N., Rapoport A. A. Surgical treatment of retinal detachment recurrences occurring during silicone oil tamponade of the vitreous cavity / Kh. P. Takhchidi, V. N. Kazaykin, A. A. Rapoport // *Ophthalmic Surgery*. – 2005. – No. 3. – P. 20–24.

**Romanchuk Lesia Ivanivna,**  
*Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases,  
Bukovinian State Medical University,  
Chernivtsi, Ukraine*

**Kyrychuk Karyna Sergiivna**  
**Maslovska Kateryna Vitaliyivna**  
**Bodnar Kateryna Romanivna**  
*6th year student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

## MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RUBELLA (LITERATURE REVIEW)

### **Abstract.**

*In recent years, the incidence of rubella among children in Ukraine has varied, in particular, periodic outbreaks have been observed. According to the Ministry of Health, more than 500 cases were recorded in 2021, while in 2019, only 100. This suggests that the level of vaccination coverage has not yet reached high enough rates to ensure herd immunity. Regions where vaccination rates fall below 80% are particularly vulnerable. In January 2024, according to preliminary data, 5 cases were recorded in Ukraine: three in the Odessa region and one each in the Chernihiv and Volyn regions. Currently, the epidemic situation regarding the incidence of rubella in Ukraine remains controlled, but due to insufficient coverage of the population with vaccinations, epidemic complications may occur. According to the results of 2023, 92.4% of one-year-old children and 87.3% of 6-year-olds are covered by vaccinations against measles, mumps and rubella (CCP) in Ukraine. To form herd immunity, the vaccination coverage rate, according to WHO recommendations, must be at least 95%.*

**Keywords:** rubella virus, congenital rubella, incubation period, maculopapular rash, immunity, vaccination

**Introduction.** Rubella is a viral infection that spreads by airborne droplets and affects mainly children. Although her symptoms are usually mild or even imperceptible, the disease can cause serious complications, especially for pregnant women and their unborn children. The main method of prevention is vaccination, which has significantly reduced the incidence rate in the world, but Ukraine still faces periodic outbreaks. This makes the topic of rubella extremely important for studying and finding solutions to improve vaccination coverage. It usually begins with subfebrile fever, malaise and lymphadenopathy, after which a short-term generalized erythematous maculopapular rash appears. In non-pregnant individuals, rubella is usually a self-limited and benign infection. However, infection of the mother with rubella, especially during the first 10 weeks of pregnancy, can lead to miscarriage, fetal death, or serious birth defects known as congenital rubella syndrome (CRS) [1].

**The purpose of this work** is to systematize and analyze modern data on the physiology, diagnosis and treatment of rubella in children in order to improve approaches to the management of this pathology.

**Materials and methods.** To conduct the analysis, data from scientific articles were used, which were selected using PubMed search databases, Google Scholar and other medical resources. For inclusion in the analysis, articles had to contain information on the pathophysiology, diagnosis or treatment of rubella virus.

**Results and discussion.** Rubella virus is the only member of the genus Rubivirus in the new classified family Matonaviridae. It is a single-stranded RNA virus

with a positive sense coat. The virus is sensitive to heat, ultraviolet light and extreme pH values [1].

Man is the only known reservoir of rubella. The virus is transmitted through human-to-human contact through aerosol particles from the respiratory secretions of affected individuals. After infecting cells of a susceptible host by receptor-mediated endocytosis, the virus multiplies in nasopharyngeal cells and then spreads to the regional lymphoid tissue of the nasopharynx and upper respiratory tract. After this process comes the viremic phase, which is characterized by the hematogenic spread of the virus to many organs, and this usually occurs 5-7 days after inoculation. Exanthema appears approximately 2-8 days after the onset of virology and disappears after 3 days when a humoral immune response develops. An infected person is infectious 8 days before the rash appears up to 8 days after it appears.

In congenital rubella syndrome (CCA), fetal infection occurs transplacentally during the mother's viremic phase. The risk of transmission to the fetus depends on the time of infection of the mother; if rubella infection occurs before 10 weeks of pregnancy, it can cause multiple fetal defects in 90% of cases.

Postnatal rubella infection may be asymptomatic in about 25-50% of patients, especially in young children. The incubation period lasts from 14 to 21 days and is accompanied by a prodromal disease characterized by subfebrile temperature, malaise, anorexia, headaches, sore throat and adenopathy. Lymphadenopathy usually covers the posterior, suboccipital and anterior cervical lymph nodes. Exanthema may be the first manifestation in children and consists of pinpoint pink spots and papules that usually begin on the face

and spread rapidly to the trunk and limbs. Sometimes the rash has a scarlet or purple shape. Usually the rash lasts 3 days and disappears in the same direction as it appears. Petechiae on the soft palate (Forchheimer spots) can also be observed in about 20% of patients [3].

Rubella infection in embryogenesis results in classical cataract triad, congenital heart defects, and sensorineural deafness; however, many other defects can be observed. Of all the manifestations, deafness is the most common finding and may be the only observed defect.

Clinical diagnosis of rubella is difficult, since the manifestations can be moderate and nonspecific. The most common diagnostic test for recent postpartum infection is the detection of rubella-specific Ig M antibodies by enzyme immunoassay [4].

Congenital rubella infection can be diagnosed prenatally by detecting specific IgM in fetal blood or by detecting rubella RNA in amniotic fluid, fetal blood, or chorion villus biopsy by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

Treatment of children with congenital rubella syndrome should be symptomatic and organ-specific. The main aspects of the treatment of rubella in children are aimed at eliminating symptoms, including adherence to bed and drinking rest, lowering the temperature with antipyretic drugs, the use of antihistamines, vitamin therapy [5].

**Conclusion.** Rubella remains a serious health problem in Ukraine due to recurrent outbreaks, insufficient vaccination coverage and low public awareness. The importance of herd immunity and timely vaccination are key to preventing serious complications, especially in pregnant women. To achieve a significant improvement in the situation, it is necessary to strengthen national immunization programs, ensure equal access to health services and increase the level of information work among the population.

**Literature:**

1. Camejo Leonor M., Mendes M.D.//Rubella. V: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; August 8, 2023.

2. Leung AKC, Hon KL, Leong KF rubella (German measles) revisited. Hong Kong Med J. 2019; 25 (2): 134-141. to: 10.12809/hkmj187785

3. Winter A.C., Moss V.J.//Rubella. Lancet. 2022;399(10332):1336-1346. doi:10.1016/S0140-6736(21)02691-X

4. Yan R., He H, Deng X. et al .//Serological review of measles and rubella antibodies among different age groups in East China. Vaccines (Basel). 2024;12(8):842. Published 2024 Jul 25. doi: 10.3390/vaccine12080842

5. Medu O., Mahajan P., Hennink M. and other congenital rubella syndrome, a series of cases. Can Commun Dis Rep. 2024; 50 (7-8): 274-281. Published 2024 Jul 24. doi: 10.14745/ccdr.v50i78a05

**Moroz T.V.**

*Student of sixth year,  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.*

**Yalkovskiy I.A.**

*Student of sixth year,  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.*

**Ivanova L.A.**

*Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.*

**Garas M.N.**

*Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.*

**Kolyubakina L.V.**

*Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.*

**Ruda T.D.**

*Infectious disease doctor for children,  
Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine*

## ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PEDIATRICS: CHALLENGES AND CONSEQUENCES FOR HEALTH CARE IN THE CONTEXT OF THE GLOBAL TREND

### **Abstract.**

*Increasing antibiotic resistance has made it increasingly difficult to treat many infectious diseases. Every day it becomes more difficult to choose an antibiotic (AB) even against ordinary respiratory pathogens. The World Health Organization (WHO) identifies AB resistance as one of the 10 greatest global health threats. According to the CDC (US Centers for Disease Control and Prevention), 2.8 million AB-resistant infections are reported annually in the United States alone, resulting in more than 35,000 deaths. Abuse and excessive use of AB are the main causes of persistent pathogens. Thus, at least 30% of AB prescribed in outpatient settings are not indicated (PresteC.S., 2016).*

*The rapid growth rate of AB resistance, ahead of the development of new ABs, brings humanity closer to returning to the pre-antibiotic era, when ordinary infections could easily cause death. In addition, any surgical manipulations, chemotherapy and dialysis without AB therapy will become extremely dangerous.*

**Keywords:** *antibiotics, resistance, children, infection.*

**Introduction.** The relevance of this issue is due to the high prevalence of antimicrobial resistance, which is quite significant in Ukraine, in particular, due to the sufficiently free access of the population to antibacterial drugs. This phenomenon is common among the adult population, which does not exclude the possibility of self-use of antibiotics by parents to treat their children. Antibiotic resistance is of particular importance in pediatrics, where children are particularly susceptible to infections and often require antimicrobial treatment. The increase in resistant pathogens makes it difficult to effectively treat common bacterial infections in children, reducing available treatment options and often leading to long-term disease. Children with resistant infections are at greater risk of serious consequences and hospitalization, which increases the burden on health care resources. Eliminating antibiotic resistance in a pediatric clinic is essential to ensure safe and effective treatment for young patients and to prevent the spread of resistance in this vulnerable group.

**The aim of the study** is to analyze the current challenges and factors contributing to the high prevalence of antimicrobial resistance in Ukrainian medical institutions, with a focus on the implications for pediatric care. This includes an assessment of the slow implementation of updated antimicrobial

protocols, the shortage of specialized health professionals, the rising incidence of infectious diseases and polypharmaceuticals in primary care. By examining these issues, this study aims to highlight the urgent need for effective strategies to combat and prevent antibiotic resistance, particularly in paediatric settings, in order to provide safe and effective treatment for young patients and reduce the wider public health risks associated with persistent infections.

**Materials and methods.** This study focuses on the analysis of literature and online sources relating to the chosen topic. It contains a meta-analysis of statistical data from Ukraine and the world. In addition, the question was considered using a deductive approach in theoretical research.

**Results of the study.** Reviewing the research results, there is a significant increase in antibiotic-resistant strains of *Staphylococcus aureus* among children in Ukraine from 2012 to 2022. Prevalence of positive *S. aureus* strains increased by 36.2% among sick children and by 24% among healthy children who are carriers. During this period, antibiotic sensitivity decreased dramatically in all major antibiotics, including penicillins, cephalosporins, macrolides, and aminoglycosides, with declines ranging from 12.2% to 61.1%, underscoring the urgency and urgency of addressing this issue [1].

WHO recently published a list of bacteria that urgently need new antimicrobials. The most urgent needs for research and development of antibiotics for the pediatric population are oral drugs for the treatment of community-acquired infections with high morbidity, such as Enterobacteriaceae, Neisseria gonorrhoeae and Salmonella typhi [3].

A study examining antimicrobial resistance sensitivity profiles for priority WHO pathogens was undertaken on the basis of the paediatric department of a tertiary care hospital in South India. A total of 12,256 culture samples collected from paediatric outpatient units and paediatric inpatient units were tested for bacteriological findings, of which 2,335 (19%) showed a positive culture result. Of these, 1,556 were from WHO's set of PPL organisms. The greatest amount of bacterial secretions was observed in urine samples (755/1556), then blood (241/1556) (Table 1). *E. coli* was the most abundant isolated microorganism (576), followed by *Staphylococcus aureus* (252). Among the main microorganisms identified by WHO, PPL 72% *E. coli* and 63% *Klebsiella* spp. were resistant to 3rd generation cephalosporins due to extended spectrum beta-lactamases (ESBL), and 53% *Staph. aureus* were resistant to methicillin (Table 2). Overall, almost half of Enterobacteriaceae were resistant to carbapenem (46%) or 3rd generation cephalosporins due to ESBL (55%). Resistance to *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem was found to be low (5%) [6].

According to the results of studies that lasted two years in the gastroenterological outpatient clinic of Hangzhou Children's Hospital, where 61 salmonella isolates were collected from the feces of children with acute diarrhea (daily defecation  $\geq 3$  times, changes in fecal characteristics: liquid stools, watery stools, blood, mucus or pus in the stool, duration  $\leq 14$  days), the highest antibiotic resistance of Salmonella was found against ampicillin (63.93%), and among cephalosporins - to cefotaxime, cephalosporin of the third generation (19.67%) [4]. In Shanghai, China, the Children's Hospital conducted a retrospective study from April to December 2019 on the epidemiological characteristics of intestinal colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). All CRE isolates showed high resistance to cephalosporins and carbapenemases (97.8% -100.0%) [5]. In July 2021, the Open Infectious Diseases Forum published a new study on the spread of resistant microbial strains. The study, conducted by scientists and physicians at Massachusetts General Hospital and the International Center for Diarrheal Disease Research in Bangladesh, examined risk factors for bacteremia and mortality among children with pneumonia from 2014 to 2017. According to WHO, pneumonia remains the leading cause of death in young children. In the United States

and other high-income countries, bacterial pneumonia in children is often caused by *Staphylococcus*, *Streptococcus* and *Haemophilus influenzae* - bacteria that usually respond well to antibiotics [2]. This highlights the critical global context of antibiotic resistance in childhood infections and draws attention to the potential challenges of effectively treating childhood pneumonia caused by resistant strains.

**Conclusions.** This study focuses on the problem of antibiotic resistance in pediatrics, especially in Ukraine, where free access to antibiotics contributes to the growth of resistance. A significant increase in resistant strains of *Staphylococcus aureus* among children and a decrease in sensitivity to the main classes of antibiotics have been identified, which complicates the treatment of infections and increases the risks of severe consequences and hospitalizations. Comparative data from other countries, such as India and China, highlight the globality of this problem and the need for new antimicrobials for pediatrics. Management of antibiotic use needs to be strengthened and new treatments developed to protect children's health and public health.

#### Literature:

1. Antibiotic resistance: the problem of a "silent pandemic" / V. I. Petrosova [and others] // Scientific Bulletin of Uzhgorod University: series Biology. — 2022. - Vol. 52. - P. 59-66. - Rez. English. - Bibliogr.: p. 65-66.
2. Massachusetts General Hospital. A pandemic of antibiotic resistance is killing children in Bangladesh, researchers say. ScienceDaily. 2021. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/07/210715090644.htm>
3. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria for research, discovery and development of new antibiotics. Available online: [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
4. Yue, Maina et al. "Serotypes, antibiotic resistance and virulence of salmonella genes in children with diarrhea." *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 34.12 (2020): e23525.
5. Xu, Qi et al. "Fecal carriage and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from inpatients at Shanghai Children's Hospital." *Infectious and drug resistance* (2020): 4405-4415.
6. Mogasale, Vijayalaxmi V. et al. "Descriptive analysis of antimicrobial resistance models of WHO priority pathogens isolated from children from a tertiary hospital in India." *Scientific reports* 11.1 (2021): 5116.

**Romanchuk Lesia Ivanivna.**

*Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases,  
Bukovinian State Medical University Ukraine, Chernivtsi.*

**Kokhan Marta Olexandrivna,**

**Skrypyuk Yuliana Igorivna**

**Toporivska Yelyzaveta Mykolaivna**

*6th year students of Bukovinian State Medical University Ukraine, Chernivtsi*

## REFUSAL OF VACCINATION: CONSEQUENCES AND PROSPECTS FOR MODERN SOCIETY

### **Abstract**

*In a modernized world where a fair number of diseases can be prevented by applying specific prevention and where most infections have become "manageable," there are still discussions about vaccinating children. Some adults, due to lack of awareness and lack of awareness about the impact of immunoprophylaxis, refuse to act according to the vaccination calendar, justifying their position with religious and philosophical views, distrust of medical institutions, erroneous research on complications after vaccinations and being exposed to public misinformation. [1]*

**Keywords:** *vaccination, immunity, immunization, primary and secondary prevention.*

World Health Organization for the first time in 2019 identified vaccine refusal as one of the major global threats to humanity. WHO estimates that immunization can prevent 2-3 million deaths annually. About 1.5 million more lives can be saved if vaccination coverage is increased [7].

**Objective:** To investigate the effect of vaccination according to the vaccination calendar on the formation of sustained immunity during a person's life. As well as the importance of timely immunization to prevent infectious diseases and their complications, to determine the leading role of vaccination in ensuring and forming herd immunity. Modern challenges associated with the spread of misinformation and distrust of vaccination are considered separately, and data from clinical studies are provided confirming the safety and effectiveness of immunoprophylaxis and refuting myths about it.

**Materials and methods:** A literature search was conducted to synthesize and analyze information on the effectiveness of vaccination based on data obtained from reputable sources such as the World Health Organization (WHO), the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to achieve the goal and implement certain tasks. The search was also carried out on open sources and authoritative publications such as PubMed, MEDLINE, a specialized medical portal, NIH, and other medical journals.

Vaccination is a key component of the health system and an effective method of controlling infectious diseases and their compounds. Studies conducted by the World Health Organization indicate that timely implementation of vaccinations according to national vaccination calendars can reduce the incidence of such dangerous infectious diseases as measles, polio, diphtheria and hepatitis B [1]. For example, in 2000-2019, measles vaccination saved more than 25 million lives in the world, preventing hundreds of thousands of deaths from this disease [2].

An important factor contributing to the formation of strong and long-lasting immunity is strict adherence

to the vaccination calendar. Studies show that vaccination of children according to the schedule is the main means of primary prevention of diseases and contributes to the formation of acquired immunity, which protects a person throughout life [3]. In adults, additional vaccinations or booster doses can maintain the required level of antibodies in the blood, which significantly reduces the risk of developing infectious diseases or complications after them [4].

In addition, vaccination promotes herd immunity, protecting those who cannot be vaccinated for medical reasons or for whom selective immunization is carried out. The first group includes persons who have an anaphylactic reaction to the first dose of the vaccine or its component. The second important group is people who receive chemotherapy, large doses of steroid hormones, or are immunodeficient, against this background, immunity after vaccination will not be formed, but inactivated vaccines are quite safe, since they do not contain live virus or bacteria. A third group are children with uncontrolled epilepsy. It is not recommended for them to administer whole cell pertussis vaccines. And the fourth group is a temporary ban on vaccinations, for example, during pregnancy, at elevated body temperature, with skin lesions in vaccination sites [10].

For example, studies in countries with high vaccination rates indicate a decrease in disease outbreaks among the most vulnerable populations, such as newborns, cancer patients and persons with immunodeficiency [5].

This highlights the need to achieve high levels of vaccination coverage to reduce the spread of infections. At the same time, due to the spread of myths and misinformation, a certain part of the population refuses to be vaccinated, citing unconfirmed studies on the allegedly negative consequences of vaccinations, which leads to the emergence of mass outbreaks of infections with serious complications. For example, in 2019, one of the largest measles outbreaks in Europe was recorded in Ukraine due to a decrease in

vaccination rates [6]. Side effects can occur during the vaccination process, but most are mild and short-lived. Local reactions such as pain, redness or swelling at the injection site, as well as systemic symptoms such as slight fever or weakness, are most often recorded. Serious adverse reactions like anaphylaxis are very rare - in about one case per million doses of vaccines, according to CDC data. Other rare complications, such as thrombocytopenia or myocarditis, are also recorded at a low level, and their probability is significantly less compared to the risks associated with infectious diseases [8].

These statistics do not mean that vaccination should be abandoned, given that the course of the disease without primary prevention is much more severe than with acquired passive immunity. Despite rare side effects, the benefits of vaccines are much greater. Vaccination prevents serious illness and complications that can lead to hospital treatment and deaths. For example, vaccination against measles saves millions of lives every year and, in general, thanks to vaccinations in the world, 2 to 3 million deaths are prevented annually. Refusing to be vaccinated for fear of side effects not only increases the risk to individuals, but also compromises herd immunity, which can lead to new outbreaks of already controlled diseases [9].

#### Conclusion

Vaccination is a critical tool in the fight against infectious diseases, preventing millions of deaths every year. Clinical studies and data from the WHO and CDC suggest significant efficacy of vaccination not only for individual protection but also to ensure herd immunity, which is particularly important for vulnerable populations. Despite the existence of minor side effects after vaccination, they are usually short-lived and non-serious, while the risks of withdrawal far outweigh the potential complications.

Increasing vaccine coverage could save another 1.5 million lives each year, and so tackling hesitancy about vaccinations is one of the key challenges of global health. The spread of misinformation about vaccination highlights the importance of providing the public with reliable information based on scientific evidence. Thus, vaccination remains the most effective

means of preventing infections and ensuring the health of society as a whole

#### Literature:

1. Boyarchuk OR, Mishchanchuk VA. (2020). Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization. *Modern Pediatrics.Ukraine*. 5(109): 1923. doi 10.15574/SP.2020.109.19
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles: Cases and Outbreaks. [https://www.cdc.gov/measles/data-research/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html](https://www.cdc.gov/measles/data-research/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html)
3. Lopalco, P.L. & DeStefano, F. (2020). The impact of vaccination on morbidity and mortality in childhood. *Vaccine*, 38(32), 4941-4947.
4. Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related Sublineages Among Immunocompetent Adults — Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022–January 2023 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7205e1.htm>
5. Fine, P., Eames, K. & Heymann, D.L. (2011). "Herd Immunity": A Rough Guide. *Clinical Infectious Diseases*, 52(7), 911-916.
6. Ministry of Health of Ukraine. Report on the Measles Outbreak in Ukraine. <https://moz.gov.ua/uk/moz-ukraini-zaklikae-regioni-provesti-specoperacii-z-podolannja-spalahu-koru>
7. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
8. CDC – "New COVID-19 Vaccine Effectiveness Data Showcase Protection Gained by 3rd and 4th Doses"
9. WHO – "Ten threats to global health in 2019"
10. «AGAINST VACCINATION CAMPAIGN OR MYTHS STUDYING ABOUT VACCINES DANGER» T. M. Zaporozhets Educational and Scientific Institute of Nursing Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsk

Азонов Д. А., Холназаров Б. М., Ганиев Х. А.  
НИИ ГУ НИИ фундаментальной медицины  
ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

## ВЛИЯНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ГЕРАНИ РОЗОВЫЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СУБКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУРАХ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Azonov D. A., Kholnazarov B. M., Ganiev Kh. A.  
NIL GU Research Institute of Fundamental Medicine  
State educational institution "TSMU named after. Abuali ibni Sino"

### INFLUENCE OF GERANIUM ESSENTIAL OIL ON CHOLESTEROL INDICATORS IN BLOOD SERUM AND SUBCELLULAR STRUCTURES OF THE LIVER IN TOXIC HEPATITIS

**Аннотация.** Данная статья посвящена холестеринлитическим свойствам гераниевого эфирного масла (геранол) состава крови и субклеточных структур гепатоцитов на фоне подострого токсического воздействия тетрахлорметана. Проведенными экспериментальными исследованиями было выявлено, что геранол в дозе 0,01 г/кг при ежедневном внутрижелудочном введении оказывает заметный гипохолестеринемический эффект на показатели холестерина, как в сыворотке крови, так и на уровне субклеточных структур гепатоцитов. При сравнительном анализе было установлено, что геранол по эффективности преобладает над аналогичными свойствами препарата сравнения розанола, что свидетельствует об эффективности гераниевого эфирного масла при различных явлениях гиперхолестеринемии.

#### Abstract.

This article is devoted to the cholesterol-lytic properties of geranium essential oil (geranol) in the blood composition and subcellular structures of hepatocytes against the background of subacute toxic effects of carbon tetrachloride. Experimental studies have revealed that geranol at a dose of 0.01 g/kg, with daily intragastric administration, has a noticeable hypocholesterolemic effect on cholesterol levels both in the blood serum and at the level of subcellular structures of hepatocytes.

In a comparative analysis, it was found that geranol's effectiveness prevails over the similar properties of the comparison drug rosanol, which indicates the effectiveness of geranium essential oil in various phenomena of hypercholesterolemia.

**Ключевые слова;** токсический гепатит, холестерин, тетрахлорметан, микросомы, митохондрии, геранол, розанол, гепатоциты.

**Key words;** toxic hepatitis, cholesterol, carbon tetrachloride, microsomes, mitochondria, geranol, rosanol, hepatocytes.

**Актуальность.** Токсические поражения печени охватывают широкий спектр заболеваний осуществляемые воздействиями природными, химическими, промышленными, сельскохозяйственными токсикантами, синтетическими лекарственными средствами и зараженными пищевыми продуктами.

Установлено, что по степени тяжести, токсические поражения печени делятся на острые и хронические отравления. Проявление любых из двух форм сопровождается значительными поражениями печеночных клеток, дистрофией и некрозом гепатоцитов, что способствует нарушению антитоксической, синтетической, желчеобразующей, белково-холестерин синтетический и антиоксидантной функции печени. [1,3,11]

Согласно Hoofnagle J.H., (2019) токсические гепатиты составляют от 14 до 19 случаев на 1000 человек, а количество токсических гепатитов сопровождавшими желтухой около 30% на указанной количество.[15]

Токсические вещества так же способствуют активации цитохрома P450, перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление свободно радикальных

(реактивных) форм кислорода с развитием оксидативного стресса и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. [5, 13,14,16]

Как известно холестерин в обмене веществ внутренней среде играет очень важную роль в том, числе холестерин является важным компонентом клеточных биомембран животных и человека, где выполняет важную структурно-функциональную роль в деление клеток положительно влияет на активность белковых рецепторов плазматических мембран, стабильность липопротеидов и мембрансвязанных ферментов, участвует в синтезе витамина Д, выработке стероидных гормонов и кортикостероидов. [6,7,10,16]

Наряду с этим, особенно экзогенный холестерин при избыточном поступлении в организм и нарушении его обмена способствует возникновению атеросклероза и в последующем становится причиной целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний и гепатобилиарной системы. [1, 6,7]

Известно, что при токсических поражениях печени в результате поражения печеночных клеток

нарушается обмен холестерина, то есть ее концентрация резко повышается в составе сыворотке крови и снижается в составе секреторируемой желчи. [2,4, 9]

Исходя из этого было интересно выяснение изменения холестерина в составе крови и субклеточных структур гепатоцитов на фоне токсического воздействия СС14.

**Цель исследования.** Изучения гипохолестеринемических свойств геранола состава крови и субклеточных структур гепатоцитов на фоне интоксикации СС14

**Материалы и методы.** Влияние гераниевого эфирного масла (геранола) на содержание общего холестерина состава сыворотки крови крыс при остром, подостром интоксикации печени тетрахлорметаном изучено на 56 крысах весом 180-210 г. Экспериментальных животных содержали в условиях вивария при стандартной температуре с естественным освещением и свободным доступом к воде и корму в соответствии с требованиями правил лабораторной практики, для приведения доклинических исследований по ГОСТ № 51000.3-96 - 51000.4-2008 и проводилось с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

Подопытные животные были распределены на

4 серии; 1- группа- интактные, 2- контрольные которым подкожно вводили 50% масляный раствор СС14 в объеме 4 мл/кг при остром опыте 2 мл/кг через день 1 мес. 3- животные получавшие геранол в дозе 0,01 г/кг ежедневно в течение 5 дней и 30-и суток. 4- животные получавших розанол по вышеуказанной схеме.

Содержание холестерина в сыворотке крови определяли по методике предложенной Ильком при помощи диагностического набора Herbos Diagnostica на биохимическом анализаторе FAX-3400. Субклеточные структуры ( митохондрии, микросомы, цитоплазма) гепатоцитов выделяли общепринятым методом дифференциального центрифугирования ( Р.Б. Хесин (1960) количество холестерина в гомогенатах печени определяли по вышеуказанной методике при помощи анализатора FAX-3400 ( производство США).

**Результаты исследования** Согласно результатам исследования приведенные в (рис. 1) двукратное подкожное введение тетрахлорметана в дозе 4 мл/кг веса вызвало повышение уровня общего холестерина по сравнению с интактными животными на 33%, а при подостром интоксикации по сравнению с теми же животными повышалась на 30% и только в отличие от предыдущей серии степень достоверности показателя общего холестерина контрольных была менее достоверной ( $P \leq 0,05$ ).

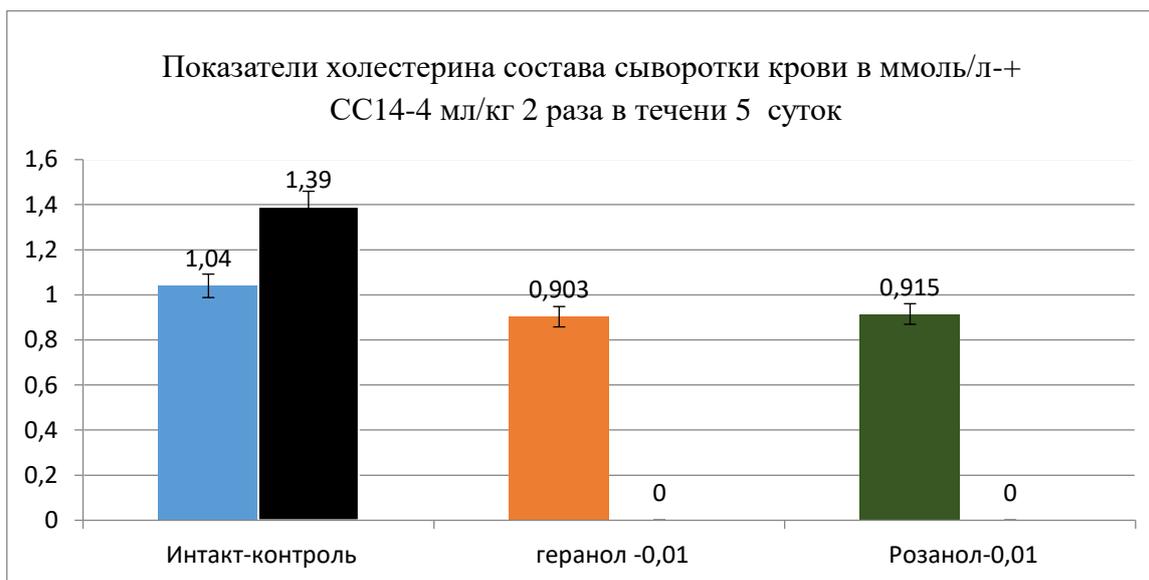


Рис.1. Показатели общего холестерина состава крови при остром токсическом гепатите СС14

Внутрижелудочное введения Розанола в дозе 0,01г/кг веса в течение 30 суток оказывал аналогичный эффект, но в отличие от геранола во всех случаях показатели лечебного эффекта розанола отличались от геранола были менее выраженными.

Таким образом, полученные результаты показывают, что гераниевое эфирное мало (геранол) обладает достаточными холестерин-литическими свойствами. Исходя из этого, было интересно, как влияет геранол на показатели холестерина на уровне субклеточных структур гепатоцитов. Ис-

ходя из этого, у части животных с подострым токсическим поражением печени (СС14) было изучено влияние испытуемого средства на обмен холестерина в составе таких субклеточных структур гепатоцитов, как митохондрии, микросомы и цитоплазма.

Как показано в (рис.3) уровень холестерина в субклеточных структурах гепатоцитов здоровых крыс составляет: в митохондриях- $0,6 \pm 0,021$  в митохондриях- $0,95 \pm 0,02$  и в цитоплазмах- $0,71 \pm 0,011$  ммоль/л.

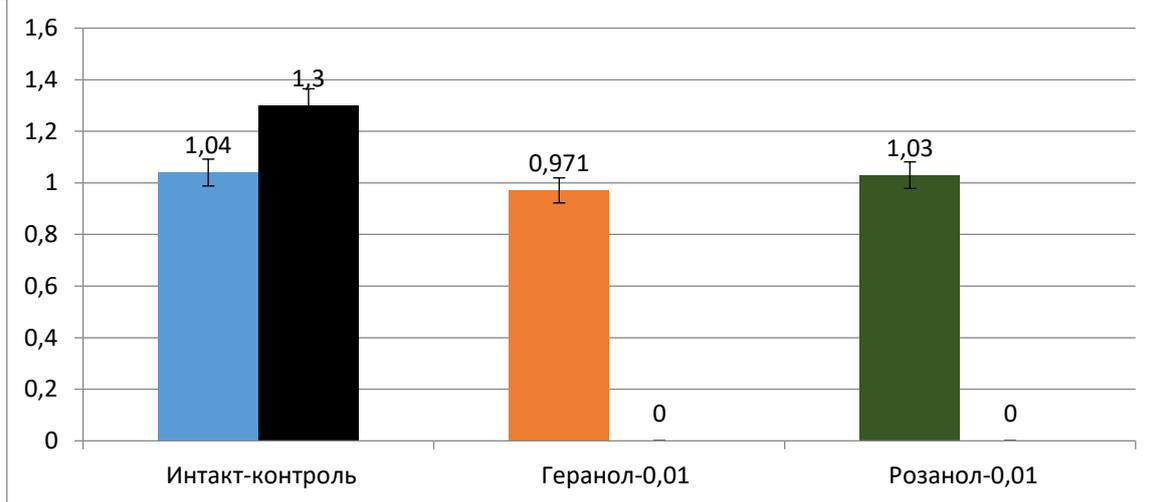


Рис. 2 показатели общего холестерина состава крови при подостром токсическом гепатите СС14

Месячная затравка гепатотоксином способствовало повышению холестерина в митохондриях, микросомах и составе цитоплазматического фракции гепатоцитов контрольных крыс по сравнению с интактными на 85,0%, 45,0%, 76,0% соответственно. Геранол в дозе 0,01 г/кг веса, вводимый внутрижелудочно в течение 1 месяца, предупреждал гиперхолестеринемический эффект СС14. Уровень холестерина во всех исследуемых структурах сохранились в пределах нормы, их показатель по

сравнению с контрольными животными снизился - в митохондриях на -43,2%, микросомах на -39,0% и в цитоплазме на - 51,2%.

Препарат сравнения розанол вводимый в аналогичной дозе с геранолом также во всех субклеточных структурах гепатоцитов оказал выраженный гипохолестеринемический эффект. Гипохолестеринемический эффект, которого наиболее достоверными оказались в микросомальной и цитоплазматической фракции гепатоцитов.

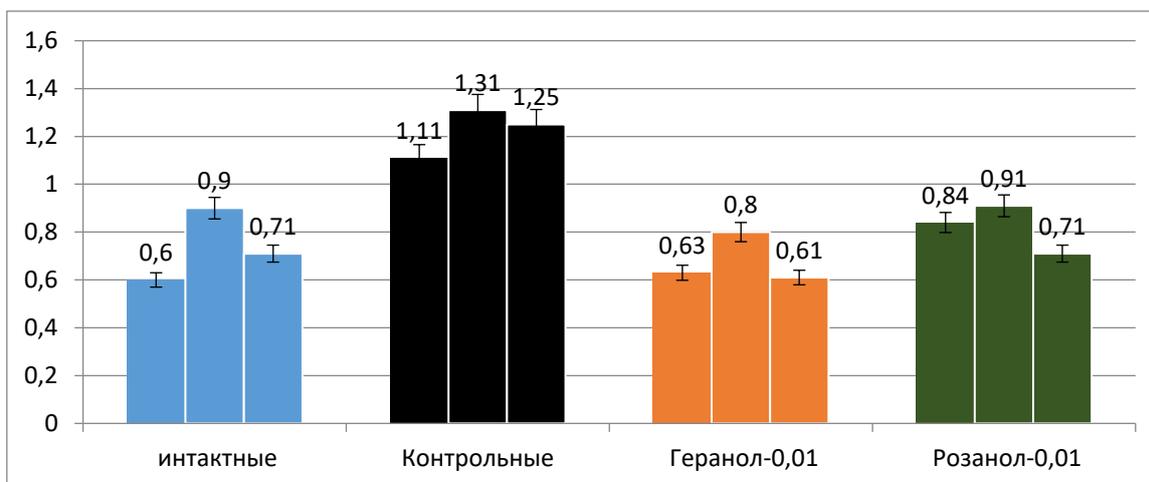


Рис. 3. Показатели холестерина на уровне субклеточных структур гепатоцитов при подострой поразении печени СС14.

Таким образом, полученные результаты показывают, что механизм холелитического и холестеринлитического геранола является весьма сложным процессом, который активно проявляется на внутриклеточном уровне. Известно, что степень снижения концентрация холестерина в составе субклеточных структур гепатоцитов и желчи коррелируется со степенью повышения содержания суммарных желчных кислот и холевой кислоты в составе желчи. (Азонов Д.А. 2011)

Полученные данные свидетельствуют о том, что гипохолестеринемический эффект геранола непосредственно связан со способностью препарата стимулировать метаболизм желчных кислот на внутриклеточном уровне.

#### Литература.

1. Азонов Д.А. Лечебные свойства гераноретинила и эфирных масел/ Д.А. Азонов., А.К.Холов., Г.В. Разыкова// Душанбе, «Матбуот».-2011.- 126с.
- 2.Азонов И.Д. Желчегонные и холестероллитические свойства эфирного масла ферулы воюночей в норме и при подострой токсической поразении печени СС1/ И.Д. Азонов, А.К.Холов, Д.А. Азонов, Х.А. Ганиев// Colloquium-journal.- 2020.- 26(78).- С. 10-14
3. Бибик Е.Ю. Современный взгляд на проблему медикаментозных поражений печени/ Е.Ю. Бибик, Б.С. Кривоколыско, М.В. Золотаревский и др.,// Вестник ВолгГМУ.-Вып 4 (76).- С.24-29.

4. Давыдова В. В. Гепатопротекторные свойства извлечений из кориандра посевного травы (*coriandrum sativum l. herba*) при токсическом поражении печени дисс. на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук Пятигорск, 2018.- С.83-85.
5. Ипатов О.М. Фосфоглив: Механизм действия и применение в клинике.- Москва издательство.- 2005.- С. 198-207
6. Климов А.Н. Липопротеиды, дислипидемия и атеросклероз/ А.Н. Климов., Н.Г. Никуличева// М.: Медицина.- 1984.- 168 с.
7. Лопухин Ю.М. Холестериноз / Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, Ю.А. Владимиров, Э.М. Коган//. – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
8. Маширова С.Ю. Изучение гепатозащитной и желчегонной активности фитосубстанций чернушки дамасской // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. ; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8588> (дата обращения: 04.11.2024).
9. Разыкова Г.В. Фармакологическое изучение гиполлипидемических свойств гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел Автореферат на соискание ученой степени канд. мед наук.- Душанбе 2012.-23 с.
10. Успенский Ю. П. Этиопатогенетическая основа применения антидепрессантов в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом/ Ю.П. Успенский.. Ю.А. Фоминых Е.В. Пустовит // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т. 143 (7). С. 146–150
11. Холов, А. К. Желчегонные свойства фенхелевого эфирного масла, карвиола, ферулинола и эфирного масла можжевельника при токсическом гепатите / А. К. Холов, Д. А. Азонов, Е. И. Молохова // Вестник таджикского национального университета. 2 Таджикистан Серия Естественных Наук. – 2013. - № 1 - 3 (110). – С. 207 - 212
12. Хесин Р. Биохимия цитоплазмы.-М.: -Изд-во АН СССР.-1960.-С.5-35.
13. Archakov A. I., Karuzina I. I., Petushkova N.A., Lisitsa A. V., Zgoda V. G. Production of carbon monoxide by cytochrome P 450 during iron-dependent lipid peroxidation. Toxicol In Vitro. 2002, 16, 1-10
14. Karuzina I.I., Archakov A.I. The oxidative inactivation of cytochrome P450 in monoxygenase reactions. Free Radic Biol Med. 1994, 16, 73-97
15. Hoofnagle J.H., Bjornsson E.S. Drug-induced liver injury – types and phenotypes // N. Engl. J. Med. – 2019. –No. 381. – P. 264–273.
16. Stolz A. Liver physiology and metabolic function // Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management; 6th ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 1061–1082.

**Buryniuk-Hloviak Khrystyna**

*PhD, Assistant Of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases  
Bukovinian State Medical University*

**Babchenko Vladyslav**

*Student Bukovinian State Medical University*

**Denys Ariichuk**

*Student Bukovinian State Medical University*

**Hibai Roman**

*Student Bukovinian State Medical University*

**Sokha Nazarii**

*Student Bukovinian State Medical University*

## ACUTE MYOCARDITIS IN THE PRACTICE OF A PEDIATRICIAN. CLINICAL EPISODE

### Abstract

*Pediatric myocarditis is a rare but dangerous disease that can lead to significant cardiac dysfunction and even death. The purpose of this article is to examine a specific case of pediatric myocarditis, analyze the clinical picture, diagnostic methods, and treatment approaches for the patient in detail. The clinical case analyzes the patient's complaints of general malaise, shortness of breath, and chest pain, as well as the results of laboratory and instrumental studies (ECG, echocardiography). Additionally, the methods of treatment used in this case (such as pharmacotherapy and supportive care) are described. This study allows for certain conclusions regarding the effectiveness of the prescribed treatment, possible complications, and the prognosis for the pediatric patient. The information presented may be useful in improving the diagnosis, treatment, and detailed examination of various cases of pediatric myocarditis.*

**Keywords:** *acute myocarditis, congestive heart failure, dilation, hypokinesia, children, cardiac pathology, inflammatory heart diseases, pediatrics, cardiomyopathy, myocarditis diagnosis and treatment.*

Acute myocarditis is an inflammatory disease of the heart muscle caused by infectious, immune, or toxic factors [3]. In children, myocarditis is most commonly caused by viral infections (Coxsackie viruses, adenoviruses, parvovirus B19, herpes virus, etc.), though bacterial, fungal, or parasitic invasions can also be factors. In some cases, the disease develops as a result of autoimmune processes or adverse reactions to medication [6].

In myocarditis, the inflammatory process affects the heart muscle cells (cardiomyocytes), leading to their destruction and functional impairments [2]. Depending on the extent of damage, changes such as heart chamber dilation, reduced heart contractility (hypokinesia), and congestive heart failure may occur [2]. In some cases, acute myocarditis can progress to dilated cardiomyopathy, significantly worsening the prognosis and complicating treatment [1].

Symptoms of acute myocarditis depend on the extent of heart muscle damage. Mild cases may present with non-specific symptoms such as general weakness, fatigue, low-grade fever, chest pain, and shortness of breath [3]. Severe forms in children manifest as congestive heart failure, including tachycardia, edema, pronounced dyspnea, and low blood pressure. In newborns and infants, symptoms may be nonspecific, such as lethargy, poor appetite, weight loss, and rapid breathing.

### Complications:

Acute myocarditis in children can lead to severe complications depending on disease severity, the spread of inflammation in the heart muscle, and the timeliness of treatment initiation [8]. The primary complications of myocarditis include:

Heart failure

Heart failure is one of the most frequent complications, especially in severe cases.

The inflammatory process in the myocardium impairs myocardial contractility, causing heart chamber dilation and reduced cardiac output [1]. Symptoms include dyspnea, tachycardia, edema, and reduced exercise tolerance. Severe forms may result in acute congestive heart failure requiring immediate treatment.

### Dilated cardiomyopathy (DCM)

DCM is a serious complication involving extensive myocardial dilation and weakness, leading to significantly reduced heart contractility. It is an irreversible pathological process. Patients with DCM may require prolonged medication therapy, and in severe cases, heart transplantation [1, 2]. This condition worsens the prognosis and increases the risk of progressive heart failure.

### Arrhythmias

Inflammation of the heart muscle can disrupt the heart's electrical conductivity, often resulting in arrhythmias such as tachyarrhythmia, bradyarrhythmia, or atrial fibrillation. These arrhythmias may be life-threatening, leading to sudden cardiac death, especially in the presence of severe myocardial dysfunction [6]. Management includes regular ECG monitoring and anti-arrhythmic drugs or pacemaker implantation if necessary.

### Thromboembolic complications

Impaired heart function and blood stasis in its chambers can increase the risk of thrombosis [3]. This can lead to thromboembolic events such as pulmonary embolism (PE), myocardial infarction, or stroke. Preventing thrombosis is a crucial aspect of treating severe myocarditis, especially with chamber dilation.

Chronic heart failure

In some cases, following acute myocarditis, especially with prolonged and severe inflammation, children may develop chronic heart failure (CHF). This requires continuous monitoring and maintenance therapy, including ACE inhibitors, betablockers, and diuretics to control disease progression [5].

#### Sudden cardiac death

Though rare, sudden cardiac death is the most fatal complication of myocarditis. It can occur due to fatal arrhythmias, such as ventricular fibrillation, or acute heart failure. The highest risk is among patients with severe myocarditis and significant myocardial dysfunction [8].

#### Objective:

To determine the features of acute myocarditis progression through a specific case analysis, assess the severity of the disease, evaluate complication risks, and establish further treatment tactics.

#### Materials and Methods

Under observation was patient M., 12 years old. Medical history included: Chronic conditions: Gilbert's syndrome (pigmented hepatosis), chronic cholecystitis. Born full-term, second pregnancy, second birth, vaginal delivery, birth weight 2960 g, length 51 cm. Fully vaccinated according to the vaccination schedule.

#### Hospitalizations:

09.05.2024 - 21.05.2024: Treated for Type 1 acute respiratory failure and community-acquired lower lobe pneumonia.

10.06.2024 - 12.06.2024: Readmitted with pigmented hepatosis, chronic cholecystitis exacerbation, and myocarditis.

12.06.2024: Transferred to Regional Children's Clinical Hospital (ChODKL).

#### Objective findings:

Condition: Severe due to heart failure.

Appearance: Pale skin and mucous membranes, sluggish, asthenic, intolerance to exertion with increasing cardiopulmonary insufficiency.

Vital signs: Pulse rate (HR) 120 bpm, respiratory rate (RR) 20-25 breaths/min.

Additional signs: Enlarged heart borders, mediastinal widening on X-ray, hepatic enlargement (+2.0 cm below rib margin).

Ejection fraction at admission: 13%.

#### Hemogram:

12.06.2024. HGB 138 g/L; RBC 4,5 T/L; WBC 7,0 G/L; PLT -; %BNE 15; %SNE 34; %LYM 47; %MONO 2; %EOS 2; KII 0.92.

13.06.2024. HGB 148 g/L; RBC 5,4 T/L; WBC 7,3 G/L; PLT 346 G/L; %BNE 6; %SNE 47; %LYM 43; %MONO 3; %EOS 1; KII 0.82.

17.06.2024. HGB 152 g/L; RBC 5,5 T/L; WBC 11,6 G/L; PLT 448 G/L; %BNE 5; %SNE 76; %LYM 17; %MONO 1; %EOS 1; KII 0.82.

**Urinalysis (UA):** 13.06.2024. Yellow, transparent, specific gravity - 1014, protein - not detected, leukocytes 1-2 per field of view, squamous epithelium 0-1 per field of view.

#### Biochemical monitoring:

12.06.2024. ALT - 48.6 U/L; AST - 47.4 U/L; Total protein - 64.4 g/L; Urea -

5.5 mmol/L; Creatinine - 114.6  $\mu$ mol/L; Bilirubin direct - 5.3  $\mu$ mol/L; Bilirubin total - 68.6  $\mu$ mol/L; Albumin - 44.2 g/L; Glucose - 4.7 mmol/L; Calcium - 2.62 mmol/L; Amylase - 33 U/L; ALP - 251 U/L; Cholesterol - 2.74 mmol/L; Lactate - 3.4 mmol/L; K - 4.36; Na - 135.9; Cl - 100.0; Thymol test - 3.0.

14.06.2024. ALT - 40.3 U/L; AST - 29.6 U/L; Total protein - 71.5 g/L; Urea - 6 mmol/L; Creatinine - 96.3  $\mu$ mol/L; Bilirubin direct - 6.4  $\mu$ mol/L; Bilirubin total - 55.4  $\mu$ mol/L; Albumin - 46.3 g/L; Glucose - 5.7 mmol/L; Calcium - 2.71 mmol/L; Amylase - 46 U/L; ALP - 251 U/L; Cholesterol - 3.47 mmol/L; LDH - 389.12 U/L; Lactate - 3.3 mmol/L; K - 4.65; Na - 134.7; Cl - 104.0; Thymol test - 1.5.

#### Blood gases:

12.06.2024. pH - 7,335, PCO<sub>2</sub> - 38,7 mmHg, PO<sub>2</sub> - 26 mmHg, Htc - 41%, Na<sup>+</sup> 136,9 mmol/L, K<sup>+</sup> 3,88 mmol/L, Ca<sup>2+</sup> 1,199 mmol/L.

15.06.2024. pH - 7,433, PCO<sub>2</sub> - 24,0 mmHg, PO<sub>2</sub> - 86 mmHg, Htc - 33%, Na<sup>+</sup> 136,8 mmol/L, K<sup>+</sup> 3,22 mmol/L, Ca<sup>2+</sup> 0,87 mmol/L.

17.06.2024. pH - 7,506, PCO<sub>2</sub> - 34,7 mmHg, PO<sub>2</sub> - 70 mmHg, Htc - 51%, Na<sup>+</sup> 129,2 mmol/L, K<sup>+</sup> 3,89 mmol/L, Ca<sup>2+</sup> 1,13 mmol/L.

D-dimer in blood serum from 14.06.2024 - 820 ng/mL

**Rheumatic tests from 13.06.2024:** C-reactive protein - 12 mg/mL, Seromuroid - 190 U, Antistreptolysin-O - 300 IU/mL, Rheumatoid factor - negative.

#### ECG

12.06.2024: Sinus rhythm, sinus tachycardia - HR 110 bpm. EOS - vertical position. Signs of myocardial overload in both ventricles and the left atrium, signs of impaired intra-atrial conduction. Signs of mild myocardial repolarization disturbances.

15.06.2024: Sinus rhythm with isolated ventricular extrasystoles. HR - 65 bpm. EOS - vertical position. Signs of dilation in both ventricles and the right atrium. Signs of impaired intra-atrial conduction. Signs of mild myocardial repolarization disturbances (reduced depth in V1-V3).

17.06.2024: Ectopic atrial rhythm. HR 70 bpm. EOS - normal position. Signs of impaired intra-atrial conduction. Signs of dilation in both ventricles. Signs of mild myocardial repolarization disturbances.

18.06.2024: Data identical to 17.06.2024.

**Ultrasound of the abdominal cavity from 12.06.2024.** Ultrasound signs of liver enlargement, dilation of the inferior vena cava (IVC), and hepatic veins.

#### Echocardiogram

12.06.2024 - Ultrasound signs of marked dilation of all heart chambers, significant reduction in left ventricular systolic function (LVSF), pronounced tricuspid regurgitation (TR), and mild mitral valve insufficiency (MI), moderate pulmonary hypertension (PH). Ejection fraction (EF) - 13%, Fractional shortening (FS) - 6%.

15.06.2024 - Ultrasound signs of EF - 27%, FS - 13%. Free fluid in the pericardium remains at the same level. No free fluid in the right atrium (RA) or abdominal cavity.

17.06-18.06.2024 - Ultrasound signs of EF - 19%, FS - 9%. The size of the right heart chambers slightly

decreased, free fluid in the pericardium is 7 mm, at the apex 9 mm. No free fluid in the RA or abdominal cavity.

**Consultation with a pediatric cardioreumatologist from 15.06.2024.** The child's condition is extremely severe due to the rapid progression of heart failure resulting from the low contractility of the myocardium. The prognosis at the time of examination is unfavorable. There are signs of congestion in the lungs on both sides.

Considering the medical history, specific complaints of shortness of breath, cough, decreased food tolerance, physical status features such as tachycardia, hypotension, chest deformity, as well as the results of ultrasound examination and laboratory tests, the child is experiencing a course of carditis, and dilated cardiomyopathy and circulatory insufficiency II B cannot be ruled out.

**Treatment:** O<sub>2</sub> supplementation, Digoxin 0.025% 10 mcg/kg 2 times/day, Furosemide 2 ml IV bolus 2 times/day, Enalapril 2.5 mg 2 times/day per os, Acetylsalicylic acid 100 mg 1 time/day, Levocarnitine 5 mg 2 times/day, Potassium asparaginate & Magnesium asparaginate 1 tablet 2 times/day per os, Prednisolone 3% 1.0 2 times/day, IT glucose-saline solutions. Dobutamine hydrochloride 5 mcg/kg/min. [1] 15.06-16.06.2024.

The child was transferred to the Myocardial Pathology Department of the Kyiv City Clinical Cardiology Center.

**Conclusions.** Acute myocarditis in children is a serious and potentially lifethreatening condition that can lead to significant heart function impairment and the development of complications, such as heart failure and severe arrhythmias, in a short time. In the presented clinical case, early diagnosis and timely treatment helped stabilize the child's condition and prevent fatal complications, although the need for further monitoring and additional treatment warranted the transfer to another medical facility.

This case emphasizes the importance of a comprehensive approach in diagnosing myocarditis, which includes laboratory diagnostics, instrumental methods of investigation, and a thorough collection and analysis of the patient's history. Rapid diagnosis allows for the timely initiation of therapy, reduces the risk of serious complications, and improves the chances of restoring heart function in the patient.

The therapeutic strategies used, including pharmacological support for heart function and thrombosis

prevention, proved effective and appropriate in stabilizing the patient's condition. They also highlighted the need for a multidisciplinary team of doctors from various specialties for successful patient management. However, this case also underscores the need for further research to develop optimal approaches to the treatment of myocarditis in children and the need to expand access to specialized medical care.

#### References:

- Verdonschot, J. A., Hazebroek, M. R., Ware, J. S., & Heymans, S. R. B. Role of targeted therapy in dilated cardiomyopathy: The challenging road toward personalized medicine. *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure* (2020), 8(7), 578-589.
- Mason, J. W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. *Journal of the American Heart Association* (2021), 10(2), e019283.
- De Rose, D. U., Leone, R., Fioriello, F., Piersigilli, F., & Danhaive, O. Novel insights into the pathophysiology of myocarditis in children. *European Journal of Pediatrics* (2021), 180(2), 539-548.
- Sharma, A. N., Stultz, J. R., Bellows, B. K., & Campbell, J. P. Pediatric myocarditis: Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiological changes. *Current Opinion in Pediatrics* (2020), 32(5), 573-579.
- Guzik, T. J., & Tomaszewski, M. Advances in the treatment of pediatric myocarditis: Immunomodulatory therapies. *Pediatric Research* (2021), 89(3), 525-533.
- Fairweather, D., Cooper, L. T., & Blauwet, L. A. Pathophysiology of myocarditis and diagnostic strategies in clinical practice. *Circulation Research* (2021), 128(11), 1562-1579.
- Maldonado, S. M., Popescu, C., & Breiman, A. Advances in imaging modalities for pediatric myocarditis diagnosis. *Pediatric Cardiology* (2022), 43(4), 1035-1044.
- Wu, L. A., Lopez-Anderson, M., & Tseng, Z. H. Pediatric myocarditis and sudden cardiac arrest: Risk assessment and prevention. *Journal of the American Heart Association* (2020), 9(7), e014593.
- Frick, M., Albashir, S., & Prelog, M. Pediatric myocarditis: Treatment advances and immunomodulatory perspectives. *Frontiers in Pediatrics* (2021), 9, 633128.
- Lee, J. S., Choi, E. H., & Kwon, S. Epidemiological trends and outcomes of pediatric myocarditis: A nationwide study. *European Heart Journal* (2023), 44(5), 365374.

**Трофімова Ю.О.**  
Студентка 5 курсу  
**Балецька С.В.**  
Студентка 5 курсу  
**Мандрюк О.Є.**

*доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14259675>

## АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ АСПІРАЦІЙНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Trofimova Yu.O.**  
5th year student  
**Baletska S.V.**  
5th year student  
**Mandryk O.E.**

*Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases  
Bukovyna State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

## ANALYSIS OF RISK FACTORS OF ASPIRATION PNEUMONIA (LITERATURE REVIEW)

### **Анотація:**

*Аспіраційна пневмонія є поширеним захворюванням легень, найчастіше вражає пацієнтів літнього віку та має високий рівень смертності. Найчастіше виникає у пацієнтів з нервово-психічними порушеннями, хворобами ротоглотки, стравоходу та шлунка, при прийомі алкоголю, наркотиків, деяких медикаментів. Діагностується при ознаках запального процесу в легенях та ознаках аспірації або наявності дисфагії у пацієнта.*

### **Abstract:**

*Aspiration pneumonia is a common lung disease, most often affects elderly patients and has a high mortality rate. It most often occurs in patients with neuropsychiatric disorders, diseases of the oropharynx, esophagus, and stomach, when used alcohol, drugs, and some medications. It is diagnosed with signs of an inflammatory process in the lungs and signs of aspiration or the presence of dysphagia in the patient.*

**Ключові слова:** аспіраційна пневмонія, фактори ризику, аспіраційний пневмоніт, аспірація.

**Key words:** aspiration pneumonia, risk factors, aspiration pneumonitis, aspiration.

**Матеріали та методи:** нами проведений огляд літератури на основі статей, опублікованих у базах даних PubMed за останні 10 років. Аналізувалась інформація щодо факторів, які сприяють виникненню аспіраційної пневмонії.

**Мета:** проаналізувати літературні джерела та визначити фактори ризику виникнення аспіраційної пневмонії.

**Актуальність:** Пневмонія являє собою гостре інфекційне захворювання, при якому наявна візуалізація легневих інфільтратів при проведенні рентгенографії або комп'ютерною томографії, наявні 2 або 3 респіраторні симптомами (кашель, виділення мокротиння, хрипи, лихоманка та задишка) та маркери запалення в крові [1].

Найбільш часто (75%) пневмонії, серед людей похилого віку, хворіють люди старше 70 років [2].

За оцінками, поширеність позалікарняної пневмонії у світі становить від 150 до 1400 на 100 000 населення.

Рівень смертності від позалікарняної пневмонії становить 2–5 випадки на 1000 пацієнтів [3].

Дослідження виявили, що у 5–15% пацієнтів, у яких діагностовано позалікарняну пневмонію, насправді наявна аспіраційна пневмонія (АП). АП набуває поширеності: одне дослідження показало збільшення на 93,5% щорічних госпіталізацій з приводу аспіраційної пневмонії в період з 1991 по 1998 роки [4].

За останніми рекомендаціями АП визначається як аспірація вмісту ротоглотки в нижні дихальні шляхи, що призводить до хімічного пневмоніту та як наслідок, бактеріальної пневмонії [3].

**Результати та їх обговорення:** Аспіраційний пневмоніт — це гостре хімічне ураження легенів через аспірацію шлункового вмісту, який має рН < 2,5, що призводить до гострої гіпоксемії, лихоманки, тахікардії, патологічного рентгенівського знімка грудної клітки та наявності хрипів. Відрізняється від пневмонії тим, що симптоми виникають швидко та зникають через 24–48 годин. Аспіраційний пневмоніт не є наслідком інфекції та не лікується антибіотикотерапією [5,6].

Аспіраційний пневмоніт найчастіше виникає при передозуванні наркотиків, судомах або при використанні загальної анестезії (синдром Мендельсона).

У здорових людей при аспірації невеликої кількості секрету ротової порожнини під час сну, через низький вміст патогенних бактерій та сильний місцевим імунітет, патологічних наслідків не спостерігається. Але якщо ці механізми порушені або якщо кількість аспірованого вмісту достатньо велика, може розвинутися пневмонія [7].

АП становить 86,7% з усіх випадків пневмонії у літніх людей, виникає через порушення балансу між факторами захисту, такими як респіраторні та імунні функції, і факторами агресії такими як аспірації та бактерії.

Рівень смертності від АП при госпіталізації становить 33,3%, протягом шести місяців - 50,8 %, через 1 рік -49%, через 3 роки - 67,1% та 76,9% через 5 років [2].

Найпоширенішими мікроорганізмами, які є виділеними при АП є мікроорганізми, знайдені в ротоглотці, такі як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та анаероби. Грамнегативні бацили, *S. aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* частіше зустрічаються у літніх людей, які перебувають у стаціонарах, як результат поганої гігієни порожнини рота [4].

Фактори ризику аспірації включають:

1. Нейрогенні захворювання, такі як цереброваскулярні захворювання, хвороба Паркінсона, деменція та нервово-м'язові захворювання, порушення свідомості, черепно-мозкова травма.

2. Хвороби шлунка та стравоходу: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, стан після гастректомії, тривале зондове харчування.

3. Пухлини ротової порожнини, глотки, гортані.

4. Алкоголь, наркотики, седативні засоби [2,6,8].

Проведенні численні дослідження, щодо вивчення факторів ризику виникнення АП та методів їх запобігання.

Рівень сироваткового альбуміну є маркером харчового статусу у пацієнтів. Було визначено низький рівень сироваткового альбуміну (< 3,5 г/дл), як фактор ризику АП. Гіпоальбумінемія також пов'язана з збільшенням ризику АП.

Досліджено, що зневоднення також є одним з факторів ризику виникнення АП [9].

В дослідження, метою якого було визначити фактори ризику АП, було показано, що наявність паралічу голосових зв'язок, порушення чутливості гортані та АП в анамнезі - значно сприяють виникненню АП.

Досліджувався зв'язок між трахеостомією та АП. За деякими дослідженнями, трахеостомія була пов'язана з підвищеною частотою аспірації. Можливі механізми, що лежать в основі цього явища, включають зменшення висоти гортані та обструкцію стравоходу манжетною трахеостомічної трубки [8].

Також було виявлено, що назогастральний зонд порушував рух глотки та замінивши його гастростомією, симптоми АП зникли [10].

В ще одному дослідженні вивчали фактори ризику АП. Вік був найбільш частим фактором ризику АП. У пацієнтів старше 80 років ризик аспіраційної пневмонії був у 22 рази вищий, ніж у 40-річних пацієнтів.

Також повідомлено у цьому дослідженні, що будь-який тип деменції є добре відомим фактором ризику АП [11].

Орофарингеальна дисфагія є важливим фактором ризику аспіраційної пневмонії. В проспективному когортному дослідженні було виявлено, що 55% пацієнтів, з АП мали орофарингеальну дисфагію [6].

Є інформація, що у 71% літніх пацієнтів з пневмонією розвивається аспірація та вважається, що основною причиною АП у літніх пацієнтів є безсимптомна аспірація бактерій ротової порожнини.

Підтримка мікробіому ротової порожнини знижує ризик аспіраційної пневмонії. Є повідомлення, що у пацієнтів похилого віку, які перебувають у стаціонарах та мають порушення мікробіому ротової порожнини - більший ризик інфекції дихальних шляхів [2].

Будо порівняно частоту виникнення АП та післяопераційної пневмонії у пацієнтів з приводу операції на кістках нижніх кінцівок. Частота АП становила 4–9%, а післяопераційної пневмонії - 3–9% пацієнтів [9].

АП також є поширеним та важким ускладненням у пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП). На його частку припадає 70% смертей серед пацієнтів з ХП.

Більше частота виникнення АП у пацієнтів ХП є наслідком виникнення дисфагії, зниження кашльового рефлексу та оральної дисфункції. Результати досліджень свідчать про те, що пацієнти з ХП вразливі до АП, навіть на ранніх стадіях захворювання [11].

#### **Висновки:**

1. АП є розповсюдженою хворобою дихальної системи серед людей похилого віку та має несприятливий прогноз в деяких випадках.

2. Використання трахеостомічної трубки та назогастрального харчування сприяє виникненню АП.

3. Підтримка здорового середовища ротової порожнини, вчасне лікування запальних процесів в ротовій порожнині (карієс, гінгівіт, пульпіт тощо) сприяє зменшенню вмісту патогенних мікроорганізмів в ротовій порожнині та знижує ризик АП.

4. Раннє виявлення та лікування дисфагії може знизити захворюваність та смертність від АП у пацієнтів з ХП.

Список літератури:

1. Suzuki J, Ikeda R, Kato K, Kakuta R, Kobayashi Y, Ohkoshi A, Ishii R, Hirano-Kawamoto A, Ohta J, Kawata R, Kanbayashi T, Hatano M, Shishido T, Miyakura Y, Ishigaki K, Yamauchi Y, Nakazumi M, Endo T, Tozuka H, Kitaya S, Numano Y, Koizumi S, Saito Y, Unuma M, Hashimoto K, Ishida E, Kikuchi T,

- Kudo T, Watanabe K, Ogura M, Tateda M, Sasaki T, Ohta N, Okazaki T, Katori Y. Characteristics of aspiration pneumonia patients in acute care hospitals: A multicenter, retrospective survey in Northern Japan. *PLoS One*. 2021 Jul 30;16(7):e0254261. doi: 10.1371/journal.pone.0254261. PMID: 34329339; PMCID: PMC8323917.
- 2.Uno I, Kubo T. Risk Factors for Aspiration Pneumonia among Elderly Patients in a Community-Based Integrated Care Unit: A Retrospective Cohort Study. *Geriatrics (Basel)*. 2021 Nov 30;6(4):113. doi: 10.3390/geriatrics6040113. PMID: 34940338; PMCID: PMC8702067.
- 3.Yoshimatsu Y, Melgaard D, Westergren A, Skrubbeltrang C, Smithard DG. The diagnosis of aspiration pneumonia in older persons: a systematic review. *Eur Geriatr Med*. 2022 Oct;13(5):1071-1080. doi: 10.1007/s41999-022-00689-3. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36008745; PMCID: PMC9409622.
- 4.Bowerman TJ, Zhang J, Waite LM. Antibacterial treatment of aspiration pneumonia in older people: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2018 Oct 30;13:2201-2213. doi: 10.2147/CIA.S183344. PMID: 30464429; PMCID: PMC6214417.
- 5.Girard V, Bai AD. Aspiration pneumonia. *CMAJ*. 2023 Oct 23;195(41):E1417. doi: 10.1503/cmaj.230628. PMID: 37871952; PMCID: PMC10593196.
- 6.Niederman MS, Cilloniz C. Aspiration pneumonia. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Apr;35 Suppl 1(Suppl 1):73-77. doi: 10.37201/req/s01.17.2022. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35488832; PMCID: PMC9106188.
- 7.Almirall J, Boixeda R, de la Torre MC, Torres A. Aspiration pneumonia: A renewed perspective and practical approach. *Respir Med*. 2021 Aug-Sep;185:106485. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106485. Epub 2021 May 26. PMID: 34087609.
- 8.Masuda H, Ueha R, Sato T, Goto T, Koyama M, Yamauchi A, Kaneoka A, Suzuki S, Yamasoba T. Risk Factors for Aspiration Pneumonia After Receiving Liquid-Thickening Recommendations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Jul;167(1):125-132. doi: 10.1177/01945998211049114. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34582292; PMCID: PMC9251747.
- 9.Ahn J, Chang JS, Kim JW. Postoperative Pneumonia and Aspiration Pneumonia Following Elderly Hip Fractures. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(7):732-738. doi: 10.1007/s12603-022-1821-9. PMID: 35842764.
- 10.Ebihara S, Miyagi M, Otsubo Y, Sekiya H, Ebihara T. Aspiration Pneumonia: A Key Concept in Pneumonia Treatment. *Intern Med*. 2021 May 1;60(9):1329-1330. doi: 10.2169/internalmedicine.6576-20. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33281171; PMCID: PMC8170232.
- 11.Won JH, Byun SJ, Oh BM, Park SJ, Seo HG. Risk and mortality of aspiration pneumonia in Parkinson's disease: a nationwide database study. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6597. doi: 10.1038/s41598-021-86011-w. PMID: 33758213; PMCID: PMC7988066.

**Каушанська Олена Вячеславівна**  
доцент кафедри, кандидат медичних наук  
доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб  
**Венгрин Олександр Миколайович**  
**Бондарчук Владислав Миколайович**  
Студенти 5 курсу, спеціальність “медицина 222”  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## СИНДРОМ БРУГАДА, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІДКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Kaushanska Olena Vyacheslavivna**  
Associate Professor of the Department, Candidate of Medical Sciences  
Associate Professor of the Higher Education Institution of the Department of Internal Medicine,  
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases  
**Vengryn Oleksandr Mykolayovych**  
**Bondarchuk Vladyslav Mykolayovych**  
5th-year students, specialty “medicine 222”  
Bukovyna State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## BRUGADA SYNDROME, CLINICAL FEATURES OF A RARE PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

### **Вступ.**

Синдром Бругада (BrS) — рідкісна серцева аритмія, що характеризується електрокардіографічною блокадою правої ніжки пучка Гіса та стійким підйомом сегмента ST у правих прекардіальних відведеннях. Це пов'язано з фібриляцією шлуночків і високим ризиком раптової серцевої смерті, переважно у молодих чоловіків із структурно нормальним серцем. Пацієнти можуть залишатися безсимптомними, а електрокардіографічні картини можуть виникати як спонтанно, так і після фармакологічної індукції. На даний момент було ідентифіковано кілька патогенних генів, пов'язаних із захворюванням, але SCN5A є найпоширенішим. За останні кілька років було опубліковано два консенсусних звіти щодо визначення діагностичних критеріїв, стратифікації ризику та ведення пацієнтів. [1,2]

### **Introduction.**

Brugada syndrome (BrS) is a rare cardiac arrhythmia characterized by electrocardiographic right bundle branch block and persistent ST-segment elevation in the right precordial leads. It is associated with ventricular fibrillation and a high risk of sudden cardiac death, predominantly in young men with structurally normal hearts. Patients may be asymptomatic, and the electrocardiographic patterns may occur either spontaneously or after pharmacological induction. Several pathogenic genes have been identified to date, but SCN5A is the most common. Two consensus reports have been published in the past few years to define diagnostic criteria, risk stratification, and patient management. [1,2]

**Ключові слова:** аритмія, тахікардія, серцебиття, синкопе, зупинка серця, раптова серцева смерть.  
**Keywords:** arrhythmia, tachycardia, palpitations, syncope, cardiac arrest, sudden cardiac death.

### **Актуальність теми:**

Статистика по синдрому Бругада в Україні обмежена, але загальні дані свідчать, що це рідкісне захворювання. У світі його поширеність оцінюють приблизно в 5 на 10 000 осіб, з вищою частотою серед чоловіків. У близько 72% випадків синдром має безсимптомний перебіг і часто діагностується випадково під час ЕКГ. Найпоширеніший прояв — це раптова серцева смерть у сні, що зумовлює значну клінічну важливість раннього виявлення захворювання, особливо у пацієнтів з сімейним анамнезом. Дослідження синдрому в Україні зосереджені на діагностиці за допомогою ЕКГ, молекулярно-генетичних тестів та оцінці ризику для запобігання смертельних наслідків. [1,2,3]

### **Мета роботи:**

Охарактеризувати клінічні особливості, механізми розвитку, діагностичні критерії та сучасні підходи до лікування синдрому Бругада.

### **Матеріали та методи:**

Аналіз сучасної літератури, включаючи огляди, метааналізи та клінічні дослідження, опубліковані у провідних медичних базах даних (PubMed, Scopus) за останні 10 років. Здійснено узагальнення інформації про патогенез, фенотипічні прояви, діагностику та лікування синдрому.

### **Результати та обговорення:**

Синдром Бругада (BrS) характеризується патогномонічними змінами на електрокардіограмі

(ЕКГ) підйому гомілкового сегмента ST з інверсією зубця T у правих прекардіальних відведеннях. У 1992 році брати Бругада вперше описали синдром, що складається з блокади правої ніжки пучка Гіса, підйому сегмента ST і раптової серцевої смерті (PSC), хоча документація цих знахідок ЕКГ була описана раніше. Протягом останніх 30 років було досягнуто значного прогресу в розумінні цієї клінічної сутності. [1]

Синдром Бругада пов'язаний з мутаціями в генах, що кодують іонні канали, переважно SCN5A (натрієвий канал). Це призводить до порушення електричної активності серця, створення субстрату для шлуночкових аритмій. Тригером може бути підвищення температури тіла, прийом деяких лікарських засобів або стрес. Напругозалежні натрієві канали — це трансмембранні білки, необхідні для передачі електричних сигналів нервово-м'язових клітин. На даний момент у людини виділено 9 натрієвих каналів. [2]

Серцева деполяризація виникає в результаті активації натрієвих каналів, зазвичай триває <1 мс. Фаза активації включає конформаційні зміни в  $\alpha$ -субодиниці, що призводить до швидкого надходження іонів натрію (I Na). Дедалі частіше визнається, що  $\beta$ -субодиниці відіграють важливу роль у чистому I Na завдяки їхній здатності модулювати щільність натрієвих каналів на клітинній мембрані та у рекрутуванні допоміжних білків, необхідних для нормального функціонування натрієвих каналів. [3]

Структурні зміни серця також відзначаються у пацієнтів з BrS, що є підтвердженням первинного розладу деполяризації. Початкові гістопатологічні дослідження показали потенційний збіг між пацієнтами з BrS і аритмогенною кардіоміопатією. Подальші дослідження показали, що пацієнти з BrS демонструють функціональні зміни в епікардіальному аспекті правого шлуночка порівняно зі здоровими особами контролю, але меншою мірою, ніж у порівнянні з пацієнтами з аритмогенною кардіоміопатією. [4]

Щодо клінічних особливостей, найчастіше діагностується у чоловіків віком 30–50 років. Симптоми включають раптові втрати свідомості, нічні приступи шлуночкової тахікардії, рідше – раптову серцеву смерть. ЕКГ-ознаки: псевдоправобічний блок пучка Гіса та елевація сегмента ST у відведеннях V1–V3 (тип 1 – діагностичний, типи 2 і 3 потребують провокаційних тестів). Клінічними проявами BrS є синкопе та зупинка серця або ССД, що є наслідком фібриляції шлуночків (ФШ), яка найчастіше ініціюється короткоз'єднаними передчасними шлуночковими комплексами хоча повідомлялося про ініціацію пізніми передчасними шлуночковими комплексами. Повідомляється про мономорфну шлуночкову тахікардію, але це рідко, зазвичай спостерігається у носіїв варіанту SCN5A, і це повинно спонукати клініцистів виключити

іншу потенційну патологію, таку як аритмогенна кардіоміопатія. [5]

Діагностика включає: Провокаційні проби з натрієвими блокаторами (флекаїнід, аймалін) для виявлення латентних форм. Електрофізіологічне дослідження серця для стратифікації ризику. Генетичне тестування для виявлення мутацій.

Наразі єдиною доведеною ефективною стратегією запобігання ССД у пацієнтів з BrS є використання імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД). Наразі використовується декілька фармакологічних методів лікування, особливо хінідин та інгібітори фосфодіестерази III, але необхідно провести подальші дослідження, щоб з'ясувати їх переваги у пацієнтів з BrS. Крім того, радіочастотна абляція шлуночкової ектопії постулювалася як терапевтичний підхід у пацієнтів з BrS. Також було опубліковано дослідження, що демонструє профілактику ФЖ у пацієнтів з BrS шляхом катетерної абляції над епікардом переднього відділу вихідного тракту правого шлуночка (ПШ). [6]

**Висновок:** Синдром Бругада є однією з основних причин раптової серцевої смерті серед молодих людей. Ключем до діагностики є специфічні ЕКГ-зміни, які іноді потребують провокаційного тестування. Імплантація ІКД залишається єдиним доказовим методом профілактики фатальних аритмій, але новітні дослідження спрямовані на вдосконалення методів лікування та генетичної корекції. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення нових діагностичних маркерів та ефективності альтернативних терапевтичних підходів.

#### Список літератури.

1. Krahn, Andrew D et al. “Brugada Syndrome.” JACC. Clinical electrophysiology vol. 8,3 (2022): 386-405. doi:10.1016/j.jacep.2021.12.001
2. Gourraud, Jean-Baptiste et al. “Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management.” Archives of cardiovascular diseases vol. 110,3 (2017): 188-195. doi: 10.1016/j.acvd.2016.09.009
3. Jnani, Jack et al. “Identification of a SCN5A Genetic Variant Associated With Type 1 Brugada Syndrome (BrS) in a Family.” Cureus vol. 16,7 e64883. 19 Jul. 2024, doi:10.7759/cureus.64883
4. Tarantino, Adriana et al. “NaV1.5 autoantibodies in Brugada syndrome: pathogenetic implications.” European heart journal vol. 45,40 (2024): 4336-4348. doi:10.1093/eurheartj/ehae480
5. Bayrak, Fatih, and Pedro Brugada. “Recent Status in Brugada Syndrome.” Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir vol. 50,2 (2022): 137-144. doi:10.5543/tkda.2022.21020
6. Sieira, Juan, and Pedro Brugada. “The definition of the Brugada syndrome.” European heart journal vol. 38,40 (2017): 3029-3034. doi:10.1093/eurheartj/ehx490

UDC: 615.3:576.8.

**Мандрик Ольга Євгенівна***Кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб***Ветонюк Володимир Дмитрович  
Фраціян Мирослава Олександрівна***Студенти 5-го курсу**Буковинський державний медичний університет  
Чернівці, Україна*<https://doi.org/10.5281/zenodo.14259689>**РОЛЬ ВІТАМІНУ D У ПРОФІЛАКТИЦІ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД СУЧАСНИХ ДЖЕРЕЛ)****Mandryk Olha Yevhenivna***PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine,  
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases***Ventoniuk Volodymyr Dmytrovych  
Fratsiian Myroslava Oleksandrivna***5th year medical students**Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine***THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PREVENTION OF RESPIRATORY DISEASES (REVIEW OF MODERN SOURCES)****Анотація**

У статті досліджується роль вітаміну D у профілактиці респіраторних захворювань, зокрема його вплив на імунітет, запальні процеси і частоту респіраторних інфекцій. Вітамін D підтримує імунні функції, підвищує вироблення антимікробних пептидів, а також знижує ризик гострих респіраторних інфекцій, таких як COVID-19, астма і ХОЗЛ. Актуальність цієї теми зростає в умовах глобальних пандемій і збільшення частоти респіраторних захворювань.

**Abstract**

The article explores the role of vitamin D in the prevention of respiratory diseases, in particular its effect on immunity, inflammation and the frequency of respiratory infections. Vitamin D supports immune functions, increases the production of antimicrobial peptides, and reduces the risk of acute respiratory infections such as COVID-19, asthma, and COPD. The relevance of this topic has increased in the context of global pandemics and the increasing frequency of respiratory diseases.

**Ключові слова:** вітамін D, респіраторні захворювання, профілактика, імунітет, антимікробні пептиди, запалення, COVID-19, астма, хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), імунна система, дефіцит вітаміну D, запальні цитокіни

**Keywords:** vitamin D, respiratory diseases, prevention, immunity, antimicrobial peptides, inflammation, COVID-19, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), immune system, vitamin D deficiency, inflammatory cytokines

**Мета дослідження**

Метою даного дослідження є аналіз сучасної літератури щодо ролі вітаміну D у профілактиці респіраторних захворювань, а також оцінка його впливу на імунітет, частоту захворювань та перебіг гострих і хронічних респіраторних патологій. Особливий акцент зроблено на зв'язку між рівнем вітаміну D та ризиком інфекцій, таких як COVID-19, астма та ХОЗЛ.

**Матеріали та методи дослідження**

Огляд базується на аналізі сучасної літератури з баз даних PubMed, Scopus і Web of Science за останні 5 років. Основну увагу приділено мета-аналізам, клінічним та експериментальним дослідженням, що стосуються впливу вітаміну D на респіраторні захворювання, імунітет і COVID-19.

Зібрані дані систематизовано для порівняння результатів і оцінки механізмів дії вітаміну D.

**Результати дослідження:****1. Роль вітаміну D у зміцненні імунної системи**

Вітамін D є важливим регулятором імунної системи, впливаючи на функції як вродженого, так і набутих механізмів імунної відповіді. Зокрема, він стимулює продукцію антимікробних пептидів, таких як дефенсини та катіонічні антимікробні пептиди, що допомагають боротися з патогенами, зокрема бактеріями та вірусами, включаючи респіраторні інфекції [9]. Крім того, вітамін D модулює запальні процеси через активацію та інгібування цитокінів. Це дозволяє знижувати рівень хроніч-

ного запалення, що є важливим фактором у розвитку захворювань дихальних шляхів, таких як астма та ХОЗЛ [10].

Вітамін D впливає на фагоцитарну активність моноцитів та макрофагів, підвищуючи їх здатність боротися з інфекціями. Таким чином, дефіцит вітаміну D може призводити до зниження ефективності імунної системи і збільшувати ризик захворювань, зокрема респіраторних інфекцій [1].

## 2. Вітамін D у профілактиці COVID-19

З початком пандемії COVID-19 вітамін D набув особливої уваги завдяки своїм потенційним захисним властивостям. Мета-аналізи показують, що адекватний рівень вітаміну D може значно знизити ризик зараження COVID-19 і сприяти кращому прогнозу у разі інфікування. Наприклад, дослідження вказують на зниження летальності та госпіталізацій серед пацієнтів, які отримували вітамін D під час інфекції [4].

Вітамін D сприяє зменшенню інфекційного навантаження шляхом підвищення синтезу антимікробних пептидів і регулювання запальних реакцій. Це може бути критично важливим при лікуванні респіраторних вірусних інфекцій, зокрема при COVID-19, де запалення в легенях є однією з основних причин тяжкого перебігу хвороби [2].

## 3. Вітамін D при астмі та ХОЗЛ

Дефіцит вітаміну D асоціюється з більш важким перебігом астми та хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ). Пацієнти з цими захворюваннями, які мають низький рівень вітаміну D, частіше мають загострення та ускладнення, що веде до погіршення якості життя та збільшення кількості госпіталізацій [2]. Вітамін D сприяє покращенню функції легень, знижує запалення в дихальних шляхах і полегшує симптоми астми.

У пацієнтів із ХОЗЛ додаткове введення вітаміну D може зменшити ризик загострень та покращити функцію легень, що показано в багатьох клінічних дослідженнях [13]. Таким чином, підтримка нормального рівня вітаміну D є важливою складовою лікування та профілактики цих захворювань.

## 4. Вітамін D у дітей

Дослідження показують, що дефіцит вітаміну D у дітей підвищує ризик розвитку респіраторних інфекцій. Зокрема, діти з низьким рівнем вітаміну D мають вищу ймовірність інфікування вірусами, такими як грип, респіраторний синцитіальний вірус (RSV) та інші, які можуть призводити до бронхітів і пневмоній [8]. У дослідженнях показано, що регулярний прийом вітаміну D зменшує частоту таких захворювань на 40-50%, що робить його важливим компонентом профілактики у дітей, особливо в зимовий період, коли рівень вітаміну D у організмі часто знижується.

Крім того, вітамін D відіграє ключову роль у розвитку здорової імунної системи у дітей, що забезпечує кращий захист від інфекцій у майбутньому [13].

## Механізми дії вітаміну D

Вітамін D сприяє нормалізації рівня кальцію в організмі та активує рецептори вітаміну D, які, у

свою чергу, регулюють генетичну експресію, що впливає на імунні клітини. Зокрема, він активує гени, які відповідають за синтез антибактеріальних пептидів і знижує рівень прозапальних молекул, таких як IL-6 і TNF- $\alpha$ , що має важливе значення при респіраторних захворюваннях [10]. Це допомагає зменшити запальні процеси в легенях, що є важливим фактором при лікуванні астми та ХОЗЛ.

## Значення дозування вітаміну D

Однак важливо зазначити, що ефективність вітаміну D залежить від дозування і рівня вітаміну в організмі. Занадто високі дози можуть призвести до токсичності, тому важливо стежити за рекомендаціями щодо дозування вітаміну D, особливо в контексті профілактики респіраторних захворювань [5]. Оптимальні дозування вітаміну D залежатимуть від віку, стану здоров'я та рівня вітаміну D у конкретної особи.

## Висновок

Вітамін D є важливим елементом у профілактиці респіраторних захворювань завдяки його здатності покращувати імунну відповідь, знижувати запалення та підвищувати захисні функції організму. Застосування вітаміну D може зменшити ризик інфекцій, зокрема COVID-19, астми та ХОЗЛ. З огляду на його важливість для здоров'я, регулярне визначення рівня вітаміну D та корекція його дефіциту є важливими складовими комплексної профілактики респіраторних захворювань.

## Література:

1. Martineau, A. R. et al., "Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data," *BMJ*, 2017.
2. Pfeffer, P. E. et al., "Vitamin D and chronic respiratory diseases," *Respiratory Research*, 2021.
3. Bergman, P. et al., "The role of vitamin D in preventing respiratory infections," *Journal of Infection*, 2021.
4. Cristina, M. L. et al., "Preventive Vitamin D Supplementation and Risk for COVID-19 Infection," *Nutrients*, 2024.
5. Camargo, C. A. et al., "Vitamin D and respiratory infection risk," *American Journal of Clinical Nutrition*, 2022.
6. Herr, C. et al., "Vitamin D supplementation in asthma management," *International Journal of Respiratory Medicine*, 2023.
7. Ilie, P. C. et al., "The impact of vitamin D on respiratory disease outcomes," *Clinical Nutrition*, 2020.
8. Urashima, M. et al., "Vitamin D supplementation in children to prevent respiratory infections," *Pediatrics International*, 2022.
9. Gorman, S. et al., "Immunomodulatory effects of vitamin D in lung diseases," *Frontiers in Immunology*, 2021.
10. Murdoch, D. R. et al., "Vitamin D and respiratory health: recent insights," *Thorax*, 2021.
11. Walker, V. P. et al., "Role of vitamin D in tuberculosis management," *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

12. Charan, J. et al., "Efficacy of vitamin D in respiratory health: systematic review," *Medicine*, 2021.

13. Janssens, W. et al., "Low vitamin D levels and chronic obstructive pulmonary disease outcomes," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021.

14. Zittermann, A. et al., "Vitamin D and systemic inflammation in COPD patients," *European Respiratory Journal*, 2022.

15. Grant, W. B. et al., "Evidence for the role of vitamin D in reducing respiratory disease risk," *Nutrients*, 2020.

**Каушанська Олена В'ячеславівна**

кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Бовтун Анастасія Володимирівна**

**Гнатюк Дмитро Миколайович**

Студенти 5 курсу, спеціальність "Медицина", Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці, Україна

## ГІПЕРТЕНЗІЯ «БІЛОГО ХАЛАТУ», СУЧАСНИЙ ОГЛЯД НА ПАТОЛОГІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Kaushanska Olena Vyacheslavivna**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine,  
Clinical pharmacology and occupational diseases

**Anastasia Volodymyrivna Bovtun**

**Dmytro Mykolayovych Gnatyuk**

5th year students, speciality "Medicine", Bukovinian State Medical University,  
Chernivisi, Ukraine

## WHITE COAT HYPERTENSION, A MODERN OVERVIEW OF THE PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

### **Вступ.**

Гіпертензія «білого халата» – це стан, при якому артеріальний тиск пацієнта підвищується лише в медичній установі, але залишається нормальним у звичних умовах життя. Цей феномен спостерігається у 15-30% пацієнтів із підвищеним тиском під час візиту до лікаря. Гіпертензія «білого халата» є складним діагностичним викликом, оскільки може призводити до неправомірного призначення антигіпертензивних засобів, що не є виправданим і може мати негативні наслідки. Підвищується в основному систолічний тиск. Чиста діастолічна артеріальна гіпертензія білого халата зустрічається надзвичайно рідко. На підставі досліджень вважається, що феномен білого халата є звичайним періодичним нейроендокринним рефлексом, зумовленим очікуванням вимірювання артеріального тиску та страхом перед тим, що це вимірювання може вказувати щодо майбутньої хвороби. [1,2]

### **Introduction.**

White-coat hypertension is a condition in which a patient's blood pressure rises only in a medical facility but remains normal in normal living conditions. This phenomenon is observed in 15-30% of patients with high blood pressure during a visit to the doctor. White coat hypertension is a difficult diagnostic challenge, as it can lead to inappropriate prescription of antihypertensive drugs, which is not justified and can have negative consequences. It is mainly systolic blood pressure that increases. Pure diastolic white-coat hypertension is extremely rare. Based on research, it is believed that the white coat phenomenon is a common periodic neuroendocrine reflex caused by the expectation of blood pressure measurement and the fear of what this measurement may indicate about future illness. [1.2]

**Ключові слова:** гіпертонія, лікарня, підвищення тиску, тиск, серцево-судинна патологія, органи мішені.

**Key words:** hypertension, hospital, high blood pressure, pressure, cardiovascular disease, target organs.

Гіпертонія білого халата (ГБХ) описує фенотип артеріального тиску, наявний у нелікованих осіб із підвищеним клінічним АТ, але нормальними значеннями поза лікарняною установою. Відтоді, як його вперше було помічено понад три десятиліття тому, це явище все більше визнають, і зараз воно фігурує як у національних, так і в міжнародних рекомендаціях щодо гіпертонії. Незважаючи на це, у нашому розумінні ГБХ є значні прогалини. Досі не ясно, який ризик становить ГБХ і чи вимагає лікування. [1]

Гіпертензія «білого халата» є важливим явищем для розуміння, оскільки це запропонований фактор ризику для розвитку стійкої гіпертензії

(СГ), ураження органів-мішеней і, можливо, виникнення серцево-судинних ускладнень. Нещодавно було виявлено, що ГБХ збільшує відносний ризик стійкої гіпертензії майже в три рази порівняно з пацієнтами з нормальним АТ. Крім того, ГБХ може призвести до порушення функції міокарда і, порівняно з нормотензивними пацієнтами, існує підвищений ризик каротидного атеросклерозу. [2]

Міжнародною кардіологічною спільнотою термін ГБХ визнаний як «лікарняний тиск понад 140/90 мм рт. ст. з домашнім або амбулаторним вимірюванням менше 135/85 мм рт. ст.». Крім того, зареєстрований тиск залежить від добових змін, активності, відпочинку, емоційного стану та поточ-

них ліків, а також індивідуальної техніки вимірювання, розміру манжети, особистої гостроти слуху та рівня шуму навколишнього середовища.

Майже всі дорослі пацієнти мають вищий систолічний артеріальний тиск при вимірюванні в кабінеті лікаря, ніж при амбулаторному моніторингу артеріального тиску або вимірювання самими пацієнтами. [3]

Причини гіпертензії «білого халата» ще до кінця не зрозумілі, але відомо, що стан пов'язаний із психологічними та фізіологічними факторами. Основними патогенетичними механізмами є: психологічний стрес і тривога, можуть бути причиною наявності ГБХ. Тривога є новим фактором ризику багатьох серцево-судинних захворювань, але її роль у ГБХ менш ясна. Рівень тривоги та інші риси можна кількісно визначити за допомогою опитування особистості. [4] Було показано, що у пацієнтів, які отримували антигіпертензивні засоби, високий рівень тривоги підвищує ризик псевдорезистентної гіпертензії через ефект білого халата. Ці висновки відрізняються від попередніх робіт, які показують, що психологічні характеристики не відрізняються між пацієнтами з ГБХ і стійкою гіпертензією. Деякі дослідження показують, що люди з підвищеною схильністю до гіпертензії «білого халата» мають генетичні фактори, які сприяють підвищенню реакції на стрес. Викид стресових гормонів (кортизолу, адреналіну) призводить до тимчасового підвищення артеріального тиску. Це особливо проявляється в умовах, які викликають тривогу. У деяких випадках сам факт контакту з медичним персоналом запускає психологічний і фізіологічний рефлекс, що веде до підвищення тиску. [3,5]

Симпатична та ендокринна системи були причетні до генезу ГБХ. Це було досліджено шляхом одночасного вимірювання артеріального АТ, частоти серцевих скорочень і активності постгангліонарних м'язів і симпатичних нервів шкіри під час візиту лікаря. Під час візиту у суб'єктів спостерігалось підвищення як АТ, так і частоти серцевих скорочень. Це супроводжувалося збільшенням руху симпатичних нервів шкіри та відповідним зменшенням руху симпатичних нервів м'язів. За зняттям руху шкірних симпатичних нервів, ці зміни тривали протягом кількох хвилин після закінчення візиту лікаря. [6]

Діагностика гіпертензії «білого халата» вимагає ретельного підходу, який включає: добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Це найточніший метод, який дозволяє вимірювати артеріальний тиск протягом 24 годин у звичних для пацієнта умовах. За наявності гіпертензії «білого халата» ДМАТ покаже нормальні значення поза межами лікарні та підвищені значення під час візиту. Пацієнту рекомендується вимірювати тиск вдома за допомогою автоматичного тонометра у спокійних умовах. [7] Якщо тиск стабільний і не перевищує норми, це підтверджує діагноз гіпертензії «білого халата». Декілька вимірювань артеріального тиску під час одного візиту можуть показати поступове

зниження тиску в пацієнта. Це допомагає відрізнити гіпертензію «білого халата» від справжньої артеріальної гіпертензії. [8]

Хоча гіпертензія «білого халата» вважається менш небезпечною, ніж стійка гіпертензія, вона може бути маркером схильності до гіпертензії в майбутньому. Пацієнти з цим станом мають підвищений ризик розвитку постійної артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань. Дослідження показують, що близько 25-30% [9] пацієнтів із гіпертензією «білого халата» з часом розвивають стійку артеріальну гіпертензію. Тому регулярний моніторинг стану таких пацієнтів є важливим. Незважаючи на відсутність стабільно підвищеного тиску, пацієнти з гіпертензією «білого халата» мають дещо підвищений ризик серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда та інсульт, порівняно з людьми із нормальним тиском. [10]

Гіпертензія «білого халата» зазвичай не потребує антигіпертензивної терапії, але пацієнтам варто застосовувати стратегії контролю стресу та періодично контролювати тиск. Корекція способу життя включає в себе фізичну активність: Регулярні фізичні навантаження можуть допомогти знизити рівень стресу та контролювати тиск. Збалансоване харчування: Зменшення кількості солі, відмова від вживання алкоголю та нікотину, зниження споживання насичених жирів. [11] Зниження ваги: Ожиріння є фактором ризику для артеріальної гіпертензії, тому нормалізація ваги може мати позитивний ефект. В окремих випадках пацієнтам може допомогти консультація психолога або психотерапевта для подолання тривоги, пов'язаної з відвідуванням медичних установ. Пацієнтам з гіпертензією «білого халата» рекомендується регулярно вимірювати артеріальний тиск вдома, а також проходити щорічне добове моніторування тиску, щоб контролювати можливий розвиток стійкої гіпертензії. [12,13]

**Висновок:** Гіпертензія «білого халата» є важливим діагностичним та прогностичним феноменом, який потребує спеціального підходу для правильної оцінки та моніторингу. Хоча цей стан не завжди потребує медикаментозного лікування, він може свідчити про підвищений ризик розвитку стійкої гіпертензії та серцево-судинних захворювань.

#### Список літератури.

1. Mancia, Giuseppe et al. "White-Coat Hypertension: Pathophysiological and Clinical Aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020." *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) vol. 78,6 (2021): 1677-1688. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16489
2. Townsend, Raymond R, and Jordana B Cohen. "White Coat Hypertension & Cardiovascular Outcomes." *Current hypertension reports* vol. 26,10 (2024): 399-407. doi:10.1007/s11906-024-01309-0
3. Bloomfield, Dennis A, and Alex Park. "Decoding white coat hypertension." *World journal of clinical cases* vol. 5,3 (2017): 82-92. doi:10.12998/wjcc.v5.i3.82

4. Barochiner, Jessica et al. "White Coat Uncontrolled Hypertension in Teleconsultation: A New and Frequent Entity." *High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension* vol. 29,2 (2022): 155-161. doi:10.1007/s40292-021-00498-y
5. Crutzen, Coline, and Stéphane Adam. "What if It's not Just an Item of Clothing?" - A Narrative Review and Synthesis of the White Coat in the Context of Aged Care." *Psychologica Belgica* vol. 62,1 62-74. 23 Feb. 2022, doi:10.5334/pb.1138
6. Hanevold, Coral D. "White Coat Hypertension in Children and Adolescents." *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* vol. 73,1 (2019): 24-30. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11172
7. Westerståhl, Maria et al. "Hypertension outcomes and cardiovascular status in young adults with childhood-diagnosed white coat hypertension." *Archives of disease in childhood* vol. 103,1 (2018): 113-114. doi:10.1136/archdischild-2017-313298
8. Cobos, Briana et al. "White coat hypertension: improving the patient-health care practitioner relationship." *Psychology research and behavior management* vol. 8 133-41. 2 May. 2018, doi:10.2147/PRBM.S61192
9. Hayek, Michelle A et al. "Economic Impact of Ambulatory Blood Pressure Monitoring Compared With Clinical Blood Pressure Monitoring: A Simulation Model." *Health services insights* vol. 17 11786329241283797. 24 Sep. 2024, doi:10.1177/11786329241283797
10. Karnjanapiboonwong, Auttakit et al. "Diagnostic performance of clinic and home blood pressure measurements compared with ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis." *BMC cardiovascular disorders* vol. 20,1 491. 23 Nov. 2020, doi:10.1186/s12872-020-01736-2
11. Anstey, D Edmund et al. "Diagnosing Masked Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Home Blood Pressure Monitoring, or Both?" *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* vol. 72,5 (2018): 1200-1207. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11319
12. Nasiri, Kaveh et al. "White coat hypertension during the SARS-CoV-2 pandemic." *Journal of dental sciences* vol. 18,1 (2023): 449-450. doi: 10.1016/j.jds.2022.10.002
13. Chrysant, S G. "Treatment of white coat hypertension." *Current hypertension reports* vol. 2,4 (2020): 412-7. doi:10.1007/s11906-000-0046-7

**Мироник Олена Володимирівна**  
доцент кафедри, кандидат медичних наук  
доцент закладу вищої освіти кафедри інфекційних  
хвороб та епідеміології  
**Васюк Андрій Євгенович**  
**Гнатюк Дмитро Миколайович**  
Студенти 5 курсу, спеціальність “медичина 222”  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ КЛІЩОВОМУ ЕНЦЕФАЛІТІ НА ЗАХОДІ УКРАЇНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Olena Volodymyrivna Myronyk**  
Associate Professor of the Department, Candidate of Medical Sciences  
Associate Professor of the Higher Education Institution, Department of Infectious Diseases and  
Epidemiology  
**Andriy Evgenovich Vasiuk**  
**Dmytro Mykolayovych Hnatyuk**  
5th year students, specialty “medicine 222”  
Bukovyna State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## NERVOUS SYSTEM INFECTION IN TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN WESTERN UKRAINE (LITERATURE REVIEW)

### **Вступ**

Кліщовий енцефаліт (КЕ) є природно-осередковим вірусним захворюванням, що вражає центральну нервову систему (ЦНС) і може призводити до серйозних неврологічних ускладнень. Захворювання викликається вірусом родини *Flaviviridae*, який передається людині через укуси інфікованих кліщів. Західна Україна, особливо Волинська, Закарпатська та Львівська області, належить до зон підвищеного ризику через природні осередки збудника.

Метою цієї статті є аналіз джерел літератури щодо епідеміології, патогенезу та неврологічних проявів КЕ у західних регіонах України.

### **Introduction**

Tick-borne encephalitis (TBE) is a naturally occurring focal viral disease that affects the central nervous system (CNS) and can lead to serious neurological complications. The disease is caused by a virus of the *Flaviviridae* family, which is transmitted to humans through the bites of infected ticks. Western Ukraine, especially Volyn, Zakarpattia and Lviv regions, is a high-risk area due to natural foci of the pathogen.

The aim of this article is to analyze the literature sources on the epidemiology, pathogenesis and neurological manifestations of KE in the western regions of Ukraine.

**Ключові слова:** кліщовий енцефаліт, нервова система, епідеміологія, Україна, профілактика.

**Keywords:** tick-borne encephalitis, nervous system, epidemiology, Ukraine, prevention.

Кліщовий енцефаліт має ендемічний характер у західних областях України. Наприклад, у Волинській області зареєстровано випадок тяжкого перебігу хвороби після укусу кліща під час збору ягід у лісі Ратнівської громади, що свідчить про активність природних осередків збудника в цьому регіоні [2].

За даними, близько 70–75% інфікованих можуть не мати клінічних проявів хвороби, проте у 25–30% симптоми охоплюють двофазний перебіг із грипоподібними проявами на початку та серйозними ураженнями ЦНС на другій фазі [2, 6]. Розрізняють такі клінічні форми хвороби: інапартна, малосимптомна (субклінічна), лихоманкова, менінгеальна, а також вогнищеві: енцефалітична, поліоенцефалітична (стовбуровий синдром з переважним ураженням ядер черепних

нервів), поліомієлітична (спінальний синдром з переважним ураженням передніх рогів спинного мозку, частіше на рівні шийного потовщення), поліоенцефаломієлітична (стовбурово-спінальний синдром) [4].

Основними проявами ураження нервової системи є:

1. Гарячкова форма: загальне нездужання, головний біль, лихоманка.

2. Менінгеальна форма: запалення оболонок мозку (менінгіт), симптоми якого включають ригідність м'язів шиї, сильний головний біль, нудоту [5, 6]

3. Менінгоенцефалітична форма: поєднання менінгіту та ураження речовини мозку, включаючи судоми, порушення свідомості та психічний стан [2, 6].

4. Поліомієлітна форма: виникають в'ялі паралічі через ураження спинного мозку.

5. Полірадікулоневритична форма: ураження периферичних нервів з порушенням чутливості та рухових функцій [1, 6, 7].

Тяжкі форми часто призводять до інвалідизації, а в окремих випадках – до летального наслідку [1, 6].

При діагностиці кліщового енцефаліту слід встановити факт перебування хворого в ендемічних районах, чи мало місце присмоктування кліща, відповідність сезону (активність кліщів увесняно-літній і літньо-осінній періоди) початку хвороби, вживання в їжу сирого молока [5]. Інфекція кліщового енцефаліту може загрожувати серйозними наслідками для життя і здоров'я людини та завданням постійної шкоди. Оскільки кліщовий енцефаліт не піддається лікуванню, вакцинація є єдиним надійним способом профілактики цього захворювання

Для запобігання кліщовому енцефаліту рекомендовано:

- Використовувати захисний одяг та репеленти під час перебування на природі.
- Оглядати тіло після прогулянок у лісі, видаляти кліщів у медичному закладі.

• Вакцинація, яка особливо актуальна для жителів та працівників зон ризику [1, 2, 5].

**Висновки.** Кліщовий енцефаліт є серйозною загрозою для здоров'я жителів західної України. Ураження нервової системи може мати тяжкі наслідки, тому впровадження профілактичних заходів, включаючи вакцинацію та інформування населення, є пріоритетним завданням у боротьбі з цією хворобою.

#### Список літератури

1. <https://medicine.rayon.in.ua/news/728969>
2. <https://medicine.rayon.in.ua/news/728969>
3. <https://zn.ua/>
4. Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms*;2021 Jun 30;9(7):1420
5. <https://zn.ua/>
6. Москалюк В.Д., Сирота Б.В., Баланюк І.В., Андрущак М.О., Давиденко О.М Кліщовий енцефаліт — особливості перебігу (огляд літератури) *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2022;18(7):58-61
7. <https://healthday.in.ua/>

**Garas M.N.**

*Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.*

**Bileychuk R.Yu.**

*Infectious disease doctor for children, Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine*

**Hurska K-R. T.**

*6th year student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

**Arshukov O. V.**

*6th year student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

**Stankevych L. I.**

*6th year student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine*

### **LONG-TERM CONSEQUENCES OF MEASLES INFECTION: SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS. FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT.**

#### **Abstract.**

*According to WHO, Ukraine is among the eight countries (along with some African countries) that have a population vaccination rate of < 50%. Therefore, today we have a predicted and rather powerful outbreak of measles, the signs of which were noted at the end of 2017. Initially, it covered the southern regions of Ukraine, especially the Odesa region, and now western regions are also alarming, where the number of patients is increasing. As of today, most people fell ill with measles in Ivano-Frankivsk, Odessa, Transcarpathian, Chernivtsi, Lviv regions [7]. The increase in the incidence of measles occurs mainly due to the child population, the proportion of sick children in 2017 was 75.6%. Measles incidence among children increased 41.9 times compared to the same period in 2016. According to the Center for Public Health, over the 2017 year, 4782 cases of measles were registered in Ukraine (an intensive rate of 7.94 per 100 thousand people); for the same period in 2016, 78 cases of measles were reported (intensive rate 0.18), that is, an increase in the incidence of 43.3 times. The epidemic process of measles was accompanied by outbreaks in children's organized groups, health care institutions, health institutions, family centers and in everyday life.*

**Keywords:** *measles, panencephalitis, central nervous system, degenerative changes, children*

**Introduction.** Subacute sclerosing panencephalitis (PSPE) is a rare but extremely serious progressive neurodegenerative disease that develops several years after measles. It is caused by persistence of mutated measles virus in brain tissues, which leads to neurodegeneration and is usually fatal.

This topic is especially relevant against the background of poor control of measles vaccination in many countries, which leads to an increase in the number of measles cases, which, according to WHO, increases the risk of developing PPPE as a late complication.

**Purpose of work.** Investigate the features of the course of subacute sclerosing panencephalitis, as a distant complication of measles infection. Determine the current treatment options for this pathology and preventive means to prevent it.

**Materials and methods.** The study is aimed at analyzing the literature and Internet resources on the chosen topic. Also, to assess the course of complications, various clinical cases described in Ukrainian and foreign sources were taken into account.

**Results of the study.** Subacute sclerosing panencephalitis is a late complication of measles that is fatal. The main risk factor for the development of PPPE is measles at the age of two years. According to available data, this complication occurs with a frequency of about 1 case per 100,000 cases of measles [5]. The history is usually typical: measles transferred in early childhood (up to 2 years), a latent period lasting 6-8 years, after which increasing neurological disorders develop; in 85% of cases, the diagnosis is made at the age of 5-15 years. [1] The main pathogenesis of PPE is the long-term presence and replication of measles virus in brain cells after an infection, which is due to a violation of immune mechanisms. Reproduction of the virus in the central nervous system activates autoimmune processes that cause damage and death of neurons. Changes in the form of encephalitis with glial nodules ("nodular panencephalitis") and demyelination in subcortical structures (leukoencephalitis) are observed in the brain tissue. Pathological changes are mainly localized in the gray and white matter of the cerebral hemispheres, brain stem and cerebellum [1]. The disease gradually

begins with imperceptible neurasthenic symptoms: inattention, irritability, rapid fatigue, tearing.

At the same time, disorders of higher brain functions and spatial disorientation gradually develop. Two to three months after the onset of the disease, hyperactivity occurs in the form of myoclonus and torsion spasms. Seizures, epileptic seizures, persistent partial seizures (similar to epilepsy) are observed. With rapid progression of the disease, the symptoms of hyperkinesia decrease, but parkinsonian and dystonic disorders increase, decerebration rigidity develops. Extrapyramidal symptoms are accompanied by pronounced vegetative manifestations: drooling, increased sweating, vasomotor instability, tachycardia, tachypnea. In the later stages, convulsive paralysis, sensory aphasia, motor aphasia occur.

The diagnosis of PPPE is confirmed by brain MRI, electroencephalography (EEG), blood tests and cerebrospinal fluid examination. A characteristic picture of cerebrospinal fluid is cytosis is normal, hyperproteinorachia is possible. The blood titer of antibodies against measles virus increases. Computed tomography or MRI reveals several foci in subcortical and periventricular white matter and processes of basal ganglia, cortical atrophy. Characteristic changes are recorded on the EEG: periodic (every 3-8 seconds) discharges of acute slow waves of high amplitude, alternating with periods of inhibition of activity [2].

There is no specific treatment for PPPE, symptomatic and supportive therapy are prescribed. Pathogenetic treatment includes the use of glucocorticoids, immunoglobulins, but the effectiveness of this approach often remains low. To control seizures, barbiturates (phenobarbital) are used in combination with carbamazepine (finlepsin, tegretol) or valproic acid derivatives (depakine, convulex) at doses corresponding to age. To reduce muscle tone, midocalm (tolperisone) is used. PPPE, unfortunately, often leads to death, so it is very important to understand the importance of specific prevention of measles, namely vaccination, which, according to the vaccination calendar, should be carried out for each child at the age of 12 months and 6 years.

**Conclusions.** Subacute sclerosing panencephalitis (PSPE) is a rare but extremely severe complication of measles infection, developing mainly in children who have had measles before the age of two, and having a fatal prognosis due to progressive damage to the central nervous system.

The lack of specific treatment for PSPE highlights the importance of preventing measles through vaccination, which is the only reliable way to prevent the development of this disease and reduce the infant mortality rate from complications of measles infection.

#### Literature:

1. Infectious diseases in children. Edited by Prof. Chernysheva LI/K.: VSV Medicine, 2021. - 1015 s.
2. Hameed, S. et al., "Clinical Manifestations and Progression in SSPE," *Neurological Studies*, 2020.
3. Progress towards measles elimination in WHO's European Region, 2005-2008. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84(8):57-64.
4. Sorokina M.N., Skripchenko N.V. *Viral encephalitis and meningitis in children.* - M.: Medicine, 2004. - P. 213-214.
5. United States Centers for Disease Control and Prevention. Increased transmission and outbreaks of measles – European Region, 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2011, 60:1605-1610.
6. Measles-induced encephalitis. D.L. Fisher, S. Defres, T. Solomon. *An International Journal of Medicine*, Volume 108, Issue 3, 1 March 2015, Pages 177-182.
7. Golubovska O. Outbreak of measles in Ukraine - a logical consequence ?//*Your health* - No. 05-06 (1445-1446) from 09.02.2018., p. 6.
8. Subacute sclerosing panencephalitis - symptoms of the disease, prevention and treatment, causes of the disease, diagnosis (<http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=10102>).
9. Subacute sclerosing panencephalitis (<http://goodheathua.ru/diagnostika-ta-obladnannja/10353-pidgostrij-sklerozujuchij-panencefalit.html>).

*Ivanova L.A.**Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.**Sichkar I.B.**Pediatric pulmonologist. Chernivtsi Regional Clinical Hospital*

## EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE SPREAD OF CHILDHOOD INFECTIONS IN CHILDREN'S GROUPS.

### **Abstract.**

*Close contact between children in kindergartens is one of the main factors contributing to the rapid spread of infections. Children's groups, in particular kindergartens, are centers of infectious diseases because of their specific features: children often contact each other, play in groups, exchange toys and personal things, which creates a favorable environment for the transmission of pathogens. Statistical studies show that the rate of infection among children in kindergartens is significantly higher compared to other age groups.*

**Keywords:** *epidemiology, childhood infections, children, transmission routes, respiratory viruses*

**Introduction.** Kindergartens create conditions for active physical and emotional communication of children, which in turn increases the likelihood of transmission of infections. The main ways of transmission of infections in such institutions are airborne, contact-household and fecal-oral. In this regard, infections such as respiratory diseases, gastroenteritis, as well as skin infections spread faster due to the high level of interaction of children.

**Purpose:** Find out how much the contact between children in kindergartens affects the spread of childhood infections

**Materials and methods:** Internet resources and randomized studies on this topic were worked out for the study.

**Results and discussion.** Statistics indicate a high level of infection in kindergartens. For example, in studies conducted in the United States, Great Britain and Ukraine, it was shown that during periods of an epidemic of respiratory viral infections, up to 70% of children can get sick in a short period of time, which confirms the rapid spread of infections in conditions of a large concentration of children. In Ukraine, according to the Ministry of Health, annually in the autumn-winter period, up to 80% of children in kindergartens are infected with respiratory viruses.

There are several key factors that contribute to the high rate of infections in kindergartens: close contacts between children (children in the early stages of development often do not pay attention to hygiene rules, do not wash their hands after games or use the toilet, which contributes to the spread of microbes. In addition, physical contact between children ensures the transmission of infections), the mismatch of conditions for hygiene (in some kindergartens, conditions for personal hygiene may be limited due to an insufficient number of toilets, soaps, antiseptics, etc., which also contributes to an increase in the incidence of carriers without symptoms (children can be carriers of infections without obvious symptoms of the disease, but are able to transmit the infection to others. This is especially true for viral diseases such as SARS or influenza, where infected children can be contagious even before the first symptoms appear).

Vaccination is an important factor in reducing the spread of infections among children in kindergartens. Statistical studies show that the incidence rate of infectious diseases that can be prevented by vaccination (measles, polio, diphtheria, tetanus) is significantly reduced in kindergartens among children who have been appropriately vaccinated. Thus, according to the World Health Organization (WHO), the incidence of measles in countries where vaccination coverage is more than 95% is significantly reduced.

Unvaccinated children, in particular newcomers to kindergartens or children who have missed vaccination for medical reasons or other reasons, are more susceptible to infectious diseases, which can cause outbreaks of disease among the group.

To reduce the risk of spreading infections in kindergartens, organizational measures are important. Control over sanitary and hygienic conditions: Ensuring sufficient means for washing hands, regular disinfection of surfaces and toys, proper ventilation of premises. Separate areas for sick children: Children with symptoms of infectious diseases should be given the opportunity to stay at home or be isolated until final recovery.

Regular medical surveillance: A system for monitoring the health of children, including temperature control and mandatory medical examinations for signs of infectious diseases, is important. Teaching children hygiene skills: Explaining to children the importance of hand washing, proper use of handkerchiefs, and limiting contact with sick children can significantly reduce the spread of infections.

**Conclusion.** Consequently, close contacts between children in kindergartens significantly contribute to the spread of infectious diseases. Statistics show that the high incidence rate in such institutions is due to the peculiarities of children's behavior, insufficient hygiene and lack of immunity to many infections. At the same time, effective preventive measures, such as vaccination, compliance with sanitary norms, teaching children hygiene and patient control, can significantly reduce the risk of spreading infections in children's groups.

**Literature:**

1. Dong, Y.H.; Chen, M.M.; Wang, L.P.; Xing, Y.; Song, Y.; Zou, Z.Y.; Dong, B.; Li, Z.J.; Ma, J. Epidemiological characteristics of infectious diseases of group, A, B and C among Chinese students' population. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2021, 53, 498–505.
2. Dong, Y.; Wang, L.; Burgner, D.P.; Miller, J.E.; Song, Y.; Ren, X.; Li, Z.; Xing, Y.; Ma, J.; Sawyer, S.M.; et al. Infectious diseases in children and adolescents in China: Analysis of national surveillance data from 2008 to 2017. *BMJ* 2020, 369, m1043.
3. Liu, L.; Oza, S.; Hogan, D.; Perin, J.; Rudan, I.; Lawn, J.E.; Cousens, S.; Mathers, C.; Black, R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet* 2015, 385, 430–440.
4. Sun, Y.; Li, H.; Pei, Z.; Wang, S.; Feng, J.; Xu, L.; Gao, P.; Cao, B.; Zhan, S. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study. *Vaccine* 2020, 38, 8362–8370.  
УДК:618.145-007.61-006.5-07-053.85-055.2

**Климович Дарина Сергіївна**

лікар-інтерн акушер-гінеколог

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

**Кравченко Олена Вікторівна**

доктор медичних наук, професор

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

## ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

**Klymovych Daryna Sergiyevna**

Intern Obstetrician-Gynecologist

Bukovyna State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

**Kravchenko Olena Viktorivna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

Bukovyna State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

## ASSESSMENT OF RISK FACTORS OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIC IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE

### **Анотація:**

Серед гінекологічних захворювань гіперпластичні процеси ендометрія посідають чи ненайперше місце у світі. На даний час, дослідження найбільш поширених симптомів та факторів ризику, що призводить до гіперпластичних процесів є неабияк актуальними, адже ризик злоякісної трансформації з віком значно зростає, що призводить до зниження якості життя жінок. Саме тому, найбільш значимим для репродуктивного здоров'я жінок у всьому світі є профілактика розвитку гіперпластичного патологічного процесу. Головною метою дослідження являється дослідження факторів ризику, а саме – їх частоти, ступеня вираженості у жінок пізнього репродуктивного віку. При дослідженні був використаний статистичний метод, проаналізовано 75 історій хвороби жінок пізнього репродуктивного віку з гіперпластичним процесом ендометрія.

### **Abstract:**

Among gynecological diseases, hyperplastic processes of the endometrium occupy perhaps the first place in the world. Currently, the study of the most common symptoms and risk factors leading to hyperplastic processes is quite relevant, because the risk of malignant transformation increases significantly with age, which leads to a decrease in the quality of life of women. That is why the most significant for the reproductive health of women around the world is the prevention of the development of hyperplastic pathological process. The main purpose of the study is to study risk factors, namely their frequency, severity in women of late reproductive age. The study used a statistical method, analyzed 75 case histories of women of late reproductive age with endometrial hyperplasia.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, пізній репродуктивний вік.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, late reproductive age.

**Мета:** Дослідити та оцінити фактори ризику виникнення гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку.

**Вступ:** На сьогоднішньому етапі розвитку сучасної гінекології, однією із найбільш розповсюджених проблем, яка розвивається в жінок по усьому світу є гіперпластичний процес ендометрія[1]. Дана патологія охоплює жінок різних вікових категорій, але найбільшого розвитку набуває у віці від 35 до 45 років, сягаючи свого піку у віці 50-54 роки[2].

Гіперпластичний процес ендометрія є четвертою за значимістю причиною раку та шостою причиною смерті від раку серед жінок [2,3]. Захворюваність на цю патологію зростає в багатьох країнах протягом останніх кількох десятиліть. Тенденція до зростання захворювання в популяції

сприяє підтвердженню гіпотези, що гіперпластичний процес ендометрія тісно пов'язаний зі зростанням поширеності ожиріння, а також зсувом середнього віку народження дитини до більш пізнього порівняно з попередніми роками [3,4].

Дослідження показали, що гіперплазія ендометрія – це естрогензалежна патологія, що полягає у порушенні співвідношення синтезу гормонів репродуктивної системи жінки [5]. Естрогенна стимуляція ендометрія, якій не протидіють прогестини, викликає проліферативні зміни або гіперплазію залозистого епітелію. Гіперплазія ендометрія виникає внаслідок переважання естрогенів і відносної недостатності прогестерону. Типовими причинами надлишку ендogenous естрогену є ановуляторні цикли (перименопауза, СПКЯ, ожиріння та естрогенсекретуючі пухлини яєчників) [5,6]. Екзогенні

причини включають терапію естрогенами без протидії, замісну гормональну терапію та тамоксифен (використовується для лікування раку молочної залози) [7,8]. Крім того, виявлення та моніторинг факторів ризику гіперплазії ендометрія важливі в тому числі і для консервативного чи оперативного попередження розвитку злоякісного процесу ендометрія. У 70% випадків рак ендометрія розвивається на тлі ГПЕ, і в 30-79% протягом 1-3 років атипова гіперплазія ендометрія перероджується в рак [9]. Аномальна проліферація клітин ендометрія підвищує ризик злоякісної трансформації, особливо у випадках комплексної або атипової гіперплазії ендометрія [10]. Крім того, нелікована гіперплазія може посилити аномальну маткову кровотечу, що призводить до хронічної анемії та пов'язаних з нею ускладнень, таких як запаморочення, погане самопочуття [10]. У випадках, коли гіперплазія викликана гормонами, наприклад, при пухлинах, що секретують естроген, або таких станів, як СПКЯ, існує підвищений ризик загострення гормонального дисбалансу, що потенційно може призвести до подальших проблем з репродуктивним здоров'ям або метаболічних порушень. [10,11]. Аналіз факторів ризику появи гіперпластичного процесу полегшує пошук варіантів профілактичного впливу на розвиток даного процесу в доброякісній формі та запобігає в свою чергу її переходу в злоякісний процес [11].

Фактори ризику гіперплазії ендометрія можна поділити на:

менструальні фактори: раннє менархе, ановуляція – СПКЯ, ендокринне безпліддя, відсутність пологів в анамнезі, перехід до менопаузи, пізня менопауза, похилий вік або постменопауза;

пухлини яєчників, які секретують естрогени, наприклад, гранульозноклітинні пухлини (трапляються приблизно в 40 % випадків ГЕ);

ятрогенні фактори: медикаментозна стимуляція ендометрія у разі застосування монотерапії естрогенами, як системної МГТ при інтактній матці;

супутні захворювання: підвищений ІМТ та ожиріння з надмірним периферичним перетворенням андрогенів на естрогени у жировій тканині, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, синдром Лінча, синдром Каудена [11, 12].

**Матеріали та методи:** Дослідження проводилось на базі гінекологічного відділення ЦМКЛ, м.

Чернівці. За досліджувану групу було відібрано 75 історій хвороби жінок пізнього репродуктивного віку з гіперпластичним процесом ендометрія.

З метою оцінки факторів ризику гіперпластичних процесів у жінок пізнього репродуктивного віку були розглянуті найбільш поширені симптоми, що супроводжують даний патологічний процес. Крім того, детально вивчений акушерський та гінекологічний анамнез пацієнток. Пацієнтки були погруповані за віком, особливостями акушерського анамнезу, який включив в себе: кількість вагітностей, кількість пологів протягом життя. Гінекологічний анамнез включив менструальні порушення (раннє менархе, ановуляція – СПКЯ, ендокринне безпліддя, відсутність пологів в анамнезі, перехід до менопаузи) Також, наявність ендокринних порушень протягом життя та на даний момент, що передували або в окремих випадках розвивалися паралельно з гіперпластичним процесом ендометрія.

**Результати:** Відповідно до нозологічних форм гіперпластичного процесу ендометрія, жінки поділені на групи: жінки з поліпом ендометрія складають 67% (n=50), з гіперплазією ендометрія без атипії – 28% (n=21) та гіперплазією із атипією – 5% (n=4).

Найбільш поширеними факторами ризику в загальній групі 75 обстежених жінок з гіперпластичним процесом ендометрія виявились: менструальні фактори – у 36 жінок (48%), опасистість – у 21 жінки (28%), артеріальна гіпертензія – 11 (14,6%) та цукровий діабет – 7 (9,3%).

Серед жінок з поліпом ендометрія менструальні фактори виявлено у 25 пацієнток (33,3%), опасистість в анамнезі зустрічається у 16 жінок (21,3%), артеріальна гіпертензія – у 6 (8,0%), цукровий діабет – у 3 (4,0%).

Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія без атипії визначалися з наступною частотою: менструальні фактори – діагностовані у 9 пацієнток (12,0%), опасистість виявили – у 6 жінок (8,0%), артеріальна гіпертензія – 3 (4,0%), цукровий діабет – 3 (4,0%).

У групі жінок із гіперплазією ендометрія та атипією: менструальні фактори переважають у 3 жінок – (75%), опасистість виявили в 1 жінки (25%). Артеріальної гіпертензії та цукрового діабету у даної групи досліджуваних жінок не виявлено.

Аналіз факторів ризику виникнення гіперплазії ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку (%)

Нозологічна форма	Кількість обстежених (n)	Фактори ризику			
		Менструальні фактори, %	Опасистість, %	Артеріальна гіпертензія, %	Цукровий діабет, %
Поліп ендометрія	50	50	32	12	8
Гіперплазія ендометрія без атипії	21	42,8	38	14,3	14,3
Гіперплазія ендометрія з атипією	4	75	25	-	-

Домінуючим фактором ризику розвитку гіперплазії ендометрія в трьох досліджуваних групах були менструальні фактори – у 36 жінок (48%), опасистість – діагностована у 21 жінки (28%), артеріальна гіпертензія – у 11 (14,6%) та цукровий діабет – у 7 (9,3%).

При чому менструальні фактори ризику були домінуючими в усіх підгрупах досліджуваних. Опасистість найбільшого свого значення набула у групі жінок з гіперплазією ендометрія без атипії. Жінки з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом в однаковому співвідношенні зустрічаються у пацієнток з гіперплазією ендометрія без атипії (Таблиця 1.)

**Висновки:** Проведені дослідження показали, що менструальні фактори ризику зустрічаються в групі жінок пізнього репродуктивного віку в 48% випадків, опасистість – у 28%, артеріальна гіпертензія в 14,6%, цукровий діабет – 9,3%.

#### Література:

1. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Гіперплазія ендометрія. *Obstet Gynecol.* 1 грудня 2022 р.; 140 (6): 1061-1075
2. Консультативний комітет зі статистики раку Канадського онкологічного товариства. Канадська статистика раку 2015. Торонто. Канадське товариство раку (2015).
3. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Гіперплазія ендометрія як фактор ризику раку ендометрія. *Arch Gynecol Obstet.* серпень 2022 р.; 306 (2):407-421.
4. Латігара Д, Каушал Д, Вілсон Р.Б. Молекулярні механізми ожиріння, спричиненого західною дієтою, та канцерогенезу, пов'язаного з ожирінням – описовий огляд. *Метаболіти.* 21 травня 2023 р.;13(5)

5. Контрерас Н.А., Сабадель Дж., Вердагер П., Джуліа С., Фернандес-Монтолі М.Е. Підходи до збереження фертильності у пацієнтів з атиповою гіперплазією ендометрія та раком ендометрія: поточні дані та майбутні напрямки. *Int J Mol Sci.* 25 лютого 2022 р.; 23 (5)

6. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ та ін. Лікування гіперплазії ендометрія. *Green-top guideline No 67.* Лондон: Королівський коледж акушерів і гінекологів; 2016.

7. Коен І. Патології ендометрія, пов'язані з лікуванням тамоксифеном у постменопаузі. *Gynecol Oncol* 2004; 94 (2): 256.

8. Лі М, Піао Дж, Чон МДж. Фактори ризику, пов'язані з патологією ендометрію у пацієнтів із раком молочної залози в пременопаузі, які отримували тамоксифен. *Yonsei Med J.* 2020 квіт.;61(4):317-322.

9. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. Нові концепції старої проблеми: діагностика гіперплазії ендометрію. Оновлення *Hum Reprod.* 2017 Березень 01;23(2):232-254.

10. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. Нові концепції старої проблеми: діагностика гіперплазії ендометрію. Оновлення *Hum Reprod.* 2017 Березень 01;23(2):232-254.

11. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Гіперплазія ендометрія», 2021.

12. Ryan NAJ, McMahon R, Tobi S, Snowsill T, Esquibel S, Wallace AJ, Bunstone S, Bowers N, Mosneag IE, Kitson SJ, O'Flynn H, Ramchander NC, Sivalingam VN, Frayling IM, Bolton J, McVey RJ, Еванс Д.Г., Кросбі Е.Дж. Частка пухлин ендометрія, пов'язаних із синдромом Лінча (PETALS): проспективне перехресне дослідження. *PLoS Med.* Вересень 2020;17(9):e1003263.

*Коваленко Вероніка Володимирівна*

*Лікар-інтерн*

*КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ЦЕНТРАЛЬНА МІСЬКА КЛІНІЧНА  
ЛІКАРНЯ» ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ  
м. Чернівці, Україна*

*Кравченко Олена Вікторівна*

*Д-р мед.наук, професорка. Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету МОЗ України*

## **АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ВІЦІ**

*Kovalenko Veronika Volodymyrivna*

*Intern*

*Chernivtsi, Ukraine*

*Kravchenko Olena Viktorivna*

*Doctor of Medical Sciences, Professor. Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine*

## **ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PREMENOPAUSAL AGE WOMEN**

### **Анотація.**

*У статті наведено аналіз історій хвороб щодо вивчення факторів ризику виникнення гіперпластичних процесів ендометрія.*

*Матеріали та методи.* У ході дослідження було опрацьовано 70 історій хвороб жінок пременопаузального віку, які були госпіталізовані до гінекологічного відділення КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» з 1 червня 2024 р до 1 листопада 2024 року з ознаками гіперплазії ендометрія.

*Результати.* Визначені ключові фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія: ожиріння, підвищений рівень споживання жирів.

*Висновки.* Визначені фактори тісно пов'язані з формуванням поліпів ендометрія та простої залозистої гіперплазії, що є ризиком розвитку раку ендометрія. Нагадування пацієнтам, що знаходяться у зоні ризику про щорічний скринінг, а також розповсюдження отриманої інформації серед лікарів акушер-гінекологів, допоможе запобігти виявляти та запобігати розвитку раку ендометрія на ранніх етапах.

### **Abstract.**

*The article presents an analysis of medical histories regarding the study of risk factors for the occurrence of endometrial hyperplastic processes.*

*Materials and methods.* The study analyzed 70 case histories of premenopausal women who were hospitalized in the gynecological department of the KNP "City Clinical Maternity Hospital No. 2" from June 1, 2024 to November 1, 2024 with signs of endometrial hyperplasia.

*Results.* Key risk factors for the development of endometrial hyperplasia were identified: obesity, increased fat intake.

*Conclusions.* The identified factors are closely related to the formation of endometrial polyps and simple glandular hyperplasia, which is a risk factor for the development of endometrial cancer. Reminding patients at risk of annual screening, as well as distributing the information received among obstetrician-gynecologists, will help to prevent the detection and prevention of the development of endometrial cancer in the early stages.

**Ключові слова:** *гіперплазія ендометрія, пременопаузальний період, фактори ризику.*

**Keywords:** *endometrial hyperplasia, premenopausal period, risk factors.*

### **Вступ/ Introductions.**

Першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань у жінок, онкологічних захворювань є одним з пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки [1] та відповідно до Цілей сталого розвитку, визначених ООН [2] – одним з напрямків підвищення добробуту та благополуччя населення.

Одним з найпоширеніших онкологічних захворювань в Україні серед жінок у пременопаузальний

період є рак ендометрія. Станом на кінець 2022 року, за даними Національного канцер-реєстру України, рак ендометрія займає друге місце (13,5%) серед всіх злоякісних новоутворень у жінок 45-64 років [3].

Ретроспективний аналіз статистичних даних Національного канцер-реєстру України з 2019-2023 року показав, що тенденції захворюваності жінок на рак ендометрію залишаються стабільно високими. Так станом на кінець 2022 рік рак ендометрія посідає третє місце (10,3%) у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення та шосте місце

(6,1%) у структурі смертності від злоякісних новоутворень [3]. З них, 8,1% не прожили 1-го року після встановлення діагнозу.

Для порівняння у 2019 році ці показники були нижче: у структурі захворюваності рак ендометрія посідав третє місце (9,5%), а у структурі смертності - дев'яте місце (5,7%) [4].

У Чернівецькій області у 2022 році сумарно було зареєстровано 100 вперше виявлених випадків. З них 1 стадію мали 71,1 %, 2 стадію - 0%, 3 стадію 11,4%, 4 стадію - 4,4%.

Одним із станів, що передують раку ендометрію є гіперплазія ендометрія (ГЕ). ГЕ - це стан, який зазвичай спостерігається в період пременопаузи, що характеризується потовщенням тканини ендометрія [5]. Деякі типи ГЕ можуть бути пов'язані з аномальною проліферацією епітеліальних клітин і тенденцією до поширення на строму та навколишні тканини, підвищуючи ризик злоякісності [6].

Раннє виявлення та диференціація простої залозистої гіперплазії та поліпів ендометрія може знизити загальний тягар захворювання, знизити смертність, зменшити навантаження на систему охорони здоров'я з точки зору ефективності витрат та сприяти ефективному використанню ресурсів.

Фактори ризику ГЕ можна поділити на три групи : менструальні фактори (похилий вік або постменопауза, відсутність пологів в анамнезі або безпліддя, раннє менархе або більш пізня менопауза, ановуляція, перехід до менопаузи та/або синдром полікістозних яєчників);ятрогенні фактори (терапія вільними естрогенами або тамоксифеном); супутні захворювання (наприклад, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія або синдром Лінча) [8].

Тому визначення факторів ризику розвитку даних патологічних станів у жінок пременопаузального віку залишається вкрай важливим.

**Мета роботи / Aim.** Аналіз факторів ризику асоційованих з розвитком гіперпластичних процесів у жінок пременопаузального віку з метою подальшого використання отриманих результатів на етапі ранньої діагностики у гінекологічних відділеннях лікарями акушер-гінекологами.

#### **Матеріали та методи/ Materials and methods.**

**Клінічні дані.** Ретроспективне дослідження проведено на базі гінекологічного відділення КНП « Міський клінічний пологовий будинок №2» з 1 червня 2024 р до 1 листопада 2024 року. Для дослідження було використано 70 історій хвороб пацієнток пременопаузального віку (40 - 49 років). Діагноз гіперплазії ендометрія був підтверджений при проведенні УЗД органів малого таза та за результатами морфологічного дослідження тканини ендометрія після оперативного втручання (гістероскопія з прицільною біопсією або фракційне діагностичне вишкрібання слизової порожнини матки залежно від клінічної ситуації). Пацієнтки були обстежені у повному обсязі (загально-клінічне обстеження, що включало збір скарг та анамнезу захворювання, анамнезу життя, об'єктивне обстеження за системами органів, спеціальне гінекологічне обсте-

ження, лабораторні та інструментальні дослідження). Цей протокол дослідження відповідає відповідним вимогам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації.

**Показники спостереження.** Були записані загальні дані двох груп відповідно до патоморфологічних змін ендометрія: пацієнти, що мали просту залозисту гіперплазію об'єднані в групу «Гіперплазій ендометрія», а пацієнтки, що мали залозистий поліп та поліп ендометрія – в групу «Поліпи ендометрія».

Основні критерії включення до груп аналізу:

- Вік пацієнта (45-52 років)
- Супутні патології (наявність в анамнезі цукрового діабету та артеріальної гіпертензії)
- Прийом контрацептивів (так/ні );

Методи дослідження.

**Статистичний аналіз** Для аналізу даних було використано програмне забезпечення MedCalc, а для створення бази даних – MS Excel.

Для визначення та аналізу факторів ризику розвитку гіперплазії або поліпу було використано показник відношення шансів (OR), його стандартна помилка та 95% довірчий інтервал розраховуються відповідно до Altman [7]. У всіх процедурах статистичного аналізу при перевірці нульових гіпотез критичний рівень значущості  $p$  приймався рівним 0,05.

#### **Результати і обговорення / Results and discussion.**

За результатами проведеного аналізу 70 історій хвороб пацієнток було визначено, що середній вік пацієнток, яким був поставлений діагноз проста залозиста гіперплазія, залозистий поліп та поліп ендометрія становить 46 років, середній час початку менархе – 11,9 років. Аналізована група з діагнозом гіперплазія налічувала 27 пацієнтів, група з діагнозом поліп – 43 пацієнтів.

До передбачуваних факторів ризику, що сприяють розвитку простої залозистої гіперплазії, залозистого поліпа та поліпа ендометрія пацієнтів було віднесено наступні анамнестичні дані: наявність артеріальної гіпертензії , ожиріння, діабету (не розглядався як фактор ризику далі, так як був діагностований лише у 1 пацієнтки), пологи, раціон харчування з підвищеним вмістом жирів , використання протизаплідних лікарських засобів, перенесений COVID-19, наявність попередніх гістероскопій.

Першим статистично значущим предиктором розвитку гіперплазій та трансформації її у поліп став фактор ожиріння, розраховане значення  $OR=3,9184$  (1.2964 - 11.8430),  $p = 0.0155$ . У жінок, що страждають на ожиріння майже в 4 рази більше шансів отримати поліп ніж просту залозисту гіперплазію.

Статистично не значущим виявились фактори наявності гіпертонії в анамнезі пацієнтки  $OR = 0.9605$  (0.3389 - 2.7223),  $p = 0.9395$ ; наявності пологів:  $OR=1.2353$  (0.2078 - 7.3431),  $p = 0.8163$ , а також наявності в анамнезі пацієнток COVID-19:  $OR=0.4487$  (0.1562 - 1.2894)  $p=0.1367$ . Довірчі інтервали розрахованого відношення шансів включають одиницю.

Фактором впливу щодо якого спостерігається відмінність між групами визначено раціон харчування. У тих пацієнтів, що мали підвищений вміст жирів у раціоні є більші шанси  $OR = 3.5048$  (1.1656 - 10.5386),  $p = 0.0256$  отримати геперплазію ендометрію з подальшим формуванням поліпу.

Наявність у пацієнок попередньої гістероскопії також не показала статистично значущих відмінностей між групами  $OR = 1.2363$  (0.4230 - 3.6135),  $p = 0.6983$ . Статистично незначущою виявився і фактор раннього менархе  $OR = 1.0417$  (0.2952 - 3.6758),  $p = 0.9494$ .

Оскільки розмір вибірки для логістичної регресії є складною проблемою, а також враховуючи рекомендації Педуцці та ін. (1996) щодо мінімальної кількості випадків, які слід включити у дослідження при 3 коваріатах та частці позитивних випадків близько 0,20 (20%), необхідна мінімальна кількість випадків складає  $N = 10 \times 3 / 0,20 = 150$  осіб, що не відповідає отриманим практичним даним [8]. Тому регресійний аналіз не було проведено.

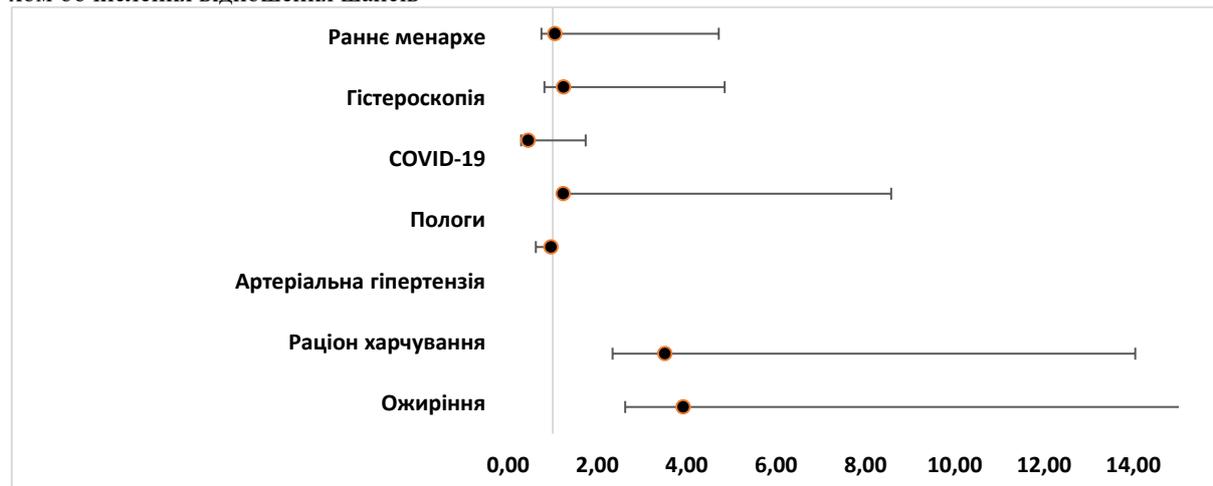
Отримані дані щодо ієрархічної структури представлені у таблиці 1 та на рисунку 1.

Таблиця 1.

**Результати аналізу факторів ризику розвитку гіперплазії та поліпів шляхом визначення відношення шансів**

Показник	OR	95% ДІ
Ожиріння	3.9184	(1.2964 - 11.8430)
Раціон харчування	3.5048	(1.1656 - 10.5386)
Артеріальна гіпертензія	0.9605	(0.3389 - 2.7223)
Пологи	1.2353	(0.2078 - 7.3431)
COVID-19	0.4487	(0.1562 - 1.2894)
Гістероскопія	1.2363	(0.4230 - 3.6135)
Раннє менархе	1.0417	(0.2952 - 3.6758),

Рисунок 1. Графічне відображення результатів розрахунку факторів ризику розвитку поліпів шляхом обчислення відношення шансів



Також було розраховано, що у 32,8% всіх досліджених клінічних випадків є артеріальна гіпертензія, 22,9% раннє менархе (вік 9-10 років), 47,5% мають ожиріння та 9,8% жінок не мають пологів в анамнезі, 50,8% мають раціон харчування з підвищеним вмістом жирів.

Серед всіх досліджених клінічних випадків у 83% спостерігається поєднання менструальних факторів та супутніх захворювань.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.**

За результатами дослідження було визначено, що статистично значущим предиктором розвитку гіперплазій та трансформації її у поліп став фактор ожиріння. У жінок, що страждають на ожиріння майже в 4 рази більше шансів отримати поліп ніж просту залозисту гіперплазію. Фактором впливу щодо якого спостерігається відмінність між групами визначено раціон харчування. У тих пацієнтів,

що мали підвищений вміст жирів у раціоні є більші шанси отримати геперплазію ендометрія з подальшим формуванням поліпу. Статистично не значущим виявились фактори наявності гіпертонії в анамнезі пацієнтки, наявності пологів, а також наявності в анамнезі пацієнок COVID-19, попередніх гістероскопій та раннє менархе.

Також було визначено, що у 32,8% жінок є артеріальна гіпертензія, 22,9% раннє менархе (вік 9-10 років), 47,5% мають ожиріння та 9,8% жінок не мають пологів в анамнезі, 50,8% мають раціон харчування з підвищеним вмістом жирів.

Серед всіх досліджених клінічних випадках у 83% спостерігається поєднання менструальних факторів та супутніх захворювань.

Виявлення статистично значущих факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія допоможе визначити серед населення жі-

нок групи ризику, проводити серед них профілактичні заходи (корекцію в способі життя, лікування супутньої патології) і тим самим намагатися знизити захворюваність на гіперпроліферативні процеси ендометрія.

Список використаної літератури:

1. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v183228-2-22#n10>
2. <https://unstats.un.org/sdgs>
3. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_25/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm)
4. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm)
5. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics Gynecol.* 2022;140(6):1061–1075.  
doi:10.1097/AOG.0000000000004989

6. Prip CM, Stentebjerg M, Bennetsen MH, et al. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266339.

doi:10.1371/journal.pone.0266339

7. Itman DG (1991) *Practical statistics for medical research.* London: Chapman and Hall.

8. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 49:1373-1379.

9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги Гіперплазія ендометрія. від 05.05.2021

*Костюк Інна Олегівна**Лікар-інтерн**КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ЦЕНТРАЛЬНА МІСЬКА КЛІНІЧНА  
ЛІКАРНЯ" ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ  
м. Чернівці, Україна**Кравченко Олена Вікторівна**Д-р мед. наук, професорка. Завідувач кафедри акушерства,  
гінекології та перинатології Буковинського  
державного медичного університетуМОЗ України.*

## АНАЛІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ЖІНОК В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ВІЦІ

*Kostyuk Inna Olehivna**Intern**Chernivtsi, Ukraine**Kravchenko Olena Viktorivna**Dr. of Medical Sciences, Professor. Head of the Department of Obstetrics,  
gynecology and perinatology of the Bukovina  
State Medical University, Ministry of Health of Ukraine.*

## ANALYSIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN WOMEN IN PREMENOPAUSAL AGE

### *Анотація.*

*У статті наведено аналіз історій хвороб щодо вивчення проблеми гіперпластичних процесів ендометрію у жінок в пременопаузальному віці.*

*При дослідженні було опрацьовано 70 історій хвороб жінок пременопаузального віку, які лікувалися у гінекологічному відділенні з приводу гіперплазії ендометрію. З'ясовано, що найпоширенішим гіперпластичним процесом у даної вікової категорії пацієнток була гіперплазія ендометрію без атипії.*

### *Abstract.*

*The article presents an analysis of medical histories regarding the study of the problem of endometrial hyperplastic processes in women in premenopausal age.*

*The study analyzed 70 case histories of premenopausal women treated in the gynecological department for endometrial hyperplasia. It was found that the most common hyperplastic process in this age group of patients was endometrial hyperplasia without atypia.*

*Ключові слова: гіперплазія ендометрія, пременопаузальний вік.*

*Key words: endometrial hyperplasia, premenopausal age.*

**Вступ/Introductions.** Гіперплазія ендометрія – це стан, що характеризується потовщенням тканини ендометрія [1]. Захворюваність на гіперплазію ендометрія зростає з віком і становить 133 випадки на 100 000 пацієнто-років. Гіперплазія ендометрія рідко зустрічається у жінок віком до 30 років і досягає піку у віці 50 - 54 роки. [4]

Аномальна маткова кровотеча (АМК) є причиною звернення до гінекологічної клініки у 90% жінок перименопаузального віку. [2]. Найчастіше АМК у цій віковій групі характеризується сильною менструальною кровотечею [3].

Фактори ризику, що пов'язані з гіперплазією ендометрія з атипією або без неї можна поділити на: **менструальні фактори** (відсутність пологів в анамнезі або безпліддя, раннє менархе або більш пізня менопауза, ановуляція, та/або синдром полікістозних яєчників тощо); **ятрогенні фактори** (терапія екзогенними вільними естрогенами або тамоксифеном); **супутні захворювання** (ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія або синдром Лінча, обтяжений спадковий анамнез) [4].

Атипична гіперплазія ендометрія найчастіше прогресує до раку ендометрія I типу (60 %). Гіперплазія без атипії рідко прогресує до раку ендометрія (1–3 %) і не характеризується такими генетичними мутаціями, як варіант з атипією. У загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жіночого населення України РЕ займає третє місце (9,6 %), в структурі смертності – сьоме місце (5,8 %). Рівень захворюваності на рак ендометрія становить 36,1 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності — 8,4 на 100 тис. жіночого населення [4].

Рак ендометрія (РЕ) є найпоширенішим гінекологічним раком у розвинених країнах [5]. Хоча приблизно 70% випадків РЕ на ранніх стадіях ефективно діагностуються через аномальну вагінальну кровотечу, близько 30% виявляється на пізніх стадіях через відсутність очевидних симптомів, що призводить до поганого прогнозу та значного негативного впливу на людей, суспільство та сім'ї [6].

Раннє виявлення гіперплазії ендометрія може знизити смертність від раку ендометрію, зменшити витрати на лікування та сприяти ефективному використанню ресурсів. Цей огляд спрямований на

виявлення факторів ризику, які можуть сприяти гіперплазії ендометрію, і підкреслити важливість ранньої діагностики. Крім того, вирішальним є підвищення обізнаності медичних працівників, які працюють у сфері охорони здоров'я жінок, щодо гіперплазії ендометрію та факторів ризику, що виникають у зв'язку з цим[7].

**Мета роботи/Aim.** Оцінити частоту та вид гіперпластичних процесів ендометрію у жінок перименопаузального віку.

#### **Матеріали і методи/Materials and methods.**

Для дослідження було обрано 70 історій хвороб пацієнток у віці 46-58 років. Діагноз Гіперплазії ендометрія був верифікований за допомогою гістологічного дослідження. У PubMed було проведено пошук досліджень, присвячених гіперплазії ендометрію.

**Результати і обговорення/Results and discussion.** Серед 70-ти випадків гіперплазії ендометрію у жінок перименопаузального віку у 97,1% виявлено гіперплазію без атипії (серед яких: проста залозиста гіперплазія складала 32,3%; поліп ендометрію- 23,5%, залозистий поліп- 44,1% випадків), у 2,85% - з атипією. Для більш детального аналізу пацієнтки розподілені за віком на три групи: 1 група 46-50 років-50 жінок; 2 група 51-55 років-15 жінок; 3 група 56-58 років- 5 жінок.

У першій групі найчастіше зустрічався залозистий поліп -44% (22 випадки). Проста залозиста гіперплазія складала 30% (15 випадків). Поліп ендометрія зустрічався у 24% (12 випадків). Гіперплазія з атипією складала 2% (1 випадок).

У другій віковій групі розподіл структури патології виглядає наступним чином: проста залозиста гіперплазія зустрічалася в 40%(6 випадків), поліп ендометрія в 33,33% (5 випадків), залозистий поліп в 20%(3 випадки), гіперплазія ендометрія з атипією в 6,66%(1 випадок).

У третій віковій групі найбільш поширену патологію-залозистий поліп мали три пацієнтки, що становить 60%. Проста залозиста гіперплазія та поліп ендометрія зустрічалися з однаковою частотою по 20% (по 1 випадку).

**Висновки/Conclusions.** Проведене дослідження показало, що більшість пацієнток мали гіперплазію без атипії-97,1%ГЕ з атипією - 2,85%.

Аналіз по вікових групах засвідчив, що в першій групі жінок (46-50 років) та третій (56-58) серед гіперпластичних процесів перше місце посів залозистий поліп.

У другій групі (51-55 років) переважає проста залозиста гіперплазія. Частота гіперплазії ендометрія з атипією зустрічалась в другій групі пацієнток і складала 6,66%.

У зв'язку зі зростанням випадків гіперплазії ендометрія в період перименопаузи важливо проводити ретельне обстеження жінок у цей період. Крім того слід проводити комплексне обстеження та оцінку ризику. Раннє виявлення та втручання у випадках злоякісних новоутворень, пов'язаних з гіперплазією ендометрія, може полегшити фізичне та економічне навантаження на пацієнток, зміцнити здоров'я жінок і знизити рівень смертності, пов'язаної з раком ендометрію.

#### **Література/ References.**

1. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Гіперплазія ендометрію. Акушерство Гінекол . 2022; 140 (6): 1061–1075. doi: 10.1097/AOG.0000000000004989 [ DOI ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]

2. Аномальна маткова кровотеча у жінок у перименопаузі: роль гістероскопії та її вплив на якість життя та сексуальність. Vitale SG, Watrowski R, Barra F та ін. Діагностика (Базель) 2022; 12: 1176. doi: 10.3390/diagnostics12051176. [ DOI ] [ [безкоштовна стаття PMC](#) ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]

3. Оцінка перименопаузальних кровотеч. Baghel M, Chandwaskar N, Agrawal S та ін. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016; 5: 487-490. [ Google Scholar ]

4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги Гіперплазія ендометрія. від 05.05.2021

5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A та ін. Глобальна статистика раку 2020: GLOBOCAN оцінює захворюваність і смертність у всьому світі від 36 видів раку в 185 країнах. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660. [ DOI ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]

6. Wu M, Yang YN, Huang YH та ін. Ад'ювантна хіміотерапія проти променевої терапії при ендометріодній карциномі ендометрія високого ризику на ранній стадії. Curr Med Sci . 2022;42(1):185–191. doi: 10.1007/s11596-021-2437-8 [ DOI ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]

7. Огляд факторів ризику, пов'язаних з гіперплазією ендометрія під час перименопаузи Lianping Wang , Wengong Wei , Meiling Cai 2024 p.(PubMed)

Крецу Н.М.  
Калініченко В.А.  
Мельник Д.І.  
Федорович Н.І.

Буковинський державний медичний університет  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14259713>

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ АСПІРАЦІЇ МЕКОНІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Kretsu N.M  
Kalinichenko V.A  
Mel'nyk D.I  
Fedorovych N.I

Bukovinian State Medical University

### MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

#### Анотація.

В даній статті проведено аналіз літератури, щодо тактики діагностики та лікування синдрому аспірації меконію у новонароджених. Синдром аспірації меконію (САМ) — це неонатальний респіраторний дистрес, який виникає у новонародженого в контексті амніотичної рідини, забарвленої меконієм, коли респіраторні симптоми не можна віднести до іншої етіології. Тяжкість САМ може бути визначена як легка ( $FiO_2 < 0,40$  протягом менше 48 годин), помірна ( $FiO_2 > 0,40$  протягом більше 48 годин без витоку повітря) або важка (механічна вентиляція легень протягом більше 48 годин та/або легенева гіпертензія) за Clearly and Wiswell. Ця оглядова стаття описує патофізіологію, діагностику та основні принципи лікування синдрому аспірації меконію та підкреслює важливість підходу міжпрофесійної команди для покращення догляду та зниження захворюваності пацієнтів із цим захворюванням. [1]

#### Abstract.

In this article analyzed the literature on the tactics of diagnosis and treatment of meconium aspiration syndrome in infants. Meconium aspiration syndrome (MAS) is neonatal respiratory distress that occurs in a newborn in the context of meconium-stained amniotic fluid when respiratory symptoms cannot be attributed to another etiology. Severity of AMI can be defined as mild ( $FiO_2 < 0.40$  for less than 48 hours), moderate ( $FiO_2 > 0.40$  for more than 48 hours without air leakage), or severe (mechanical ventilation for more than 48 hours and/or pulmonary hypertension) by Clearly and Wiswell. This review article describes the pathophysiology, diagnosis and basic principles of treatment of meconium aspiration syndrome and highlights the importance of an interprofessional team approach to improve care and reduce morbidity in patients with this condition. [1]

**Ключові слова:** меконій, аспірація, респіраторний дистрес, сурфактант, киснева терапія.

**Key words:** meconium, aspiration, respiratory distress, surfactant, oxygen therapy.

Аспірація меконію зазвичай вражає новонароджених, які народжуються з амніотичною рідиною, забарвленою меконієм. Забарвлена меконієм амніотична рідина зустрічається у 4–22% усіх пологів, [1] до 23–52% у жінок після 42 тижнів вагітності. [2] Проте, лише у 3–12% дітей, народжених із забарвленою меконієм амніотичною рідиною, розвивається синдром аспірації меконію. Зокрема, серед них 20% дітей нежиттєві при народженні, приблизно одна третина потребує інтубації та штучної вентиляції легень і 5–12% помирають. Таким чином, САМ- це важлива причина респіраторного дистресу у новонароджених, яку слід виявляти та лікувати на ранніх стадіях її розвитку [3].

Меконій - це в'язка темно-зелена речовина, що складається з проковтнутої амніотичної рідини, лануго та шлунково-кишкового секрету. У нормі проходженню меконію з плоду в амніон перешкоджає відсутність кишкової перистальтики через низький рівень мотиліну та тонічне скорочення анального

сфінктера. [4] Точна причина, чому деякі новонароджені внутрішньоутробно виділяють меконій, до кінця не з'ясована. За даними [5], гіпоксичний стрес плода викликає розслаблення анального сфінктера та стимулює перистальтику шлунково-кишкового тракту, що призводить до проходження меконію. Саме тому, під час пологів у новонароджених виділяється меконій, що призводить до забарвлення меконієм амніотичної рідини. Спектр проявів, пов'язаних з аспірацією меконію, широкий, починаючи від легкого дистресу до більш серйозної дихальної недостатності. Визнано, що більш загрозові для життя стани також пов'язані з САМ, зокрема стійка легенева гіпертензія новонароджених (СЛГН) і синдроми витоку повітря [4,5].

Таким чином, аспірація викликає обструкцію дихальних шляхів, запальні зміни та інактивує сурфактант. Саме через ці механізми у новонародженого розвивається респіраторний дистрес [3]. Па-

тофізіологія САМ до кінця не вивчена. Проте описано 5 важливих процесів: проходження меконію, аспірація, обструкція дихальних шляхів, запалення та інактивація сурфактанту. [6]

Виділення меконію: зазвичай фекальна дефекація рідко відбувається між 20 і 34 тижнями вагітності. Було помічено, що внутрішньоутробне виділення меконію частіше зустрічається у новонароджених після 37 тижнів вагітності. Аспірація: під час пологів дихання плода зазвичай призводить до того, що амніотична рідина рухається в легені та виходить з них. Коли амніотична рідина забарвлена меконієм, у плода є ризик аспірації. Особливо це стосується гіпоксії, яка може спровокувати у плода посилене дихання, що призводить до збільшення кількості вдихання амніотичної рідини дихальними шляхами плода. Обструкція дихальних шляхів: оскільки меконій густий, а дихальні шляхи плода мають малий діаметр, наявність меконію в дихальних шляхах може спричинити обструкцію. Механізм подібний до аспірації стороннього тіла. Меконієва пробка може спричинити повну обструкцію, що призводить до дистального колапсу легені, а також до ателектазу. Коли виникає часткова обструкція, це спричиняє ефект зі збільшенням захоплення повітря, що підвищує ризик синдромів витоку повітря, зокрема пневмотораксу [4].

Запалення: запалення відіграє важливу роль у патогенезі синдрому. Було показано, меконій, викликає запальні процеси, які додатково сприяють розвитку респіраторного дистресу при САМ. Запалення дихальних шляхів призводить до форми хімічного пневмоніту. Інактивація поверхнево-активної речовини: запалення та гідроліз можуть змінити та інактивувати поверхнево-активну речовину. Це призводить до підвищення поверхневого натягу, поганої податливості та порушення оксигенації. Таким чином, це ще більше сприяє респіраторному дистресу, який спостерігається при САМ [5]. Всі ці процеси призводять до зниження альвеолярної вентиляції, викликаючи посилення вентиляційно-перфузійної невідповідності. Це основна причина гіпоксемії у немовлят з синдромом аспірації меконію.

Діагностичний спектр синдрому включає: рентгенографію органів грудної клітки, ранні результати якої досить неспецифічні. Подальші зміни включають ознаки гіперінфляції, сплюснення діафрагми та ателектази. Рідше можна констатувати розвиток пневмотораксу [6].

Газометрія крові: це інструмент для оцінки ступеня тяжкості дихальної недостатності. Вимірювання газів артеріальної крові у новонароджених з САМ зазвичай демонструє гіпоксемію та гіперкарбію [7].

Ультразвукове дослідження легенів стало цінним діагностичним і прогностичним інструментом у відділенні інтенсивної терапії для оцінки розвитку САМ. Так, ознаки ультразвукового дослідження легенів, включають наявність В-лінії, ущільнення, ателектази та бронхограми, що вказує на потенційне використання цього методу в клінічній практиці. [7]

Ехокардіографія також залишається важливим інструментом для оцінки функції серця у новонароджених з САМ та допомагає виявити у них ознаки стійкої легеневої гіпертензії і дисфункції правого шлуночка [8].

Сучасне лікування САМ є виключно підтримуючим, і сучасні стратегії не впливають безпосередньо на патогенетичний механізм ураження легень, але раннє виявлення та підтримка можуть покращити результати та знизити його захворюваність та смертність. Тому, це вимагає підходу мультидисциплінарної команди. Одним із ключових аспектів ведення немовлят з САМ є мінімізація їхнього впливу стресу та дискомфорту, які можуть посилити гіпоксію та сприяти шунтуванню справа наліво. На сьогодні, стратегії лікування САМ включають доповнення киснем, сурфактантну терапію та підтримуючу терапію. Використання стероїдної терапії залишається предметом дискусій. Також вирішальне значення мають підтримка нормотермії та корекція ацидозу, гіпоглікемії та інших метаболічних розладів. [9]

Також, при важкій та резистентній гіпоксемії, пов'язаній з САМ, як «терапія порятунку» може використовуватись екстракорпоральна мембранна оксигенація

(ЕСМО). Так, новонароджені з САМ становлять ~35% немовлят, які потребують ЕСМО, проте, при використанні ЕСМО рівень виживання даної когорти дітей наближається до 95%. [10]

**Висновки.** Таким чином, синдром аспірації меконію залишається важливою причиною захворюваності та смертності у неонатальній практиці. Лише глибше розуміння патогенетичних механізмів та залучення мультидисциплінарних підходів дозволить знизити потенційний розвиток несприятливих наслідків даного стану.

#### Список використаної літератури:

1. Fischer C.P., Rybakowski C., Ferdynus C., Sargent P., Gouyon J.B. A Population-Based Study of Meconium Aspiration Syndrome in Neonates Born between 37 and 43 Weeks of Gestation. *Int. J. Pediatr.* 2012; 2012:321545. doi: 10.1155/2012/321545.
2. Swarnam K., Soraisham A.S., Sivanandan S. Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *Int. J. Pediatr.* 2011; 2012:1–7. doi: 10.1155/2012/359571.
3. Nangia S., Sundera S., Biswasb R., Saili A. Endotracheal suction in term non vigorous meconium-stained neonate. A pilot studies. *Resuscitation.* 2016;105:79–84. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.05.015.
4. Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Meconium-stained fluid: approach to the mother and the baby. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:655–667
5. Poggi та Ghidini Poggi SH, Ghidini A. Pathophysiology of meconium passage into the amniotic fluid. *Early Hum Dev* 2009; 85:607–610
6. Rawat M, Nangia S, Chandrasekharan P, et al. Approach to infants born through meconium-stained amniotic fluid: evolution based on evidence? *Am J Perinatol* 2018; 35:815–822.].

7. Corsini I, Parri N, Ficial B, et al. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55:1550–1562.
8. Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto D. Meconium Aspiration Syndrome: A Narrative Review. *Children (Basel)*. 2021 Mar 17;8(3):230. doi: 10.3390/children8030230
9. Dini G, Ceccarelli S, Celi F, Semeraro CM, Gorello P, Verrotti A. Meconium aspiration syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Feb 15;86(4):2023-2031. doi: 10.1097/MS9.0000000000001835. PMID: 38576961; PMCID: PMC10990371.
10. Dini G, Ceccarelli S, Celi F, Semeraro CM, Gorello P, Verrotti A. Meconium aspiration syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Feb 15;86(4):2023-2031. doi: 10.1097/MS9.0000000000001835.

**Каушанська Олена Вячеславівна**  
доцент кафедри, кандидат медичних наук  
доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб  
**Васюк Андрій Євгенович**  
**Левчук Ольга Ярославівна**  
Студенти 5 курсу, спеціальність “медицина 222”  
Буковинський державний медичний університет  
м.Чернівці, Україна

## СИНДРОМ ЕВАНСА. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Kaushanska Olena Vyacheslavivna**  
Associate Professor of the Department, Candidate of Medical Sciences  
Associate Professor of the Higher Education Institution of the Department of Internal Medicine,  
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases  
**Vasyuk Andriy Evgenovich**  
**Levchuk Olga Yaroslavivna**  
5th year students, specialty “medicine 222”  
Bukovyna State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## EVANS SYNDROME. PATHOGENETIC FEATURES OF PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

### **Вступ.**

Синдром Еванса (СЕ) — це дуже рідкісне аутоімунне захворювання, вперше описане в 1951 році. Це поєднання ідіопатичної аутоімунної гемолітичної анемії (ІАГА) та імунної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП). Крім того, СЕ може бути пов'язаний з розвитком нейтропенії внаслідок аутоімунної деструкції. Важливо відзначити, що ІАГА, ІТП і нейтропенія можуть розвиватися послідовно або всі вони можуть бути присутніми на момент встановлення діагнозу. Часто пацієнти з синдромом Еванса мають невідповідність між клінічними симптомами та тяжкістю лабораторних відхилень. [1,2]

### **Introduction.**

Evans syndrome (ES) is a very rare autoimmune disease, first described in 1951. It is a combination of idiopathic autoimmune hemolytic anemia (IAHA) and immune thrombocytopenic purpura (ITP). In addition, ES may be associated with the development of neutropenia due to autoimmune destruction. It is important to note that IAGA, ITP, and neutropenia may develop sequentially or all may be present at the time of diagnosis. Often, patients with Evans syndrome have a discrepancy between clinical symptoms and the severity of laboratory abnormalities. [1,2]

**Ключові слова:** анемія, пурпура, Еванса синдром, нейтропенія, імунна система, аутоімунний стан.  
**Keywords:** anemia, purpura, Evans syndrome, neutropenia, immune system, autoimmune condition.

Синдром Еванса — це аутоімунний стан, який проявляється двома або більше цитопеніями, які зазвичай включають аутоімунну гемолітичну анемію (АІГА) та імунну тромбоцитопенію (ІТП), з або без імунної нейтропенії (лише в 15% випадків). [1]

Синдром Еванса є складним аутоімунним захворюванням, в основі якого лежить порушення регуляції імунної системи. Це призводить до утворення антитіл, що атакують власні клітини крові (еритроцити, тромбоцити та іноді нейтрофіли). Основні механізми патогенезу синдрому Еванса включають наступні ключові моменти. Дисрегуляція імунної системи - у нормі імунна система виробляє антитіла, які спрямовані на захист організму від інфекційних агентів та аномальних клітин. Проте при синдромі Еванса спостерігається аномальна імунна відповідь, при якій відбувається втрата імунної толерантності до власних клітин крові. Це може бути обумовлено порушенням функції регуляторних Т-клітин (Трег), які зазвичай пригнічують аутоімунні

реакції та зберігають імунологічну толерантність. Нормальна функція Трег клітин пригнічує активність аутореактивних В-клітин, які виробляють антитіла до власних антигенів. Порушення функції Трег призводить до надмірної активності таких В-клітин. [1,2]

Утворення аутоантитіл - головним патогенетичним фактором синдрому Еванса є утворення специфічних аутоантитіл до клітин крові. Антиеритроцитарні антитіла призводять до гемолізу, що викликає аутоімунну гемолітичну анемію. Ці антитіла зв'язуються з антигенами на поверхні еритроцитів, після чого клітини розпізнаються імунними клітинами (фагоцитами) як чужорідні та знищуються, переважно у селезінці та печінці. Антитіла до тромбоцитів викликають аутоімунну тромбоцитопенію, зв'язуючись з антигенами на поверхні тромбоцитів. Це призводить до зниження кількості тромбоцитів через їхнє руйнування макрофагами в

селезінці. Антитіла до нейтрофілів (у деяких випадках) призводять до нейтропенії, що підвищує ризик інфекцій. [3]

Роль селезінки - селезінка є ключовим органом у процесі руйнування клітин, покритих антитілами. Макрофаги селезінки розпізнають антитіла, що зв'язуються з поверхнею еритроцитів, тромбоцитів і нейтрофілів, поглинаючи та руйнуючи ці клітини. Це пояснює, чому у важких випадках синдрому Еванса для зниження рівня аутоімунного руйнування клітин іноді проводять спленектомію (видалення селезінки).

Порушення гуморального імунітету - синдром Еванса може супроводжуватись підвищенням рівня цитокінів (інтерлейкінів та факторів некрозу пухлини), які стимулюють запальні реакції і підсилюють аутоімунні процеси. У деяких пацієнтів виявляються аномально високі рівні IgG, що також вказує на активацію гуморальної імунної відповіді та надмірну продукцію аутоантитіл. [4]

Зв'язок з іншими аутоімунними захворюваннями - синдром Еванса часто асоціюється з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит та імунodefіцити. Цей зв'язок свідчить про наявність спільних механізмів аутоімунної патології. Відомо, що генетичні фактори (мутації в генах, що контролюють імунну відповідь) можуть сприяти розвитку цих станів. [5]

Генетичні чинники - генетична схильність також може грати важливу роль у розвитку синдрому Еванса, особливо у випадках, коли він поєднується з іншими імунodefіцитними розладами, такими як синдром загального варіабельного імунodefіциту. Виявлені мутації в деяких генах (наприклад, ген FOXP3, який регулює функцію Treg клітин) можуть впливати на схильність до аутоімунних захворювань і синдрому Еванса.

Точна причина цього стану невідома, тому його зазвичай вважають ідіопатичним станом. Це аутоімунне захворювання, при якому В-клітини виробляють аутоантитіла, які атакують власні клітини, в даному випадку еритроцити, тромбоцити та лейкоцити. Нещодавно з'явилося припущення, що стан, ймовірно, є результатом надмірної імунної дисрегуляції. [6]

Ознаки та симптоми синдрому Еванса різноманітні та залежать від типу уражених клітин крові. При наявності АІНА вони можуть проявлятися втомою, блідістю, запамороченням, задишкою та обмеженням фізичної активності. При фізикальному обстеженні зазвичай виявляється блідість і жовтяниця. Селезінка може бути збільшена. Легкі синці або кровотечі при незначних травмах, петехії та пурпура виникають у пацієнтів з ІТП, а рецидивні інфекції – у пацієнтів з нейтропенією. [7]

Повідомлялося, що ІТП при синдромі Еванса в деяких випадках є досить серйозним, щоб призвести до небезпечної для життя кровотечі. Були випадки підвищеного ризику ішемічних ускладнень, таких як події, пов'язані з гострим коронарним синдромом або цереброваскулярними подіями,

вторинними щодо АІГА, часто у людей старше 60 років.

Після діагностики анемії за результатами загального аналізу крові та диференціального аналізу крові, якщо є підозра на синдром Еванса, для оцінки гемолізу, як правило, необхідне додаткове дослідження, таке як рівні лактатдегідрогенази, гаптоглобіну, білірубіну та кількості ретикулоцитів. Позитивний прямий антиглобуліновий тест (DAT) і сфероцити в периферичному мазку додатково підтверджують серцевий АІГА. Синдром Еванса є діагнозом виключення. [8] Тому перед діагностикою Еванса необхідно виключити загальну етіологію, таку як хвороба холодового аглютиніну, тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) шляхом ретельного аналізу мазка периферичної крові, інфекційні причини (такі як ВІЛ, гепатит С), інші аутоімунні захворювання та злоякісні новоутворення. [7,8]

Лікування синдрому Еванса є складним і часто потребує мультидисциплінарного підходу через рецидивуючий та хронічний характер захворювання. Основна мета терапії – контроль аутоімунної реакції та підтримка рівня клітин крові, зниження ризику інфекцій та інших ускладнень. Глюкокортикоїди є основними препаратами першої лінії для лікування синдрому Еванса. Їх застосовують для пригнічення активності імунної системи та зменшення аутоімунного запалення. [9] Преднізолон – призначають у високих дозах при гострій фазі захворювання, поступово знижуючи дозу при поліпшенні. У випадку довготривалої терапії можуть виникати побічні ефекти, такі як остеопороз, артеріальна гіпертензія, інфекції. За недостатньої відповіді на лікування стероїдами додають імуносупресори (препарати другої лінії). Азатиоприн – пригнічує синтез ДНК у лімфоцитах, що знижує активність імунної системи. Його побічні ефекти включають мієлосупресію, гастроінтестинальні симптоми та ризик інфекцій. Циклоспорин – інгібує активність Т-лімфоцитів. Його застосування обмежене через токсичність для нирок, артеріальну гіпертензію та ризик інфекцій. Мікофенолату мофетил – пригнічує синтез пуринів, що зменшує активність В- і Т-лімфоцитів. Перевага цього препарату – менш виражені побічні ефекти порівняно з іншими імуносупресантами. [9,10]

Імуноглобуліни вводяться для швидкого підвищення кількості тромбоцитів та лікування тяжкої анемії. Вони мають короткочасний ефект, тому зазвичай використовуються при гострих загостреннях або коли необхідно швидко стабілізувати стан пацієнта. Дозування зазвичай становить 1 г/кг маси тіла на день протягом 2 днів. Ефект триває кілька тижнів. [11]

Видалення селезінки (спленектомія) іноді розглядається як варіант для лікування пацієнтів з рефрактерною формою синдрому Еванса, оскільки селезінка є основним органом, де відбувається руйнування антитіл-опсонізованих еритроцитів та тромбоцитів. Спленектомія може покращити рівень клітин крові, але результати не завжди тривалі.

Після операції пацієнтам потрібно уникати інфекцій та часто проводиться вакцинація проти пневмококів, менінгококів та гемофільної інфекції. [12]

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ГСКТ) застосовується у випадках важких та резистентних до лікування форм синдрому Еванса. Це радикальний метод, який може забезпечити тривалу ремісію, однак він пов'язаний із високим ризиком ускладнень, включаючи інфекції, відторгнення трансплантата та синдром «трансплантат проти хазяїна». [11,12]

#### Список літератури.

1. Audia, Sylvain et al. "Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment." *Journal of clinical medicine* vol. 9,12 3851. 27 Nov. 2020, doi:10.3390/jcm9123851
2. Shaikh, Hira. and Perna Mewawalla. "Evans Syndrome." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 12 June 2023.
3. Jaime-Pérez, José Carlos et al. "Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities." *Journal of blood medicine* vol. 9 171-184. 10 Oct. 2018, doi:10.2147/JBM.S176144
4. Vaughn, J E et al. "Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: is it indicated, and for whom?" *Vox sanguinis* vol. 110,1 (2016): 5-11. doi:10.1111/vox.12314
5. Shi, Meng-Li et al. "Advances in the diagnosis and treatment of Evans syndrome in children." *Asian*

*journal of surgery* vol. 46,11 (2023): 4823-4825. doi:10.1016/j.asjsur.2023.05.121

6. Fattizzo, Bruno. "Evans syndrome in the SARS-CoV-2 era: "springing up like mushrooms"." *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* vol. 20,2 (2022): 89-93. doi:10.2450/2021.0224-21

7. Georgy, Josh T et al. "Evans syndrome and immune thrombocytopenia in two patients with COVID-19." *Journal of medical virology* vol. 93,5 (2021): 2642-2644. doi:10.1002/jmv.26906

8. Palvia, Aadi R et al. "Diagnostic and Therapeutic Strategies in Evans Syndrome: A Case Report and Literature Review." *Cureus* vol. 16,7 e64866. 18 Jul. 2024, doi:10.7759/cureus.64866

9. Abdelhalim, Omar et al. "Secondary Evans Syndrome Presenting With Lupus Anticoagulant." *Cureus* vol. 16,7 e63992. 6 Jul. 2024, doi:10.7759/cureus.63992

10. Michel, Marc. "Adult Evans' Syndrome." *Hematology/oncology clinics of North America* vol. 36,2 (2022): 381-392. doi:10.1016/j.hoc.2021.12.004

11. Fattizzo, Bruno et al. "Evans syndrome: Disease awareness and clinical management in a nationwide ITP-NET survey." *European journal of haematology* vol. 113,4 (2024): 472-476. doi:10.1111/ejh.14256

12. Norton, Alice, and Irene Roberts. "Management of Evans syndrome." *British journal of haematology* vol. 132,2 (2006): 125-37. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x

**Камилова Д.**

Доцент Кафедры : Общественного здоровья,  
управление здравоохранением и физической  
культуры

**Ирханова Д.**

Ассистент кафедры «Профилактика  
стоматологических заболеваний»

**Мирзарахимова К.**

Ассистент кафедры Общественного  
здоровья, управление здравоохранением  
и физической культуры

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14259733>

## ТЕЛЕМЕДИЦИНА –В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

**Kamilova D.**

Associate Professor of the Department: Public Health, Health Care Management and Physical  
Education

**Irkhanova D.**

Assistant of the Department of "Prevention  
of Dental Diseases"

**Mirzarakhimova K.**

Assistant of the Department of Public  
Health, Health Care Management and Physical

## TELEMEDICINE - IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

### **Аннотация.**

Телемедицина — это процессы, использующие компьютерные и информационные технологии для обмена медицинской информацией. В Узбекистане реформирование системы здравоохранения нацелено на улучшение качества обслуживания, что зависит от доступности информации. Развитие телемедицины и дистанционных медицинских услуг стало приоритетом. Информатизация здравоохранения включает сбор, передачу и эффективное использование данных. Основная цель — повышение качества медицинской помощи и управление лечебно-диагностическим процессом. Развитие телемедицинской службы направлено на децентрализацию здравоохранения без снижения качества для сельского населения. Телемедицинские технологии обеспечивают доступ к высококвалифицированной помощи независимо от места жительства, что подтвердили декларации ВОЗ и ЮНИСЕФ. В стране увеличилось количество научно-практических медицинских центров, что позволило предоставлять онлайн консультации. В 2021 году был издан указ о создании инновационных районов, включая создание службы телемедицины в Ургуте и Охангароне. За прошедший год организовано множество онлайн консультаций и семинаров, что повысило доступность медицинских услуг.

### **Abstract.**

Telemedicine is a process that uses computer and information technologies to exchange medical information. In Uzbekistan, reforming the healthcare system is aimed at improving the quality of service, which depends on the availability of information. The development of telemedicine and remote medical services has become a priority. Informatization of healthcare includes the collection, transmission and effective use of data. The main goal is to improve the quality of medical care and manage the treatment and diagnostic process. The development of telemedicine services is aimed at decentralizing healthcare without reducing quality for the rural population. Telemedicine technologies provide access to highly qualified care regardless of place of residence, which was confirmed by declarations of WHO and UNICEF. The number of scientific and practical medical centers in the country has increased, which made it possible to provide online consultations. In 2021, a decree was issued on the creation of innovative districts, including the creation of a telemedicine service in Urgut and Okhangaron. Over the past year, many online consultations and seminars have been organized, which has increased the availability of medical services.

**Ключевые слова:** услуга, взаимное сотрудничество, телемедицинская технология, Узбекистан, место жительства

**Keywords:** service, mutual cooperation, telemedicine technology, Uzbekistan, place of residence

«Телемедицина» означает процессы, связанные с использованием компьютерных и информационных технологий для обмена медицинской информацией. При современном развитии медицины

на базе телемедицины формируют системы оказания дистанционных медицинских услуг: консультации, прием и обработка анализов, консилиумное

взаимодействии, обучение медицинских кадров и др.

Реформирование системы здравоохранения в Республике Узбекистан продолжает оставаться в центре внимания руководства страны. Процесс реформирования, имеющий целью обеспечить более высокое качество медицинского обслуживания в целом, и улучшения здоровья конкретного человека, зависит не в последнюю очередь от наличия информации, доступной тогда и там, где в ней возникает потребность. В стране развитию телемедицины и системы дистанционных медицинских услуг уделяется большое внимание. Данные вопросы всегда в центре внимания, как Президента страны, так и парламента.

Поэтому, одной из приоритетных задач нашего государства является информатизация общества и всех сфер его жизнедеятельности, включая и здравоохранение.

Информатизация системы здравоохранения – многоаспектный системообразующий процесс, включающий сбор и накопление информации, ее передачу, интеграцию и эффективное использование данных и знаний о деятельности отрасли. Основная Цель внедрения современных информационных систем в здравоохранении - сохранение здоровья человека путем повышения эффективности и управляемости лечебно-диагностического процесса, рационализации использования средств, улучшения качества оказания медицинской помощи. Для достижения поставленной цели, предусматривается реформирование информационной системы здравоохранения путем построения Национальной интегрированной информационной системы здравоохранения. Клиническим компонентом внедрения ИКТ в систему здравоохранения является реализация новой и прогрессивной медицинской технологии - «Телемедицины».

Основная цель развития Телемедицинской службы - Децентрализация системы здравоохранения без снижения качества обслуживания сельскому населению.

Телемедицинские технологии могут обеспечить реализацию права человека на доступную и высококвалифицированную медицинскую консультативную помощь независимо от места жительства и трудовой деятельности. Это было признано еще в 1978 году декларацией Международной конференции ВОЗ и ЮНИСЕФ (Алма-Ата), которая констатирует, что «первичная медико-санитарная помощь является обязательной медицинской помощью, основывающейся на практических, научно обоснованных и социально приемлемых методах и технических средствах, получивших всеобщее признание». Политику в сфере телемедицинских технологий необходимо интегрировать в более общую политику в области техники, направленную на реализацию стратегии ВОЗ "Здоровье для всех в XXI веке" и достижения целей Тысячелетия. Цель медицинской составляющей научно-исследовательской политики заключается в однозначном определении ее способности повысить уровень жизни и здоровья

населения, обеспечить равные права, уважение конфиденциальности и личной автономности. Телемедицинская технология, предлагаемая в качестве одного из направлений здравоохранения, рассматривается с позиций долгосрочной и широкомасштабной перспективы, так как выгоды и области ее применения могут быть не сразу поняты, реализованы или экономически доступны. Дальнейшее развитие телемедицины должно привести к расширению круга задач, реализуемых телемедицинской технологией в соответствии с политикой государства в области здравоохранения.

Использование технологий в первую очередь направлено на доступность высококвалифицированных медицинских услуг не только в столице и крупных городах, но и в любом другом, самом отдаленном районе страны. При помощи данных систем снижаются затраты граждан, связанные с получением качественной медицинской помощи, повышается эффективность оказываемых медицинских услуг.

В республике за последний год количество специализированных научно-практических медицинских центров было увеличено со 175 до 224. В результате была налажена связь с отдаленными районами областей, что дало возможность врачам выдавать своим онлайн консультации. В этом году с помощью телемедицинской системы были организованы 11 046 раз онлайн советов, были консультированы 46 153 пациентов, а также 3 412 раз консилиум, 493 раз семинаров, 689 раз онлайн мастер классов организовано.

В последние годы в стране проведено много эффективных работ в области медицины. В связи с изданием Указа Президента Республики Узбекистан от 1 апреля 2021 года № ПФ-6198 «О совершенствовании системы государственного управления развитием научной и инновационной деятельности» в каждой области осуществляется преобразование одного района в «Инновационный район» включен в перечень районов. В соответствии с планом мероприятий, совместно утвержденным министром инновационного развития и хокимами областей, принято решение о создании службы телемедицины в г. Ургут Самаркандской области и Охангаронском районе Ташкентской области. В частности, ведутся переговоры с предприятиями-производителями телемедицинского оборудования и программных продуктов в мире, закупается и вводится в эксплуатацию необходимое оборудование. В то же время начато сотрудничество с зарубежными и местными медицинскими центрами и клиниками для консультирования пациентов в регионах.

Следует отметить, что внедрение телемедицинских сервисов, выходящих на новый этап развития во всем мире и ставших более актуальными в условиях пандемии COVID-19, является одной из актуальных задач сегодняшнего дня.

«Телемедицина» направлена на оказание дистанционных медицинских услуг, налаживание взаимного сотрудничества медицинских работников с

помощью телекоммуникационных и интернет-технологий, повышение качества медицинских услуг. Телемедицина предназначена для дистанционного оказания различных медицинских услуг (наблюдение за состоянием пациента, консультирование, обучение), а также взаимного сотрудничества медицинского персонала с использованием телекоммуникационных технологий.

В результате создания службы телемедицины жители регионов получают возможность напрямую пользоваться квалифицированными и качественными медицинскими услугами. В результате телемедицины планируется общение с пульмонологом, кардиологом, невропатологом, нефрологом, оториноларингологом (ЛОР), гинекологом.

В частности, жители всех районов республики получают возможность получать медицинские консультации не только у специалистов нашей страны, но и из-за рубежа. Для этого организация ведет переговоры с медицинскими учреждениями за рубежом, в частности, с медицинскими учреждениями Индии, Кореи и т.д.

Медицинские центры необходимо иметь не только в столице, но и в центрах каждой области, а также в центрах районов, а жители должны пользоваться квалифицированными и качественными медицинскими услугами по месту жительства. Благодаря организованному сервису у жителей области появится возможность получать лечение и медицинские консультации у квалифицированных специалистов, доцентов и профессоров, не приезжая в столицу.

#### Литература:

1. Mirkhamidova, S., Rustamova, H., Umarov, B., Kamilova, D., & Pakhrudinova, N. (2021). The role of nurses in organizing HIV prevention work in educational institutions.

2. Mirvarisova L. T., Nurmamatova K. H., Mirzarahimova K. R. Medical management, optimization and improvement of the health system in Uzbekistan //Journal of Dentistry.–Tashkent. – 2018. – Т. 4. – С. 61-64.

3. Kamilova, D. N., Saydalikhujayeva, S. K., Rakhmatullaeva, D. M., Makhmudova, M. K., & Tadjieva, K. S. (2021). Professional image of a teacher and a doctor. *British Medical Journal*, 1(4).

4. Рахманов, Т., and К. Мирзарахимова. "Разработка методических рекомендации по изучению и оценке физического развития организованных детей дошкольного возраста." *Стоматология* 1.2-3 (2022): 96-99.

5. Машарипова, Р. Ю., Тангиров, А. Л., & Мирзарахимова, К. Р. (2022). Пути повышения эффективности решения социальных проблем детей с ограниченными возможностями в условиях первичного медико-санитарной помощи. *Scientific approach to the modern education system*, 1(10), 124-127.

6. Kamilova, D. N., Eshdavlatov, B. M., Tilyashaykhova, I. M., & Sobirdjanova, C. K. (2015). Improvement of methods of personnel management in health institutions health system. *Europaische Fachhochschule*, (5), 26-28.

7. Kamilova, D. N., Raxmatullaeva, D. M., Tangirov, A. L., Urinbayeva, N. A., & Turakhonova, F. M. (2022). A new stage in health care reform that is, about medical tourism and its development. *British Medical Journal*, 2(4).

8. Камилова, Д., Бабажанов, А., Ахмедов, Г., Тоиров, А., & Курбанов, Х. (2017). Улучшение тактики герниопластики при миофасциальных дефектах боковой стенки живота. *Журнал проблемы биологии и медицины*, (4 (97)), 48-51.

9. Тухтаров, Б., Хидиров, Н., Нурмаматова, К., Турахонова, Ф., & Мирзарахимова, К. (2020). Оценка статуса гидратации профессиональных спортсменов в условиях жаркого климата. *InterConf.–2020*.

10. Машарипова, Р. Ю., Тангиров, А. Л., & Мирзарахимова, К. Р. (2022). Пути повышения эффективности решения социальных проблем детей с ограниченными возможностями в условиях первичного медико-санитарной помощи. *Scientific approach to the modern education system*, 1(10), 124-127.

**Печеряга Світлана Володимирівна,**  
к.мед.н., асистентка  
кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
Буковинський державний медичний університет  
**Герасімова Євангеліна Сергіївна,**  
студентка 5 курсу  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## КЛЮЧОВІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ

**Pecheriaha Svitlana,**  
Ph.D, Assistant  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Bukovinian State Medical University  
**Herasimova Yevangelina,**  
5th year student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

### KEY ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS

#### **Анотація**

У статті висвітлюються ключові аспекти етіопатогенезу та діагностики бактеріального вагінозу - одного з найпоширеніших інфекційних синдромів жіночої репродуктивної системи. Розглядаються основні патогенетичні механізми розвитку захворювання, включаючи порушення вагінального мікробіому, зменшення кількості лактобактерій та збільшення концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів. Особливу увагу приділено факторам ризику, таким як зміни гормонального фону, використання внутрішньоматкових контрацептивів та антибіотикотерапія. Описано сучасні методи діагностики бактеріального вагінозу, зокрема мікроскопічне дослідження мазків, визначення рівня рН вагінального середовища, а також молекулярні методи, що дозволяють точно виявити дисбіотичні зміни мікробіоти. Узагальнені дані дозволяють покращити розуміння патогенетичних процесів і сприяють оптимізації підходів до діагностики, профілактики та лікування захворювання.

#### **Abstract**

The article highlights the key aspects of etiopathogenesis and diagnosis of bacterial vaginosis - one of the most common infectious syndromes of the female reproductive system. The main pathogenetic mechanisms of the development of the disease are considered, including disruption of the vaginal microbiome, a decrease in the number of lactobacilli and an increase in the concentration of opportunistic microorganisms. Particular attention is paid to risk factors, such as changes in the hormonal background, use of intrauterine contraceptives, and antibiotic therapy. Modern methods of diagnosing bacterial vaginosis are described, in particular, microscopic examination of smears, determination of the pH level of the vaginal environment, as well as molecular methods that allow accurate detection of dysbiotic changes in the microbiota. Generalized data allow to improve the understanding of pathogenetic processes and contribute to the optimization of approaches to diagnosis, prevention and treatment of the disease.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, лактобацили, мікрофлора піхви, *Gardnerella vaginalis*.

**Key words:** bacterial vaginosis, lactobacilli, vaginal microflora, *Gardnerella vaginalis*.

**Вступ.** Бактеріальний вагіноз (БВ) є захворюванням, яке виникає через порушення балансу мікробіому піхви. Здорова мікрофлора піхви є ключовим фактором захисту репродуктивної функції та загального здоров'я жінки [1].

БВ може виникнути в будь-якому віці репродуктивного періоду (від 15 до 44 років). Поширеність цього захворювання варіює залежно від географічного регіону, країни та навіть населеного пункту, впливаючи на різні етнічні групи та соціально-економічний статус [2].

Від 23% до 29% жінок у світі страждають від БВ, але серед груп високого ризику інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширеність може

сягати до 70% [3]. Поширеність захворювання залежить від кількості сексуальних партнерів: серед сексуально неактивних жінок — 18,8%; серед жінок з одним партнером протягом життя — 22,4%; серед жінок, які мали 2-3 партнерів — 43,4%; серед тих, хто мав  $\geq 4$  партнерів — 58% [2].

**Мета дослідження** - визначити ключові патогенетичні механізми розвитку бактеріального вагінозу, охарактеризувати фактори ризику та основні підходи до його діагностики на основі аналізу сучасних літературних даних.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено шляхом огляду сучасної літера-

тури, присвяченої етіопатогенезу та діагностиці бактеріального вагінозу. Проаналізовано наукові статті, клінічні рекомендації та метааналізи, опубліковані в авторитетних медичних джерелах за останні 10 років. Для відбору інформації використовували бази даних PubMed, Scopus, та Web of Science. Основна увага приділялась роботам, які висвітлюють порушення вагінального мікробіому, роль лактобактерій у підтримці вагінального гомеостазу, патогенетичну роль *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* та інших мікроорганізмів, а також розглянуто сучасні діагностичні методи.

**Результати та обговорення дослідження.** Бартолінові залози, що знаходяться поблизу вагінального отвору та шийки матки, виділяють змащувальну рідину, яка містить різноманітні мікроорганізми, серед яких домінують *Lactobacillus*. У здоровій піхвовій мікрофлорі найчастіше переважає один вид *Lactobacillus*, зазвичай *Lactobacillus crispatus*, а також можуть бути присутні *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* або *Lactobacillus mulieris*. У випадку домінування інших видів *Lactobacillus*, таких як *Lactobacillus iners*, ризик розвитку бактеріального вагінозу (БВ) збільшується. Крім того, в здоровій флорі піхви в меншій кількості містяться й інші бактерії, такі як *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* і *Peptococcus* [2].

Наявність достатньої кількості *Lactobacillus* у вагінальній мікробіоті сприяє підтримці гомеостазу піхви. Вагінальна кислотність, яка зазвичай коливається в межах рН 3,8–4,5, є важливим бар'єром для патогенних мікроорганізмів. Цю кислотність підтримує естроген, який сприяє проліферації епітеліальних клітин, збільшуючи відкладення глікогену. Глікоген є основним джерелом харчування для *Lactobacillus*, що використовує його для виробництва молочної кислоти, тим самим підтримуючи кислотність середовища та сприяючи колонізації слизової оболонки [5]. Відомо, що з підвищенням рівня естрогену збільшується кількість слизу, який покриває вагінальний епітелій, а також зменшується його в'язкість, що призводить до утворення водянистих виділень. У другій половині фолікулярної фази менструального циклу виробництво слизу може збільшуватися до 30 разів. Також, фізіологічні зміни піхви протягом менструального циклу, зокрема підвищення рН під час менструації та його подальше зниження, впливають на екологію вагінальної мікрофлори [1].

*Lactobacillus*, як головний мікроорганізм, виконує функцію захисту піхви, пригнічуючи ріст патогенів через виробництво молочної кислоти та водню пероксиду ( $H_2O_2$ ) [1].

Таким чином, *Lactobacillus* є основним елементом захисту піхви від патогенних мікроорганізмів. Ці бактерії також виконують роль захисту вагінального епітелію, запобігаючи прикріпленню патогенів до стінок піхви через виробництво антимікробних агентів та інших продуктів [5].

Бактеріальний вагіноз БВ характеризується зміною складу вагінальної флори, зокрема різким зменшенням кількості лактобактерій і значним зростанням таких мікроорганізмів, як *Gardnerella*

*vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Megasphaera*, *Mobiluncus* [2]. Клінічно БВ проявляється патологічними виділеннями з піхви, що мають неприємний запах, а також свербежем в області промежини [1].

Епідеміологічні дослідження підтверджують, що БВ є ППСШ. Найчастіше БВ виникає при зміні статевого партнера, а також використання презервативів знижує ймовірність передачі цієї інфекції. Збудником БВ, який передається статевим шляхом, є *Gardnerella vaginalis* [6]. Це була перша бактерія, яку ідентифікували як причину БВ. Однак *Gardnerella vaginalis* також була виявлена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у понад 50% жінок без діагнозу БВ, що ставить під сумнів її виключну роль в етіології захворювання [7].

Нещодавно було виявлено, що раніше непізнані та некультивовані бактерії також входять до складу флори піхви при БВ. Тим не менш, роль *Gardnerella vaginalis* у патогенезі БВ є найкраще вивченою. Це підтверджують її вірулентні фактори, зокрема здатність прикріплюватися до рецепторів на клітинах вагінального епітелію, вироблення цитотоксичних речовин, специфічних для клітин хазяїна, та утворення біоплівки [6]. БВ підвищують ризик зараження багатьма інфекціями, такими як вірус імунодефіциту людини, гонорея, *Trichomonas vaginalis* і вірус простого герпесу типу 2. Також БВ має такі негативні наслідки для здоров'я, такими як: ризик передчасних пологів, викидні, цервіцит, уретрит, сальпінгіт та інші [1]. БВ у 83% випадків протікає безсимптомно [3].

Було проведено дослідження типу «випадок-контроль», яке вивчало взаємозв'язок дефіциту різних речовин в організмі жінок і розвиток бактеріального вагінозу (БВ). Результати показали, що рівень 25-гідроксिवітаміну D в сироватці крові був значно нижчим у жінок з БВ, порівняно з тими, хто не мав цього захворювання. Припускається, що достатній рівень вітаміну D може знижувати ризик розвитку БВ, сприяючи виробленню антимікробних пептидів, які містяться в лізосомах макрофагів і нейтрофілів. Крім того, було з'ясовано, що субклінічний дефіцит заліза на ранніх термінах вагітності може спричинити БВ, оскільки дефіцит заліза ослаблює місцевий імунітет піхви, що сприяє бактеріальній колонізації. Застосування пробіотичних добавок також було визнано ефективним методом лікування БВ у жінок [10].

Інше дослідження, спрямоване на виявлення провокуючих чинників БВ, показало, що наявність кількох сексуальних партнерів, специфічні сексуальні практики, куріння, вживання алкоголю та психоемоційний стрес можуть збільшувати ризик розвитку БВ. Водночас дотримання особистої гігієни та використання гормональних контрацептивів сприяють нормалізації мікробіоти піхви [5].

Дослідники також вказують на різноманітні фактори, пов'язані з розвитком БВ, зокрема спринцювання піхви, використання ароматизованих миль або пінних ванн, а також антисептиків під час купання. Багаторазові статеві партнери, нові

сексуальні партнери, куріння та застосування контрацептивів, таких як сперміциди, також можуть підвищити ймовірність зараження жінки бактеріальним вагінозом. Надмірна гігієна статевих органів також може сприяти порушенню рівноваги вагінальної флори. Одне дослідження показало, що пацієнти, які часто мили ділянку піхви, були більш сприйнятливими до БВ. Також ті жінки, що часто змінюють труси більш схильні до змін мікрофлори [2].

Для діагностики БВ використовуються спеціальні шкали, за якими можна оцінити ступінь та важкість БВ. Шкала Ньюжена - є золотим стандартом дослідження на БВ. Заснований на оцінці мікробіому піхви, а саме на наявності грампозитивних паличок (наприклад, *Lactobacillus*, оцінка 0–4), невеликих грамнегативних та грамінливих паличок (наприклад, *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., оцінка 0–4) і вигнутих за Грамом варіабельних паличок (наприклад, *Mobiluncus* spp., оцінка 0–2) є напівкількісно. Бали шкали Ньюжена варіюються від 0 до 10 відповідно до кількості присутності трьох морфотипів бактерій, які оцінюються. БВ діагностується, коли оцінка за шкалою становить  $\geq 7$ . Також класифікують таким чином: БВ-негативні - 0-3 балів; можливий БВ - 4-6 балів; БВ-позитивні  $\geq 7$  балів [8,9].

Для підтвердження БВ використовуються різні діагностичні тести. Тест на запах є найпоширенішим тестом, який передбачає додавання розчину гідроксиду калію до вагінальних виділень. Наявність різкого рибного запаху вказує на наявність у пацієнта БВ. Мікроскопічне дослідження вагінального мазка, який аналізується на наявність бактерій, білих кров'яних тілець і ключових клітин, а також на наявність ключових клітин, вказує на БВ. Метод фарбування за Грамом, запроваджений Дункельбергом у 1965 році, також є простим методом діагностики БВ.

Згідно з актуальними настановами Європейського керівництва 2018 року щодо ведення пацієнтів з вагінальними виділеннями, розробленими Міжнародним союзом боротьби з ІПСШ (IUSTI) та ВООЗ, найефективнішим методом діагностики бактеріального вагінозу є мікроскопія з використанням критеріїв Хей-Айсон (4 ступеня) [11]: ступінь 0 — не відноситься до БВ, при мікроскопії виявляються лише епітеліальні клітини без лактобацил, що свідчить про нещодавнє лікування антибіотиками; ступінь 1 (нормоценоз) — переважають морфотипи *Lactobacillus*; ступінь 2 (проміжний) — змішана флора з наявністю лактобацил і морфотипів *Gardnerella* або *Mobiluncus*; ступінь 3 (БВ) — переважають морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, визначаються ключові клітини, лактобацил мало або немає; ступінь 4 — не належить до БВ, виявляються лише грампозитивні коки без лактобацил (характерно для аеробного вагініту).

Різні сучасні аналітичні методи передбачають використання полімеразної ланцюгової реакції та олігонуклеотидних зондів для визначення БВ. Ці методи є швидкими, надійними та точними. На жаль, ці методи доступні не у всіх лабораторіях, і

клініцист змушений погоджуватися з результатами вищезгаданих діагностичних тестів.

Захворюваність на БВ має негативний вплив на життя жінки. Вражається емоційна сфера життя жінок, виникає стрес, підвищується чутливість. При проведенні опитування, більшість жінок відчували збентеження, сором'язливість і дискомфорт при БВ. Багато жінок висловлювали почуття сорому та огиди, що негативно впливало на їх самооцінку та впевненість/ Також жінки з БВ мали проблеми в сексуальній сфері. При опитуванні жінки були дуже стриманими, соромилися мати неприємний вагінальний запах і боялися, що сексуальні партнери можуть помітити їхні симптоми, особливо під час орального сексу [3].

**Висновки.** Бактеріальний вагіноз є складним інфекційним синдромом, що розвивається внаслідок дисбіотичних змін вагінального мікробіому, зокрема через зменшення кількості лактобактерій і зростання популяцій умовно-патогенних мікроорганізмів. Основними факторами ризику є гормональні зміни, порушення імунного статусу, застосування внутрішньоматкових контрацептивів та антибактеріальної терапії. Діагностика бактеріального вагінозу повинна базуватися на комплексному підході, який включає клінічні ознаки, мікроскопічне дослідження мазків, оцінку рівня рН вагінального середовища та використання сучасних молекулярних методів для точного визначення складу мікробіоти. Розуміння ключових аспектів етіопатогенезу та вдосконалення діагностичних стратегій сприяє своєчасному виявленню бактеріального вагінозу та розробці ефективних заходів його профілактики й лікування.

#### Список літератури

1. Fan Y, Gu Y, Xian Y, et al. Efficacy and safety of different drugs for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Oct 11;14:1402346. doi: 10.3389/fcimb.2024.1402346. PMID: 39463760; PMCID: PMC11502473.
2. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jan 18;11:672429. doi: 10.3389/fcimb.2021.672429. PMID: 35118003; PMCID: PMC8805710.
3. Brusselmanns J, De Sutter A, Devleeschauwer B, et al. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotional, sexual and social health. *BMC Womens Health.* 2023 Apr 7;23(1):168. doi: 10.1186/s12905-023-02260-z. PMID: 37029382; PMCID: PMC10080849.
4. Zhu M, Frank MW, Radka CD, et al. Vaginal *Lactobacillus* fatty acid response mechanisms reveal a metabolite-targeted strategy for bacterial vaginosis treatment. *Cell.* 2024 Sep 19;187(19):5413-5430.e29. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.029. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39163861; PMCID: PMC11429459.
5. Morsli M, Gimenez E, Magnan C, et al. The association between lifestyle factors and the composition of the vaginal microbiota: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2024 Oct;43(10):1869-1881. doi:

10.1007/s10096-024-04915-7. Epub 2024 Aug 3. PMID: 39096320; PMCID: PMC11405494.

6. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214 Suppl 1(Suppl 1):S1-5. doi: 10.1093/infdis/jiw121. PMID: 27449868; PMCID: PMC4957507.

7. Munch MM, Strenk SM, Srinivasan S, et al. Gardnerella Species and Their Association With Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2024 Jul 25;230(1):e171-e181. doi: 10.1093/infdis/jiae026. PMID: 39052736; PMCID: PMC11272073.

8. Yamada H, Shimada S, Ota H, et al. A New Real-Time PCR Test (Flora Select™) and Nugent Score for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis During Pregnancy. *Microorganisms.* 2024 Oct 21;12(10):2110. doi: 10.3390/microorganisms12102110. PMID: 39458419; PMCID: PMC11510540.

9. Theiler T, Schoeler S, Möllers M, et al. Bacterial vaginosis in pregnant women: A comparison of the Nugent Score with a multiplex PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2024 Sep;110(1):116403. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116403. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38908040.

10. Khademian A, Noormohammadi M, Moori MH, et al. The association between dietary phytochemical index and bacterial vaginosis risk: secondary analysis of case-control study. *J Health Popul Nutr.* 2024 Aug 31;43(1):135. doi: 10.1186/s41043-024-00631-2. PMID: 39217390; PMCID: PMC11366148.

11. Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *International Journal of STD & AIDS.* 2018;29(13): 1258–72.

**Головка Мирослава Іванівна**  
здобувачка вищої медичної освіти  
Буковинський державний медичний університет  
**Печеряга Світлана Володимирівна**  
к.мед.н., асистентка  
кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## ЕКТОПІЧНА ВАГІТНІСТЬ: ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Holovka Myroslava  
student of higher medical education  
Bukovinian State Medical University  
**Pecheriaha Svitlana**  
Ph.D., Assistant  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## ECTOPIC PREGNANCY: FROM PATHOGENESIS TO EFFECTIVE THERAPY

### Анотація

Ектопічна вагітність є однією з провідних причин материнської смертності в ранньому періоді вагітності та залишається актуальною проблемою сучасного акушерства і гінекології. У статті представлено огляд сучасних даних щодо патогенезу, факторів ризику та клінічних проявів ектопічної вагітності. Особлива увага приділена сучасним підходам до діагностики, включаючи використання ультразвукового дослідження та лабораторних тестів. Розглянуто алгоритми лікування залежно від локалізації вагітності та стану пацієнтки, зокрема хірургічні, медикаментозні та спостережні підходи. Узагальнено перспективи впровадження новітніх методів терапії для підвищення ефективності лікування та збереження репродуктивної функції жінок.

### Abstract

Ectopic pregnancy is one of the leading causes of maternal mortality in early pregnancy and remains a pressing issue in modern obstetrics and gynecology. This article provides a review of current data on the pathogenesis, risk factors, and clinical manifestations of ectopic pregnancy. Special attention is given to contemporary diagnostic approaches, including the use of ultrasound imaging and laboratory tests. Treatment algorithms are discussed based on the pregnancy location and the patient's condition, including surgical, medical, and expectant management strategies. The article summarizes the prospects for integrating advanced therapeutic methods to enhance treatment outcomes and preserve women's reproductive health.

**Ключові слова:** ектопічна вагітність, патогенез, діагностика, лікування, репродуктивне здоров'я.

**Keywords:** ectopic pregnancy, pathogenesis, diagnosis, treatment, reproductive health.

**Вступ.** Позаматкова вагітність (ПВ) або ектопічна вагітність виникає, коли запліднена яйцеклітина імплантується за межами порожнини матки. В Україні поширеність позаматкової вагітності становить від 1% до 2%, а розрив позаматкової вагітності становить 2,7% смертей, пов'язаних з вагітністю [1].

Позаматкова вагітність відноситься до імплантації бластоцисти, що розвивається, поза ендометріальною порожниною матки. Частота позаматкової вагітності оцінюється приблизно в 20 на 1000 підтверджених вагітностей. Факторами ризику є наступні: багатоплідна вагітність, попередній епізод ПВ, внутрішньоматкова спіраль (ВМС), операції на черевній порожнині та використання методів штучного запліднення та інш. [2].

Види позаматкової вагітності:

1. Трубна вагітність (найпоширеніша, близько 90% випадків):

- Ампулярний відділ – приблизно 70%;
- Істмічний відділ – до 20%;
- Інтерстиціальний відділ (біля входу в матку) – до 10%.

2. Яєчникова вагітність (близько 1-2%): імплантація яйцеклітини на поверхні яєчника.

3. Черевна вагітність (близько 1%): яйцеклітина прикріплюється до органів черевної порожнини.

4. Шийкова вагітність (рідкісна, менше 1%): яйцеклітина імплантується в шийці матки. Також може бути на широкій зв'язці, рогівці матки або в рубці після кесаревого розтину [3].

**Метою дослідження** є узагальнення сучасних даних щодо патогенезу, факторів ризику, діагностичних підходів та методів лікування ектопічної вагітності, а також аналіз перспектив використання новітніх терапевтичних стратегій для зниження

ускладнені і збереження репродуктивного здоров'я жінок.

**Матеріали та методи.** Дослідження базується на аналізі сучасної літератури, включаючи наукові статті, клінічні рекомендації та дані систематичних оглядів, опубліковані в авторитетних джерелах з акушерства та гінекології. Застосовано методи бібліографічного аналізу для узагальнення інформації щодо патогенезу, факторів ризику, діагностичних алгоритмів та підходів до лікування ектопічної вагітності.

**Аналіз та обговорення результатів.** Половина пацієнтів з діагнозом ПВ не мають відомих факторів ризику. Фактори ризику включають попередню ПВ, пошкодження фаллопієвих труб, попередню операцію на органах малого таза, ускладнення внаслідок інфекції висхідних органів малого таза, попередню операцію або патологію на фаллопієвих трубах, безпліддя, куріння, вік старше 35 років, запальні захворювання органів малого таза, ендометріоз, аномалії репродуктивної системи, вагітність, що настала за наявності внутрішньоматкової спіралі (ВМС), або використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [12].

Жінки з ВМС мають нижчий ризик ПВ, ніж жінки, які не використовують контрацепцію. Проте 53% вагітностей, які виникають у пацієнтів із ВМС, є позаматковими. Пацієнти з історією однієї попередньої ПВ мають 10% ризику наступного рецидиву ПВ, тоді як пацієнти з історією двох або більше попередніх ПВ мають ризик понад 25%. Специфічні фактори ризику, пов'язані з ДРТ, включають збільшення кількості перенесених ембріонів, перенесення свіжих ембріонів замість крио-розморожених і перенесення ембріонів на стадії розщеплення (3-й день) замість бластоцисти (5-й день). Застосування оральних контрацептивів, попереднє переривання вагітності, неефективність екстреної контрацепції, кесарів розтин і втрата вагітності не мають істотного зв'язку з підвищеним ризиком ПВ [13].

Симптоми позаматкової вагітності можуть відрізнятися залежно від локалізації та терміну вагітності, але основні прояви включають: затримку менструації (як і при нормальній вагітності). Біль у нижній частині живота – часто однобічний, різної інтенсивності, з можливим посиленням при рухах. Кров'яністі виділення з піхви, що можуть бути темними, мажучими. Слабкість, запаморочення, нудота – внаслідок внутрішньої кровотечі (при розриві труби). Геморагічний шок – у випадку розриву труби, що є загрозливим для життя станом [4].

Для діагностики позаматкової вагітності зазвичай застосовують тест на вагітність або визначення рівня  $\beta$ -ХГЧ в крові. При позаматковій вагітності рівень  $\beta$ -ХГЧ часто підвищений, але не відповідає гестаційному віку (повільне зростання). Послідовні рівні  $\beta$ -ХГЛ контролюються для визначення місця локалізації вагітності та прогнозу. Підвищення рівня  $\beta$ -ХГЛ менш ніж на 35% за 2 дні передбачає ПВ з точністю 80,2% [14].

При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні (УЗД) можна побачити позаматковий гестаційний мішок в трубці, відсутність плоду в порожнині матки, при шийковій вагітності плідне яйце визначається у шийці матки. Яєчниковна та черевна вагітності є більш складними для діагностики, потребують детальної візуалізації [13].

Діагностична лапароскопія є золотим стандартом для виявлення та лікування трубної позаматкової вагітності. Використовується у випадках сумнівного діагнозу або для підтвердження при відсутності УЗД-даних. Кюретаж порожнини матки (у деяких випадках) проводиться, якщо підозрюється шийкова вагітність; під час процедури можна виявити відсутність ворсинок хоріона [5].

Пацієнткам з підозрюваною або підтвердженою позаматковою вагітністю, у яких є ознаки та симптоми розриву позаматкової вагітності, терміново повинні провести хірургічне втручання. Якщо діагностовано позаматкову вагітність, пацієнтка є клінічно стабільною, а уражена маткова труба не розірвалася, то варіанти лікування включають медикаментозне лікування метотрексатом або хірургічне лікування із сальпінгостомією (видаленням позаматкової вагітності, залишаючи маткову трубу на місці) або сальпінгектомія (видалення частини або всієї ураженої фаллопієвої труби). Рішення щодо ведення позаматкової вагітності медикаментозним або хірургічним шляхом має ґрунтуватися на індивідуальних факторах і перевагах пацієнтки, клінічних результатах, результатах ультразвукового дослідження та рівнях  $\beta$ -ХГЛ. Вичікувальне лікування зустрічається рідко, але його можна розглянути з ретельним спостереженням за пацієнтками з підозрою на позаматкову вагітність, які протікають безсимптомно та мають дуже низький рівень  $\beta$ -ХГЛ, який продовжує знижуватися [15].

Фармакологічне лікування позаматкової вагітності в основному базується на призначенні метотрексату. Його дія заснована на пригніченні синтезу ДНК на різних етапах клітинного циклу і, як наслідок, загибелі клітин, що швидко діляться, в тому числі клітин трофобласта [6]. Цей механізм призвів до використання метотрексату в лікуванні позаматкової вагітності. Показаннями є стабільний стан пацієнтки, низький рівень  $\beta$ -ХГЧ (<5000-10000 мМО/мл), невеликий розмір гестаційного мішка (<3.5 см), відсутність активної кровотечі. Вводиться в/м або внутрішньовенно (одноразова доза 50 мг/м<sup>2</sup> площі тіла). Контроль рівня  $\beta$ -ХГЧ через 4 і 7 днів після введення. Якщо рівень не знижується на 15%, може бути повторна доза або хірургічне втручання [7].

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, біль у животі, блювота, нудота) і вагінальні кров'яністі виділення є поширеними. Пацієнткам слід порадити уникати прийому добавок фолієвої кислоти та нестероїдних протизапальних препаратів, які можуть знизити ефективність метотрексату, а також уникати всього, що може замаскувати симптоми розриву позаматкової вагітності (наприклад, наркотичних анальгетиків, алко-

голю), а також діяльності, яка посилює ризик розриву (наприклад, вагінальний статевий акт, інтенсивні фізичні вправи). Вплив сонячного світла під час лікування може спричинити метотрексатний дерматит, тому його слід уникати [8]. Інші побічні ефекти метотрексату включають алопецію та підвищення рівня печінкових ферментів. Пацієнтам слід рекомендувати уникати повторної вагітності до принаймні одного овуляторного циклу після того, як рівень  $\beta$ -ХГЛ у сироватці стане невизначеним, хоча деякі експерти рекомендують почекати три місяці, щоб можна було повністю вивести метотрексат. Немає доказів того, що терапія метотрексатом впливає на майбутню фертильність [9]. Якщо у пацієнта з'являється значний біль або спостерігається нестабільність гемодинаміки в будь-який час протягом лікування, слід продовжити хірургічне лікування.

У випадках, коли метотрексат протипоказаний, хірургічне лікування зазвичай може бути виконано лапароскопічно, якщо гемодинамічно стабільний пацієнт. Хірургічні варіанти включають сальпінгостомію або сальпінгектомію. Рандомізовані дослідження показали відсутність різниці в наслідках між застосуванням метотрексату та лапароскопічною хірургією, що зберігає фаллопієві труби, включаючи частоту майбутніх внутрішньо-утробних вагітностей і ризик майбутньої позаматкової вагітності. Рішення про те, видалити маткову трубу чи залишити її на місці, залежить від ступеня пошкодження труби (оцінюється під час операції) і бажання пацієнтки мати фертильність у майбутньому [10].

Сальпінгектомія рекомендована пацієнтам із ПВ  $\geq 5$  см у діаметрі, значним пошкодженням труб, розривом труб, кровотечею або попередньою перер'язкою труб. Однак пацієнти, які пройшли сальпінгектомію та мають відсутні/заблоковані контралатеральні фаллопієві труби, не зможуть мати потомство без ДРТ, тому сальпінгостомію віддають перевагу пацієнтам, які хочуть зберегти фертильність. Після сальпінгектомії достатньо патологічного підтвердження ПВ у видаленій матковій трубці, щоб підтвердити успіх процедури. Навпаки, сальпінгостомія вимагає подальших вимірювань  $\beta$ -ХГЛ, щоб переконатися у відсутності залишкової трофобластної тканини (~20% пацієнтів), що, як правило, вимагає додаткового лікування метотрексатом [11, 16].

Вичікувальне лікування є найбільш консервативним підходом до лікування ПВ. Цей метод можна розглянути для пацієнтів зі зниженням або плато рівня  $\beta$ -ХГЛ. ПВ, що проявляються з рівнями  $\beta$ -ХГЛ  $< 200$  мМО/мл, спонтанно зникають у 88% випадків. Однак швидкість спонтанного розсмоктування знижується, коли рівні  $\beta$ -ХГЛ перевищують цей поріг.

Психологічні втручання також важливо враховувати при лікуванні ПВ. В одному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні було показано, що консультування та навчання пацієнтів під час втручання ПВ покращує психічне

здоров'я та самооцінку. Загалом, психологічне лікування та навчання пацієнтів відіграють вирішальну роль у якості життя після ПВ [17].

**Висновки.** Ектопічна вагітність залишається серйозною проблемою в акушерській практиці, що потребує своєчасної діагностики та ефективного лікування для збереження здоров'я і репродуктивної функції жінок. Інтеграція сучасних методів діагностики, таких як ультразвукове дослідження та визначення рівня  $\beta$ -ХГЛ, дозволяє забезпечити раннє виявлення патології. Хірургічні, медикаментозні та спостережні підходи повинні застосовуватися залежно від клінічної ситуації, враховуючи локалізацію вагітності, стан пацієнтки та її репродуктивні плани. Перспективи розвитку терапії ектопічної вагітності включають вдосконалення малоінвазивних хірургічних методів і впровадження новітніх медикаментозних засобів, що сприятимуть зниженню ускладнень та поліпшенню якості життя пацієнток.

#### Список літератури

1. Mullany K, Minneci M, Monjazebe R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec;19:17455057231160349. doi: 10.1177/17455057231160349
2. Hendriks Erin et al. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *American family physician*. 2020;101(10): 599-606.
3. Nielsen Stine Kretzschmar et al. *Ugeskrift for laeger*. 2020;182(15): V08190467.
4. Di Serafino M, Iacobellis F, Schillirò ML, et al. Pelvic Pain in Reproductive Age: US Findings. *Diagnostics*. 2022;12(4):939. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040939>
5. Al Naimi A, Moore P, Brüggmann D, et al. Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(79):79. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00761-w>
6. Rydze RT, Schoyer K, Wang S. Ectopic pregnancy: Why do embryos get lost along the way? *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1165. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.025.
7. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 17;100(50):e27851. doi: 10.1097/MD.00000000000027851.
8. Ban Y, Shen J, Wang X, et al. Cesarean Scar Ectopic Pregnancy Clinical Classification System With Recommended Surgical Strategy. *Obstet Gynecol*. 2023 May 1;141(5):927-936. doi: 10.1097/AOG.0000000000005113.
9. Tenore JL. Ectopic pregnancy. *American family physician*. 2020;61(4):1080-8.
10. Lozeau Anne-Marie, Beth Potter. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *American family physician*. 2019;72(9):1707-14.
11. Prabhakaran M, Beesetty A. Ectopic Pregnancy With Low Beta-Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Managed With Methotrexate and Progressed to Rupture. *Cureus*. 2021 Oct 13;13(10):e18749. doi: 10.7759/cureus.18749.

12. Ucisik-Keser FE, Matta EJ, Fabrega MG, et al. The many faces of ectopic pregnancies: demystifying the common and less common entities. *Abdom Radiol* 2021; 46(3): 1104–1114.
13. ACOG. ACOG practice bulletin no. 193: tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2018; 131: e91–e103.
14. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract*. 2015;1:15.
15. Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. BarashJHBuchananEMHillsonCDiagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician* 2014;90(1):34–40.
16. Brady PC. New evidence to guide ectopic pregnancy diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72(10): 618–625.
17. Hasani S, Mirghafourvand M, Esmailpour K, et al. The effect of counseling based on health promotion awareness on mental health and self-esteem in women with ectopic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(11): 1687–1694.

**Печеряга Світлана Володимирівна,**  
к.мед.н., асистентка  
кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
Буковинський державний медичний університет  
**Кошелап Анастасія Миколаївна,**  
студентка 5 курсу  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## ВЗАЄМОДІЯ АНГІОГЕННИХ І АНТИАНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ У РОЗВИТКУ АНОМАЛЬНОЇ ПЛАЦЕНТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Pecheriaha Svitlana,**  
Ph.D., Assistant  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Bukovinian State Medical University  
**Koshelap Anastasiia,**  
5-th year student  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## INTERACTION OF ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL PLACENTATION (LITERATURE REVIEW)

### **Анотація**

Аномальна плацентажія є важливим клінічним викликом, який значною мірою визначає перебіг вагітності та прогноз для матері й плода. Ангіогенні та антиангіогенні фактори відіграють ключову роль у формуванні плаценти, забезпечуючи правильний розвиток судинної мережі та функціонування фетоплацентарного комплексу. Дисбаланс між цими чинниками може призводити до таких патологій, як передчасне відшарування плаценти, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного росту та низька плацентажія. У статті розглянуто сучасні дані щодо молекулярних механізмів ангіогенезу, ролі ключових факторів, таких як VEGF, PlGF, sFlt-1, та їх взаємодії в процесах ремоделювання судин. Особливу увагу приділено впливу антиангіогенних факторів на розвиток аномалій плацентажії. Огляд спрямований на інтеграцію сучасних знань у цій галузі та формування підходів для вдосконалення діагностики та лікування плацентарних порушень.

### **Abstract**

Abnormal placentation is a significant clinical challenge that greatly influences pregnancy outcomes and the prognosis for both the mother and fetus. Angiogenic and antiangiogenic factors play a crucial role in placental development, ensuring proper vascular network formation and the functioning of the fetoplacental complex. An imbalance between these factors can lead to conditions such as placental abruption, preeclampsia, intrauterine growth restriction, and low placentation.

This article reviews current data on the molecular mechanisms of angiogenesis, focusing on the role of key factors such as VEGF, PlGF, and sFlt-1, as well as their interactions in vascular remodeling processes. Special attention is given to the impact of antiangiogenic factors on the development of placentation abnormalities. The review aims to integrate modern knowledge in this field and contribute to the improvement of diagnostic and treatment strategies for placental disorders.

**Ключові слова:** плацентарна адгезивно-інвазивна патологія, плацентажія, PlGF, VEGF, sFlt-1, патогенез.

**Keywords:** placental adhesive-invasive pathology, placentation, PlGF, VEGF, sFlt-1, pathogenesis.

**Вступ.** Плацента є ключовим органом вагітності, що забезпечує обмін киснем, поживними речовинами та метаболітами між материнським і плодово-плацентарним кровообігом. Формування функціональної плаценти залежить від збалансованого ангіогенезу, у процесі якого важливу роль відіграють ангіогенні та антиангіогенні фактори, зокрема плацентарний фактор росту (PlGF), васкуло-ендотеліальний фактор росту (VEGF) і розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1). Дисбаланс цих молекул є одним із ключових механізмів

розвитку плацентарної адгезивно-інвазивної патології (ПАІП), до якої належать такі стани, як передчасне відшарування плаценти, прирощення плаценти та преєклампсія.

Згідно з популяційним аналізом, проведеним у США в період з 1882 по 2002 р., поширеність плацентарної адгезивно-інвазивної патології (ПАІП) сягала 1:533 [1], тоді як у ретроспективному дослідженні з 1998 по 2011 рр. її частота становила 1:272 пологів [2].

ПАП залишається однією з головних причин материнської та перинатальної захворюваності і смертності, оскільки її діагностика та лікування на сучасному етапі часто є недостатньо ефективними. Розуміння молекулярних механізмів порушення ангиогенезу є критично важливим для розробки нових діагностичних маркерів і терапевтичних підходів.

Особливий інтерес викликає роль VEGF, PlGF та sFlt-1, які забезпечують збалансовану ангиогенну активність під час нормальної плацентазії, але в умовах патології їхня експресія або функція можуть змінюватися. Такі зміни здатні викликати глибокі структурно-функціональні порушення плаценти, що призводять до тяжких ускладнень вагітності.

У цьому огляді розглядаються сучасні уявлення про значення ангиогенних і антиангиогенних факторів у патогенезі ПАП, особливості їх взаємодії та перспективи використання цих даних для вдосконалення діагностики та терапії плацентарних порушень.

**Мета дослідження.** Дослідити значення плацентарного фактора росту (PlGF), васкуло-ендотеліального фактора росту (VEGF) та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) у механізмах розвитку плацентарної адгезивно-інвазивної патології (ПАП) з метою вдосконалення підходів до її діагностики та лікування.

**Матеріали та методи дослідження.** У рамках дослідження було проведено аналіз літературних джерел із наукових баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science). Для пошуку використовувалися ключові слова: placental adhesive-invasive pathology, PlGF, VEGF, sFlt-1, pathogenesis. Усі статті, включені до огляду, відповідали критеріям релевантності, сучасності та наукової якості. Дослідження включало систематизацію сучасних даних щодо ролі плацентарного фактора росту (PlGF), васкуло-ендотеліального фактора росту (VEGF) і розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) у патогенезі плацентарної адгезивно-інвазивної патології (ПАП). Особлива увага приділялася вивченню молекулярних механізмів їхньої взаємодії, що зумовлюють порушення плацентазії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Основним методом діагностики плацентарної адгезивно-інвазивної патології (ПАП) на сьогоднішній день є ультразвукове дослідження (УЗД) з доплерівським картуванням, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) використовується як додатковий метод [3]. Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу S. Hong і співавт., чутливість і специфічність УЗД у третьому триместрі становлять 90% і 83% відповідно, тоді як для МРТ ці показники складають 89% і 87% [4].

Незважаючи на високу точність цих методів, від 50% до 66% випадків ПАП залишаються непоміченими до пологів, коли у жінки розвивається масивна кровотеча [5]. Багато дослідників вважають, що ультразвукові ознаки ПАП можна виявити вже в другому триместрі, хоча діагноз часто ставиться лише на пізніх термінах вагітності [5-

7]. Крім того, прогресування ПАП впродовж вагітності ускладнює діагностику на ранніх етапах, а в третьому триместрі стає можливим більш точне визначення глибини та локалізації інвазії плаценти [8].

Нещодавнє дослідження показало, що жінки з ПАП мають специфічний біохімічний профіль, який включає дисфункцію близько 50 білкових факторів, що відповідають за запальну реакцію, ремоделювання судин і інвазію плаценти [9]. Однак на сьогоднішній день не визначено біомаркери для серологічного скринінгу ПАП. Розуміння ролі конкретних факторів у патогенезі ПАП може значно полегшити її прогнозування, що потребує подальшого вивчення етіопатогенезу цього захворювання.

Згідно з останніми дослідженнями, основною причиною ПАП є пошкодження стінки матки після попереднього кесаревого розтину, що призводить до порушення децидуалізації і аномального прикріплення плаценти при наступній вагітності [10]. Це призводить до втрати фібриноїдного шару в зоні матково-плацентарного контакту (МПК) та аномального вторгнення трофобластичних клітин у рубцеву тканину, що спричиняє їх взаємодію з артеріями [11, 12].

Однак деякі дослідники вважають, що порушення ремоделювання судин може бути спричинене дисфункцією імунологічного контролю, порушеннями децидуальної функції та/або аномальною інвазією і диференціацією трофобластів, що спостерігається в моделях розвитку прееклампсії, затримки росту плода, викиднів та антенатальної загибелі плода [13]. Це дає підстави припускати, що порушення децидуалізації при ПАП є результатом не лише пошкодження ендометрія, а й інших механізмів, пов'язаних з локальною імунною відповіддю.

Трофобластичні клітини є напівалогенними відносно материнських клітин, однак вони здатні не тільки співіснувати з ними, а й взаємодіяти для підтримки балансу та розвитку здорової вагітності [14]. При нормальному розвитку плаценти позаворсинкові трофобластичні клітини (КПТ) мігрують у децидуальну оболонку, де диференціюються і беруть участь у ремоделюванні спіральних артерій [15]. При цьому КПТ контактують з різними типами материнських клітин, такими як децидуальні макрофаги, НК-клітини та стромальні клітини, які виробляють численні фактори росту та цитокіни [13].

Незважаючи на те, що НК-клітини здебільшого відомі своїми імунними функціями, вони також виконують важливу роль у підтримці вагітності, взаємодіючи з клітинами трофобласта і виробляючи медіатори, необхідні для розвитку плаценти. Одна з ключових функцій децидуальних НК-клітин – це синтез ангиогенних медіаторів, таких як фактор росту ендотелію судин А (VEGF-A), фактор росту ендотелію судин С (VEGF-C), плацентарний фактор росту (PlGF), а також ангиопоетини 1 і 2 (Ang-1, Ang-2) [16]. VEGF-A, VEGF-C і PlGF належать до родини VEGF і є основними регуляторами ангиогенезу в децидуальній тканині [17].

VEGF і PlGF взаємодіють з двома структурно схожими рецепторами тирозинкінази: VEGFR-1, або sFlt-1 (fms-подібна тирозинкіназа 1), і рецептором KDR – VEGFR-2 (Flk-1) [18].

На відміну від VEGF, PlGF, має меншу афінність до рецептора KDR, але спричиняє витіснення VEGF з VEGFR-1 завдяки високій спорідненості з Flt, що дозволяє VEGF активніше взаємодіяти з KDR і посилювати свій проангіогенний ефект [19]. Отже, середовища, створені децидуальними NK-клітинами, сприяють підтримці росту судин у матково-плацентарному контакті (МПК) та подальшому ремоделюванню спіральних артерій.

У нормальних умовах VEGF виступає потужним проангіогенним фактором, що сприяє як диференціації ендотеліальних клітин під час ембріонального розвитку (васкулогенезу), так і неоангіогенезу в таких процесах, як менструальний цикл, вагітність і загоєння ран [20]. PlGF, у свою чергу, не має значного впливу на ембріональний васкулогенез, але бере участь у патологічному ангіогенезі (ішемії, запаленні, пухлинному рості), взаємодіючи з VEGF-A [21-23].

Прикладів патологічної плацентації в гіпоксичних умовах, таких як прееклампсія, коли відбувається неповне ремоделювання судин і неглибока інвазія трофобласта, пов'язаних з хронічною гіпоксією та дисбалансом на користь антиангіогенних факторів, є багато. Підвищення рівня розчинного рецептора sFlt-1 призводить до зниження концентрації PlGF у сироватці крові [14, 27].

Дослідження вказують, що при ПАПП спостерігається дисбаланс між проангіогенними та антиангіогенними факторами: рівні проангіогенних чинників у сироватці переважають над антиангіогенними та зростають зі збільшенням глибини інвазії [28]. Деякі автори припускають, що, як і при пухлинному рості, інвазія трофобласта може викликати надмірну неоваскуляризацію, активуючи ангіогенні фактори, такі як VEGF і Ang-2, водночас пригнічуючи синтез антиангіогенного sFlt-1 [5]. У таких умовах рівень антиангіогенної sFlt-1 знижується, що призводить до зменшення зв'язування PlGF і збільшення рівня вільного PlGF у сироватці крові [25, 26].

У дослідженні, проведеному S. Lumbanraja та співавт. (2021), взяли участь 80 пацієнток, з яких 40 мали діагноз ПАПП, а інші 40 входили до контрольної групи [29]. Основними критеріями включення в основну групу були ультразвукові ознаки ПАПП у третьому триместрі вагітності згідно з класифікацією International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2019) [30]. Рівень sFlt-1 у сироватці крові пацієнток з ПАПП був суттєво нижчим порівняно з контролем ( $p = 0,004$ ). Концентрації sFlt-1 порівнювали з ультразвуковими критеріями ПАПП за FIGO (2019) та результатами гістологічного аналізу операційного матеріалу у пацієнток основної групи. При порівнянні рівнів sFlt-1 у жінок з різним ступенем прирощення плаценти з'ясувалося, що рівень sFlt-1 знижується зі збільшенням глибини інвазії плаценти.

У великому дослідженні в Китаї, яке включало 185 жінок, вивчали концентрації sFlt-1, PlGF і їх співвідношення в групах з передлежанням плаценти (ПП) та ПАПП [31]. У контрольну групу увійшли 72 жінки з нормальною плацентацією за даними УЗД, 50 мали діагноз ПП і 63 - ПП з ПАПП. За результатами вимірювань рівнів sFlt-1, PlGF і їх співвідношення у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (ІФА), автори виявили значно вищий рівень PlGF у групі ПАПП порівняно з контролем та групою з ПП ( $p < 0,0001$  в обох випадках). Водночас рівень sFlt-1 та співвідношення sFlt-1/PlGF в групі ПАПП були значно нижчими, ніж у порівняльних групах ( $p < 0,0001$  у обох випадках).

У іншому проспективному дослідженні "випадок-контроль", яке охопило 90 вагітних жінок на термінах гестації від 28 до 34 тижнів, пацієнтки були розділені на дві рівні групи: 45 мали діагноз ПАПП за результатами УЗД та/або МРТ, а в 45 жінок була фізіологічна вагітність [24, 25]. Вимірювання концентрацій PlGF і VEGF в сироватці венозної крові методом ІФА показало, що рівень PlGF був значно вищим у пацієнток з ПАПП, тоді як відмінностей у концентрації VEGF між групами не було.

У багатоцентровому дослідженні, яке включало 44 жінки з ПАПП та 55 без патології плацентації, зафіксовано значно нижчі рівні VEGF у сироватці крові у пацієнток з ПАПП (285 пг/мл, 95% довірчий інтервал (ДІ): 248-322 пг/мл) порівняно з контрольною групою (391 пг/мл, 95% ДІ: 356-426 пг/мл;  $p < 0,01$ ) [32]. Також встановлено, що рівень VEGF має обернено пропорційну кореляцію зі ступенем інвазії, що, ймовірно, зумовлене локальним споживанням VEGF у плаценті [33].

У дослідженні L. Alessandrini та співавт. (2023) було не тільки порівняно рівні ангіогенних та антиангіогенних факторів у сироватці крові за допомогою ІФА, а й оцінено їх експресію в плаценті [34]. У дослідження увійшло 60 пацієнток з різними ступенями ПАПП, діагноз яких був поставлений на основі двох і більше ультразвукових ознак відповідно до рекомендацій FIGO (2019) [30]. Контрольну групу склали пацієнтки з ПП. Рівні PlGF у сироватці крові значно не відрізнялися між пацієнтками всіх груп ( $p = 0,736$ ), але експресія PlGF в плацентарній тканині зростала зі збільшенням ступеня інвазії ( $p = 0,001$ ). Концентрації sFlt-1 у сироватці крові були значно нижчими у пацієнток з інвазією III ступеня порівняно з контрольною групою ( $p = 0,037$ ), а експресія плацентарної sFlt-1 зменшувалася з підвищенням ступеня інвазії ( $p = 0,004$ ). Важливо зазначити, що експресія sFlt-1 у пацієнток з ПП була значно вищою, ніж у групі з інвазією III ступеня ( $p = 0,008$ ), I і II ступеня ( $p = 0,046$ ). Однак, коефіцієнт Спірмена показав відсутність кореляції між рівнями PlGF і sFlt-1 у сироватці крові та експресією PlGF і sFlt-1 в плацентарній тканині ( $p = 0,228$  і  $p = 0,586$ ). Автори дійшли висновку, що дисбаланс між ангіогенними та антиангіогенними факторами ймовірно є локальним механізмом в плаценті та матковій стінці. Водночас, у цьому дослідженні експресію специфічних маркерів

оцінювали лише в хоріоні, не розглядаючи децидуальну тканину та міометрій.

Імуногістохімічний метод для оцінки експресії регуляторів ангиогенезу в зрізах міометрія на ділянці інвазії плаценти застосували С.М. Дузюж та співавт. (2018) [35]. У дослідженні взяли участь 16 жінок з діагнозом ПАІП, яким було проведено гістеректомію з патологоанатомічним підтвердженням діагнозу. Для об'єктивного порівняння результатів імунозафарбовування використано 6 контрольних зразків міометрія у жінок з неускладненою вагітністю та наявністю рубця на матці після попереднього кесаревого розтину, проведеного планово.

Отримані зразки були забарвлені за допомогою антитіл до трансформуючих факторів росту b1, b2, b3 (TGFb1 і TGFb3 - інгібітори інвазії; TGFb2 - промотор інвазії), ангиогенного ендогліну (Eng), матриксної металопротеїнази 14 (MMP-14), яка розщеплює ендоглін, VEGF, антиангиогенного ендостатину, а також фактора 1 $\alpha$ , що індукуюється гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), який діє як проангиогенний модулятор VEGF, і цитокератину 7.

У 15 жінок з основної групи виміряли концентрації сироваткового ендогліну, ендостатину та HIF-1 $\alpha$  методом ІФА. Клітини ВВТ у зразках пацієнток із ПАІП показали яскравішу експресію Eng на мембранах та в міжворсинчастому просторі, порівняно з клітинами плацентарного ложа в нормальній вагітності, де Eng мав слабе забарвлення. Поверхнева експресія та цитоплазматичне забарвлення MMP-14 на ВВТ у випадках надмірної плацентарної інвазії були значно вищими, ніж у контрольній групі. У місцях надмірної інвазії трофобласта тканини майже не виявляли імунне забарвлення на ендостатин і HIF-1, на відміну від нормальних зразків плацентарного ложа. Експресія VEGF на ВВТ у місцях надмірної інвазії міометрія була значно вищою, ніж у тканинах плацентарного ложа без ПАІП. Експресія TGF-b1, -b2, -b3 не відрізнялася у зразках основної та контрольної груп, але при порівнянні з нормальним міометрієм вчені відзначили, що ВВТ не просто прикріплюється до міоцитів, а й проникає в колагенову тканину у випадку ПАІП.

Автори, посилаючись на власний досвід, стверджують, що VEGF, який має ангиогенний ефект, затримується всередині плацентарних лакун, характерних для прирощення плаценти [33]. Для балансу ремоделювання судин у місці прирощення плаценти, Eng компенсує дію VEGF, що виражається в його надмірній експресії. Зниження рівня sEng у материнській сироватці під час прирощення порівняно з фізіологічною вагітністю свідчить, що під час ПАІП Eng може локально захоплюватися з кровотоку матері.

HIF-1 $\alpha$ , який активує VEGF при інвазії трофобласта, експресувався на децидуальних клітинах нормальних тканин, але не був виявлений у зразках пацієнток з ПАІП, що підтверджує відсутність гіпоксії в рубцевій тканині, яка б сприяла надмірній інвазії ВВТ.

Ендостатин, фрагмент колагену, що пригнічує VEGF, зазвичай експресується в базальній мембрані ворсинок плаценти та децидуальних стромальних клітинах. Відсутність експресії ендостатину в ділянці надмірної інвазії, в поєднанні з сильною імунною реакцією в нормальних зразках плаценти, дає підстави припустити, що колаген та позаклітинний матрикс в рубці відіграють важливу роль у плацентазії. Це вказує на те, що відсутність або пошкодження децидуальної оболонки і наявність рубця на матці значно підвищують інвазивність трофобласта.

За результатами ІФА важливо відзначити, що між жінками з ПАІП не було істотних відмінностей у концентрації сироваткового sEng у міру зростання ступеня інвазії. Але при нормалізації групи за термінами вагітності у пацієнток із прирощенням плаценти рівень sEng у сироватці виявився меншим, ніж у жінок із нормальною плацентазією або тільки з ПП ( $p < 0,05$ ). Цей факт співвідноситься з тим, що підвищена детекція MMP-14 на мембранах ВВТ у місці інвазії забезпечує посилене розщеплення ангиогенного за своїми функціями Eng.

**Висновок.** У ряді досліджень показано, що ангиогенні та антиангиогенні фактори відіграють ключову роль в інвазії трофобласта в міометрії. Однак існують різні думки щодо співвідношення цих факторів у сироватці крові пацієнток, а також щодо експресії їхніх рецепторів у клітинах хоріона, децидуальної тканини та міометрія при плацентарній адгезивно-інвазивній патології. Залишається невизначеним, чи є підвищений проангиогенний статус при ПАІП лише маркером патологічного процесу або ж він є причиною порушень.

Деякі вчені вже визначили еталонні концентрації VEGF, PlGF і sFlt-1 у материнській сироватці [34]. Також вивчені їх можливі ролі при таких патологіях вагітності, як прееклампсія [35], затримка внутрішньоутробного розвитку та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [36]. Однак потенціал цих маркерів при ПАІП ще не вивчений повністю. Для кращого розуміння ролі VEGF, PlGF і sFlt-1 у патогенезі ПАІП необхідні подальші дослідження, які також дозволять оцінити їх потенціал як діагностичних маркерів.

#### Список літератури

1. Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J.U. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(5):1458–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.074
2. Mogos M.F., Salemi J.L., Ashley M., Whiteman V.E. et al. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal–fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1077–82. DOI: 10.3109/14767058.2015.1034103
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta accreta spectrum.* *Obstet. Gynecol.* 2018;132(6):e259–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
4. Hong S., Le Y., Lio K.U., Zhang T. et al. Performance comparison of ultrasonography and

- magnetic resonance imaging in their diagnostic accuracy of placenta accreta spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging*. 2022;13(1):50. DOI: 10.1186/s13244-022-01192-w
5. Bartels H.C., Postle J.D., Downey P., Brennan D.J. Placenta accreta spectrum: a review of pathology, molecular biology, and biomarkers. *Dis. Markers*. 2018;2018:1507674. DOI: 10.1155/2018/1507674
6. Pagani G., Cali G., Acharya G., Trisch I.-T. et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018;97(1):25–37. DOI: 10.1111/aogs.13238
7. Gorczyca M.E., Springer S., Pateisky P., Ott J. et al. Comparison of ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) over the course of the second and third trimester — is an increase verifiable? *J. Clin. Med.* 2021;10(21):4960. DOI: 10.3390/jcm10214960
8. Cubo A.M., Villalba Yarza A., Gastaca I., Lapresa-Alcalde M.V. et al. Cesarean hysterectomy in abnormally invasive placenta: the role of prenatal diagnosis. *Diseases*. 2021;9(3):56. DOI: 10.3390/diseases9030056
9. Shainker S.A., Silver R.M., Modest A.M., Hacker M.R. et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(3):433.e1–14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.019
10. Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(3):384–91. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.02.038
11. Jauniaux E., Hussein A.M., Fox K.A., Collins S.L. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019;61:75–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006
12. Kyozuka H., Yamaguchi A., Suzuki D., Fujimori K. et al. Risk factors for placenta accreta spectrum: findings from the Japan environment and Children's study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):447. DOI: 10.1186/s12884-019-2608-9
13. Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J., Beristain A.G. et al. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front. Immunol.* 2018;9:2597. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02597
14. Chang C.-W., Wakeland A.K., Parast M.M. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension. *J. Endocrinol.* 2018;236(1):R43–56. DOI: 10.1530/JOE-17-0402
15. Oghbaei F., Zarezadeh R., Jafari-Gharabaghloou D., Ranjbar M. et al. Epithelial-mesenchymal transition process during embryo implantation. *Cell Tissue Res.* 2022;388(1):1–17. DOI: 10.1007/s00441-021-03574-w
16. Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y., Avraham I. et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat. Med.* 2006;12(9):1065–74. DOI: 10.1038/nm1452
17. Fraser R., Zenclussen A.C. Killer timing: the temporal uterine natural killer cell differentiation pathway and implications for female reproductive health. *Front. Endocrinol.* 2022;13:904744. DOI: 10.3389/fendo.2022.904744
18. Shibuya M. Tyrosine kinase receptor Flt/VEGFR family: its characterization related to angiogenesis and cancer. *Genes Cancer*. 2010;1(11):1119–23. DOI: 10.1177/1947601910392987
19. Lecarpentier E., Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann. Endocrinol.* 2016;77(2):97–100. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.007
20. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455–67.
21. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp. Mol. Med.* 2012;44(1):1–9. DOI: 10.3858/emmm.2012.44.1.025
22. Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M. et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838
23. Kendall R.L., Wang G., Thomas K.A. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996;226(2):324–8. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1355
24. Yagel S., Cohen S.M., Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(2S):S963–72. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.023
25. Faraji A., Akbarzadeh-Jahromi M., Bahrami S., Gharamani S. et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum. *J. Obstet. Gynaecol.* 2022;42(5):900–5. DOI: 10.1080/01443615.2021.1955337
26. Rodesch F., Simon P., Donner C., Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992;80(2):283–5.
27. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия — важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности. *Архив патологии*. 2019;81(4):5–10. Milovanov A.P. Cytotrophoblastic invasion is the most important mechanism of placentation and pregnancy progression. *Archive of Pathology*. 2019;81(4):5–10. (in Russian). DOI: 10.17116/patol2019810415
28. Uyanikoğlu H., İncebiyık A., Turp A.B., Çakmak G. et al. Serum angiogenic and anti-angiogenic markers in pregnant women with placenta percreta. *Balk. Med. J.* 2018;35(1):55–60. DOI: 10.4274/balkanmedj.2016.1890
29. Lumbanraja S., Yaznil M.R., Siahaan A.M., Parda B.B.E. Soluble FMS-like tyrosine kinase: role in

- placenta accreta spectrum disorder. *F1000Res.* 2021;10:618. DOI: 10.12688/f1000research.54719.3
30. Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A. et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;146(1):20–4. DOI: 10.1002/ijgo.12761
31. Zhang F., Gu M., Chen P., Wan S. et al. Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of sFlt-1 and PLGF and the sFlt-1/PLGF ratio. *Placenta.* 2022;124:48–54. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.05.009
32. Schwickert A., Chantraine F., Ehrlich L., Henrich W. et al. Maternal serum VEGF predicts abnormally invasive placenta better than NT-proBNP: a multicenter case-control study. *Reprod. Sci.* 2021;28(2):361–70. DOI: 10.1007/s43032-020-00319-y
33. Wehrum M.J., Buhimschi I.A., Salafia C., Thung S. et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(5):411.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.027
34. Palm M., Basu S., Larsson A., Wernroth L. et al. A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1:PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011;90(11):1244–51. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01186.x
35. Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., Karumanchi S.A. et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42–50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003
36. Bednarek-Jędrzejek M., Kwiatkowski S., Ksel-Hryciów J., Tousty P. et al. The sFlt-1/PlGF ratio values within the <38, 38–85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes. *J. Perinat. Med.* 2019;47(7):732–40. DOI: 10.1515/jpm-2019-0019

**Рева Тетяна Василівна**

доцент, кандидат медичних наук,  
доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб

**Савчук Анна Георгіївна**

студентка 5 курсу, спеціальність 222 "Медицина"  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## ДІАБЕТИЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ: ПОШИРЕНІСТЬ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКА

**Reva Tetiana Vasylivna**

PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine,  
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases  
Bukovinian State Medical University

**Savchuk Anna Georgievna**

5th year student, specialty 222 "Medicine"  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## DIABETIC CARDIOMYOPATHY: PREVALENCE, MECHANISMS OF DEVELOPMENT, DIAGNOSIS

### **Анотація.**

На ранніх стадіях діабетична кардіоміопатія проявляється порушеннями діастолічної релаксації, а на пізніх – розвитком клінічної серцевої недостатності за відсутності ішемічної хвороби серця, гіпертензії та ураження клапанів серця. Інсулінорезистентність, підвищений рівень інсуліну та гіперглікемія виступають як незалежні фактори ризику розвитку діабетичної кардіоміопатії.

Патофізіологічні механізми діабету, які сприяють розвитку кардіоміопатії, включають системні надмірну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, метаболічні порушення, аномалії субклітинних структур, окислювальний стрес, запалення та дисфункцію імунної регуляції. У сукупності ці порушення сприяють розвитку інтерстиційного фіброзу серцевої тканини, підвищенню жорсткості міокарда, діастолічній дисфункції, а згодом – систолічній дисфункції, що прискорює виникнення клінічного синдрому серцевої недостатності.

### **Abstract.**

In the early stages, diabetic cardiomyopathy is manifested by impaired diastolic relaxation, and in the later stages - by the development of clinical heart failure in the absence of coronary heart disease, hypertension and heart valve disease. Insulin resistance, elevated insulin levels, and hyperglycemia are independent risk factors for diabetic cardiomyopathy.

The pathophysiological mechanisms of diabetes that contribute to the development of cardiomyopathy include systemic overactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system, metabolic disorders, abnormalities of sub-cellular structures, oxidative stress, inflammation, and dysfunction of immune regulation. Taken together, these disorders contribute to the development of interstitial fibrosis of cardiac tissue, increased myocardial stiffness, diastolic dysfunction, and subsequently systolic dysfunction, which accelerates the onset of clinical heart failure.

**Ключові слова:** Цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, серцева недостатність, механізми розвитку, діагностика.

**Key words:** Diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, heart failure, mechanisms of development, diagnostics.

Діабетична кардіоміопатія (ДК) – це патологічний стан, зумовлений цукровим діабетом (ЦД), який може призвести до розвитку серцевої недостатності (СН). У даному підході пропонується, що зниження скоротливості кардіоміоцитів є суттєвим чинником, який наразі не враховується серед механізмів розвитку ДК, і значною мірою зумовлений змінами рівня та/або посттрансляційною модифікацією специфічних білків кардіоміоцитів. Люди з усіма типами діабету зали-

шаються в групі ризику розвитку серцевих захворювань, навіть за умов контролю рівня глюкози в крові. [1] Перші симптоми можуть включати: задишку, непритомні стани, запаморочення, загальну слабкість, відчуття серцебиття, біль у грудях з іррадіацією в шию, щелепу, спину, зниження толерантності до фізичних навантажень, оніміння або слабкість в нижніх кінцівках.

Цукровий діабет, особливо 2 типу (ЦД 2), дійсно є глобальною проблемою, оскільки його поширеність прогресивно зростає. Згідно з останніми

даними, за оцінками Міжнародної діабетичної федерації Diabetes Atlas, понад 450 мільйонів дорослих у всьому світі мають діабет, і очікується, що це число досягне 693 мільйонів до 2045 року. [2] У США діабет вражає приблизно 9,3% населення. Одним із серйозних ускладнень при цукровому діабеті є серцева недостатність (СН), частота якої серед пацієнтів із діабетом становить близько 19-26%. СН може розвиватися як у пацієнтів із діабетом 1 типу (ЦД 1), так і 2 типу, причому останній є причиною більшості (90-95%) випадків діабету та часто супроводжується ожирінням. [3]

Фремінгемське дослідження серця показало, що існує суттєвий епідеміологічний зв'язок між цукровим діабетом і підвищеним ризиком серцевої недостатності (СН). [4] Було встановлено, що діабет збільшує ризик розвитку СН у середньому в 2,5 рази, а для жінок цей ризик удвічі вищий. Це підвищення ризику зберігається незалежно від віку та супутніх захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС) або дисліпідемія. [5]

У пацієнтів із діабетом серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті, а ІХС та ішемічна кардіоміопатія є головними чинниками. Окрім ІХС, у пацієнтів із цукровим діабетом часто виникають захворювання дрібних судин, що призводить до зниження щільності капілярів серця. Це зменшує здатність серцевого м'яза ефективно отримувати кисень і поживні речовини, що збільшує ризик розвитку серцевої недостатності та кардіоміопатії. [3]

Серцева дисфункція при цукровому діабеті часто залишається безсимптомною і нерідко виявляється лише на пізніх стадіях захворювання. Навіть у пацієнтів без явних симптомів, з нормальним артеріальним тиском і добре контрольованим рівнем глюкози, близько 50% можуть мати певний ступінь серцевої дисфункції. [6] Однією з характерних ознак діабетичного серця є діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), що вважається одним із перших проявів діабетичної кардіоміопатії. Ця дисфункція часто виявляється раніше, ніж клінічно значуща систолічна дисфункція ЛШ чи серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, які зазвичай з'являються при прогресуванні діабету. [3,7] Ізольована діастолічна дисфункція як ранній індикатор діабетичної кардіоміопатії довгий час залишалася під сумнівом, оскільки пацієнтам на початкових стадіях діабету рідко проводили рутинну оцінку діастолічної функції. Серцеві ускладнення діабету зазвичай досліджували лише тоді, коли проявлялися очевидні симптоми серцевої недостатності (СН).

Проте, з розвитком більш чутливих методів візуалізації та усвідомлення зростаючої поширеності серцевої недостатності серед людей із цукровим діабетом з'являється можливість подолати цю проблему. “Золотим стандартом” для оцінки функції серця вважається магнітно-резонансна томографія серця (МРТ). [5] Хоча цукровий діабет і пов'язаний з порушенням діастолічної функції ЛШ, що виявляється за допомогою МРТ, цей метод не завжди доступний (особливо в країнах з низьким

соціально-економічним статусом). [8] Також для діагностики можна використати метод ультразвукової ехокардіографії, яка дозволяє проводити детальну та неінвазивну оцінку серцевої функції з високою роздільною здатністю, не маючи обмежень за часом або доступністю, на відміну від МРТ. [9]

Цукровий діабет сприяє розвитку серцевих патологій через різноманітні механізми, що порушують роботу серця на клітинному та молекулярному рівнях. [3] Вони включають вплив діабетичного середовища на серце – гіперглікемію в поєднанні з підвищеним рівнем жирних кислот (ЖК) і цитокінів. Гіперглікемія підсилює ферментативне O-GlcNAцилювання (N-Ацетилглюкозамін) білків кардіоміоцитів, що має дезадаптивний ефект. Також збільшується утворення кінцевих продуктів глікації (AGE), що спричиняє додаткові шкідливі наслідки.

Діабетична автономна нейропатія, асоційована з гіперглікемією, впливає на регуляцію серцевої діяльності. Підвищений рівень ліпідів, зокрема ЖК і тригліцеридів, викликає накопичення жирових крапель у кардіоміоцитах, що провокує серцеву ліпотоксичність. Зниження інсулінової сигналізації є характерною ознакою СД1 і СД2, і разом з тим порушуються інші сигнальні шляхи, зокрема знижується активність AMPK та посилюється сигналізація протеїнкінази С (PKC) і мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), що призводить до дезадаптивних наслідків.

Окислювальний стрес являє собою порушення рівноваги між надмірним утворенням активних форм кисню (РФК) та здатністю організму їх нейтралізувати. Діабет сприяє зростанню окислювального стресу через такі механізми:

- дисфункція мітохондріального ланцюга транспорту електронів, яка викликана гіперглікемією, що призводить до надмірного виробництва електронів у дихальному ланцюгу, що у свою чергу призводить до утворення супероксиду, одного з основних видів РФК.

- активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) і підвищення активності -нікотинаміаденіндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидази, яка виробляє супероксидні іони і посилює окислювальний стрес,

- накопичення кінцевих продуктів глікації (AGEs) [5].

AGEs не лише безпосередньо ушкоджують клітини, але й збільшують окислювальний стрес, сприяючи утворенню додаткових РФК. Позаклітинні AGEs активують НАДФН оксидазу і посилюють запалення та окислювальний стрес шляхом взаємодії з рецепторами RAGE на клітинній поверхні. Це призводить до серцевого фіброзу та гіпертрофії. [5, 12]

Високий рівень глюкози пригнічує активність ядерного еритроїдного фактора 2 (Nrf2) та сіртуїну-1 (Sirt1), які відповідають за антиоксидантну передачу сигналів, і активує NF-κB, що запускає запальні сигнали. Окислювальний стрес та запалення підсилюють одне одного, збільшуючи утворення

АФК і прозапальних факторів, які сприяють серцевій дисфункції та ремоделюванню.

Сірководень ( $H_2S$ ), як третій газотрансмітер, може відігравати важливу роль у підтримці здоров'я серцево-судинної системи. Недостатність  $H_2S$  підсилює мітохондріальні пошкодження, збільшує накопичення реактивних форм кисню (РФК), сприяє некроптозу, активує запалення через інфламасому кріопіріну (NLRP3) і, в кінцевому підсумку, погіршує діабетичну кардіоміопатію в серці мишей. [13]

На додаток до підвищеної здатності до генерації РФК в умовах цукрового діабету (в результаті індукції всіх 3 основних серцевих джерел АФК), діабет часто супроводжується порушенням ендогенних антиоксидантних механізмів захисту. [14] Дослідження на тваринних моделях з діабетом показали, що втручання з використанням антиоксидантів, таких як міметики супероксиддисмутази (SOD) або коензим Q10, може бути ефективним у зменшенні окислювального стресу. Такі втручання можуть застосовуватись як на ранніх стадіях для уповільнення прогресування діабетичної кардіоміопатії, так і на пізніх стадіях при вже наявній серцевій недостатності, що доводить роль окислювального стресу в розвитку діабетичних серцевих ускладнень як при СД1, так і при СД2. Проте подібні докази в клінічних умовах залишаються обмеженими, оскільки для лікування часто використовувалися відносно слабкі антиоксиданти, такі як вітамін Е. [15]

Хронічне запалення є ключовим фактором у розвитку діабетичної кардіоміопатії, як у пацієнтів із СД1, так і з СД2, і інфламасома NLRP3 (кріопірин) відіграє важливу роль у цьому процесі. Підвищений рівень вільних жирних кислот, гіперглікемія та інсулінорезистентність активують NLRP3, що призводить до секреції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 бета (IL-1 $\beta$ ) та інтерлейкін-18 (IL-18). Це викликає локальне запалення у тканинах міокарда, що сприяє прогресуванню діабетичної кардіоміопатії, а також сприяє прогресуванню периферичного захворювання в кількох системах органів (наприклад, печінці, підшлунковій залозі, нирках і судинах). [10, 11]

РФК (реактивні форми кисню) також відіграють значну роль у цьому процесі, активуючи NF- $\kappa$ B і тіоредоксин-взаємодіючий білок TXNIP, які посилюють запальний ефект через каспазу-1 і IL-1 $\beta$ . Піроптоз, як форма регульованої клітинної смерті, активується через інфламасому NLRP3 та каспазу-1, і це було помічено в міокарді діабетичних щурів. Цей вид некротичної клітинної смерті збільшує пошкодження серцевої тканини і сприяє прогресуванню фіброзу. [10]

Експерименти з приглушення гена NLRP3 показали позитивний вплив на серцеве здоров'я, зменшуючи запалення, піроптоз і фіброз міокарда, а також покращуючи серцеву функцію. Це відкриває перспективи для розробки нових терапій, спрямованих на блокування активації NLRP3 як ефективний підхід для запобігання або лікування діабетичної кардіоміопатії. [10]

У дослідженнях ізольованих діабетичних кардіоміоцитів, одним із ключових механізмів, які лежать в основі діабетичної кардіоміопатії (ДК), є порушення регуляції кальцієвого гомеостазу навіть до того, як виявляться будь-які ознаки систолічної дисфункції ЛШ. [16]

Дослідження на моделі миші з ЦД 1 виявили зміни в активності та експресії SERCa2a (саркоплазматичного/ендоплазматичного ретикулуму кальцієвої АТФази), який відіграє ключову роль у поверненні кальцію до саркоплазматичного ретикулуму після скорочення кардіоміоцитів, тим самим регулюючи розслаблення серцевого м'яза та забезпечуючи резерв кальцію для наступних скорочень. Відбулося зниження скорочувальної функції, яке було відновлено шляхом експресії трансгену SERCa2a. [17] Дані результати підтверджують, що дисфункцію кардіоміоцитів можна включити у визначення ДК, і припускають, що посилення функції SERCa2a може бути терапевтичною мішенню.

У моделі мишей ЦД 2 також спостерігається знижена скорочувальна функція. Цей стан супроводжується аномальним транзитом  $Ca^{2+}$  у цитозолі, підвищеним витоком  $Ca^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулуму (CP), а також зменшенням рівнів SERCa2a і RyR2 (ріанодиновий рецептор типу 2), зниження якого не було статистично значущим. Зростання рівнів фосфоламбану (PLn) та зменшення його фосфорилування підсилюють інгібування SERCa2a. Також було зафіксовано аномалії транзиторів  $Ca^{2+}$  у кардіоміоцитах і значне зниження RyR2. [18]

У інших дослідженнях на моделях щурів з ЦД 2, а саме Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) спостерігається знижений рівень білка SERCa2a та порушення діастолічної функції. Лікування шляхом експресії трансгену SERCa2a за допомогою аденовірусного вектора покращує скорочувальну функцію. Розмір кардіоміоцитів, збільшений у серцях із ЦД 2, повертається до норми, хоча це не впливає на синтез колагену. Точні механізми цих ефектів залишаються невідомими, проте встановлено, що підвищена експресія SERCa2a в ізольованих кардіоміоцитах стимулює експресію генів, пов'язаних із сигналізацією інсуліну. [19]

**Висновки.** Діабетична кардіоміопатія є серйозним ускладненням цукрового діабету, що характеризується функціональними та структурними змінами серцевого м'яза. Основними патофізіологічними механізмами її розвитку є порушення кальцієвого гомеостазу, зокрема зниження активності та експресії SERCa2a, підвищений витік  $Ca^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулуму та зниження функції RyR2. Також суттєвими факторами є окислювальний стрес, хронічне запалення, метаболічні порушення та накопичення кінцевих продуктів глікації.

Дослідження показали, що раннє втручання, спрямоване на підвищення експресії SERCa2a, здатне відновлювати скорочувальну функцію кардіоміоцитів, зменшувати гіпертрофію клітин серця та покращувати серцеву функцію. Ці дані

підтверджують можливість використання SERCa2a як терапевтичної мішені для запобігання або лікування діабетичної кардіоміопатії. Подальше вивчення молекулярних механізмів, які лежать в основі захворювання, та розробка нових терапевтичних підходів, зокрема генних та фармакологічних методів, є перспективними напрямками для покращення якості життя пацієнтів із діабетом.

#### Список літератури:

- American Diabetes Association
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res* 2018; 122:624–638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34:29–34.
- Gulsin GS, Swarbrick DJ, Hunt WH, Levelt E, Graham-Brown MPM, et al. Relation of aortic stiffness to left ventricular remodeling in younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2018; 67:1395–1400. doi: 10.2337/db18-0112
- Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:339–351. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019
- de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Lee ET, Galloway JM, Barac A, Panza JA, Howard BV. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens.* 2010; 28:353–360 doi: 10.1097/HJH.0b013e3283331169
- Liu X, Yang ZG, Gao Y, Xie LJ, Jiang L, Hu BY, Diao KY, Shi K, Xu HY, Shen MT, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17:139 doi: 10.1186/s12933-018-0782-0
- Grigorescu ED, Lacatusu CM, Floria M, Mihai BM, Cretu I, Sorodoc L. Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes-progress and perspectives. *Diagnostics.* 2019;9:121.
- Luo, B.; Li, B.; Wang, W.; Liu, X.; Xia, Y.; Zhang, C.; Zhang, M.; Zhang, Y.; An, F. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model. *PLoS One.* 2014 Aug 19;9(8):e104771. doi: 10.1371/journal.pone.0104771. eCollection 2014.
- Pal PB., Sonowal H., Shukla K., Srivastava SK., Ramana K.V. Aldose Reductase Mediates NLRP3 Inflammasome-Initiated Innate Immune Response in Hyperglycemia-Induced Thp1 Monocytes and Male Mice. *Endocrinology.* 2017, 158, 3661–3675.
- Tuleta, I.; Frangogiannis, N.G. Diabetic fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021, 1867, 166044.
- Gong, W.; Zhang, S.; Chen, Y.; Shen, J.; Zheng, Y.; Liu, X.; Zhu, M.; Meng, G. Protective role of hydrogen sulfide against diabetic cardiomyopathy via alleviating necroptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2022, 181, 29–42.
- Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger IN, Sakamoto M, Suzuki H, Toyama K, Spin JM, Tsao PS. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2015;16:25234–25263. doi: 10.3390/ijms161025234
- Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther.* 2014;142:375–415. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014
- Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev.* 2013;18:149–166. doi: 10.1007/s10741-012-9313-3
- Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2002;51:1166–71.
- Pereira L, Matthes J, Schuster I, Valdivia HH, Herzig S, Richard S, Gómez AM. Mechanisms of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> transient decrease in cardiomyopathy of db/db type 2 diabetic mice. *Diabetes.* 2006;55:608–15.
- Karakikes I, Kim M, Hadri L, Sakata S, Sun Y, Zhang W, Chemaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Gene remodeling in type 2 diabetic cardiomyopathy and its phenotypic rescue with SERCA2a. *PLoS One.* 2009;4:e6474.

**Рева Тетяна Васи́лівна**

доцент, кандидат медичних наук,  
доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб

**Герасімова Євангеліна Сергіївна**

студентка 5 курсу, спеціальність 222 «Медицина»  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## АСПЕКТИ ХАРЧУВАННЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЄТ РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

**Reva Tetiana Vasylivna**

PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine,  
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases

Bukovinian State Medical University

**Gerasimova Evangelina Serhiivna**

5th year student, specialty 222 "Medicine"

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

## NUTRITION ASPECTS AND CHARACTERISTICS OF DIETS RECOMMENDED FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

### **Анотація.**

Здорове харчування, так само як і здоровий спосіб життя, набирають все більшої популярності в усьому світі. Дієти, які містять велику кількість певних категорій продуктів можуть захищати від серцево-судинних захворювань та передчасної смерті. Більшість категорій захисних харчових продуктів відповідають стандартним дієтичним рекомендаціям для здорового харчування, але ті, які можуть захищати серце, зазвичай не входять до таких рекомендацій. Категорії харчових продуктів, які були визнані захисними, включають фрукти, овочі, горіхи, бобові та рибу, а також молочні продукти з високим вмістом жиру. Рекомендації щодо здорового харчування, як правило, наголошують на зниженому споживанні жиру, особливо насиченого жиру.

Дієта на основі великої кількості овочів і фруктів протягом багатьох років є основою ефективною профілактики багатьох захворювань, особливо серцево-судинних. Значне споживання фруктів і овочів у осіб віком >60 років пов'язане з меншим ризиком синдрому старечої астенії. Вживання добавки  $\omega$ -3-ненасичених жирних кислот рекомендується як вторинна профілактика особам після інфаркту міокарда, а також у рамках профілактики раптової серцевої смерті.

### **Abstract.**

Healthy eating, as well as a healthy lifestyle, is gaining popularity around the world. Diets that contain high amounts of certain food categories can protect against cardiovascular disease and premature death. Most of the categories of protective foods are in line with standard dietary recommendations for a healthy diet, but those that may protect the heart are not usually included in such recommendations. Healthy eating recommendations generally emphasize reduced fat intake, especially saturated fat.

A diet based on a large amount of fruits and vegetables has been the basis for the effective prevention of many diseases, especially cardiovascular diseases, for many years. A high consumption of fruits and vegetables in people aged >60 years is associated with a lower risk of senile asthenia syndrome. Supplementation of  $\omega$ -3-unsaturated fatty acids is recommended as secondary prevention in individuals after myocardial infarction, as well as in the framework of prevention of sudden cardiac death.

**Ключові слова:** серцево-судинні захворювання, харчування, середземноморська дієта, DASH-дієта, рослинна дієта.

**Keywords:** cardiovascular diseases, nutrition, Mediterranean diet, DASH diet, plant-based diet.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), переважно ішемічна хвороба серця та інсульт, є основними причинами смертності й одними з основних факторів інвалідності в усьому світі. Частота серцево-судинних захворювань продовжує зростати протягом десятиліть майже у всіх країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Викликає тривогу і той факт, що стандартизований за віком показник

серцево-судинних захворювань почав рости в деяких країнах із високим рівнем доходу, де раніше він знижувався. Виявлення випадків серцево-судинних захворювань майже подвоїлося з 271 мільйона в 1990 році до 523 мільйонів у 2019 році, а кількість смертей від серцево-судинних захворювань неухильно збільшувалася з 12,1 мільйона в 1990

році до 18,6 мільйона у 2019 році. **В Україні серцево-судинні захворювання є головною причиною смертності населення.** За цим показником наша країна лишається одним зі світових лідерів. [1]

Модифікація способу життя, включаючи зміни раціону, є основним підходом до забезпечення здоров'я хворих на ССЗ. На сьогодні відома велика кількість різних дієт, які направлені на покращення функціонування організму, а саме зменшення ваги, нормалізацію рівня глюкози та ліпідів в крові, нормалізації артеріального тиску тощо.

Основними факторами, які призводять до захворювань серцево-судинної системи (ССС) є метаболічний синдром (предіабет), артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та надлишок абдомінального жиру. Всі ці фактори можна модифікувати з допомогою збалансованого харчування. [2]

Всі сучасні моделі здорового харчування мають схожі принципи:

- високе споживання клітковини;
- споживання продуктів з високим вмістом антиоксидантів, вітамінів, мінералів, поліфенолів, мононенасичених і поліненасичених жирних кислот;
- зменшення споживання солі, рафінованого цукру, насичених та транс-жирів;
- споживання вуглеводів з низьким глікемічним навантаженням.

Це досягається при споживанні фруктів, овочів, бобових, риби та морепродуктів, горіхів, насіння, цільного зерна, рослинних олій (головним чином, оливкової олії) та молочних продуктів разом із низьким споживанням випічки, солодощів, солодких напоїв, а також червоного та обробленого м'яса. Мінімізуються або повністю виключаються з раціону продукти з високим вмістом насичених жирних кислот і транс-жирних кислот. [3, 4]

Рекомендовані схеми харчування у пацієнтів з ризиком хвороб ССС включають середземноморську дієту, дієтичні підходи до зупинки гіпертонії (DASH-дієта) та рослинну дієту (включаючи вегетаріанську дієту та інші види) [4].

Середземноморська дієта (СД) – це вид раціону, який багатий на цільнозернові продукти, листову зелень, овочі, фрукти, бобові, горіхи, трави, спеції та оливкову олію з помірним споживанням нежирних джерел білків, таких як риба та птиця, помірним споживанням алкоголю та обмеженим споживанням червоного м'яса та солодощів.

Доведено, що при дотриманні СД, організм забезпечений антиоксидантами, зменшується запалення судинної стінки, збільшуються антиатерогенні фактори, покращується мікробіом кишечника. [2]

Епідеміологічні дослідження виявили кардіопротекторний ефект оливкової олії і пояснюється цей ефект великою кількістю поліфенолів. Поліфеноли розглядаються як біоактивні речовини, які здатні регулювати фактори ризику серцево-судинних захворювань, такі як високий артеріальний тиск, резистентність до інсуліну та дисліпідемію. [5]

Було проведено дослідження щодо впливу СД на хвороби ССС. Учасників об'єднали у 3 групи: 1-а група – СД зі споживанням оливкової олії, 2-а група – СД із споживанням горіхів, 3-я група – звичайний раціон. Після майже 5 років спостерігалось приблизно на 30% зниження смертності від інфаркта міокарда, інсульту або інших хвороб ССС в 1 та 2 групі порівняно з 3 групою. Частота розвитку діабету також було нижча на 52% у 1 та 2 групі у порівнянні з 3-ою групою. [2]

DASH-дієта характеризується високим споживанням фруктів і овочів, бобових, нежирних молочних продуктів, цільнозернових продуктів, горіхів, риби та птиці та зменшенням споживання насичених жирів, червоного м'яса та обробленого м'яса, а також солодких напоїв; низьке споживання натрію та очищених злаків.

При результатах одного дослідження було показано, що дотримання схеми харчування DASH пов'язане з покращенням показників індексу маси тіла (ІМТ), зменшенням концентрацій запальних маркерів крові: TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, WBC та PAI-1 ( $p < 0,05$ ; усі). Також було показано покращення параметрів профілю ліпопротеїнів та біомаркерів обміну глюкози. [3]

При проведенні досліджень, було виявлено, що дотримання DASH-дієти знижує частоту серцево-судинних захворювань на 20%, ішемічної хвороби серця на 21%, інсульту на 19% та цукрового діабету на 18%. Також має сприятливий вплив на артеріальний тиск, рівень ліпідів, глюкози в крові та масу тіла. [6]

Дієти, які базуються на їжі рослинного походження мають більш сприятливий вплив на роботу ССС. Є декілька видів такого виду харчування:

1. Вегетаріанська дієта – полягає у виключенні з раціону всіх продуктів тваринного походження (м'ясо, птицю, морепродукти та рибу).

2. Веганська – це найбільш сувора форма вегетаріанства, яка передбачає відмову від вживання продуктів тваринного походження не тільки в їжу, але і взагалі в якому б то не було вигляді.

3. Лакто-вегетаріанська – тип вегетаріанства, який виключає м'ясо, птицю, морепродукти та яйця, але включає молочні продукти.

4. Лакто-ово-вегетаріанська дієта – включає рослинну їжу разом з молочними продуктами та яйцями, в якій споживають молочні продукти та яйця.

5. Песко-вегетаріанська – де окрім молочних продуктів та яєць, дозволяється їсти рибу, але взагалі уникати м'яса та птиці.

Якщо дотримуватись вищезазначених дієт грамотно, не споживаючи у великій кількості шкідливі продукти рослинного походження такі як продукти з великим вмістом рафінованих злаків, картопля, соки, солодкі напої, солодощі тощо. Збалансована рослинна дієта має низьку енергетичну щільність через низький вміст насичених жирів і високий вміст клітковини. Клітковина викликає відчуття ситості через адсорбцію води у шлунці, тим самим зменшуючи відчуття голоду. Також уповіль-

нюється спорожнення шлунку та кишківника, даючи можливість всмоктуватись поживним речовинам. [2]

При проведенні дослідження, виявили, що збільшення споживання на 2–10 г/день клітковини призвело до помірного, але значного зниження рівня ЛПНЩ на  $-0,057$  ммоль/л, ймовірно, через зниження рівня холестерину та всмоктування жиру, зміну синтезу холестерину та збільшення синтезу жовчних кислот. [7]

Проводили дослідження на вплив харчових волокон на рівень холестерину та глюкози крові. При введенні на 4 тижні в раціон хліба збагаченого цільнозерновим борошном (кіноа та пшениця), відбувалось зниження рівнів холестерину та глюкози крові.

Також було проведено схоже дослідження, де порівнювали рівень холестерину у групах пацієнтів, які додали до раціону харчові волокна з вівса та пацієнтів, які харчувались без змін. Виявили значне зниження рівня холестерину у групі, де додавали харчові волокна [8].

Дефіцит вітаміну D є одним з найбільш поширеним дефіцитом харчування, від якого страждає майже мільярд людей у всьому світі. Довгий час вважалося, що єдиною функцією вітаміну D є регуляція обміну кальцію і фосфору. Проте було визначено сезонність (зимню) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Епідеміологічні дані вказують на те, що дефіцит вітаміну D в організмі пов'язаний із ригідністю артерій, артеріальну гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка та ендотеліальною дисфункцією. [9]

Є теорії, що дефіцит вітаміну D сприяє виникненню запальних процесів, ремоделюванні стінок судин, фіброзі та атеросклерозі. На щурячій моделі виявили, що достатній рівень вітаміну D зменшує розвиток фіброзу судин. [10]

Адекватне споживання вітаміну D може впливати на патофізіологію атеросклерозу через модуляцію запальної відповіді шляхом зниження експресії прозапальних маркерів таких як: TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 та IL-8, що призводить до зниження синтезу гострофазного запального С-реактивного білка, який служить предиктором ускладнень ССЗ.

Є інформація про те, що додавання вітаміну D у пацієнтів з серцевою недостатністю знижує ризик внутрішньолікарняної смертності [11]. Було показано, що дефіцит вітаміну D прискорює прогресування ішемічної хвороби серця на тваринних моделях [9].

**Висновок.** Рівень захворюваності українців на серцево-судинні захворювання, на жаль, все ще знаходиться на більш високому рівні у порівнянні з розвинутими країнами. Згідно офіційної статистики понад половина мешканців України (58,4%) страждають на серцево-судинні хвороби – ці захворювання посідають перше місце в структурі хвороб, зумовлюють майже дві третини всіх випадків смерті і третину причин інвалідності. Однією з головних причин широкого розповсюдження серцево-судинних захворювань є малорухливий спосіб життя та вживання надмірної кількості жирної, рафінованої їжі, що призводить до ожиріння і виникнення холестеринових бляшек у судинах. Тому

профілактика та лікування серцево-судинних захворювань тісно пов'язані з корекцією способу життя і контролем над раціоном харчування. Основна мета серцевої дієти – зменшення навантаження на серцево-судинну систему, поліпшення її роботи та нормалізація обміну речовин.

#### Список літератури:

1. Liu S, Li Y, Zeng X, Wang H, Yin P, Wang L, Liu Y, Liu J, Qi J, Ran S, Yang S, Zhou M. Burden of Cardiovascular Diseases in China, 1990-2016: Findings From the 2016 Global Burden of Disease Study. *JAMA Cardiol.* 2019 Apr 1;4(4):342-352. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0295. PMID: 30865215; PMCID: PMC6484795.

2. Diab A, Dastmalchi LN, Gulati M, Michos ED. A Heart-Healthy Diet for Cardiovascular Disease Prevention: Where Are We Now? *Vasc Health Risk Manag.* 2023 Apr 21;19:237-253. doi: 10.2147/VHRM.S379874. PMID: 37113563; PMCID: PMC10128075.

3. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 11;19(12):3988. doi: 10.3390/ijms19123988. PMID: 30544955; PMCID: PMC6320919.

4. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, Anderson CAM, Aspry KE, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Maki KC. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2023 Jul-Aug;17(4):428-451. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.099. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37271600.

5. Khalil A. Nutrition, Lipoproteins and Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2024 Aug 2;16(15):2530. doi: 10.3390/nu16152530. PMID: 39125409; PMCID: PMC11314000.

6. Tyrovola D, Soulaïdopoulos S, Tsioufis C, Lazaros G. The Role of Nutrition in Cardiovascular Disease: Current Concepts and Trends. *Nutrients.* 2023 Feb 21;15(5):1064. doi: 10.3390/nu15051064. PMID: 36904064; PMCID: PMC10005442.

7. Satija A, Hu FB. Plant-based diets and cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Oct;28(7):437-441. doi: 10.1016/j.tcm.2018.02.004. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29496410; PMCID: PMC6089671.

8. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2019 May 23;11(5):1155. doi: 10.3390/nu11051155. PMID: 31126110; PMCID: PMC6566984.

9. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 4;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483. PMID: 32899880; PMCID: PMC7555466.

10. Tappia PS, Blewett H. Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 26;21(7):2284. doi: 10.3390/ijms21072284. PMID: 32225035; PMCID: PMC7178170.

11. Fukumoto Y. Nutrition and Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2021 Dec 27;14(1):94. doi: 10.3390/nu14010094. PMID: 35010969; PMCID: PMC8746674.

**Ряшко Катерина Сергіївна**

Лікар-інтерн

КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Чернівецької міської ради  
М. Чернівці, Україна

**Кравченко Олена Вікторівна**

Д-р.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
Буковинський державний медичний університет  
М. Чернівці, Україна

## АНАЛІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

**Ryashko Kateryna Serhiivna**

Intern

CNP "Central City Clinical Hospital" of Chernivtsi City Council  
M. Chernivtsi, Ukraine

**Kravchenko Olena Viktorivna**

Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Bukovyna State Medical University  
M. Chernivtsi, Ukraine

## ANALYSIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIAL IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE

### **Анотація.**

Гіперпластичні процеси ендометрія є однією з актуальних проблем сучасної гінекології. У статті представлено аналіз гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку на основі даних історій хвороб пацієнток гінекологічного відділення. Визначено значення ранньої діагностики та індивідуального підходу до терапії для попередження прогресування захворювання.

### **Abstract.**

Hyperplastic processes of the endometrium are one of the current problems of modern gynecology. The article presents an analysis of hyperplastic processes of the endometrium in women of late reproductive age based on data from medical histories of patients of the gynecological department. The importance of early diagnosis and an individual approach to therapy for preventing disease progression is determined.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, пізній репродуктивний вік.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, late reproductive age.

**Вступ/Introduction.** Гіперплазія ендометрія (ГЕ) — патологія матки, що являє собою широкий спектр морфологічних змін ендометрія. Дана патологія переважно характеризується збільшенням співвідношення ендометріальної залози до її стромі порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм.[3] Гіперпластичні процеси ендометрія є поширеною патологією серед жінок пізнього репродуктивного віку та можуть бути предикторами розвитку злоякісних новоутворень.

Діагноз гіперплазія ендометрія несе високий ризик супутнього раку ендометрія або можливого прогресування до раку за відсутності лікування[6]. Остаточним і лікувальним лікуванням ГЕ залишається гістеректомія, проте епідемія ожиріння, потенційне бажання використовувати лікування, що зберігає фертильність, визнання різної частоти злоякісної трансформації, медичні супутні захворювання та старіння населення можуть впливати на рішення про застосування нехірургічних методів лікування.[2]

Дана стаття представляє статистичний аналіз, щодо видів гіперплазії ендометрія у жінок пізнього

репродуктивного віку. Оцінка вищезазначених статистичних даних є важливою для розуміння тенденцій захворюваності та розробки ефективних профілактичних і лікувальних стратегій.

**Мета дослідження/Aim.** Визначити види гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку на основі даних історій хвороби.

### **Матеріали та методи/Materials and methods.**

Для даного дослідження було опрацьовано 60 історій хвороб жінок із гінекологічного відділення «Центральної міської клінічної лікарні» м. Чернівці за 2024 рік. Вікова категорія пацієнток склала від 35 до 45 років, які звернулися за медичною допомогою з приводу гіперпластичних процесів ендометрія. При проведенні аналізу використано загальноклінічне дослідження (з'ясування скарг, ретельний збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд), вагінальне обстеження, інструментальну діагностику патології ендометрія (УЗД) та малоінвазивне хірургічне втручання на матці (гістероскопія) з подальшим пато-гістологічним дослідженням (ПГД) ендометрія.

**Результати дослідження і обговорення/Results and discussion.** Проаналізувавши результати ПГД, отриманих під час гістероскопії, було виявлено наступне. Серед загальної кількості жінок пізнього репродуктивного віку (n=60), знайдено і гістологічно підтверджено у 76,6%(n=46) пацієнток діагноз: гіперплазії ендометрія без атипії, а саме: простий поліп ендометрія склав 26,6 %(n=16), залозистий поліп ендометрія - 33,3 %(n=20), проста залозиста гіперплазія складала 16,6 %(n=10). Гіперплазія з атипією зустрічається в 23,3 % випадків (n=14), що свідчить про своєчасне звернення жінок за допомогою. Для того щоб проаналізувати зв'язок розвитку гіперпластичних процесів з віком, ми розділили пацієнток на три вікові категорії: I - 35-38 років, II- 39-42, III- 42-45.

До першої вікової групі (35-38) було віднесено 30 жінок, у всіх верифікована гіперплазія ендометрія без атипії. За даними патогістологічно годослідження в 25 % (n=15) був діагностований залозистий поліп ендометрія, 16,6 % - простий поліп ендометрія (n=10), і у 5 жінок (8,3 %) була виявлена проста залозиста гіперплазія ендометрія.

Другу групу (39-42) склали 20 жінок (39-42) з гіперплазією ендометрія. В даній групі, у переважній більшості жінок-50%(10) була гіперплазія ендометрія без атипії, у 5 жінок (25%) спостерігався залозистий поліп, з такою ж частотою була діагностована гіперплазія ендометрія з атипією (8,3%).

Третю вікову групу склали 10 пацієнток, у 9 з них виявлена гіперплазія ендометрія з атипією (90%), а у однієї – залозистий поліп (10%).

Розробки індивідуальних профілактичних та лікувальних стратегій для пацієнток групи ризику є вкрай необхідними, що може посприяти зниженню частоти та ускладнень, пов'язаних з гіперпластичними процесами ендометрія.[1]

**Висновки/Conclusions.** Отримані результати дослідження свідчать про підвищення ризику гіперплазії ендометрію у пізньому репродуктивному

віці, що може бути пов'язане з гормональними змінами, характерними саме для цього періоду

За даними нашого дослідження, найбільший відсоток (76,6) % склали пацієнтки з гіперплазією ендометрію без атипії, такий відсоток простих неатипових форм гіперплазії, що свідчить про якісну ранню діагностику і можливість консервативного лікування для більшості пацієнток, тоді як у випадках атипової гіперплазії (26,6%), необхідно розглядати питання про хірургічне лікування з метою запобігання розвитку раку ендометрія.

#### **Література/References.**

1. Наказ МОЗ України № 869 від 05.05.2021 « Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної медичної (високоспеціалізованої) допомоги гіперплазія ендометрія.

2. Вовк ІБ, Лисяна ТА, Нетреба НІ, Горбань НС, Пономарьова ІГ. Роль запального фактора в генезі гіперпластичних змін ендометрія у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019; 1: 73-80

3. Макарьчук ОМ, Гаврилюк ГМ, Абдулрахман АМ. Особливості анамнезу, що формують здоров'я жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами міометрію. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016; 2(38): 266-269.

4. Chandra V, Kim J, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. /J Gynecol Oncol 2016; 27:712-749

5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Endometrial Hyperplasia. Practice Bulletin № 136, 2021.

6. Popov A. A., Bondarenko O. M. Hyperplastic processes of the endometrium: clinical aspects and management // Obstetrics and Gynecology Today. 2022.

*Ковальчук І.В.**Савчук А.Г.**Студенти 5 курсу, медицина**Буковинський державний медичний університет**Баланюк І.В.**доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології**Буковинський державний медичний університет**м. Чернівці, Україна***КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ ІНФІКУВАННЯ ГЕПАТИТОМ А (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)***Kovalchuk I.V.**Savchuk A.G.**Balaniuk I.V.***CLINICAL COURSE AND CONSEQUENCES OF HEPATITIS A INFECTION (LITERATURE REVIEW)****Анотація:**

Гепатит А — поширене вірусне захворювання, спричинене вірусом гепатиту А (ВГА). Не дивлячись на вакцинацію, ВГА є найпоширенішою інфекцією, що призводить до захворювань печінки в усьому світі. Зазвичай має типовий клінічний перебіг який включає: лихоманку, диспептичні явища та розвиток жовтяниці. Натомість, у деяких випадках, можуть розвиватися атипів прояви та важкі ускладнення, які можуть призвести до летального кінця.

**Abstract:**

Hepatitis A is a common viral disease caused by the hepatitis A virus (HAV). Regardless of vaccination, HAV is the most common infection leading to liver disease worldwide. It usually has a typical clinical course that includes: fever, dyspeptic phenomena and the development of jaundice. Instead, in some cases, atypical manifestations and severe complications can develop, which can lead to a fatal outcome.

**Ключові слова:** гепатит А, ускладнення, клінічні прояви, печінка

**Key words:** hepatitis A, complications, clinical manifestations, liver

**Матеріали та методи:** нами проведений огляд літератури на основі статей, опублікованих у базах даних PubMed за останні 10 років. Аналізувалась інформація особливостей перебігу та ускладнень гепатиту А.

**Мета:** проаналізувати літературні джерела та визначити особливості перебігу гепатиту А, атипів клінічні прояви та ускладнення.

**Актуальність:** За оцінками, щороку в усьому світі реєструється 1,4 мільйона нових випадків інфікування ВГА, більшість з яких трапляється в Азії, Африці, Східній Європі та Центральній і Південній Америці [1].

Інфекція ВГА є поширеною вірусною інфекцією з доброякісним перебігом та тільки в окремих випадках може прогресувати до гострої печінкової недостатності [2].

Загалом у дітей з гепатитом А клінічний перебіг набагато легший, ніж у дорослих: близько 70% ВГА-інфекції у дітей протікає безсимптомно, тоді як рівень симптоматичної інфекції у дорослих перевищує 70% [3].

За даними Національної системи нагляду за захворюваннями Сполучених Штатах Америки, смертність від гепатиту А за будь-якого віку становила від 0,7% до 1,0% протягом 2013-2016 років [4].

Епідеміологічні показники щодо захворюваності на гепатит А за останні роки покращились. У

більшості країн рівень захворюваності на ВГА знижується. Країни з високим рівнем доходу зараз не є ендемічними щодо ВГА, багато країн із середнім рівнем доходу переходять від середньої до низької ендемії, а багато країн з низьким рівнем доходу переходять від дуже високої до високої чи середньої ендемії [5].

Передача ВГА здійснюється фекально-оральним механізмом передачі. Місцями, де може поширюватись інфекція є

1. Дитячі установи (дитячі садочки, табори)
2. Харчові промисловості (фабрики, заводи, цехи)
3. Заклади харчування (кафе, їдальні, ресторани)
4. Водні споруди (каналізаційні системи) [6].

Сільські райони, як правило, мають менший середній дохід та менш розвинену інфраструктуру водопостачання та каналізації, тому в них, як правило, вищі показники захворюваності та поширеності ВГА [5].

Симптоми з'являються після інкубаційного періоду від 2 до 7 тижнів.

Інтенсивне виділення вірусу починається з початком інкубаційного періоду до тижня після зникнення жовтяниці [2].

Перебіг інфікування ВГА може мати різноманітний характер:

1. Безсимптомний перебіг.

2. Легкий, середній та важкий перебіг.

3. Фульмінантний гепатит [7].

Типовий перебіг інфікування ВГА має такі симптоми: лихоманку, біль в животі, нудоту, блювання, діарею, жовтяницю та анорексію [2].

**Результати та їх обговорення:** В Кореї досліджувались симптоми інфекції ВГА. Початок гепатиту А часто починався раптово з лихоманки (18%–75%), нездужання (52%–91%), нудоти або блювання (26%–87%), абдомінального дискомфорту (37%–65%). Рідше розвивається свербіж, діарея, артралгія або шкірний висип. Під час фізикального обстеження часто виявляють гепатомегалію (78%) і жовтяницю (40–80%) [8].

Гепатит А має численні атипові прояви, включаючи рецидивний гепатит, холестатичний гепатит і позапечінкові прояви [3].

Позапечінковими проявами є:

Шкірна висипка (кропив'янка та макулопапульозний висип), пошкодження нирок, гострий панкреатит, синдром Гійена-Барре, аутоімунна гемолітична анемія апластична анемія, тромбоцитопенія, мононеврит, реактивний артрит, вузликовий поліартеріїт, міокардит (дуже рідкісне ускладнення інфекції ВГА, на 2018 рік зареєстровано лише 3 повідомлення про його діагностування у пацієнтів з ВГА) [2,6].

Основними механізмами розвитку гематологічних ускладнень є:

1. Розлади інфільтрації кісткового мозку, такі як гематологічні злоякісні новоутворення або мієлофіброз

2. Руйнування клітин крові, при розвитку ДВЗ-синдрому, тромбоцитної пурпури та гіперспленізму.

3. Аплазію кісткового мозку, через розлади харчування та розвиток супутніх інфекційних захворювань [7].

Гостре ураження нирок (ГУН), яке розвивається у 1,5%–7,6% пацієнтів з гепатитом А, характеризується підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові  $>2,0$  мг/дл або принаймні 1,5-кратним підвищенням порівняно з вихідним рівнем креатиніну в сироватці крові. Виникнення преренальна азотемії, інтерстиціального нефриту та гострого тубулярного некрозу сприяють маніфестації ГУН при гепатиті А [8].

Ускладнення інфекції ВГА включають холестатичний гепатит, рецидивуючий гепатит та аутоімунний гепатиту.

Прогресування до фульмінантного гепатиту трапляється рідко, в менше ніж 1% випадків [6].

Рецидивуючий гепатит, який виникає у 10-20% хворих на гепатит А, зазвичай проявляється через 4-15 тижнів після гострого ВГА. У фазі рецидиву гепатиту А, як правило, спостерігається значно легший клінічний розвиток, ніж при початковому інфікуванні. Однак у пацієнтів може спостерігатися більше одного рецидиву гепатиту А. Механізм, що лежить в основі рецидиву гепатиту А, залишається недостатньо вивченим. Вважається, що специфічний IgA для ВГА слугує носієм, що полегшує транспортування ВГА до клітин печінки, сприяючи

таким чином рецидиву гепатиту А. Однак остаточного підтвердження цьому висновку немає.

Вірусемія та виділення вірусу з калом знову з'являються при рецидивному гепатиті [3,8].

Тривалий холестаза (рівень загального білірубину  $>5$  мг/дл, що триває  $>4$  тижнів) спостерігається у 5–7 % пацієнтів і проявляється сверблячкою, лихоманкою, діареєю, втратою маси тіла та втратою. Незважаючи на те, що у цих пацієнтів спостерігається важкий холестаза із рівнем загального білірубину до 40 мг/дл, пацієнти загалом перебувають у хорошому стані з майже нормальними рівнями аспартатамінотрансферази (АСТ) / аланінамінотрансферази (АЛТ) [3,8].

Було проведено дослідження в Сеулі, Корея, де брало участь 4024 пацієнти. Вивчався перебіг захворювання, ускладнення та смертність. У більшості пацієнтів був класичний перебіг. Гостра ниркова недостатність виникла у 2,73% пацієнтів та деяким пацієнтам був назначений гемодіаліз. Холестатичний гепатит з тривалим холестазом і сверблячкою спостерігався у 1,92% хворих.

19 (0,47%) пацієнтів померли або через ускладнення ВГА або через ускладнення трансплантації печінки та 10 (0,24%) пацієнтів померли внаслідок фульмінантної печінкової недостатності, 9 (0,22%) пацієнтам було здійснена трансплантація печінки та 5 пацієнтів трансплантація пройшла успішно [9].

Аналізувались чинники, які сприяли підвищенню ризику летального кінця у пацієнтів ВГА. Виявили, що невірусні захворювання печінки, гепатит В в анамнезі, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання, співвідношення АСТ/АЛТ  $> 2$  та кількість тромбоцитів  $< 150\ 000$ /мкл сприяли підвищенню летальності [4].

В Таїланді було проведено порівнянні перебігу гепатиту А з гепатитом Е.

Пацієнти з гепатитом А мали значно частіше лихоманки (98,0% проти 38,5%) та жовтяницю (96,0% проти 51,9%) ніж пацієнти з гепатитом Е. Також диспептичні явища такі як нудота та блювання, спостерігались частіше в групі гепатиту А, ніж у групі гепатиту Е (52,0% проти 34,6%). Натомість, діарея виникала частіше в групі гепатиту Е (13,5% проти 3,0%,) ніж у групі гепатиту А.

За лабораторними показниками, у пацієнтів з гепатитом А були значні вищі рівні печінки проб (аспартат амінотрансферази та аланін амінотрансферази), ніж пацієнти з гепатитом Е. Піковий рівень загального білірубину в групі гепатиту А також був значно вищим, ніж у групі гепатиту Е. Однак пацієнти з гепатитом Е мали значно нижчий рівень сироваткового альбуміну, ніж пацієнти з гепатитом А [10].

Висновки:

1.Недивлячись на масштабний індустріальний розвиток у всьому світі, гепатит А залишається актуальною проблемою гепатології.

2.В більшості випадків, гепатит А має класичний перебіг, але зустрічаються атипові форми, ускладнені форми та фульмінантний гепатит, який може призвести до летального кінця.

3. При порівнянні клінічних проявів гепатиту А з гепатитом Е, зазначено, що клінічна картина при гепатиті А є більш вираженою та лабораторні показники, такі як печінкові проби (АЛТ, АСТ) більше реагують у пацієнтів з гепатитом А, ніж у пацієнтів з гепатитом Е.

Список літератури:

1. Balogun O, Brown A, Angelo KM, Hochberg NS, Barnett ED, Nicolini LA, Asgeirsson H, Grobusch MP, Leder K, Salvador F, Chen L, Odolini S, Díaz-Menéndez M, Gobbi F, Connor BA, Libman M, Hamer DH. Acute hepatitis A in international travellers: a GeoSentinel analysis, 2008-2020. *J Travel Med.* 2022 Mar 21;29(2):taac013. doi: 10.1093/jtm/taac013. PMID: 35134210; PMCID: PMC9383360.

2. Allen O, Edhi A, Hafeez A, Halalau A. A Very Rare Complication of Hepatitis A Infection: Acute Myocarditis-A Case Report with Literature Review. *Case Rep Med.* 2018 Sep 13;2018:3625139. doi: 10.1155/2018/3625139. PMID: 30302093; PMCID: PMC6158949.

3. Wang M, Feng Z. Mechanisms of Hepatocellular Injury in Hepatitis A. *Viruses.* 2021 May 8;13(5):861. doi: 10.3390/v13050861. PMID: 34066709; PMCID: PMC8151331.

4. Hofmeister MG, Xing J, Foster MA, Augustine RJ, Burkholder C, Collins J, McBee S, Thomasson ED, Thoroughman D, Weng MK, Spradling PR. Factors Associated With Hepatitis A Mortality During Person-to-Person Outbreaks: A Matched Case-Control Study-United States, 2016-2019. *Hepatology.* 2021 Jul;74(1):28-40. doi: 10.1002/hep.31645. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33217769; PMCID: PMC11017379.

5. Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Oct 1;8(10):a031716. doi:

10.1101/cshperspect.a031716. PMID: 29500305; PMCID: PMC6169986.

6. Abutaleb A, Kottiril S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun;49(2):191-199. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.002. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32389358; PMCID: PMC7883407.

7. Al Jandale O, Jumah H, Jamil H. Hepatitis A virus infection is complicated by both pancytopenia and autoimmune hemolytic anemia (AIHA). *Ann Med Surg (Lond).* 2022 May 11;78:103765. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103765. PMID: 35600174; PMCID: PMC9118502.

8. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Sep 4;8(9):a031708. doi: 10.1101/cshperspect.a031708. PMID: 29440324; PMCID: PMC6120688.

9. Kwon SY, Park SH, Yeon JE, Jeong SH, Kwon OS, Lee JW, Kim HS, Seo YS, Kim YS, Sohn JH, Yim HJ, Choi JY, Lee MS, Kweon YO, Cheong JY, Kim HC, Lee HJ, Baik SK, An H, Byun KS. Clinical characteristics and outcomes of acute hepatitis a in Korea: a nationwide multicenter study. *J Korean Med Sci.* 2014 Feb;29(2):248-53. doi: 10.3346/jkms.2014.29.2.248. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24550653; PMCID: PMC3924005.

10. Khongviwatsathien S, Thaweerat W, Athakitmongkol T, Chotiyaputta W, Tanwandee T. A Comparison of Clinical Manifestations and Outcomes between Acute Sporadic Hepatitis A and Hepatitis E Infections in Thailand. *Viruses.* 2023 Sep 7;15(9):1888. doi: 10.3390/v15091888. PMID: 37766294; PMCID: PMC10538055.

**Buryniuk-Hloviak Khrystyna**

PhD, Assistant

of Department of Pediatrics and Children Infectious  
Diseases

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

**Sydorchuk Daryna**

Student of Bukovinian State Medical University

**Stefurak Maksym**

Student of Bukovinian State Medical University

**Pashkevych Viktoriia**

Student of Bukovinian State Medical University

**Maslienkova Karina**

Student of Bukovinian State Medical University

## MODERN VIEWS ON THE MANAGEMENT OF VIRAL ENCEPHALITIS IN PAEDIATRIC PRACTICE: A CASE REPORT

### **Abstract.**

*Viral encephalitis in children is a serious disease that causes inflammation of the brain due to the penetration of viral agents. Given the growing diversity of viruses that cause encephalitis, there is a need for a detailed study of the refined forms of viral encephalitis that do not fall into typical categories but have a high risk of affecting the child's body. This topic covers the peculiarities of less common forms of viral encephalitis, their clinical picture, diagnostic methods, therapeutic approaches and prevention measures[6].*

*Particular attention is paid to the clinic and diagnosis of viral encephalitis caused by unspecified viruses. Based on the analysis of a clinical case, the main symptoms that allow to diagnose these rare forms of the disease in the early stages are presented[4].*

**Key words.** *Viral encephalitis in children, clarified viral infections, brain inflammation, atypical viruses, clinical symptoms, encephalitis diagnosis, encephalitis treatment, rare.*

Encephalitis in children is a dangerous disease accompanied by inflammation of the brain tissue. It is caused by viruses, bacteria and other pathogens, as well as immune reactions that damage brain tissue. Encephalitis requires immediate diagnosis and comprehensive treatment, as it can lead to serious consequences for a child's health[3].

### Causes of encephalitis

Infectious pathogens are one of the main causes of encephalitis. Viruses, such as herpes simplex virus, tick-borne encephalitis virus, adenovirus, and enteroviruses, can penetrate brain tissue, causing inflammation. Children's immune systems are still developing, so they are more vulnerable to infectious agents[1]. Encephalitis can also be caused by autoimmune reactions, when the body's immune system mistakenly attacks brain cells after an infection or vaccination. The viruses that cause encephalitis can be transmitted through insect bites (especially ticks), airborne droplets, or through contact with infected fluids (saliva, blood). Contact with infected animals or people can also lead to infection. Some viruses are characterised by outbreaks, for example, during warm seasons or in certain geographical areas[2].

### Symptoms of encephalitis in children

Clinical signs of encephalitis can appear gradually or abruptly, depending on the type of pathogen and the body's immune response. The main symptoms include: General symptoms: fever, headache, nausea, vomiting[2]. Neurological disorders: seizures, changes in consciousness (from confusion to coma), speech, vision

and hearing impairment. Behavioural changes: increased irritability, anxiety, lethargy, refusal to eat, crying. In infants and young children, neurological symptoms are difficult to detect, so you should pay attention to signs such as constant crying, swelling of the fontanelle and increased excitability[2]. Prevention of encephalitis

Vaccination: the main method of preventing some viruses that can cause encephalitis (e.g. measles, mumps, rubella and tick-borne encephalitis). Preventing insect bites: wearing closed clothing, using repellents. Prevention of infection transmission: good hygiene, especially when staying in endemic areas[5].

Rehabilitation of children after encephalitis includes a long recovery period, which may include physiotherapy to improve motor skills, speech therapy to restore speech, cognitive therapy to improve memory and thinking, work with neurologists, psychologists and other specialists to gradually restore the child's functional capabilities and improve their quality of life[6].

**Complications.** They can be serious and in some cases lead to long-term consequences. Neurological disorders: may include seizures, speech impairment, cognitive decline and concentration problems, as well as motor disorders such as tremors or ataxia (uncontrolled movements). Developmental delays: children may experience psychomotor and mental developmental delays, which often depend on the severity of the disease. Hearing or visual impairment: Viral brain damage can lead to partial or complete hearing or vision loss due to damage to the relevant

nerve structures. Mental disorders: in some cases, anxiety, depression, sleep disturbances and other emotional disorders may develop. Hydrocephalus: a rare but possible complication that occurs due to fluid accumulation in the brain and requires surgical intervention. Fatal outcome: in severe cases, when the infection progresses rapidly and is accompanied by severe brain damage, death is possible[6].

**The purpose of the study** is to raise awareness among healthcare professionals about the early detection and treatment of atypical forms of viral encephalitis, particularly in children. The study findings emphasise the need for an interdisciplinary approach[1].

**Materials and methods.** Patient A., 12 years old, was under our care. The child was born from the first pregnancy and physiological delivery, weighing 3500 g, with a body length of 50 cm at birth. Vaccinations were carried out according to the vaccination schedule. BCG - there is a scar. The mother denies any history of contact with infectious diseases, and there are no cases of the disease in the family. On the 2nd day, the child was admitted to the AICU of the Chernivtsi Oblast Clinical Hospital with complaints of fever up to 39.4 °C, vomiting, lethargy, drowsiness, refusal to eat and drink. The patient's objective condition: body temperature 37.6 °C, heart rate - 65 beats/min, respiratory rate - 21/min, SpO<sub>2</sub> - 94%, blood pressure - 115/80 mm Hg. The general condition of the child was considered severe, which was due to CNS disorders. The child reacted to the examination with aggression and incomprehensible speech. The child has hyperesthesia and questionable tension symptoms. Consciousness is moderately comatose (7 points on the Glasgow Coma Scale). The skin is pale, soft tissue turgor and elasticity are not affected, visible mucous membranes are moist. Pupils D=S, photoreaction is preserved. Auscultation is rigid, wheezing is not heard. Heart sounds are loud, rhythmic. The abdomen is not painful during palpation.

In the intensive care unit of the AICU of the Chernivtsi Oblast Clinical Hospital, a lumbar puncture was performed at the level of L3 - L4. CSF was obtained, flowing at a rate of 35-40 cc/min, clear in colour. 2 ml of CSF was taken for laboratory examination.

The child was treated in the AICU of the Chernivtsi Oblast Children's Hospital for 13 days, and the patient's condition did not change during this time. The general condition was considered severe, which was due to neurological symptoms. Subsequently, the child was transported to "OKHMATDYT" in Kyiv, for further examination and treatment.

During the patient's stay in the AICU of the Chernivtsi Oblast Children's Hospital, the following laboratory and instrumental examinations were performed:

**Blood type:** A(II) Rh (+) positive.

**CBC:**

- at the time of admission: haemoglobin - 180 g/l, erythrocytes - 5.6 g/l, platelets - 455 g/l, leukocytes - 6.3 g/l, rods - 18%, segmented - 20%, eosinophils - 2%, lymphocytes - 57%, monocytes - 5%, ESR - 6 mm/h.

- day 4: haemoglobin - 157 g/l, erythrocytes - 5.2 g/l, platelets - 368 g/l, leukocytes - 14.0 g/l, rods -

5%, segmented - 49%, eosinophils - 1%, lymphocytes - 42%, monocytes - 3%, ESR - 3 mm/h.

- day 7: haemoglobin - 142 g/l, erythrocytes - 4.7 g/l, platelets - 435 g/l, leukocytes - 12.0 g/l, rods - 4%, segmented - 65%, eosinophils - 1%, lymphocytes - 23%, monocytes - 7%, ESR - 7 mm/h.

- day 12: haemoglobin - 150 g/l, erythrocytes - 5.0 g/l, platelets - 449 g/l, leukocytes - 14.0 g/l, rods - 10%, segmented - 68%, eosinophils - 2%, lymphocytes - 13%, monocytes - 7%, ESR - 8 mm/h.

**Biochemical blood test:**

- □ at the time of admission: total protein - 63 g/l, albumin - 44.4 g/l, total bilirubin - 11.8 μmol/l, direct - 1.8 μmol/l, indirect - 10.0 μmol/l, ALT - 1.0 μmol/l, ACT - 0.8 μmol/l, urea - 4.6 μmol/l, creatinine - 66.2 μmol/l, thymol test - 0.5 units., glucose - 3.6 mmol/l, Ca - 2.32 mmol/l, Cl - 100.0 mmol/l.

- day 12: total protein - 73.3 g/l, albumin - 47.3 g/l, total bilirubin - 8.2 μmol/l, ALT - 23.3 U/l, ACT - 22.2 U/l, urea - 13.6 μmol/l, creatinine - 105.3 μmol/l, thymol test - 1.5 units, glucose - 4.6 mmol/l, Cl - 103.0 mmol/l.

**Coagulogram:**

- at the time of admission: prothrombin time - 12.4", prothrombin index - 95%, thrombin time - 17.0", active partial thromboplastin time 23.5", plasma fibrin - 2.81 g/l, INR - 1.06

**Cerebrospinal fluid analysis:**

- at the time of admission: amount - 1.0 ml; colour: before centrifugation - colourless, after centrifugation - colourless; transparency: before centrifugation - transparent, after centrifugation - transparent, protein - 0.035‰, chlorides - 102.0 mmol/l, glucose - 3.0 mmol/l, cytosin - 43/3 μl, erythrocytes - absent, lymphocytes - 90%, neutrophilic granulocytes - 10%.

- 7th day: amount - 4.0 ml; colour: before centrifugation - colourless, after centrifugation - colourless; transparency: before centrifugation - transparent, after centrifugation - transparent, protein - 0.825‰, chlorides - 112.0 mmol/l, glucose - 3.5 mmol/l, cytosin - 60/3 μl, erythrocytes - absent, lymphocytes - 90%, neutrophilic granulocytes - 10%.

**Tick-borne encephalitis virus (TBEV)(CSF)** - not detected;

**Herpes virus (HSV) type 1,2 blood by PCR (CSF)** - not detected;

**Herpes virus type 6 (PCR method) (CSF)** - not detected;

**Herpes simplex virus 1.2 IgM antibodies (serum)** - 0.384 (negative);

**Tick-borne encephalitis virus, IgM antibodies (serum)** - 0.8 (negative);

**Xpert MTB/RIF No. 597** - negative.

**Urinalysis:**

No pathological changes on day 4 of illness.

**Echocardiographic examination:**

At the time of admission: no visible structural changes were detected during the examination.

**Ultrasound examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space:**

At the time of admission: no visible structural changes were detected during the examination.

**Electrocardiogram:**

On the 4th day of the disease: sinus rhythm, sinus arrhythmia, heart rate - 68 beats/min, EPS - normal position. Signs of moderate impairment of myocardial repolarisation.

**Magnetic resonance imaging of the brain with intravenous contrast:**

On the 6th day of the disease: signs of multifocal lesions of the white matter of the brain without signs of contrast accumulation (typical for encephalitis). No cerebrospinal fluid discirculation was detected.

**Ultrasound examination of the lungs:**

On the 7th day of the disease: pleural cavities are free, have an acoustic profile.

**Neurosonography:**

On day 7 of the disease: no dislocation of structures was detected, the ventricular system was not dilated, no focal changes were detected.

**Review digital radiography of the TO in direct posterior projection:**

Day 8 of the disease: Rotation to the left. The lung pattern is slightly enhanced in the basal regions, of a reticular structure, depleted to the periphery. The lung roots are unstructured, not dilated, tending to the periphery. The rib-diaphragmatic sinuses are free. The heart is somewhat displaced due to malpositioning, not enlarged.

Considering that the child's neurological symptoms were the cause of his general serious condition, the child was examined by a neurologist.

- 4th day of illness: encephalic reaction.  
Sopor.
- 5th day of illness: acute viral encephalitis.  
Sopor.
- 6th day of illness: acute viral meningoencephalitis, acute course. Left-sided spastic hemiparesis.

This case confirms the importance of an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of children's diseases.

**Treatment since admission to the AICU of the Chernivtsi Oblast Children's Hospital:** O<sub>2</sub> - subsidy, ceftriaxone - 2 g twice a day, acyclovir 500 g 3 times a day, dexamethasone 1.0 ml, furosemide 1% - 2.0 ml, phenobarbital 100 mg twice a day, Human normal immunoglobulin for intravenous administration 5% - 50 ml - from the 7th day of the disease.

Taking into account the results of laboratory and instrumental studies and negative clinical dynamics

against the background of antiviral, antibacterial, anti-inflammatory and symptomatic therapy, the child has encephalitis of unspecified etiology, acute course. Acute left-sided spastic hemiparesis.

**Conclusions.** Encephalitis in children is a complex and potentially dangerous disease, a clinical case of acute viral encephalitis in a child emphasises the importance of early diagnosis and a multidisciplinary approach to treatment[7]. Despite antiviral, antibacterial and supportive therapy, the persistence of neurological symptoms indicates the complexity of diagnostic and therapeutic tasks in cases of encephalitis of unspecified etiology. Of particular importance is the use of comprehensive diagnostics, including laboratory, instrumental and neurological examinations to monitor the dynamics of the patient's condition. Raising awareness of healthcare professionals about atypical forms of viral encephalitis will help improve the prognosis and quality of life of children who have suffered from this disease[7].

**References.**

1. Yudin, M. A., Lazukov, A. V. "Clinical Diagnosis and Treatment of Viral Encephalitis in Children." *Journal of Pediatric Neurology*, 2021, issue 5, pp. 34-41.
2. Liu, Y., Wang, X., et al. "Clinical Characteristics of Viral Encephalitis in Children: Analysis of 107 Cases." *Journal of Clinical Pediatrics*, 2021, vol. 40(7), pp. 1150-1157.
3. Shen, W., Li, J., et al. "Updated Management and Outcomes of Pediatric Viral Encephalitis." *Pediatric Neurology*, 2020, vol. 105, pp. 42-49.
4. Yang, Y., Gao, Y., et al. "Atypical Viral Encephalitis and Diagnostic Challenges in Pediatric Patients." *Child's Nervous System*, 2019, vol. 35(10), pp. 1805-1813.
5. Karpenko, A. P., Tkachenko, L. I. "Vaccination as a Method of Prevention of Viral Encephalitis in Children." *Journal of Pediatric Infection*, 2022, issue 4, pp. 45-49.
6. Smith, M., Hernandez, R., et al. "Long-term Neurological Sequelae in Children with Viral Encephalitis." *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 2020, vol. 39(5), pp. 389-395.
7. Ghosh, R., Dubey, S., et al. "Emerging and Re-Emerging Viral Encephalitis in Pediatrics." *International Journal of Pediatric Research*, 2019, vol. 55(3), pp. 200-206.

**Руснак-Каушанська Олена Вячеславівна**

кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Гнатюк Інна Вячеславівна**

**Філінець Дар'я Олексіївна**

Студенти 5 курсу, спеціальність "Медицина", Буковинський державний медичний університет,

## РЕВЕРСІЯ ШУНТУ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ І ПРОГНОЗ СИНДРОМУ ЕЙЗЕНМЕНГЕРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Kaushanska Olena Vyacheslavivna**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine,  
Clinical pharmacology and occupational diseases

**Filipets Daria Oleksiivna**

**Hnatiuk Inna Vyacheslavivna**

5th year students, speciality "Medicine", Bukovinian State Medical University,  
Chernivisi, Ukraine

## SHUNT REVERSAL: CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF EISENMENGER SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

### **Вступ.**

Синдром Ейзенменгера – це тяжке ускладнення вроджених вад серця, яке характеризується розвитком легеневої гіпертензії, що призводить до реверсії шунтування крові (з ліво-правого на право-ліве) через патологічне сполучення між камерами серця або великими судинами. Цей синдром зазвичай виникає у пацієнтів із великими некоригованими вадами серця, такими як дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП), дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП), або відкрита артеріальна протока (ОАП). Його назва пов'язана з Віктором Ейзенменгером, який у 1897 році вперше описав це явище. [1,2]

### **Introduction.**

Eisenmenger's syndrome is a severe complication of congenital heart disease characterized by the development of pulmonary hypertension, which leads to the reversal of blood shunting (from left-to-right to right-to-left) due to pathological communication between the heart chambers or large vessels. This syndrome usually occurs in patients with large uncorrected heart defects, such as atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD), or patent ductus arteriosus (PDA). Its name is associated with Victor Eisenmenger, who first described this phenomenon in 1897. [1,2].

**Ключові слова:** гемодинаміка, ціаноз, гіпертензія, вроджені вади, легенева гіпертензія, дефект

**Key words:** hemodynamics, cyanosis, hypertension, congenital malformations, pulmonary hypertension, defect.

Синдром Ейзенменгера - це сукупність симптомів, які виникають через вроджену ваду серця та призводять до великих анатомічних шунтів. Через анатомічні зміни, наявні при народженні, гемодинамічні сили спочатку призводять до ліво-правого шунтування, яке розвивається у важку легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ) і підвищений судинний опір. Зрештою, через підвищений опір легневих судин шунт зліва направо стає шунтом справа наліво, що призводить до значної гіпоксемії та ціанозу. ЛАГ — це середній легневий артеріальний тиск, що перевищує 25 мм рт. ст. у спокої або 30 мм рт. ст. під час фізичних навантажень. Це може статися при великих шунтах або складних, не виправлених вроджених вадах серця вже в першому десятилітті життя. [1,2]

Синдром Ейзенменгера є відносно рідкісним розладом, який зазвичай спостерігається в осіб із поганим доступом до медичної допомоги (тобто в

сільській місцевості/районах із недостатнім обслуговуванням), у яких великі анатомічні дефекти можуть залишатися непоміченими протягом багатьох років. [3]

Найпоширенішими дефектами, що призводять до синдрому Ейзенменгера, є дефекти РАС, ВСД і КПК. Наступні 3 основні процеси призводять до остаточного перетворення шунту зліва направо на шунт справа наліво: Вазоконстрикція, яка зумовлена дисбалансом тону легневих судин. Ремоделювання судин, яке відбувається внаслідок проліферації гладкої мускулатури легневих судин. Тромбоз, який викликається підвищеним опором кровотоку. [4]

Клінічна картина синдрому Ейзенменгера є багатогранною і включає симптоми, пов'язані з гіпоксією та легеневою гіпертензією. Найбільш характерними є прогресуюча задишка, стомлюваність, ціаноз, пальці у вигляді "барабаних паличок" і

нігті типу “годинникового скла”. У пацієнтів часто виникають кровотечі (особливо легеневі), гемоптизис, порушення ритму серця і тромбоемболічні ускладнення. У зв’язку з хронічною гіпоксією можуть розвиватися поліцитемія і гіперкоагуляція, які підвищують ризик тромбозів. [4,5]

Усі пацієнти з підозрою на синдром Ейзенменгера повинні пройти детальний анамнез і медичний огляд, приділяючи особливу увагу визначенню тригерів ЛАГ. Пацієнти також повинні пройти обстеження для визначення ступеня ЛАГ, а також функції шлуночків. Оскільки є докази, що підтверджують симптоматичне покращення при вазодилаторній терапії, як при ЛАГ, пацієнти також повинні пройти тест на вазореактивність. Обстеження повинно включати пульсоксиметрію, рентгенографію грудної клітки, ЕКГ, тести легеневої функції, загальний аналіз крові, дослідження вмісту заліза та аналіз цитидинмонофосфату. [6]

Лікування синдрому Ейзенменгера є складним і спрямоване на покращення якості життя, зниження симптомів та профілактику ускладнень.

1. Медикаментозна терапія: Основу лікування складають препарати, що знижують легеневу гіпертензію, такі як інгібітори ендотелінових рецепторів (бозентан, амбрисентан), інгібітори фосфодіестерази-5 (сілденафіл, тадалафіл) і простаноїди (епропростенол). Вони покращують гемодинаміку та знижують тиск у легеневій артерії.

2. Оксигенотерапія: Хоча ефективність тривалої оксигенотерапії обмежена, вона може полегшити симптоми гіпоксії в окремих випадках.

3. Флеботомія: Проводиться у разі значної поліцитемії, але з обережністю, щоб уникнути надмірного зменшення об’єму крові та гіповолемії.

4. Антикоагулянтна терапія: Призначається з урахуванням високого ризику тромбозів, але також із обережністю через можливість кровотеч.

5. Профілактика інфекцій: Пацієнтам потрібна профілактика інфекційного ендокардиту та вакцинація проти грипу й пневмококової інфекції. [7,8]

Хірургічне лікування, включаючи трансплантацію легень або комбіновану трансплантацію серця і легень, є єдиним радикальним методом у випадках тяжкого синдрому Ейзенменгера. Проте цей підхід обмежений через складність операції, високий ризик ускладнень і дефіцит донорських органів. [9]

Пацієнтам із синдромом Ейзенменгера слід уникати певних станів, таких як вагітність, зневоднення, ізометричні вправи, залізодефіцитна анемія та тривале перебування на великій висоті. [10] Призначаючи антигіпертензивні засоби, слід бути обережними при застосуванні периферичних вазодилаторів, які можуть спричинити погіршення право-лівого шунта. Внаслідок тромбозу *in situ* та реактивного еритроцитозу пацієнти з синдромом Ейзенменгера, ймовірно, демонструватимуть ознаки як геморагічного діатезу, так і стану гіперкоагуляції. [11] Пацієнти мають вищий ризик парадоксальної емболії, при якій тромб теоретично може пройти через дефект перегородки з правих

відділів серця, минаючи легені, і замість цього потрапити в системний або цереброваскулярний кровообіг. Це може призвести до руйнівних порушень мозкового кровообігу. [12]

Прогноз при синдромі Ейзенменгера залишається серйозним, особливо при розвитку ускладнень, таких як серцева недостатність, інсульт або тромбоемболія. Середня тривалість життя пацієнтів без трансплантації легень становить приблизно 37-40 років. Регулярне спостереження в спеціалізованих центрах із легеневої гіпертензії та мультидисциплінарний підхід дозволяють покращити якість і тривалість життя пацієнтів із цим синдромом. [13]

**Висновок:** Синдром Ейзенменгера є яскравим прикладом важкості та багатогранності кардіологічних ускладнень, що виникають унаслідок несвоечасної діагностики та лікування вроджених вад серця. Це підкреслює важливість раннього скринінгу, своєчасного хірургічного втручання у дитинстві та впровадження сучасних терапевтичних стратегій у пацієнтів із прогресуючими легневими ураженнями.

#### Список літератури.

1. Basit, Hajira, et al. “Eisenmenger Syndrome.” StatPearls, StatPearls Publishing, 13 February 2023.
2. Arvanitaki, Alexandra et al. “Eisenmenger Syndrome: JACC State-of-the-Art Review.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 79,12 (2022): 1183-1198. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.022
3. de Campos, Fernando Peixoto Ferraz, and Luiz Alberto Benvenuti. “Eisenmenger syndrome.” *Autopsy & case reports* vol. 7,1 5-7. 30 Mar. 2017, doi:10.4322/acr.2017.006
4. Favocchia, Carla et al. “Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease.” *Expert review of cardiovascular therapy* vol. 17,6 (2019): 449-459. doi:10.1080/14779072.2019.1623024
5. Diller, Gerhard-Paul et al. “Treatment of adults with Eisenmenger syndrome-state of the art in the 21st century: a short overview.” *Cardiovascular diagnosis and therapy* vol. 11,4 (2021): 1190-1199. doi:10.21037/cdt-21-135
6. Cool, Charlotte Johanna et al. “Eisenmenger syndrome with left main compression syndrome: a case report.” *BMC cardiovascular disorders* vol. 22,1 89. 5 Mar. 2022, doi:10.1186/s12872-022-02524-w
7. Lipczyńska, Magdalena et al. “Noncardiac surgery in Eisenmenger syndrome.” *Polish archives of internal medicine* vol. 134,2 (2024): 16652. doi:10.20452/pamw.16652
8. Manuel, Lucy et al. “Surgery for Eisenmenger syndrome: time for a rethink?.” *Journal of the Royal Society of Medicine* vol. 112,12 (2019): 512-513. doi:10.1177/0141076819877551
9. Arshad, Hassaan B, and Valeria E Duarte. “Evaluation and Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease.” *Methodist DeBakey cardiovascular journal* vol. 17,2 145-151. 1 Jul. 2021, doi:10.14797/UFEJ2329
10. Barradas-Pires, Ana et al. “Preventing disease progression in Eisenmenger syndrome.” *Expert review*

of cardiovascular therapy vol. 19,6 (2021): 501-518. doi:10.1080/14779072.2021.1917995

11. Chaix, Marie-A et al. "Eisenmenger Syndrome: A Multisystem Disorder-Do Not Destabilize the Balanced but Fragile Physiology." *The Canadian journal of cardiology* vol. 35,12 (2019): 1664-1674. doi: 10.1016/j.cjca.2019.10.002

12. Goldstein, Sarah A, and Richard A Krasuski. "Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital

Heart Disease." *Cardiology clinics* vol. 40,1 (2022): 55-67. doi: 10.1016/j.ccl.2021.08.006

13. Jarocki, Michał et al. "Eisenmenger syndrome complicated by the presence of an aneurysm of the pulmonary trunk and compression of the left main coronary artery." *Postępy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology* vol. 20,2 (2024): 232-233. doi:10.5114/aic.2024.139688

**Іванова Лорина Алімівна**  
професор кафедри педіатрії та  
дитячих інфекційних хвороб  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
**Пасічник В.В.**  
Студентка 6 курсу  
Буковинський державний медичний університет  
**Галак К.В.**  
Студентка 6 курсу  
Буковинський державний медичний університет  
**Юрчук О.М.**  
Студентка 6 курсу  
Буковинський державний медичний університет

### КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВРОДЖЕНОЇ ОБСТРУКТИВНОЇ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Ivanova L.A.**  
**Pasichnyk V.V.**  
**Galak K.V.**  
**Yurchuk O.M.**

### CLINICAL-PATHOGENETIC ASPECTS OF CONGENITAL OBSTRUCTIVE PATHOLOGY OF THE UPPER DIETARY TRACT IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

#### **Анотація:**

*Мета дослідження - проаналізувати літературні джерела та визначити клініко-патогенетичні аспекти вроджених обструктивних вад верхнього відділу травного тракту у дітей. Складність діагностики, ранній вік дітей та високий ризик ускладнень з несприятливими наслідками зумовлюють актуальність даної теми. Проведено огляд літератури на основі статей, опублікованих у базах даних PubMed за останні 10 років. Поширеність атрофії стравоходу (АС) становить близько 1 на 2500-3000 живонароджених та більш часто реєструється у пацієнтів чоловічої статі.*

*Показано, що АС та трахеостравоходна фістула (ТСФ) часто поєднуються з іншими вадами систем організму, що потребує додатково обстеження новонароджених. Однією з частих клінічних ознак АС є дисфагія, яка виникає через порушення моторики, анатомічні ураження, обструкцію стравоходу та езофагіт. Поширеність дисфагії у пацієнтів з АС коливається від 38% до 85%. Трахеобронхомалія є частим та небезпечним ускладненням ТСФ. Вроджений стеноз стравоходу починає маніфестувати при введенні в раціон прикорму напівтвердого або твердого характеру, що робить діагностику більш пізньою.*

#### **Abstract:**

*The purpose of the study is to analyze the literature sources and changes in the clinical and pathogenetic aspects of inheritance of structural defects of the digestive tract. The complexity of diagnosis, the early age of children and the high risk of being sorted out without prior information is a relevant topic. Published in the literature, published in the PubMed database over the past 10 years. The prevalence of esophageal atrophy (AS) is about 1 in 2500-3000 live births and is more often registered in males.*

*It has been shown that AS and tracheoesophageal fistula (TSF) are often combined with other water system defects, which requires additional neonatal protection. One of the frequent clinical signs of AS is dysphagia, which occurs due to motor disorders, anatomical injuries, obstruction of the esophagus and esophagus. The prevalence of dysphagia in case of need from AS ranges from 38% to 85%. Tracheobronchomalacia is a part and dangerously organized TSF. Congenital stenosis of the esophagus is fully manifested when introducing semi-solid or solid complementary foods into the diet, which makes the diagnosis later.*

**Key words:** obstructive defects of the digestive tract, esophageal stenosis, esophageal atresia, congenital defects

**Ключові слова:** обструктивні вади травного тракту, стеноз стравоходу, атрезія стравоходу, трахеостравохідна фістула

**Матеріали та методи:** нами проведений огляд літератури на основі статей, опублікованих у базах даних PubMed за останні 10 років. Аналізувалась інформація щодо поширеності, перебігу та

клінічних проявів вроджених обструктивних патологій верхнього відділу травного тракту у дітей.

**Мета:** проаналізувати літературні джерела та визначити клініко-епідеміологічні аспекти вроджених обструктивних вад верхнього відділу травного тракту у дітей.

**Актуальність:** Вади розвитку шлунково-кишкового тракту виникають внаслідок порушення формування стравоходу в період ембріогенезу. Зазвичай при вчасній діагностиці та лікуванні прогноз на подальше життя сприятливий. Несвоєчасна діагностика призводить до ускладнень та погіршення перспективи на успіх лікування. Певний відсоток дітей з вадами розвитку стравоходу мають супутні вади розвитку інших органів, що вимагає їх діагностики та вибору тактики послідовного лікування. Складність діагностики, ранній вік дітей та високий ризик ускладнень з несприятливими наслідками зумовлюють актуальність даної теми.

**Результати та їх обговорення:** В цьому огляді детально розберемо такі вади як атрезія стравоходу та стеноз стравоходу [1].

Вроджена атрезія стравоходу (АС) – це вроджена вада травного тракту, спричинена порушенням розвитку стравоходу на 3–6 тижні ембріонального розвитку. Поширеністю АС становить близько 1 на 2500–3000 живонароджених. АС більш часто реєструється у пацієнтів чоловічої статі [2,3].

При проведенні пренатального ультразвукового дослідження можна виявити такі ознаки як багатоводдя та відсутність шлункового міхура, що можуть свідчити про АС [1]. Рівень виживання немовлят з АС перевищує 90% [4].

Вроджені трахео-стравохідні фістули (ТСФ) є рідкісною аномалією розвитку, яка зустрічається приблизно у 1 з 2500 живонароджених. ТСФ часто поєднується з АС, що спричиняє появу респіраторних симптомів [5].

Крім того, АС та ТЕФ можуть виникати в поєднанні з іншими вродженими аномаліями, такими як вади опорно-рухового апарату, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та сечостатевої системи. Встановлено, що вади серця, сечостатевої системи, шлунково-кишкового тракту, опорно-рухового апарату та центральної нервової системи зустрічаються відповідно у 35%, 24%, 24%, 13% та 10% випадків при АС та ТСФ [1,6].

Анатомічні варіанти АС класифікують згідно з класифікацією Гросса виділяють:

1. АС з дистальною ТБФ (85%).
2. Ізольовану АС без ТСФ (8%).
3. ТСФ без атрезії (4%).
4. АС з проксимальним ТСФ (3%).
5. АС з проксимальною та дистальною ТСФ (<1%) [7].

Однією з частих клінічних ознак АС є дисфагія, яка виникає через порушення моторики, анатомічні ураження, обструкцію стравоходу та езофагіт. Поширеність дисфагії у пацієнтів з АС коливається від 38% до 85% [4].

Зазвичай клінічні ознаки АС та ТСФ з'являються в перші години життя, оскільки немовля не може ковтати слину і потребує повторного відсмок-

тування для аспірації ротового секрету, а газоподібне розширення шлунково-кишкового тракту в поєднанні з гастральним рефлюксом розвивається через ТСФ.

Пероральне харчування не рекомендоване оскільки викликає блювоту, кашель та респіраторний дистрес синдром. Лікування має початися якомога раніше, а його мета полягає в ранній хірургічній корекції АС шляхом первинного анастомозу куки стравоходу та закриття ТСФ якщо він є, а також специфічної підтримуючої терапії.

Немовлята з ізольованою ТСФ мають пізні симптоми, такі як кашель і ціаноз під час годування, рецидивуючий важкий бронхіт та пневмонію [6,8].

При дослідженнях було виявлено клінічно значущий параліч голосових зв'язок у 3–17 % пацієнтів з АС. У дослідженні 174 дітей після лікування АС з ТСФ у 7 (4%) пацієнтів був парез або параліч голосових зв'язок.

ТЕФ також може супроводжуватися розщільною гортані. При проведенні дослідження, виявлено, що з 183 педіатричних пацієнтів з розщільною гортані, у 22(12%) присутня ТСФ [4].

В дослідженні проведеному в Ірані, у дітей після реконструктивних маніпуляцій з приводу АС з ТСФ, недостатність харчування реєструвалось у 41,0% дітей. Стеноз стравоходу спостерігався в 54,7% випадків. Респіраторні проблеми реєструвались у 34,14% випадків, які були пов'язані з негерметичністю анастомозу, рецидивом фістули та стриктурою анастомозу [3].

Було проведено дослідження в Італії, де брало участь 105 дітей з АС поєднаною з ТЕФ. У 69 (66%) дітей були порушення функції нижніх дихальних шляхів у середньому віці  $2,2 \pm 2,5$  року та 63 з них (91%) пройшли спеціальний багатокомпонентний огляд. Рецидивуюча пневмонія реєструвалась у 33,0% дітей та хрипи у 31% пацієнтів і це були найбільш часті симптоми. Серед 29 пацієнтів, яким було проведено комп'ютерну томографію грудної клітки, були виявлені такі патологічні зміни: локалізований ателектаз (41%), залишковий дивертикул трахеї (34%), бронхоектази (31%), компресія судин трахеї (21%), трахеомаліяція (17%) та дивертикул стравоходу (14%). Серед 53 пацієнтів, яким була проведена ендоскопія дихальних шляхів, було виявлено трахеомаліяцію (66%), залишковий дивертикул трахеї (26%), рецидив трахео-стравохідної фістули (19%) і параліч голосових зв'язок (11%) [8].

Трахеобронхомаліяція є частим та небезпечним ускладненням ТСФ. У ретроперспективних дослідженнях виявлено, що рівень захворюваності коливається від 24 до 79%. Причинами її виникнення є гастроєзофагальний рефлюкс, порушення моторики стравоходу, стриктури стравоходу [8].

Стеноз стравоходу — це клінічний стан, який визначається як фіксоване звуження стравоходу. Цей стан може бути вродженим або набутим. Вроджений стеноз стравоходу (ВСС) проявляється у вигляді звуження стравоходу всередині, який наявний одразу після народження.

Частота ВСС становить приблизно 1 на 25000–50000 живих народження з невеликим переважанням у чоловічої статі [9].

ВСС виникає внаслідок дефекту стінки стравоходу під час розвитку, що відрізняє його від стриктури, яка зазвичай визначається як звуження стравоходу внаслідок розвитку рубцевої тканини, яка виникає після езофагіту [10].

Проявляється ВСС зазвичай при введенні напівтвердого харчування [9].

Існує класифікація ВСС відповідно до гістологічної аномалії стінки стравоходу та складається з трьох категорій, включаючи трахеобронхіальні залишки, фіброзно-м'язову гіпертрофію та мембранну діафрагму.

Трахеобронхіальний тип ВСС характеризується наявністю псевдошарового стовпчастого респіраторного епітелію, серозно-слизових залоз та хряща. Цей тип ВСС найчастіше виникає в дистальному відділі стравоходу внаслідок порушення розділення передньої кишки при ембріогенезі.

Фіброзно-м'язова гіпертрофія, що виникає в середньому або дистальному відділі стравоходу, включає сегментарну м'язову і підслизову гіпертрофію з дифузним фіброзом.

Мембрана діафрагма характеризується наявністю нормального плоского епітелію стравоходу та м'язової оболонки. Цей тип виникає в проксимальному та середньому відділах стравоходу через порушення реканалізації [10].

Немовлята з ВСС зазвичай добре переносять грудне вигодовування. Клініка починає проявлятися з розвитком дисфагії при введенні напівтвердої або твердої їжі.

Проявляється ВСС зазвичай у віці від 4 до 10 місяців, але також є залежність від важкості стенозу. Діагноз зазвичай встановлюється із запізненням.

При важкому перебігу ВСС також присутні гіперсаливація, респіраторний дистрес синдром, стридор під час годування, хронічний кашель, регургітація рідини, аспіраційна пневмонія [9].

Диференційна діагностика ВСС включає гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, еозинофільний езофагіт, опромінення середостіння, кандидоз, ахалазію, тривалу назогастральна інтубація та бульозні захворювання шкіри [9].

#### **Висновки:**

1. АС та ТСФ часто виникають в поєднанні з іншими вадами систем організму, що потребує додатково обстеження новонароджених.

2. Не зважаючи на проведені лікування АС з ТСФ в 41,0% дітей спостерігається недостатнє харчування, у 55,0% пацієнтів - стеноз стравоходу, а респіраторні проблеми були у 34,0% дітей.

3. Параліч голосових зв'язок є важким ускладненням АС з ТСФ, проте поширеність цього явища незначна.

4. Вроджений стеноз стравоходу починає маніфестувати при введенні в раціон прикорму напівтвердого або твердого характеру, що робить діагностику ВСС більш пізньою.

#### **Список літератури:**

1. Choi G, Je BK, Kim YJ. Gastrointestinal Emergency in Neonates and Infants: A Pictorial Essay. Korean J Radiol. 2022 Jan;23(1):124-138. doi: 10.3348/kjr.2021.0111. PMID: 34983099; PMCID: PMC8743148.

2. Feng C, Li L, Zhang Y, Zhao Y, Huang J. Diagnosis and management of congenital type D esophageal atresia. *Pediatr Surg Int*. 2023 Oct 10;39(1):280. doi: 10.1007/s00383-023-05519-6. PMID: 37815659; PMCID: PMC10564804.

3. Askarpour S, Peyvaste M, Dashtyan M, Javaherizadeh H, Ahmadi M, Ali-Samir M. INCIDENCE OF MALNUTRITION, ESOPHAGEAL STENOSIS AND RESPIRATORY COMPLICATIONS AMONG CHILDREN WITH REPAIRED ESOPHAGEAL ATRESIA. *Arq Bras Cir Dig*. 2020 Dec 18;33(3):e1537. doi: 10.1590/0102-672020200003e1537. PMID: 33331432; PMCID: PMC7747482.

4. Mahoney L, Rosen R. Feeding Difficulties in Children with Esophageal Atresia. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jun;19:21-7. doi: 10.1016/j.prrv.2015.06.002. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26164203; PMCID: PMC4690793.

5. Sampat K, Losty PD. Diagnostic and management strategies for congenital H-type tracheoesophageal fistula: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2021 May;37(5):539-547. doi: 10.1007/s00383-020-04853-3. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33474597; PMCID: PMC8026411.

6. Patria MF, Ghislanzoni S, Macchini F, Lelii M, Mori A, Leva E, Principi N, Esposito S. Respiratory Morbidity in Children with Repaired Congenital Esophageal Atresia with or without Tracheoesophageal Fistula. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep 27;14(10):1136. doi: 10.3390/ijerph14101136. PMID: 28953251; PMCID: PMC5664637.

7. Parolini F, Bulotta AL, Battaglia S, Alberti D. Preoperative management of children with esophageal atresia: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2017 Jan 18;8:1-7. doi: 10.2147/PHMT.S106643. PMID: 29388618; PMCID: PMC5774588.

8. Porcaro F, Valfré L, Aufiero LR, Dall'Oglio L, De Angelis P, Villani A, Bagolan P, Bottero S, Cutrera R. Respiratory problems in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Ital J Pediatr*. 2017 Sep 5;43(1):77. doi: 10.1186/s13052-017-0396-2. PMID: 28870218; PMCID: PMC5584000.

9. Brzački V, Mladenović B, Jeremić L, Živanović D, Govedarović N, Dimić D, Golubović M, Stoičkov V. Congenital esophageal stenosis: a rare malformation of the foregut. *Nagoya J Med Sci*. 2019 Nov;81(4):535-547. doi: 10.18999/nagjms.81.4.535. PMID: 31849372; PMCID: PMC6892676.

10. Shalvey E, Guzmán P, Hoey S, Cuq B. Congenital esophageal stenosis in a Labrador retriever. *Can Vet J*. 2022 Dec;63(12):1213-1216. PMID: 36467380; PMCID: PMC9648477.

Colloquium-journal №33 (226), 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](mailto:info@colloquium-journal.org)

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