



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

Międzynarodowe czasopismo naukowe

Medical science

№34(227) 2024

Część 2



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №34 (227), 2024

Część 2

(Warszawa, Polska)

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak**
Ewa Kowalczyk

Rada naukowa

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

    SlideShare



INDEX
INTERNATIONAL



COPERNICUS

 НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

E-mail: info@colloquium-journal.org

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

CONTENTS

MEDICAL SCIENCES

Mehmani V.R., Rustamov E. A., Ashrafov D.S.

VARIOUS FORMS OF DEEP BITE4

Antoniv A.A., Antoniv N.A.

PATHOGENETIC THERAPY IN COMORBID STEATONEPHRITIS ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE OF STAGE I-III6

Антонів А.А., Антонів Н.А.

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОВ'ЯЗАНОГО З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК I-III СТАДІЇ.....6

Антонів А.А., Антонів Н.А.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК I-III СТАДІЇ.....11

Antoniv A.A., Antoniv N.A.

SOME ASPECTS OF THE COURSE OF METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE IN COMORBIDITY WITH STAGE I-III CHRONIC KIDNEY DISEASE11

Shakhova O., Basnak D.

PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AND ADOLESCENT CHILDREN16

Bolboka I., Varvaynets R., Tarasiuk D.

FEATURES OF THE MANIFESTATION OF TYPE I DIABETES MELLITUS IN CHILDHOOD. (PERSONAL OBSERVATION).....19

Вітюк Д., Кучеряєва В., Власова О., Колюбакіна Л.

АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ АНТЕНАТАЛЬНИХ СТЕРОЇДІВ У НЕОНАТОЛОГІЇ: ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ22

Vityuk D., Kucheryava V., Vlasova O., Kolyubakina L.

CURRENT APPROACHES TO THE USE OF ANTENATAL STEROIDS IN NEONATOLOGY: A REVIEW OF MODERN LITERATURE22

Гермак В.М., Андрусак О. В., Мандрик О. Є.

ВАЖЛИВІСТЬ ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ У ПРОФІЛАКТИЦІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ26

Hermak V.M., Andrusiak O.V, Mandryk O. E

THE IMPORTANCE OF A HEALTHY LIFESTYLE IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES.....26

Гошовська А.В., Дирів М.О.

ВПЛИВ TORCH-ІНФЕКЦІЇ НА КЛІТИНИ ТРОФОБЛАСТА У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ29

Goshovska A.V., Dyriv M.O.

THE INFLUENCE OF TORCH INFECTION ON TROPHOBLAST CELLS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY29

Андрусак О.В., Мандрик О.Є., Надольська А.О.

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА32

Andrusiak O.V., Mandryk O.E., Nadolska A.O.

WILSON'S DISEASE32

Печеряга С.В., Ковальчук І.В.

ХАРЧУВАННЯ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ: КЛЮЧОВІ КОМПОНЕНТИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ36

Pecheriaha S., Kovalchuk I.

NUTRITION DURING PREGNANCY: KEY COMPONENTS FOR THE HEALTH OF THE MOTHER36

Печеряга С.В., Савчук А.Г. ГОРМОНАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ЖІНОЧЕ БЕЗПЛІДДЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	40
Pecheriaha S., Savchuk A. HORMONE DYSFUNCTION AND ITS IMPACT ON FEMALE INFERTILITY: A LITERATURE REVIEW	40
Гошовська А.В., Пшенична-Вознюк М.І. КОРЕКЦІЯ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ТЛІ ГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ	43
Goshovska A.V., Pshenichna-Voznyuk M.I. CORRECTION OF PRIMARY PLACENTAR DYSFUNCTION ON THE BACKGROUND OF GENITAL PATHOGENIC MICROFLORA.....	43
Хухліна О.С., Рева Т.В., Шелест К.В. УСКЛАДНЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО КОРУ	46
Khukhlina O.S., Reva T.V., Shelest K.V. COMPLICATIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AFTER MEASLES	46
Рева Т.В., Ткач Ю.І., Тофан Г.Д. ВПЛИВ ГОРМОНІВ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ	49
Reva T.V., Tkach Yu. I., Tofan H.D. EFFECT OF ADRENAL HORMONES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM	49
Horbatiuk I., Garas M., Antoshchuk V., Dzhuravets Ya., Dymuriak I., Sokhatska A., Tkachuk I. ENTEROVIRUS INFECTION: A CLINICAL CASE	53
Тункин Т.Д. РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ	55
Tunkin T.D. THE ROLE OF PHYSICAL EXERCISES IN THE PROCESS OF REHABILITATION OF PATIENTS AFTER SURGERY: BASIC PRINCIPLES AND EFFECTIVE METHODS.....	55
Tarnavska S.I., Koshelia V.F., Popovych A.V., Filippova K.O. CURRENT ASPECTS OF CONGENITAL RUBELLA	57
Колюбакіна Л.В., Бондаренко А.М, Мишковська В.Ю, Чеботаренко А.-В.В СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	59
Kolyubakina L.V., Bondarenko A.M, Myshkovska V.Yu, Chebotarenko A.V MODERN FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS (LITERATURE REVIEW)	59

MEDICAL SCIENCES

Mehmani Vusala Rasim

Department of Orthodontics, ,assistant

Rustamov Elshan Anvar

Doctor of Philosophy in Medicine,Assistant

Ashrafov Davud Sergey

Department of Orthopedik Dentistry, ,assistant

Azerbaijan Medical University

Baku,Azerbaijan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14384642>

VARIOUS FORMS OF DEEP BITE

Abstract

A deep bite is characterized by the following morphological changes: mesial inclination of posterior teeth, oral inclination of anterior teeth, extrusion of anterior teeth, and protrusion of upper incisors, often accompanied by sagittal anomalies. Additionally, vertical skeletal discrepancies, such as underdevelopment of the jaws and alveolar processes, may also be present.

Keywords: *deep bite, increased basal angle, treatment methods.*

Diagnosis and Treatment

Treating deep bite can present certain challenges. We have summarized the treatment experience of various forms of deep bite in 30 patients aged 11 to 16 years. Distal deep bite was diagnosed in 21 patients, while 9 had a neutral deep bite.

Clinically, patients often presented with reduced lower facial height, frequently associated with a retrognathic profile. On lateral cephalometric radiographs, these cases demonstrated a reduced basal angle. Normally, the basal angle is $28^\circ \pm 5^\circ$. In our study, 11 patients exhibited a reduced basal angle.

However, a deep bite can also be combined with an increased basal angle, although such cases are relatively rare. We treated five such patients, two of whom had a retrognathic profile. Among patients with an increased basal angle and deep bite, a retrognathic profile is relatively common, as the oral inclination of incisors increases with the basal angle.

The position of incisors was determined using lateral cephalometric radiographs relative to the A-Pg line. Normally:

- Upper incisors should be 5 ± 1 mm anterior to the A-Pg line.
- Lower incisors should be 2 ± 1 mm anterior to the A-Pg line.

Additionally, it is crucial to evaluate jaw position in the sagittal plane, as vertical skeletal discrepancies may coexist with sagittal abnormalities. However, according to Bennett and McLaughlin, true maxillary protrusion is observed in approximately 20% of patients. Jaw positions were determined using the SNA and SNB angles, with normal values of $82^\circ \pm 3$ and $80^\circ \pm 3$, respectively. Additionally, jaw positioning could be assessed using McNamara's method, which involves dropping a perpendicular from the nasion point to the Frankfurt horizontal plane (normal values: 0 mm for the upper jaw and 4 mm from Pg for the lower jaw).

When planning orthodontic treatment of deep bite using a multibonding system, special attention was

given to anchorage during the initial stages of alignment and tooth movement, particularly in the upper jaw, where incisor protrusion was undesirable. To achieve this, bends behind molar tubes were incorporated even when using initial archwires.

Additional anchorage was provided by employing extraoral traction, Goshgarian arches, or a modified Nance appliance for cases with a reduced basal angle. A palatal plastic button was modeled as a bite plane to separate the bite, allowing for the extrusion of posterior teeth and preventing contact between upper incisors and brackets on the lower incisors.

Bite planes were also used in cases where unerupted second molars precluded the creation of additional incisor support. For patients with a reduced basal angle, cervical traction was applied. The Goshgarian arch was positioned as close to the palate as possible. Attention was given to the positioning of the canines: if the crown of a canine exhibited a distal tilt, the incisors were excluded from the system until the canine was properly aligned, as including them prematurely could deepen the bite.

For crowded incisors requiring premolar extractions, an eight-shaped ligature was applied to the canines, second premolars, and first molars, followed by arch reinforcement. Ligature tying continued until adequate space was created for the incisors. Distal movement of canines using chains was avoided, as it could bend the archwire and further deepen the bite.

In cases of deep bite with a reduced basal angle, tooth extractions were generally avoided, as they significantly complicated treatment. For patients with a normal basal angle, combined extraoral traction was employed, and anchorage was enhanced by including second molars in the system. Bite planes were avoided in these cases.

For the lower jaw, brackets were bonded only after creating the necessary conditions if no sagittal gap was present. Once the vertical positioning of the teeth was normalized, retraction of the incisors and canines was

carried out to close the sagittal gap. Looped archwires shaped like teardrops were used, with a 1 mm adjustment made each month.

At this stage, it was crucial to proceed slowly, as excessive force could lead to oral inclination of the upper incisors. After achieving normal contact between the anterior teeth, the anchorage was removed, and any remaining gaps were closed. If the sagittal gap exceeded 10 mm, palatal torque was added to the upper incisors to prevent their palatal inclination. The inevitable deepening of the bite during incisor retraction was corrected by introducing a reverse curve of Spee on steel archwires.

During the final stages of treatment, Class II elastics and other types of elastics were used to ensure tight contacts between posterior teeth, correct minor midline deviations, and address other alignment issues.

Treating deep bite with an increased basal angle required a different approach compared to cases with reduced or normal basal angles. In these cases, vertical control of molars was critical to prevent extrusion and avoid elongation of the lower facial third. While tooth extractions were often necessary, they carried the risk of facial flattening.

High-pull extraoral traction was employed as anchorage, and Goshgarian arches were positioned 3–4 mm away from the palate. Vertical control of molars was primarily maintained through tongue pressure. Second molars were excluded from the anchorage system, and neither distalization nor expansion of dental arches was performed, as palatal cusps of upper molars could open the bite and further increase the lower facial third. If upper dental arch expansion was necessary, the

Derichsweiler appliance was employed. Reinforcement of anchorage in the lateral segments of the lower dental arch was rarely performed, and a lingual arch soldered to molar bands was used in such cases.

In conclusion, proper vertical anchorage control is crucial in the treatment of deep bite. This can be achieved by following these principles:

1. Avoid tooth extractions in cases with a reduced basal angle.
2. Use bite planes for lower incisors at the beginning of treatment for reduced basal angles.
3. Include second molars in the system for reduced and normal basal angles, but exclude them for increased basal angles.
4. Apply minimal forces to prevent deepening of the bite.
5. Avoid using elastic forces for distal movement of canines.
6. Perform selective tooth extractions in cases of increased basal angle only when it does not result in facial flattening.
7. Use extraoral and intermaxillary traction in a differentiated manner.
8. Prioritize the use of palatal and lingual arches for patients with increased basal angles.

References

1. Tokarevich, I.V. *Orthodontic Treatment of Dental and Jaw Anomalies During the Early Permanent Dentition Period Using Fixed Appliances*. Minsk, 1998. — 38 pages.
2. Bennett, J., McLaughlin, R. *Orthodontic Treatment Mechanics with Straight Arch Technique*. 2001. — 265 pages.

Antoniv A.A.,

Antoniv N.A.

Bukovinian State Medical University

PATHOGENETIC THERAPY IN COMORBID STEATOHEPATITIS ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE OF STAGE I-III

Антонів А.А.,

Антонів Н.А.

Буковинський державний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОВ'ЯЗАНОГО З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК І-ІІІ СТАДІЇ

Abstract.

The steady increase in the incidence of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) in people of working age in Ukraine and in the world necessitates the research into mechanisms of mutual burden and the search for new factors in the pathogenesis of this comorbidity progressio.

The aim of the study. To establish the mechanisms of mutual burden and progression of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease in patients with obesity.

Materials and methods of research. 114 patients with MASH were examined on the background of obesity of I-II degree, including: 52 patients with MASH (group 1) (without accompanying CKD), 62 patients with MASH with a comorbid CKD I-II degree (group 2). The average age of patients was (45.8 ± 3.81) years. The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHPs) of the corresponding age and sex.

Results of the research and their discussion. The obtained data testify that a significant increase in the synthesis of collagen and glycoproteins in patients with MASH, which arose on the background of obesity, that comorbid with CKD, which was accompanied by an ineffective resorption of newly formed collagen due to insufficient activation of collagenolysis and proteolysis, a significant imbalance in the system of connective tissue metabolism, which leads to progressive fibrosis of the liver and kidneys and the violation of their functions. Under the conditions of the H₂S deficit and hyperproduction of homocysteine for the comorbidity of MASH from CKD I-II degree the synthesis and resorption of collagen are activated, but the anabolism processes predominate as a result of the activation of the fibroblasts system, with a significant hyperproduction of acute phase proteins, fibronectin, a higher degree of hyperthyroidism and dyslipidemia with predominance of proatherogenic lipoprotein fractions, and a higher degree of endothelium dysfunction. The protective role of H₂S in the progression of fatty liver disease is due to its antioxidant, antiapoptotic, anti-inflammatory, vasodilating and antihypoxant effects, the ability to stimulate angiogenesis, reduce the content of proatherogenic lipoproteins in the bloodstream, and inhibit the activity of fibroblasts.

Conclusion. A significant increase in the synthesis of collagen and glycoproteins (fibronectin) in patients with MASH, which was observed on the background of obesity, was established, which is accompanied by an ineffective resorption of newly formed collagen due to inhibition of collagenolysis against activation of proteinase inhibitors (α 2-MG), accompanied by hyperproduction of the fibroblast growth factor, homocysteine, endothelin-1, deficiency in the liberation of hydrogen sulfide and nitrogen monoxide. Under the conditions of the comorbidity of MASH with the CKD of the 1st and 2nd degrees both synthesis and resorption of collagen are activated, but the processes of anabolism prevail. The indicated dismetabolic manifestations of the comorbidity of MASH with CKD in a higher degree of interdependence correlate with manifestations of endothelial dysfunction, dyslipidemia, and factors regulating fibrogenesis.

Key words: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, chronic kidney disease, obesity, hydrogen sulfide, connective tissue, proteolysis, functional state of the endothelium.

Relevance of the problem. The steady increase in the frequency of cases of comorbid flow of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMAS H) on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) in persons of working age in Ukraine and in the world [5, 6, 8, 19, 20, 21, 32, 33] necessitates conducting research on mechanisms of mutual burden and the search for new factors of pathogenesis of progression of this comorbid pathology [2, 3, 4, 16, 17, 18, 23, 27, 28, 31, 32]. The role of hydrogen sulfide (H₂S) in the development of fibrosis has only recently been noted. Studies have shown that H₂S dose-dependent plays a role in the development of fibrosis in the lungs, liver, kidneys and myocardium [9, 10, 12, 22, 26, 30,

35]. The results of the researches show that the processes of fibrosing of organs in a strong interdependence correlate with the violation of the endogenous synthesis of H₂S, and with the decrease in the activity of H₂S-generating enzymes in plasma and directly in tissues [10, 11, 14, 21, 25].

Liver fibrosis is a dynamic process that occurs in response to various stimulators, which leads to the destruction of the architecture of the liver parenchyma, with subsequent excessive deposition of the components of the extracellular matrix (ECM), the formation of fibrous tissue, and pathological regeneration with the formation of cirrhosis (the final pathological stage of liver fibrosis) [1, 2, 3, 4, 6, 15, 34]. In patients with cirrhosis of the liver significant inhibitory expression / activity of CBS and CSE and decreased levels of

H₂S in plasma [10, 13, 30]. On animal models of fibrosis of different organs, a significant reduction in endogenous H₂S levels in plasma and tissues and inhibition of H₂S-producing enzymes was demonstrated, while the introduction of exogenous H₂S may inhibit the development of fibrosis [9, 13, 14, 21, 22, 24, 29] Based on the established data, it will be possible to justify ways to correct the established disorders.

The aim of the study. To establish mechanisms of mutual burden and progression of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and chronic kidney disease in patients with obesity and to increase the efficiency of complex treatment for this polymorbidity.

Materials and methods of research.

114 patients with MASH were examined on the background of obesity of I-II degree, including: 52 patients with MASH (group 1) (without accompanying CKD), 62 patients with MASH with a comorbid CKD I-II degree (group 2). The average age of patients was (45.8 ± 3.81) years. The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHPs) of the corresponding age and sex. Patients with MASH with CKD group 2A (30 patients) received S-adenosylmethionine (600 mg Agepta) by sublingual administration for 90 days. Patients with MASH with a comorbid flow of obesity and CKD of I-II degree group 2B (32 patients), except S-adenosylmethionine (600 mg Agepta, sublingual), received meltedonium (500 mg vasonate) enterally for 90 days. The examinations were carried out prior to treatment and on the 90th day of treatment.

The diagnosis of MASH was established in accordance with a unified clinical protocol approved by the Ukrainian Ministry Of Health, Order No. 826 dated on November 6, 2014, in the presence of criteria for the exclusion of chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune or medicinal origin as causes of cytolytic, cholestatic syndromes, as well as the results of the ultrasonography survey. Diagnosis and treatment of CKD were performed according to the recommendations of the clinical guidelines of the State Institute "Institute of Nephrology, NAMS of Ukraine" (2012). Changes in the metabolism of the components of the extracellular matrix were determined by the free oxyproline content in blood (FOP) by S.S. Tetyanets (1985) and protein-bound oxyproline (PBOP) by M.S. Osadchuk (1979), hexosamines (HA) by O.G. Arkhipova (1988), seromucoid (SM), sialic acids (SC) with the help of Danish Ltd (Lviv) kits, ceruloplasmin (CP) by the method of MR. Revina (1976). The content of the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and the tissue inhibitor MMP-1 (TIMMP-1), the fibroblast growth factor (FGF), was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (DRG System). The content of H₂S in blood was determined by the spectrophotometric method [25]. The state of proteolytic activity of blood plasma was studied by the total activity of blood serum proteinases - according to M. Kunitz (1975), the intensity of lysis of low molecular weight proteins (azo-albumin), macromolecular proteins (azocasein) and collagen (lysis of azocol) with the help of the Danish Ltd (Lviv) reagents. The state of the proteinase-inhibitor system was studied by the presence of α 2-MG blood serum in the blood plasma α 1-IP (Danish Ltd, Lviv).

The lipid profile of the blood was studied based on the content of common lipids, total cholesterol (TC), triacylglycerols (TG), low density lipoprotein cholesterol

(LDL), high density lipoprotein (HDL), and atherogenicity index (AI). The functional state of the endothelium was studied by the content of the metabolites nitrogen monoxide (NO) (nitrites / nitrates), endothelin-1, homocysteine by the ELISA method (AXIS-SHIELD (Norway)) in the blood.

Statistical processing of the results of the research was carried out using parametric and nonparametric methods of variation statistics. The normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk test and the method of direct visual evaluation of eigenvalues distribution histograms. Quantitative indices having a normal distribution are represented as mean (M) \pm standard deviation (S). In a nonparametric distribution, the data is presented as median (Me) as position, upper (Q75) and lower quartile (Q25) as a measure of scattering. For comparisons of data that had a normal distribution pattern, parametric tests were used to estimate the Student's t-criterion, Fisher's F-criterion. To estimate the degree of dependence between variables, Pearson correlation analysis using parametric distribution and Spearman rank correlation coefficient were used. To compare discrete values in independent groups, the criterion χ^2 of maximum probability (log-likelihood) (MP χ^2) was used; for calculating the pairs of discrete values, the calculation of the modification of Fisher's exact criterion (mid-p) was used. The evaluation of treatment efficacy was based on the effects of treatment, absolute (AR) and relative (RR) therapeutic effects, therapeutic benefits - absolute risk difference (ARR), relative risk changes (RRR), as well as odds ratios (ORs), calculated confidence intervals and the criterion of reliability for RR and OR. Statistica for Windows version 8.0 (Stat Soft inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) software packages were used for statistical and graphical analysis of the obtained results.

Results of the research and their discussion. The analysis of the intensity of fibrous reactions in patients with MASH, depending on the presence of a comorbid CKD, indicates a probable increase in the content of PBOP in the blood of patients in group 1 - 1.6 times in comparison with PHP ($p < 0.05$), in patients with group 2 - in 2, 0 times ($p < 0.05$). At the same time, the index of blood in the blood of the FOP (Table 1), which is the biochemical marker of collagen catabolism, in patients with MASH in group 1 was 1.2 times lower than that in PHP ($p < 0.05$). At the same time, in group 2 patients, the FOP content in the blood exceeded the data in the PHP by 1.4 times ($p < 0.05$), indicating an increase in collagen degradation in the background of its high synthesis. In patients of the group 2, a reliable increase in blood collagenolysis was found, the intensity of which exceeded the index in PHP by 10.7% ($p < 0.05$), in patients of group 1 - collagenolysis was reduced by 13.1% ($p < 0.05$) with the presence of a probable intergroup difference ($p < 0.05$). We determined the probable increase in the content of α 2-MG in the blood of patients in group 2 (2.7 versus 2.1 in patients in group 1, $p < 0.05$). Показники вмісту церулоплазміну вказують на вірогідне його підвищення у хворих усіх груп спостереження ($p < 0.05$) із вірогідним переважанням у хворих 2 групи (у 1,9 рази проти 1,4 рази у 1 групі, $p < 0.05$).

Indicators of ceruloplasmin content indicate a probable increase in patients in all groups of observation ($p < 0.05$) with a probable prevalence in patients with group 2 (1.9 versus 1.4

times in group 1, $p < 0.05$).

The content of H₂S in blood in patients of both groups was reduced: 1.7 times and 3.2 times, respectively ($p < 0.05$) compared to the PHP index. Indicators of the functional state of the endothelium indicate its significant dysfunction: blood NO content was significantly reduced in patients of both groups with a significant deficit in patients of group 2 : 2.5 times versus 1.8 times in group 1 ($p < 0.05$), the content of the ET-1 in blood, on the contrary, exceeded the index in PHP by 2.2 and 2.5 times, respectively ($p < 0.05$), indicating a significant predominance of vasoconstrictors and a deficiency of the endothelial releasing factor and contributing to hypoxia, ischemia of the liver and kidney parenchyma, and are additional factors of damage due to oxygen and energy starvation [14, 21, 24]. The content of homocysteine in the blood increased significantly in patients of both groups, respectively, in 3.1 and 6.4 times ($p < 0.05$), that in patients of group 2 in strong interdependence ($r = 0.65-0.85$, $p < 0.05$) correlated with the parameters of hyperlipidemia: TCH, TG, CH LDL, AI ($p < 0.05$) and endothelial dysfunction: NO ($r = -0.74$, $p < 0.05$), ET-1 ($r = 0.63$, $p < 0.05$), as well as with H₂S content ($r = -0.79$, $p < 0.05$).

The interdependence of the above mentioned changes in homeostasis indices of the components of the connective tissue extracellular matrix and the content of H₂S in blood confirms the existence of established correlation relationships. The obtained data indicate that in patients with MASH, which arose on the background of obesity, a significant increase in the synthesis of collagen and glycoproteins was observed in the comorbidity with CKD, which was accompanied by an ineffective resorption of newly formed collagen due to insufficient activation of collagenolysis and proteolysis, a significant imbalance in the metabolism system of the connective tissue, which leads to progressive fibrosis of the liver and kidneys and the violation of their functions. This contributed to the violation of homeostasis H₂S, confirming the data of the correlation analysis. Under the conditions of the deficit of H₂S and hyperproduction of homocysteine for the comorbidity of MASH with CKD I-II degree, the synthesis and resorption of collagen are activated, but the anabolism processes are dominated by the activation of the fibroblast system, hyperproduction of the FGF, with a significant hyperproduction of the acute phase proteins, fibronectin, GA, and an increased degradation of extracellular matrix fucoglycoproteins, a higher degree of hyperthyroidism and dyslipidemia with a predominance of proatherogenic fractions of lipoproteins, an increase in AI $p < 0.05$, the highest degree of endothelium dysfunction (NO deficiency and ET-1 deficiency ($p < 0.05$)). The protective role of H₂S in the progression of fatty liver disease is due to its antioxidant, antiapoptotic, anti-inflammatory, vasodilatory and antihypoxant effects, the ability to stimulate angiogenesis, reduce the content of proatherogenic lipoproteins in the bloodstream and inhibit the activity of fibroblasts [3, 9, 10].

All of the above factors are likely risk factors and direct links in the pathogenesis of the progression of MASH and the CKD [3, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 19, 20, 23], which need to be influenced by adequate medication support [3].

The administration of the drug ademetonin in the complex therapy showed the effect presence of this drug on a significant correction of the revealed disorders of H₂S homeostasis and components of extracellular matrix. Thus,

the average index of fibrotest in patients with NASH in group 2A after treatment decreased by 1.6 times ($p < 0.05$), in the group 2B - 2.3 times ($p < 0.05$).

The content of PBOP in patients in group 2A decreased by 1.5 times ($p < 0.05$), and in patients in group 2B - 1.8 times ($p < 0.05$), indicating the inhibition of collagen anabolism processes under the influence of drugs. At the same time, the index of the FOP content in blood in group 2A patients decreased by 1.2 times ($p < 0.05$). In patients in group 2B, the FOP content in the blood decreased by 1.3 times ($p < 0.05$) with the normalization of the index. These indicators reached the balance due to the normalization of collagenolysis under the influence of therapy ($p < 0.05$). At the same time, the content of α -2-MG in the blood decreased 1.5 times and 1.7 times, respectively ($p < 0.05$) after treatment.

The content of fibronectin in the blood decreased - correspondingly in 1.3 and 1.6 times ($p < 0.05$). We have established the significant effect of ademetonin on the content of FGF in the blood, respectively, in the group 2A after treatment in 1.6 times, in the group 2B - in 2.5 times ($p < 0.05$). The content of SC in the blood of patients after treatment decreased by 1.3 and 1.4 times ($p < 0.05$), respectively, however, normative indicators reached only in the group 2B. Indicators of the intensity of degradation of fucoglycoproteins decreased in both groups, respectively, in 1.4 and 1.8 times ($p < 0.05$) with normalization of the indicator only in patients in group 2B. Thus, we have established a significant corrective effect of ademetonin on the extracellular matrix metabolic rate of liver connective tissue for comorbidity with CKD, which proved to be a decrease in the index of liver fibrosis by 1.6-2.3 times ($p < 0.05$).

Another factor that has recently been recognized as a regulator of connective tissue metabolism, which is actively opposed to organ fibrosis by the inflammatory process, is the H₂S molecule [9, 10, 11, 22, 26, 30]. Under the influence of treatment with ademetonin in patients with MASH and CKD, we found a significant increase in H₂S content in the blood compared with the indicator before treatment: in group 2A - 2.7 times ($p < 0.05$). In patients in group 2B, the growth was 3.1 with a normalization of the index ($p < 0.05$), indicating a higher efficiency of the ademetonin complex with meltedon for restoring the regulatory role of H₂S with the inhibition of fibrotic processes [26, 35].

It is known that vasoconstriction and hypoxia are the leading factors in fibrogenesis, so it is possible that reduced NO production promotes fibrosis in the liver and kidney tissue [14, 21]. The use of the complex of ademetonin and meltedonium contributed to a possible restoration of the synthesis and liberation of the endothelial cells of the endothelium with the elimination of the manifestations of endothelial dysfunction: an increase of 2.4 times with the normalization of the index - compared with 1.3 times in the treatment with ademetonin alone ($p < 0.05$).

It is known that the deficiency of H₂S in a strong interdependence correlates with the excess of homocysteine, which acts vasoconstrictor effect due to the blocking of acetylcholine-dependent vessel relaxation, inhibiting the transport of arginine and inhibiting NO synthesis [7, 9, 14, 21]. Pathogenetic explanation for the data obtained may be provided by the results of a study of the homocysteine content in the blood in the dynamics of treatment with ademetoninum and meltedonium (2B) compared with

baseline treatment in combination with ademetonum (2A). According to the data obtained, the increase in the content of homocysteine in the treatment of patients in the group 2A decreased to 2.3 times, and in patients in group 2B - 3.9 times ($p < 0.05$) (Table 3). At the same time, the index of ET-1 in the blood in group 2A patients after treatment decreased by 1.3 times, and in patients in group 2B - by 2.1 times ($p < 0.05$) with normalization of the indicator ($p > 0, 05$) and the difference with the indicator after treatment in group 2A ($p < 0,05$).

In our opinion, the proposed complex therapy with the inclusion of antioxidant, antihypoxant, detoxification, membrane stabilizing, active metabolic and energotonic action [3] contributed to the stabilization of the extracellular components of liver, the normalization of the collagenolysis activity and the restoration of the collagen homeostasis balance in the body of patients with obesity and CKD.

Conclusion.

1. In patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis on the background of obesity and comorbidity with CKD I-II degree, the degree of fibrotic changes in the liver tissue according to the biochemical index of fibrosis exceeds those in patients with MASH without comorbid kidney disease.

2. In patients with MASH, which arose on the background of obesity, a significant increase in the synthesis of collagen and glycoproteins (fibronectin) was observed, which was accompanied by an ineffective resorption of newly formed collagen due to inhibition of collagenolysis (CLA) on the background of activation of proteinase inhibitors ($\alpha 2$ -MG), accompanied by hyperproduction of fibroblast growth factor, homocysteine, endothelin-1, deficiency in the liberation of hydrogen sulfide and nitrogen monoxide. Under the conditions of the comorbidity of MASH with CKD of the 1st and 2nd degrees, both collagen synthesis and resorption are activated, but the processes of anabolism prevail in spite of the compensatory activation of collagenolysis, with a significant hyperproduction of actin-phase proteins, fibronectin, glycosaminoglycans, fibroblast growth factor and increased degradation of the extracellular matrix fucoglycoproteins and lead to progressive fibrosis of the liver and disturbance of its functions. The indicated dismetabolic manifestations of the comorbidity of MASH with CKD in a higher degree of interdependence correlate with manifestations of endothelial dysfunction (deficiency NO, hyperproduction of ET-1, homocysteine), dyslipidemia, and factors of regulation of fibrogenesis (hyperproduction of FGF and H₂S deficiency).

3. Treatment using ademetonina in combination with meldonium for 3 months helped to balance the homeostasis of liver extracellular matrix components by stabilizing the membranes of hepatocytes, inhibition of the inhibitors of collagenolysis and proteolysis activity, reduce degradation of fucoglycoproteins, secretion of fibroblast growth factor and homocysteine restoring pool of hydrogen sulfide and monoxide nitrogen, which contributed a significant decrease in the index of liver fibrosis and warned the progression of comorbid diseases.

Literature

4. Dai Y, Zhu J, Meng D et al. Association of homocysteine level with biopsyproven non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2016. 58 (1): 76–83.

5. De Vries AP, Ruggenti P, Ruan XZ et al. Fatty kidney: Emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. 2: 417–426.

6. Fan HN, Chen NW, Shen WL et al. Endogenous hydrogen sulfide is associated with angiotensin II type 1 receptor in a rat model of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *Mol. Med. Rep.* 2015. 12 (3): 3351–3358. doi: 10.3892/mmr.2015.3873

7. Fan HN, Wang HJ, Yang-Dan CR et al. Protective effects of hydrogen sulfide on oxidative stress and fibrosis in hepatic stellate cells. *Mol. Med. Rep.* 2013. 7 (1): 247–253.

8. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J. L. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology.* 2006. 131 (1): 259–271.

9. Guo C., Liang F., Shah Masood W., Yan X. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF- κ B dependent anti-inflammation pathway. *European Journal of Pharmacology.* 2014. 725 (1): 70–78.

10. Han YP, Zhou L, Wang J et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen. *The Journal of Biological Chemistry.* 2004. 279 (6): 4820–4828.

11. Kajimura M, Fukuda R, Bateman RM et al. Interactions of Multiple Gas-Transducing Systems: Hallmarks and Uncertainties of CO, NO and H₂S Gas Biology. *Antioxidants & Redox signaling.* 2010. 13: 57–193.

12. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013. 57: 1357–1365.

13. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17 (562): 3–15. doi:10.3390/ijms17040562

14. Mikolasevic I, Orlic L, Zaputovic L et al. Usefulness of liver test and controlled attenuation parameter in detection of nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic renal failure and coronary heart disease. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015. 127: 451–458.

15. Mikolasevic I, Racki S, Bubic I et al. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press. Res.* 2013. 37: 305–310.

16. Musso G, Gambino R, Tabibian JH et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014. 11: e1001680.

17. Musso G, Cassader M, Cohny S et al. Emerging liver–kidney interactions in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Mol. Med.* 2015. 21: 645–662.

18. Rong-na L, Xiang-jun Z, Yu-han C. et al. Interaction between hydrogen sulfide and nitric oxide on cardiac protection in rats with metabolic syndrome.

- Pub. Med. 2011. 33 (1): 25-32. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.01.007.
19. Shufang Z., Chuli P., Feifei Z., Zhi Y. Hydrogen sulfide as a potential therapeutic target in fibrosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. 2015: 593407.
20. Sirota JC, McFann K, Targher G et al. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease: An ultrasound analysis from NHANES 1988–1994. *Am. J. Nephrol.* 2012, 36: 466–471.
21. Sun L, Zhang S, Yu C et al. Hydrogen sulfide reduces serum triglyceride by activating liver autophagy via the AMPK-mTOR pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015. 309 (11): 11. doi: 10.1152/ajpendo.00294.2015.
22. Svenson A. A rapid and sensitive spectrophotometric method for determination of hydrogen sulfide with 2,2-dipyridyl disulfide. *Anal. Biochem.* 1980. 107: 51–55.
23. Tan G, Pan S, Li J. et al. Hydrogen sulfide attenuates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity, liver cirrhosis and portal hypertension in rats. *PLoS One.* 2011. 6 (10): e25943. doi: 10.1371/journal.pone.0025943.
24. Targher G, Pichiri I, Zoppini G et al. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet. Med.* 2012. 29: 220–226.
25. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. 5: 2166–2171.
26. Tripatara P, Patel NS, Collino M et al. Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine gamma-lyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction. *Lab. Invest.* 2008. 88 (10):1038-1048.
27. Wei W, Wang C, Li D. The content of hydrogen sulfide in plasma of cirrhosis rats combined with portal hypertension and the correlation with indexes of liver function and liver fibrosis. *Exp. Ther. Med.* 2017. 14 (5): 5022–5026.
28. Xu HW, Hsu YC, Chang CH et al. High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Int.* 2016. 10: 340–346.
29. Yasui K, Sumida Y, Mori Y et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism.* 2011. 60: 735–739.
30. Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with liver fibrosis. *Metabolism.* 2010. 59: 1327–1330.
31. Younossi Z, Page S, Rafiq N et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes. Surg.* 2011. 21: 431–439.
32. Zhang S, Pan C, Zhou F et al. Hydrogen sulfide as a potential therapeutic target in fibrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/593407>.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІІ СТАДІЇ

Antoniv A.A., Antoniv N.A.
Bukovinian State Medical University

SOME ASPECTS OF THE COURSE OF METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE IN COMORBIDITY WITH STAGE I-III CHRONIC KIDNEY DISEASE**Summary.**

The results of the study showed that the total enzymatic activity (TEA) of blood plasma in patients of all groups was significantly lower than the control values: in patients with metabolically associated liver steatosis (MASH) - by 7.1 %, patients with MASH with CKD - by 14.9 %, patients with MASH - by 17.2 %, patients with metabolically associated liver hepatosis (MASH) with CKD - by 18, 9%, patients with CKD - by 10.6% ($p < 0.05$) with a significant intergroup difference between groups with comorbidity and isolated CKD ($p < 0.05$). The inhibition of SFA was due to a decrease in FFA: in patients with MASP, the index was significantly lower than in controls by 1.2 times, in patients with MASP with CKD - by 1.4 times, in patients with MASG - by 1.7 times, in the group of patients with MASG with CKD - by 1.9 times, while in the group of patients with CKD, inhibition of enzymatic fibrinolytic activity (FFA) was recorded by 1.3 times ($p < 0.05$). At the same time, non-enzymatic fibrinolytic activity (MFA) in patients of all groups increased compared with the group of practically healthy individuals (PHI): 1.2-fold in patients with IASP, 1.3-fold in patients with IASP with CKD, 1.4-fold in patients with MASG, 1.5-fold in the group of patients with MASG with CKD, while in the group of patients with CKD, activation of NFAT was recorded in 1.2-fold ($p < 0.05$), with a significant difference between the groups with comorbidity and isolated CKD ($p < 0.05$). The analysis of hemostatic and fibrinolysis parameters in the examined patients with MASG depending on the stage of CKD showed that with increasing stage of CKD, coagulation activity increases, except for fibrinogen content (most likely due to consumption coagulopathy), the activity of the anti-clotting system factors decreases, total and enzymatic fibrinolysis activity decreases, and non-enzymatic activity increases compensatory.

Анотація.

За результатами дослідження встановлено що сумарна ферментативна активність (СФА) плазми крові у хворих усіх груп була вірогідно нижча від контрольних показників: у хворих на метаболічно асоційованій стеатоз печінки (МАСП) – на 7,1 %, хворих на МАСП із ХХН – на 14,9 %, хворих на МАСГ – на 17,2 %, хворих на метаболічно асоційованій гепатоз печінки (МАСГ) із ХХН – на 18,9 %, хворих на ХХН – на 10,6 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між групами з коморбідністю та ізольованим перебігом ХХН ($p < 0,05$). Гальмування СФА відбувались за рахунок зниження ФФА: у хворих на МАСП показник вірогідно нижчим за контрольні у 1,2 рази, у хворих на МАСП із ХХН – у 1,4 рази, у хворих на МАСГ – у 1,7 рази, у групі хворих на МАСГ із ХХН – у 1,9 рази, у той час як у групі хворих на ХХН було зареєстровано пригнічення ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) – у 1,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, неферментативна фібринолітична активність (МФА) у хворих усіх груп зростала у порівнянні з групою практично здорових осіб (ПЗО): відповідно у хворих на МАСП – у 1,2 рази, у хворих на МАСП із ХХН – у 1,3 рази, у хворих на МАСГ – у 1,4 рази, у групі хворих на МАСГ із ХХН – у 1,5 рази, у той час як у групі хворих на ХХН було зареєстрована активація НФА – у 1,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами з коморбідністю та ізольованим перебігом ХХН ($p < 0,05$). Аналіз показників гемостазу та фібринолізу у обстежених хворих на МАСГ залежно від стадії ХХН показав, що із зростанням стадії ХХН активність зсідання зростає, за виключенням вмісту фібриногену (найбільш ймовірно внаслідок коагулопатії споживання), активність чинників протизсідальної системи зменшується, сумарна та ферментативна активність фібринолізу знижуються, а неферментативна компенсаторно зростає.

Key words: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, chronic kidney disease, fibrinolytic activity.

Ключові слова: метаболічно асоційована жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, фібринолітична активність

Introduction. The modern term 'steatotic liver disease' covers a wide range of causes of liver steatosis, which makes it possible to make a more accurate classification after the etiological factor. An important problem in internal medicine is the problem of the comorbidity of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) with obesity and chronic kidney disease (CKD), which has a significant overall

medical and social significance [1,2,3]. The comorbidity of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and chronic kidney disease (CKD) on the background of obesity is often recently drawn to the attention of both practitioners and researchers [1,2]. Schematically, the development of MASH can be presented in several stages: fatty infiltration of the liver, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, TNF/endotoxin-mediated injury, aseptic inflammation,

diffused liver fibrosis, development of liver-cellular insufficiency (LCI) [1,2,3]. The most common chronic liver disease is steatohepatitis, which is associated with metabolic dysfunction and is independent of age and race. According to modern research, this pathology is directly related to obesity, type 2 diabetes, insulin resistance type 2 diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia and atherosclerosis. Metabolism-related liver disease is 3 to 5 times more common in men. A certain role is played by the fact that men with this disease are more likely to drink more alcohol than women.

The frequency of occurrence of MASH in patients with CKD is unknown. The mechanisms of their joint development are described in isolated works, which were conducted mainly in the experiments [5-8]. Despite the fact that among various pathological processes in the internal organs that occur in the background of a metabolic syndrome - MASH is an extremely common disease, and quite often it occurs in patients with CKD, so far, this comorbidity remains a significant problem of the present and needs to be sufficiently studied.

The purpose of the study: to determine the features of changes fibrinolytic activity of blood in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease.

Material and methods. 444 patients were examined: of which 84 patients with obesity grade I (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with MAS and 52 patients with MASH; 270 patients with MASLD with comorbid obesity of the I grade and CKD I-III stage (group 2), including 110 patients with MAS and 160 patients with MASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of I-III stage with normal body weight (group 3). To determine the dependence of the MASLD course on the form and stage of the CKD, the group of patients was randomized according to age, sex, degree of obesity, and activity of MASH.

Diagnosis of MASLD was established in accordance with the unified clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No.826 dated on November 6, 2014, in the presence of criteria for the exclusion of chronic diffuse liver disease of the viral, hereditary, autoimmune or drugs origin as causes of cholestatic or cytolytic syndromes, as well the results of ultrasonographic (USG) examination and morphological examination of liver. Diagnosis and treatment of CKD were performed in accordance with the recommendations of the clinical guidelines of the State Institute "Institute of Nephrology, NAMS of Ukraine" (2012). The study included patients with CKD I-III stage without a nephrotic syndrome with chronic complicated pyelonephritis in the phase of exacerbation decrease or with a latent course.

The total coagulation potential of blood (prothrombin time (PT)), plasma fibrinolytic activity, plasminogen potential activity (PPA), fibrinogen level in

blood plasma, activity of antithrombin III (AT III), activity of XIII factor were studied using the sets of reagents of the company "Simko Ltd" (m Lviv) according to the methods of N. Titsa. Using the reagents of the same company, we studied the state of enzymatic (EFS) and non-enzymatic fibrinolysis (NEF) in blood plasma. The principle of the method is that when azofibrin is incubated with a standard amount of plasminogen in the presence of fibrinolysis activators that are contained in blood plasma, plasmin is formed, whose activity is estimated by the degree of coloring of the solution in alkaline medium in the presence of E-amino-capronic acid (EF) or without (NEF). The difference between them determines the state of the EFS. By the same method, but without the use of plasminogen and E-aminocaproic acid, the proteolytic activity of blood plasma was determined using azoalbumin, azocasein, azocol (Simko Ltd, Lviv), and the total activity of proteinases by M. Kunitz.

Statistical processing of the results of the research was carried out using parametric and nonparametric methods of variation statistics. The normal distribution was checked using the Shapiro-Uilka test and the method of direct visual evaluation of eigenvalues distribution histograms. Quantitative indices having a normal distribution are represented as mean (M) \pm standard deviation (S). In a nonparametric distribution, the data is presented as median (Me) as position, upper (Q75) and lower quartile (Q25) as a measure of scattering. For comparisons of data that had a normal distribution pattern, parametric tests were used to estimate the Student's t-criterion, Fisher's F-criterion. To estimate the degree of dependence between variables, Pearson correlation analysis using parametric distribution and Spearman rank correlation coefficient were used. To compare discrete values in independent groups, the criterion χ^2 of maximum probability (log-likelihood) (MP χ^2) was used; for calculating the pairs of discrete values, the calculation of the modification of Fisher's exact criterion (mid-p) was used. The evaluation of treatment efficacy was based on the effects of treatment, absolute (AR) and relative (RR) therapeutic effects, therapeutic benefits - absolute risk difference (ARR), relative risk changes (RRR), as well as odds ratios (ORs), calculated confidence intervals and the criterion of reliability for RR and OR. Statistica for Windows version 8.0 (Stat Soft inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) software packages were used for statistical and graphical analysis of the obtained results.

Results and discussion. Analysis of the results of the 2nd phase of the coagulation hemostasis showed that the PT was significantly lowered in patients of all groups of observation (Table 1).

Table 1

**Indicators of hemostasis and fibrinolysis in patients with MASLD depending on comorbidity with CKD
(M ± m)**

Indicators, units meas- urement	PHP, n=30	Groups of patients examined				
		MAS, n=32	MAS, CKD, n=110	MASH, n=52	MASH,CKD, n=160	CKD, n=90
PT, sec.	22,12± 0,46	18,41± 0,32*	15,73± 0,23 */**	13,56± 0,21 */**	11,38± 0,25 */***/#	16,37± 0,29 */***/##
Fibrinogen, g/l	3,81±0,12	3,38±0,15*	3,15±0,11 *	2,69±0,17 */**	1,87±0,10 */***/#	4,35±0,09 */***/##
TT, sec	16,95± 0,87	15,75± 0,36	12,31± 0,27 */**	11,84± 0,23*/**	10,25± 0,15 */***/#	13,27± 0,20 */***/##
AT III, %	95,48± 2,01	82,81± 3,18*	78,33± 3,21*	73,38± 2,86*	67,27± 2,24 */***/#	80,27± 3,28 */##
Total fibrino- lytic activity (TFA), E440/ml/hour	1,69± 0,02	1,58±0,02*	1,47±0,01*	1,40± 0,01 */**	1,37± 0,004 */***/#	1,52±0,01 */***/##
Non-enzym- atic fibrino- lytic activity (NFA), E440/ml/hour	0,49± 0,02	0,60±0,01*	0,63± 0,003*	0,69± 0,004*/**	0,75±0,01 */***/#	0,57± 0,002 */***/##
Enzymatic fi- brinolytic ac- tivity (EFA), E440/ml/hour	1,20± 0,01	0,98±0,01*	0,84±0,01 */**	0,71± 0,004*/**	0,62±0,01 */***/#	0,95±0,01 */***/##
Hageman-de- pendent fi- brinolysis, min.	19,45± 0,19	22,52± 1,33*	30,21± 1,18*/**	34,53± 1,15*/**	37,31± 1,28 */***/#	29,39± 1,07 */##
XIII Factor, %	99,91± 2,45	97,32± 2,41	82,43± 1,12*	70,82± 1,13*/**	68,18± 1,29 */***/#	80,25± 2,34 */##
potential plasminogen- activating ac- tivity, min.	15,23± 0,27	18,31± 0,21*	22,20± 0,18 */**	26,38± 0,13 */**	30,15± 0,12 */***/#	24,01± 0,11 */***/##

Notes: * - the difference is probable compared to the indicator in the PHP (p <0,05);
 ** - the difference is probable in comparison with the indicator in patients with MAS (p <0,05);
 *** - the difference is probable compared with the index in patients with MASH (p <0,05);
 # - the difference is probable in comparison with the index in patients with MAS with CKD (p <0,05);
 ## - the difference is probable compared with the index in patients with MASH with CKD (p <0,05).

The maximum decrease in the rate was observed in patients with MASH and CKD - 1.9 times compared with the indicator in the PHPs (p <0.05) with the presence of intergroup difference; in patients with MASH without CKD, PT was 1.6 times lower than that in practical healthy person (PHPs) (p <0.05). In patients with MAS, less intensive changes were observed: PT in the group without comorbidity was 1.2 times lower (P <0.05), in patients with MAS with CKD - 1.4 times (p <0.05). In patients with isolated CKD, the decrease in PT was 1.4 times (p <0.05) (Table 1). The study of the 3rd phase of coagulation hemostasis suggests that in patients the content of fibrinogen in the blood was reduced: in patients with MASH and MASH with CKD - respectively, in 1,4 and 2,0 times (p <0,05) against growth in 1, 2 times in patients with isolated CKD (p <0.05); in patients with MAS - the decrease was 12.7% and 17.1% (p <0.05), the indicator was significantly different in comparison with the intergroup aspect (p <0.05). Reducing the fibrinogen content in the blood of

patients with MAFLD with CKD and obesity suggests a lack of synthesis of Factor I of coagulation in the liver and / or activation of the hemostasis system in response to inflammation, the development of hypercoagulation, the formation of microthrombus and the addition of a certain amount of fibrinogen in this process. Registration of low content of fibrinogen in patients with obesity and obesity is indicative of the development of coagulopathy of consumption, that is, the use of fibrinogen in the processes of intravascular blood coagulation with the simultaneous exhaustion of the circulating pool of this factor. At the same time, the increase in the fibrinogen content in patients with CKD without comorbid pathology indicates activation of blood clotting due to chronic inflammation.

Changes in the activity of AT III (Table 1) indicate an insufficiency of the anticoagulation potential of the blood. In particular, the inhibition of AT III activity in all groups of comparison with the maximum inhibition of patients with MASH with CKD was determined 1.4

times ($p < 0.05$) versus a decrease of 1.3 times in patients with MASH (Table 1). In the groups of patients with MAS and MAS with CKD, a moderate difference was not established. It should also be noted that in patients with CKD without comorbid conditions, the activity of AT III was significantly reduced by 1.2 times ($p < 0.05$).

The study of fibrinolytic activity of blood showed that TFA of blood plasma in patients of all groups was significantly lower than the control indexes: in patients with MAS - by 7,1%, patients with MAS with CKD - by 14,9%, patients with NASH - by 17,2%, patients with MASH with CKD - by 18.9%, patients with CKD - by 10.6% ($p < 0.05$) with the presence of a probable intergroup difference between groups with comorbidity and isolated course of CKD ($p < 0, 05$). The suppression of TFA occurred at the expense of the decrease of EFA: in patients with MAS the index is significantly lower than the control in 1,2 times, in patients with MAS with CKD - in 1,4 times, in patients with MASH - in 1,7 times, in the group of patients with MASH and CKD - by 1.9 times, while in the group of patients with CKD, the suppression of EFA was registered - 1,3 times ($p < 0,05$). At the same time, the NFA in patients of all groups increased in comparison with the PHP group: in patients with MAS, in 1,2 times, in patients with MAS with CKD - in 1,3 times, in patients with MASH - in 1,4 times, in the group of patients with MASH with CKD - 1.5 times, while in the group of patients with CKD the activation of NFA was registered 1.2 times ($p < 0.05$), with the presence of a probable difference between the groups with comorbidity and isolated course of CKD ($p < 0,05$). That is, at patients with MASH with CKD NFA acquired compensatory maximum intensity ($p < 0,05$). At the same time, there was a probable decrease in the activity of Hageman-dependent fibrinolysis: respectively, in patients with MAS - 1.2 times, in patients with MAS and CKD - 1.6 times, in patients with MASH - 1.8 times, in the group patients with MASH with CKD - 1.9 times, while in the group of patients with CKD decrease in Hageman-dependent fibrinolysis activity was 1.5 times ($p < 0.05$) with the probable difference between groups with comorbidity and isolated flow of CKD ($p < 0.05$). The activity of the fibrin stabilizing factor in patients with MASH and MAS with CKD decreased respectively by 1.4 and 1.5 times ($p < 0.05$), indicating a violation of the post-coagulation phase of blood coagulation. In groups of patients with MAS - changes were unlikely, and in patients with MAS with CKD and isolated CKD - reduction was 1.2 times ($p < 0.05$) (Table 1).

Patients with CKD had a probable reduction in PPA: in patients with MAS - 1.2 times, patients with MAS with CKD - 1.5 times, patients with MASH - 1.7 times, patients with MASH with CKD - in 2.0 times, in the group with CKD without comorbidity - the decrease was 1.6 times ($p < 0.05$) with the presence of a probable difference between the groups with comorbidity and the isolated course of CKD ($p < 0.05$) (Table 1).

Analysis of hemostasis and fibrinolysis indices in examined patients with MASH, depending on the stage of CKD showed that with the growth of the CKD stage, the activity of the cohort increases, with the exception

of the fibrinogen content (most likely due to consumption coagulopathy), the activity of the anti-coagulation factors decreases, the total and enzymatic activity of fibrinolysis is reduced, and non-enzymatic compensator increases. Thus, metabolic intoxication, oxidative stress, which accompany the flow of MASLD with obesity and CKD, promote the activation of the kallikrein-kinin system, the formation of plasma and thrombin, with subsequent disturbance of equilibrium between them, the development of stasis, slag phenomenon, the formation of platelet and erythrocytic aggregates in blood circulation system. The consequence of significant activation of hemocoagulation against the suppression of TFA is the local clotting of blood in the arteries. The function of Hageman-dependent fibrinolysis is the regular deprivation of the circulatory system from fibrin clots formed under conditions of inflammation. The results of our study indicate a decrease in the rate of enzymatic, Hageman-dependent fibrinolysis, which causes the compensatory activation of NEF. Slowdown of blood circulation in the liver and kidneys due to the formation of microthrombi in the microcirculatory system promotes progression of hypoxia, formation of reactive oxygen species (ROS) and free radicals with subsequent damage to cellular membranes of hepatocytes, cytolysis, reduction of glomerular filtration rate (GFR) and closure of the "vicious" circle of the progression pathogenesis of MASLD and CKD.

Conclusions. The role of chronic inflammation in CKD in the formation of hemostasis disorders and in the pathogenesis of progression of MASH on the background of obesity, which in general can be characterized as hypercoagulation syndrome due to significant inhibition of anti-coagulation factors and fibrinolytic systems and activation of plasma coagulation factors (fibrinogen) due to chronic inflammation.

References

1. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Acriticalappraisal. J. Hepatol.* 2013;58:1007-109.
2. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews.* 2010; 11(6): 430-445.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120 (16):1640-5. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19805654.
4. Beiderbeck D, Frevel N, von der Gracht HA, Schmidt SL, Schweitzer VM. Preparing, conducting,

- and analyzing Delphi surveys: Cross-disciplinary practices, new directions, and advancements. *MethodsX*. 2021 May 28;8:101401. <http://doi.org/10.1016/j.mex.2021.101401>. PMID: 34430297; PMCID: PMC8374446.
5. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004 Aug;53 (8):2087-94. <http://doi.org/10.2337/diabetes.53.8.2087>. PMID: 15277390.
6. Carrieri P, Mourad A, Marcellin F, Trylesinski A, Calleja JL, Protopopescu C, Lazarus JV. Knowledge of liver fibrosis stage among adults with NAFLD/NASH improves adherence to lifestyle changes. *Liver Int*. 2022 May;42 (5):984-994. <http://doi.org/10.1111/liv.15209>. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35220673; PMCID: PMC9310954.
7. Eslam M, George J. Reply to: correspondence regarding «A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement»: Bringing evidence to the NAFLD-MAFLD debate. *J Hepatol*. 2020 Dec;73 (6):1575. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.045>. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32933781.
8. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73 (1):202-209. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158 (7):1999-2014.e1. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.
10. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2020 Dec;14 (6):889-919. <http://doi.org/10.1007/s12072-020-10094-2>. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33006093.
11. Hardy T, Wonders K, Younes R, Aithal GP, Aller R, Allison M, Bedossa P, Betsou F, Boursier J, Brosnan MJ, Burt A, Cobbold J, Cortez-Pinto H, Day CP, Dufour JF, Ekstedt M, Francque S, Harrison S, Miele L, Nasr P, Papatheodoridis G, Petta S, Tiniakos D, Torstenson R, Valenti L, Holleboom AG, Yki-Jarvinen H, Geier A, Romero-Gomez M, Ratziu V, Bugianesi E, Schattenberg JM, Anstee QM; LITMUS Consortium. The European NAFLD Registry: A real-world longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease. *Contemp Clin Trials*. 2020 Nov;98:106175. <http://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106175>. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045403.
12. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl S, Stindt J, Baumann U, Luedde T, Keitel V. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021 Jun;74 (6):1455-1471. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.045>. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33577920.
13. Linstone HA, Turoff M, editors. *The Delphi Method: Techniques and Applications*. Portland: Portland State University; 2002. 618 p.
14. Loomba R, Ratziu V, Harrison SA; NASH Clinical Trial Design International Working Group. Expert Panel Review to Compare FDA and EMA Guidance on Drug Development and Endpoints in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2022 Mar;162 (3):680-688. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.051>. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34822801; PMCID: PMC9683540.
15. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980 Jul;55 (7):434-8. PMID: 7382552.
16. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116 (6):1413-9. [http://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70506-8](http://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70506-8). PMID: 10348825.
17. Moreno C, Sheron N, Tiniakos D, Lackner C, Mathurin P; EASL Consortium for the Study of Alcohol-related LiVer disease in Europe (SALVE). «Dual aetiology fatty liver disease»: A recently proposed term associated with potential pitfalls. *J Hepatol*. 2021 Apr;74 (4):979-82. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.004>. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33340582.
18. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 Jan;25 (1):108-111. <http://doi.org/10.1002/hep.510250120>. PMID: 8985274.
19. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, de Lédinghen V, Baumeler S, Chan WK, Perlemuter G, Cardoso AC, Aggarwal S, Sasso M, Eddowes PJ, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, Cobbold JF, Naveau S, Lupsor-Platon M, Mueller S, Krag A, Irlés-Depe M, Semela D, Wong GL, Wong VW, Villela-Nogueira CA, Garg H, Chazouillères O, Wiegand J, Karlas T. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;6 (3):185-198. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30357-5](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30357-5). Epub 2021 Jan 16. PMID: 33460567.

*Shakhova Olga**Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases**Basnak Dariia**Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AND ADOLESCENT CHILDREN

Abstract:

Bronchial asthma (BA) remains one of the most common non-infectious diseases of childhood worldwide, which in more than half of cases leads to disability, significantly affects the quality of life of a sick child and the moral and psychological state of their family. Despite the progress made in treatment, it should be recognized that this disease does not fully meet the expectations that were placed on anti-inflammatory therapy. Preventive measures based on the theory of allergic airway inflammation should be recognized as even less effective. This problem is especially significant in patients in school and adolescence, when hormonal changes in the body, physical developmental disorders, social maladjustment, the formation of bad habits and the pressure of adverse environmental factors lead to modification of the disease, the implementation of a genetic predisposition to its development, and a high risk of persistence in adults.

Keywords: *bronchial asthma, children, school age, adolescents.*

Introduction. According to the latest WHO data, there are about 334 million patients with asthma, and 14% of them are children. Among the pediatric population, the incidence of asthma ranges from 5-10% and depends on the level of development of the country and the health status of the population.

It has been established that at an early age, boys are more likely to get sick than girls (6 and 3.7%, respectively), but at puberty the incidence of asthma becomes the same. In terms of age, the highest prevalence of asthma is recorded in school age. The high incidence of asthma in children is typical for industrial regions with unfavorable ecology. Thus, asthma is more common in urban residents than in rural residents (7.1% and 5.7%, respectively).

Currently, asthma is considered a disease characterized by recurrent episodes of variable bronchial obstruction, chronic inflammation, hypersensitivity, and remodeling. These characteristic features of the disease are the cornerstone of the inflammatory paradigm of asthma. It is these links in the pathogenesis that modern therapy of the disease was aimed at, postulating the need for long-term use of anti-inflammatory drugs and, above all, topical inhaled corticosteroids.

The aim of the study was to analyze modern literature sources in order to determine the need for an individual approach to the management and treatment of school-age and adolescent patients with bronchial asthma, to find optimal ways to overcome psychosocial barriers that impede communication and impair the quality of cooperation between patients and doctors in the treatment process, as well as to identify means of prevention and control of disease symptoms.

Materials and methods. To write the article, we used the publications «*The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*», PubMed and Google Academy databases. The search was focused on English-language articles that were at most four years old to avoid using outdated data in this review. The keywords used in the search were “asthma”, “childhood”,

“children”, “school age”, “adolescents”, “individualized approach”, “prevention”, “symptom control”, and “treatment”..

The study by Vincenzo, Serena Di, et al states that the onset of asthma in children is the result of the interaction of numerous factors, among which environmental pollution, oxidative stress and the lifestyle of the child and family members are of primary importance. Children who are exposed to prolonged exposure to polluted air and have poor physical activity, unhealthy diet, or a history of smoking, including secondhand smoke, are at the highest risk of developing the disease. Preventive measures, such as reducing pollution or changing the place of residence, improving diet quality and maintaining a healthy lifestyle, can significantly reduce the likelihood of developing asthma in children. [1] Children with a family history of asthma are even more likely to develop asthma, so prevention in these cases should be more rigorous than in children without a genetic predisposition. Preventive measures should also be aimed at reducing exposure to tobacco smoke and polluted air, but it is also important to avoid possible allergens to which reactions have been reported in the family. Mothers should eat a balanced diet rich in omega-3 fatty acids and vitamin D during pregnancy and breastfeeding. In addition, timely vaccination to prevent respiratory infections is an important means of preventing the development of asthma and its exacerbations. [1,2]

The article by Shipp, Gergen, Gern, Matsui, and Guilbert (2023) discusses current approaches to managing asthma in children, focusing on individualized treatment strategies. The authors emphasize the importance of early diagnosis, especially in young children, for the timely initiation of basic therapy. The study examines the effectiveness of inhaled corticosteroids (ICS) as the main method of inflammation control, as well as additional drugs, including biological therapy, i.e. the use of monoclonal antibodies, in cases of severe asthma. Particular attention is paid to social factors that may influence the course of asthma, such as

access to medical care, living conditions, and education of patients and their families on disease self-management. The findings of the study emphasize the importance of a personalized approach to treatment, taking into account not only medical but also socioeconomic factors, to improve long-term outcomes in children with asthma." [3]

The approach to asthma treatment is different for school-age children and adolescents, as it is necessary to take into account that at different stages of life, a child is affected by different factors, such as the complexity of the treatment regimen, fear of side effects, lack of understanding of the disease by parents and children, as well as socioeconomic factors. The article by Rehman, Morais-Almeida and Wu (2020) discusses age-specific features: at an early age, parents play a key role, while in adolescents it is important to take into account their independence and the influence of the social environment. The authors emphasize that improving treatment adherence requires an integrated approach, including educational programs, family support, the use of technology (e.g., reminders via mobile apps), and individualized action plans. These measures are aimed at improving asthma management and preventing exacerbations. [4] Currently, most research aimed at finding and investigating better methods of controlling asthma symptoms focuses on an individualized approach to treatment and management of the disease. Kaplan and Price (2020) emphasize the importance of shared decision-making when adolescents are involved in discussing treatment options, which promotes their responsibility for their health. They also emphasize the adaptation of treatment to patients' lifestyles, the use of mobile apps for reminders and symptom tracking, and the importance of psychological support to overcome emotional barriers. These methods help to improve adherence to therapy and the effectiveness of asthma management. [5] In the article, Lommatzsch and colleagues (2023) propose the A2BCD model, which includes a structured approach to treatment, where individualization of therapy, proactive approach, confirmation of diagnosis, and patient education on the correct use of inhalers are important. The authors investigate the effectiveness of this algorithm, which includes key aspects: A (Assess and Adjust) - assessment of symptoms, risks and control of the disease; B (Be proactive) - a proactive approach to treatment that involves individualizing therapy; C (Confirm diagnosis) - confirmation of the exact diagnosis; D (Device and technique) - proper use of inhalers and patient education. Particular attention is paid to the role of the patient-centered approach, which provides better symptom control, reduces the risk of exacerbations, and increases adherence to treatment. [6] Both methods contribute to the implementation of a personalized approach to therapy and improve outcomes in patients with asthma.

However, in many cases, even with proper treatment, patients may have difficulty controlling their asthma due to comorbidities. The article by Gaffin and colleagues (2022) explores the role of comorbidities in the development of severe asthma that is difficult to control. Comorbidities such as allergic rhinitis, obstructive

sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, obesity, and depression can complicate asthma and affect its treatment. The importance of a comprehensive approach to treatment that takes into account the presence of these comorbidities is emphasized, as their treatment can significantly improve asthma control and reduce the frequency of exacerbations. The authors also emphasize the need for a multidisciplinary approach in the management of severe asthma to achieve optimal treatment outcomes. [7] In severe cases that are poorly controlled by conventional treatments, the use of biologic drugs is suggested. Studies have focused on the use of monoclonal antibodies such as omalizumab, mepolizumab, and dupilumab, which aim to block specific molecules involved in airway inflammation. These medications help reduce the frequency of exacerbations, alleviate asthma symptoms, and reduce the need for systemic steroids. It is also noted that biologic therapy should be considered as part of a comprehensive approach that includes careful monitoring of patients and individualization of treatment depending on specific clinical characteristics and type of asthma. [3,8]

Conclusions. Thus, it is necessary to emphasize the importance of an individualized approach to the treatment of asthma in schoolchildren and adolescents, since at different stages of life patients are affected by various factors, such as age, socioeconomic conditions, comorbidities and psychological aspects.

Research shows that effective asthma management requires a comprehensive approach that includes not only proper medication, but also social support and education for patients and their families, especially on the proper use of inhalers, adherence to treatment and self-management techniques.

Overall, personalized treatment that takes into account medical, social and psychological factors is key to improving the quality of life of patients with asthma and reducing the frequency of exacerbations and complications of the disease.

References.

1. Vincenzo, S. D., Ferrante, G., Ferraro, M., Cascio, C., Malizia, V., Licari, A., ... & Pace, E. (2023). Oxidative stress, environmental pollution, and lifestyle as Determinants of Asthma in Children. *Biology*, 12(1), 133.
2. Martin, J., Townshend, J., & Brodlie, M. (2022). Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatrics Open*, 6(1).
3. Shipp, C. L., Gergen, P. J., Gern, J. E., Matsui, E. C., & Guilbert, T. W. (2023). Asthma management in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(1), 9-18.
4. Rehman, N., Morais-Almeida, M., & Wu, A. C. (2020). Asthma across childhood: improving adherence to asthma management from early childhood to adolescence. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(6), 1802-1807.
5. Kaplan, A., & Price, D. (2020). Treatment adherence in adolescents with asthma. *Journal of asthma and allergy*, 39-49.
6. Lommatzsch, M., Brusselle, G. G., Levy, M. L., Canonica, G. W., Pavord, I. D., Schatz, M., & Virchow, J. C. (2023). A2BCD: a concise guide for asthma

management. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(6), 573-576.

7. Gaffin, J. M., Castro, M., Bacharier, L. B., & Fuhlbrigge, A. L. (2022). The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children.

The journal of allergy and clinical immunology. In practice, 10(2), 397-408.

8. Bacharier, L. B., & Jackson, D. J. (2023). Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(3), 581-589.

Bolboka Iryna

Student

Higher State Medical Establishment «Bukovinian State Medical University»

Varvarynets Roman

Student

Higher State Medical Establishment «Bukovinian State Medical University»

Tarasiuk Darya

Student

Higher State Medical Establishment «Bukovinian State Medical University»

Chernivtsi, Ukraine

**FEATURES OF THE MANIFESTATION OF TYPE I DIABETES MELLITUS IN CHILDHOOD.
(PERSONAL OBSERVATION).****Abstract:**

Type I diabetes mellitus (T1D) is an autoimmune endocrine disease that occurs due to the destruction of insulin-producing beta cells in the pancreas. This leads to an absolute deficit of the hormone that regulates glucose metabolism and promotes its entry into the body's cells [1].

Chronic hyperglycemia in patients with type I diabetes can lead to the development of micro- and macrovascular changes, such as diabetic retinopathy, nephropathy, neuropathy, and cardiovascular disease. Timely control of glucose and glycated hemoglobin levels is the main factor that prevents the occurrence of pathologies in target organs. In the case of this disorder, ketone bodies can accumulate and diabetic ketoacidosis can develop, a complication that requires immediate hospitalization [3, 4, 6].

As of 2023, more than 10 thousand children with this endocrinopathy have been registered in Ukraine. The annual incidence rate among the pediatric population is approximately 13-14 cases per 100 thousand [1]. The severity of the course depends on the patient's age, general condition, comorbidities, and blood glucose level. The incidence of ketoacidosis is especially high among young patients with acute onset, which indicates the importance of effective prevention and timely diagnosis.

This material highlights the clinical features of the disease and complications, the main risk factors, diagnostic methods and treatment principles, based on current recommendations and the authors' clinical experience.

Key words: diabetes mellitus, children, ketoacidosis, type I, complications.

Etiology and pathogenesis

The etiology of type I diabetes is multifactorial and includes genetic predisposition, endocrinopathies, and the influence of external factors such as infectious agents, nutritional factors, hemochromatosis, trauma, and stress. Patients usually have specific antigenic markers of the HLA system (in particular, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQB1) that increase the risk of developing the disease [5]. The pathogenesis is based on the activation of the immune system, which begins to attack the pancreas' own beta cells, mistaking them for foreign ones, which leads to a decrease in insulin production and secretion with a disruption of all metabolisms. This process is accompanied by the production of specific antibodies (GAD, IA-2, ZnT8), which indicate autoimmune aggression [3].

Clinical manifestations and diagnosis

The disease usually manifests itself in childhood or adolescence. Typical symptoms include polyuria (frequent urination), polydipsia (intense thirst), polyphagia (increased appetite), and weight loss [1]. There are also possible manifestations that occur with prolonged decompensation of the disease, such as itching and infectious lesions of the skin, mucous membranes (especially in the genital area), which often recur, abdominal pain with nausea and vomiting, general weakness, headache and irritability. When examining a patient with diabetes mellitus, one can notice a diabetic blush on the cheeks, "bumps" in the corners of the

mouth, gingivitis, dry mouth, furunculosis, and barley [2].

The diagnosis of type I diabetes is based on the measurement of plasma and urine glucose levels, a glycated hemoglobin (HbA1c) test, determination of ketonuria, and detection of autoantibodies to beta cells [1].

Aim: To study the peculiarities of the course of type I diabetes mellitus in a particular case, to analyze the severity and determine the risk of complications and further treatment tactics.

Materials and methods. Under our supervision was a patient N., 3 years old, who was delivered by ambulance to the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital in a serious condition on the 3rd day of the disease. At hospitalization, the boy was frail, hypodynamic, visible mucous membranes were pale, cheeks were pink, peripheral tissue turgor was reduced, pupil reaction to light was cooperative. The exhaled air smelled of acetone. During this time, there was a single vomiting. Body temperature 36.8 °C, heart rate 130 beats/min, blood pressure 95/60 mm Hg, respiratory rate 30/min, saturation 97%, blood glucose 15 mmol/L. Auscultation revealed weakened heart sounds, rigid, subcompensated and weakened breathing in the basal regions. During palpation, the abdomen is painful in the epigastric and umbilical region, peristalsis is reduced. Percussion of the liver was enlarged by 3 cm. There was no stool, the act of urination was not disturbed.

According to the mother, the boy became acutely ill two days ago, at first there was general weakness,

drowsiness and then a decrease in appetite with vomiting.

There was no family history of diabetes mellitus or other endocrine pathologies.

On the first day of stay in the anesthesiology and intensive care unit, the boy developed coma with tonic-clonic convulsions lasting 1 minute, which disappeared on their own. The administration of glucocorticosteroids and diuretics was prescribed. The body temperature increased to subfebrile levels, hemodynamics was stable.

Hemogram: erythrocytes - 4.5 t/l, hemoglobin - 118 g/l, color index - 0.79, platelets - 383 g/l, leukocytes - 27.4 g/l, rods neutrophils - 17%, lymphocytes - 26%, monocytes - 2%.

Biochemical blood test: ALT - 38.3 U/l, AST - 40.9 U/l, glucose - 16.4 mmol/l, amylase - 449 U/l, protein - 60.2 g/l, albumin - 43.2 g/l, cholesterol - 6.06 mmol/l, LDH - 503.58 U/l, lactate - 2.3 mmol/l.

Urinalysis: colorless, glucose - 28 mmol/dm³.

The patient was treated, taking into account the severity of the disease, the presence of clinical manifestations of cerebral edema and coma, in the form of bed rest with the head elevated by 30°, insulin therapy, oxygenation, moderate sedation with barbiturates, saluretics, glucocorticosteroids and symptomatic therapy.

On the third day, the patient's general condition remained serious. Consciousness is absent, he reacts poorly to external stimuli. The skin is pale, the mucous membranes are pale pink. The limbs are warm to the touch. The stiffness of the occipital muscles is questionable. Auscultation of the lungs reveals rales in the basal regions; heart sounds are rhythmic, muffled. The abdomen is soft on palpation, diuresis is stimulated by a loop diuretic. The temperature is 36.8°C, respiratory rate is 34/min, saturation is 96%, blood pressure is 100/55 mm Hg, and pulse is 110 beats/min.

On the fourth day of his hospitalization, the boy periodically opens his eyes, calls for his mother, and changes his position in bed on his own. After the start of feeding through the tube, there is no vomiting or regurgitation. The limbs are warm to the touch. Diuresis is sufficient on the background of routine drug management. Temperature 37.2 °C, respiratory rate 28/min, saturation 97%, pulse 118 beats/min, blood pressure 105/50 mm Hg.

On the fifth day of hospitalization, the patient's general condition improved somewhat, he was conscious, did not vomit after feeding through the tube, and asked to eat and drink in small amounts.

The temperature was 37 °C, respiratory rate was 28/min, saturation was 97%, pulse was 116 beats/min, blood pressure was 100/50 mm Hg.

Hemogram: erythrocytes - 5.1 T/l, hemoglobin - 136 g/l, color index - 0.8, platelets - 253 g/l, leukocytes - 16.5 g/l, stick neutrophils - 8%, lymphocytes - 16%, monocytes - 3%.

Biochemical blood test: ALT 20.9 U/l, AST 26.6 U/l, glucose - 5.5 mmol/l, amylase - 104 U/l, protein 53 g/l, albumin 36.7 g/l, cholesterol 4.45 mmol/l, LDH 369.41 U/l, lactate 2.2 mmol/l.

Urinalysis: straw yellow color, glucose 3 mmol/dm³.

The treatment of the disease over the next 5 days showed positive dynamics due to a decrease in symptoms caused by cerebral edema, normalization of blood glucose levels and a decrease in the toxic effects of ketone bodies on the body. The patient is conscious, moves independently, plays actively, and eats orally. On auscultation, the heart sounds are clear, rhythmic, respiration is vesicular, no wheezing is heard. Percussion of the liver has not changed.

Temperature 36.7°C, respiratory rate 26/min, saturation 98%, pulse - 110 beats/min, blood pressure 105/55 mm Hg.

Hemogram: erythrocytes - 4.8 t/l, hemoglobin - 136 g/l, color index - 0.85, platelets - 260 g/l, leukocytes - 8.8 g/l, stick neutrophils - 2%, lymphocytes - 25%, monocytes - 4%.

Biochemical blood test: ALT - 22 U/l, AST - 26 U/l, glucose - 5.2 mmol/l, amylase - 99 U/l, protein - 53 g/l, albumin - 40 g/l, cholesterol - 4.4 mmol/l, LDH - 353.51 U/l, lactate - 2.0 mmol/l.

Urine test: straw yellow color, no glucose was detected.

On the 12th day of hospitalization, the child was discharged from inpatient to outpatient treatment with recommendations for daily blood glucose monitoring and transition to insulin therapy.

Conclusions. Thus, an integrated approach to the diagnosis of diabetes mellitus, lifelong use of replacement therapy, daily monitoring of blood glucose levels, and nutritional rationalization can prevent the occurrence of complications such as ketoacidosis. The correct tactics of treatment of the underlying disease and symptomatic manifestations of this patient contributed to the improvement of the general condition and stabilization of laboratory parameters.

References:

1. Diseases of the endocrine system in children of Ukraine: prevalence and incidence rates and their dynamics / *Zelinska N, Rudenko N, Krushynska Z* // Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology. - № 2. - P. 5-15. - Access mode: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujde> 2018 2 3.
2. "Diabetes in Children and Adolescents: A Guide to Diagnosis and Management" (2020) by William V. Tamborlane (Editor)
3. Stages of type 1 diabetes in children and adolescents *Jenny J Couper, Michael J Haller, Carla J Greenbaum, Anette-Gabriele Ziegler, Diane K Wherrett, Mikael Knip and Maria E Craig.*(2018) PMID: 30051639 DOI: [10.1111/pedi.12734](https://doi.org/10.1111/pedi.12734).
4. Dietary patterns during pregnancy and maternal and birth outcomes in women with type 1 diabetes (2024): the Environmental Determinants of Islet Autoimmunity (ENDIA) study *Rebecca L Thomson, James D Brown, Helena Oakey, Kirsten Palmer, Pat Ashwood, Megan A S Penno, Kelly J McGorm, Rachel Battersby, Peter G Colman, Maria E Craig, Elizabeth A Davis, Tony Huynh, Leonard C Harrison, Aveni Haynes, Richard O Sinnott, Peter J Vuillermin, John M Wentworth, Georgia Soldatos, Jennifer J Couper; ENDIA Study Group.* PMID: [PMC11519125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4062595/) DOI: [10.1007/s00125-024-06259-5](https://doi.org/10.1007/s00125-024-06259-5).

5. Singh GC, Ahmed M, Zaid M, Hasnain S. Biochemical, serological, and genetic aspects related to gene HLA-DQB1 and its association with type 1 diabetes mellitus (2020). *Mol Genet Genomic Med.* 8:e1147. doi:

6. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, Gkentzi D, Dassios T, Roupakias S, Dimitriou G. Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents (2023); Diagnostic and Therapeutic Pitfalls. *Diagnostics* ; 13(15):2602.

Вітюк Д.

Студент

Буковинський державний медичний університет

Кучерява В.

Буковинський державний медичний університет

Власова О.

Професор кафедри

Доктор медичних наук

Буковинський державний медичний університет

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

Колюбакіна Л.

Доцент кафедри

Кандидат медичних наук

Буковинський державний медичний університет

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14384681>

АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ АНТЕНАТАЛЬНИХ СТЕРОЇДІВ У НЕОНАТОЛОГІЇ: ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Vityuk D.

Student

Bukovyna State Medical University

Kucheryava V.

Bukovyna State Medical University

Vlasova O.

Professor of the Department

Doctor of Medical Sciences

Bukovyna State Medical University

Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases

Kolyubakina L.

Associate Professor of the Department

Candidate of Medical Sciences

Bukovyna State Medical University

Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases

CURRENT APPROACHES TO THE USE OF ANTENATAL STEROIDS IN NEONATOLOGY: A REVIEW OF MODERN LITERATURE

Анотація

Передчасне народження є серйозним викликом для неонатології через високий ризик розвитку респіраторного дистрес-синдрому (РДС) та інших ускладнень у новонароджених. Антенатальні стероїди, зокрема бетаметазон та дексаметазон, широко застосовуються для прискорення дозрівання легень у випадках передчасних пологів, що сприяє зменшенню захворюваності та смертності недоношених дітей. У статті розглянуто механізми дії антенатальних стероїдів, ефективність, протоколи застосування, можливі ризики для матері та дитини, а також етичні аспекти цієї терапії. Пропонуються також напрямки для майбутніх досліджень з метою оптимізації терапії та розробки персоналізованих підходів. Результати досліджень підтверджують, що своєчасне застосування стероїдів є ефективним методом для зменшення ускладнень у новонароджених і підвищення якості життя.

Abstract

Premature birth is a serious challenge for neonatology due to the high risk of developing respiratory distress syndrome (RDS) and other complications in newborns. Antenatal steroids, in particular betamethasone and dexamethasone, are widely used to accelerate lung maturation in cases of premature birth, which helps reduce the morbidity and mortality of premature babies. The article reviews the mechanisms of action of antenatal steroids, their efficacy, protocols for use, potential risks to the mother and child, and ethical aspects of this therapy. It also suggests directions for future research to optimize therapy and develop personalized approaches. The results of the studies confirm that timely use of steroids is an effective method for reducing complications in newborns and improving quality of life.

Ключові слова: антенатальні стероїди, передчасні пологи, дозрівання легень, респіраторний дистрес-синдром, неонатологія, бетаметазон, дексаметазон, ризики і побічні ефекти.

Keywords: antenatal steroids, preterm birth, lung maturation, respiratory distress syndrome, neonatology, betamethasone, dexamethasone, risks and side effects.

Вступ

Передчасні пологи є серйозною проблемою сучасного акушерства і неонатології. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку понад 15 мільйонів дітей народжуються передчасно, тобто до 37 тижня вагітності. Передчасне народження підвищує ризик для здоров'я немовляти через незрілість багатьох органів і систем, зокрема дихальної системи, що є однією з провідних причин смерті цієї категорії немовлят та формуванням негативних неврологічних результатів та бронхолегеневої дисплазії. Одним із найбільших викликів є розвиток респіраторного дистрес-синдрому (РДС), який виникає внаслідок дефіциту легеневого сурфактанту: поверхнево-активної речовини, що синтезується альвеолоцитами II типу [1].

Сурфактанту притаманні наступні функції: перешкоджає спадінню альвеол на видиху; захищає альвеолярний епітелій від пошкоджень і сприяє мукоциліарному кліренсу; має бактерицидну активність проти грампозитивних мікробів і стимулює макрофагальну реакцію в легенях; бере участь в регуляції мікроциркуляції в легенях і проникності стінок альвеол, запобігає розвитку набряку легень.

З метою покращення виживання передчасно народжених дітей, зниження показників захворюваності та смертності найважливішим антенатальним заходом профілактики РДС є введення стероїдів вагітним із групи ризику. У цій статті ми розглянемо механізми дії стероїдів, ефективність їх застосування, протоколи та можливі ризики, а також етичні питання, пов'язані з їхнім використанням.

Фізіологія розвитку легень у плода. Розвиток легеневої системи плода відбувається поступово, і її дозрівання є ключовим фактором для дихання після народження. Умовно легеневий розвиток поділяється на кілька стадій: ембріональну фазу (<5 тижнів), псевдогландулярну (5-17 тижнів), каналікулярну (16-26 тижнів), саккулярну (24-36 тижнів) і альвеолярну (після 36 тижнів). Саме у саккулярний період починається активне формування сурфактанту - речовини, що знижує поверхневий натяг у легенях і запобігає їх колапсу при видиху.

Сурфактант починає синтезуватися у плода з 20-24-го тижня внутрішньоутробного розвитку альвеолярними клітинами II типу. Він накопичується в альвеолах у вигляді осміофільних гранул, що мігрують на поверхні альвеол, де утворюють тонку плівку в гіпофазі. Особливо інтенсивний викид сурфактанту відбувається в момент пологів, що сприяє процесу первинного розправлення легень

Сурфактант складається на 90% з ліпідів і на 10% - з білків.

Ліпіди на 90% представлені фосфоліпідами: фосфатидилхолін (лецитин) - 70%, фосфатиділгліцерол - 6%, інші фосфоліпіди - 6%; нейтральні ліпіди -10%. Білки: протейни А, В, С, D. Найбільш важливим серед цих білків є сурфактантний протейн В- генетично детермінований, бо його спадковий або вроджений дефіцит є летальним для новонароджених.

Існують два шляхи синтезу основного фосфоліпідного компонента сурфактанту-фосфатидилхоліну (лецитину): шляхом метилювання осфатидилетаноламіну (кефаліну) за допомогою метилтрансферази (джерело метильної групи-метіонін); синтезування з цитидиндіфосфатхоліна в присутності фосфохолінтрансферази, що вступає у реакцію з дигліцеридом. Встановлено, що до 33-35-го тижня внутрішньоутробного розвитку синтез сурфактанту, в основному, здійснюється шляхом метилювання етаноламіну, а пізніше - за допомогою фосфатидилхолінтрансферази. Перший шлях синтезу сурфактанту легко виснажується під впливом гіпоксії, ацидозу, гіпотермії тощо. Тому вважають, що повністю система сурфактанту дозріває до 35-36-го тижня внутрішньоутробного розвитку.

Передчасно народжені немовлята мають найвищий ризик розвитку РДС, так як наявні запаси сурфактанту забезпечують лише початок дихання і формування функціональної залишкової ємності легень, але через відставання синтезу сурфактанту від темпів його розпаду виникає брак цієї речовини, що призводить до спадання альвеол на видиху, різкого зростання роботи дихальних м'язів. Саме для таких ситуацій і розроблене застосування антенатальних стероїдів, які прискорюють дозрівання легеневої тканини та дозволяють досягти найкращих результатів надання медичної допомоги цієї категорії немовлят. [2]

Механізм дії антенатальних стероїдів. Антенатальні стероїди, такі як бетаметазон та дексаметазон, є потужними глюкокортикоїдами. Ці речовини, проникаючи через плаценту, активують синтез ензимів у легенях плода, що, своєю чергою, стимулює вироблення сурфактанту. У випадку дихальної недостатності сурфактант допомагає легням новонародженого не спадатися на видосі, що полегшує дихання та знижує ризик респіраторного дистрес-синдрому.[3]

Окрім легенів, стероїди можуть сприятливо впливати на інші органи плода. Дослідження показали, що вони допомагають стабілізувати кровеносні судини мозку, що знижує ризик інтравентрикулярних крововиливів. Вплив на кишковий тракт також є важливим, оскільки зниження ризику некротизуючого ентероколіту є ще однією значною перевагою антенатальних стероїдів.

Ефективність антенатальних стероїдів. Ефективність антенатальних стероїдів була підтверджена численними дослідженнями та мета-аналізами. Ще в 1970-х роках перші клінічні випробування показали, що введення стероїдів вагітним із загрозою передчасних пологів знижує ризик розвитку РДС та значно зменшує смертність новонароджених. Відтоді дослідження підтвердили, що антенатальні стероїди знижують не лише ризик дихальної недостатності, але і ризик інтравентрикулярних крововиливів, некротизуючого ентероколіту та інфекційних ускладнень. Антенатальні стероїди також знижують необхідність у штучній вентиляції та покращують виживання новонароджених без серйозних ускладнень. Ефект введення стероїдів особливо відчутний у новонароджених,

народжених між 24 та 34 тижнями гестації, що робить ці терміни критичними для прийняття рішень.

Показання до призначення антенатальних стероїдів. Антенатальні стероїди призначаються вагітним жінкам, у яких існує ризик передчасних пологів. Основні показання включають:

- **Загроза передчасних пологів:** Стероїди рекомендуються вводити вагітним, у яких існує ризик передчасного народження дитини, починаючи від моменту, коли дитина вважається життєздатною до повних 34-го тижня гестації, бажано за 24 години до народження дитини.

- **Повторна загроза передчасних пологів:** У випадках необхідності проведення повторного курсу антенатальних стероїдів можна призначати, якщо після першого курсу минуло 1-2 тижні, а термін гестації на момент призначення у поточній вагітності становить менше 32 тижнів.[4]

- **Багатоплідні вагітності:** багатоплідні вагітності мають підвищений ризик передчасних пологів, тому стероїди можуть бути призначені навіть при незначній загрозі. [5]

Наказ МОЗ України № 873 від 05.05.2021 «Уніфікований медичний протокол медичної допомоги «Респіраторний дистрес- синдром у передчасно народжених дітей». [6]

Оптимальні терміни введення стероїдів визначаються на основі гестаційного віку та прогнозу щодо часу народження. Найбільш ефективним є введення стероїдів між 24 і 34 тижнями вагітності. В деяких випадках, наприклад, при тривалих багатоплідних вагітностях, може бути рекомендовано введення стероїдів навіть після 34 тижня.

Особливі показання для певних груп пацієнтів включають вагітних жінок з історією передчасних пологів або з генетичною схильністю до передчасних пологів. У таких випадках медичний персонал може бути більш настійливим у призначенні стероїдів навіть при незначній загрозі.

Протоколи застосування стероїдів. Існує кілька протоколів застосування антенатальних стероїдів, які можуть варіюватися залежно від клінічних рекомендацій та специфічних потреб пацієнта:

- **Традиційним протоколом** є введення двох доз бетаметазону (12 мг кожна, через 24 години) або чотирьох доз дексаметазону (6 мг кожна, через 12 годин). Ефект призначення стероїдів є максимальним через 48 годин від першого введення, однак наявний через 24 години і триває біля 7 діб.

Подовжені курси: У випадках, коли існує висока ймовірність передчасних пологів у віддаленому майбутньому, можуть розглядатися подовжені курси стероїдів, хоча це вимагає ретельного моніторингу та оцінки ризиків.[7]

Дози та способи введення залежать від вибраного протоколу. Бетаметазон зазвичай вводять внутрішньом'язево, тоді як дексаметазон може бути введений як внутрішньом'язево, так і перорально, залежно від клінічних умов.

Новітні підходи в протоколах застосування антенатальних стероїдів включають дослідження оптимальних дозувань та розкладу введення для

максимізації користі та мінімізації ризиків. Наприклад, дослідження можуть фокусуватися на використанні нових глюкокортикоїдів або комбінованих терапій для поліпшення загального стану плода.[8]

Потенційні ризики та побічні ефекти. Хоча антенатальні стероїди значно покращують прогноз для передчасно народжених дітей, їх застосування може супроводжуватися певними ризиками та побічними ефектами:

Ризики для матері:

- **Інфекції:** Імунодепресивний ефект стероїдів може підвищити ризик інфекційних ускладнень у вагітної жінки.

- **Гіпертензія:** Застосування стероїдів може призвести до підвищення артеріального тиску.

- **Гіперглікемія:** Стероїди можуть викликати підвищення рівня цукру в крові, що особливо важливо для вагітних жінок з гестаційним діабетом.

Потенційні довготривалі ризики для дитини:

- **Затримка росту:** Деякі дослідження показують можливий вплив стероїдів на затримку фізичного росту та розвитку нервової системи.

- **Проблеми з імунною системою:** Хронічне застосування стероїдів може впливати на розвиток імунітету, підвищуючи ризик інфекцій у майбутньому.

- **Ендокринні порушення:** Можливі порушення гормонального балансу, такі як пригнічення функції надниркових залоз.

Обмеження у використанні:

- **Повний термін вагітності:** У випадках, коли термін вагітності наближається до терміну пологів, ризик передчасних пологів зменшується, і застосування стероїдів може бути менш виправданим.

- **Протипокази:** Вагітні жінки з фізіологічними пологами не потребують застосування глюкокортикостероїдів.[9]

Етичні аспекти застосування стероїдів. Використання антенатальних стероїдів піднімає ряд етичних питань, які потребують уважного розгляду:

- **Інформована згода:** Важливо забезпечити, щоб вагітні жінки були повністю поінформовані про переваги та ризики застосування стероїдів. Це включає надання детальної інформації про потенційні короткострокові та довгострокові ефекти для дитини та матері.

- **Етичні дилеми при рішенні щодо введення стероїдів:** У випадках, коли існує невизначеність щодо терміну пологів або коли ризики та користь стероїдів можуть бути неоднозначними, медичний персонал стикається з необхідністю прийняття складних рішень. Це може включати балансування між потенційною користю для плода та ризиками для матері.

- **Погляди лікарів і батьків на ризики та користь:** Різні пацієнти можуть мати різні погляди щодо використання стероїдів, залежно від їхніх особистих переконань, культурних цінностей та попереднього досвіду. Важливо враховувати ці фактори при прийнятті рішення про лікування.

• **Справедливий доступ до лікування:** Не всі вагітні жінки мають рівний доступ до медичних послуг, включаючи застосування антенатальних стероїдів. Це піднімає питання про справедливість у наданні медичної допомоги та потребу в поліпшенні системи охорони здоров'я для забезпечення рівного доступу до необхідних ліків.[10]

Напрямки майбутніх досліджень. Хоча антенатальні стероїди вже довели свою ефективність, існує ще багато питань, на які потрібно відповісти через подальші дослідження:

• **Довготривалі ефекти:** Необхідні додаткові дослідження для оцінки довготривалого впливу антенатальних стероїдів на розвиток дітей, включаючи когнітивні функції, фізичний розвиток та імунну систему.

• **Альтернативні методи стимуляції дозрівання легень:** Вивчення нових препаратів або комбінацій терапій, які можуть бути більш ефективними або мати менше побічних ефектів порівняно з традиційними стероїдами.

• **Персоналізована медицина:** Дослідження можливостей адаптації дозування та протоколів застосування стероїдів залежно від індивідуальних характеристик вагітної жінки та плода. Це може включати генетичні маркери або інші біомаркери, які дозволяють передбачити реакцію на терапію.

• **Вплив на інші органи та системи:** Детальніше вивчення впливу стероїдів на розвиток інших органів плода, таких як мозок, серце та нирки, щоб краще розуміти повний спектр ефектів терапії.

• **Сприяння рівномірному доступу до лікування:** Дослідження способів покращення доступу до антенатальних стероїдів у різних регіонах світу, особливо в слаборозвинених країнах, де ризик передчасних пологів є високим.[11]

Висновок

Антенатальні стероїди відіграють критичну роль у сучасній неонатології, сприяючи дозріванню легень у **передчасно народжених дітей** та значно покращуючи їхній прогноз. Введення стероїдів, таких як бетаметазон та дексаметазон, у вагітних жінок із загрозою передчасних пологів дозволяє знизити ризик розвитку респіраторного дистрес-синдрому, інтравентрикулярних крововиливів та інших ускладнень, що підвищує **виживання** та якість життя новонароджених.

Проте, незважаючи на численні переваги, застосування антенатальних стероїдів пов'язане з певними ризиками та побічними ефектами, які потребують ретельного моніторингу та інформування пацієнтів. Етичні аспекти використання стероїдів, включаючи інформовану згоду та справедливий доступ до лікування, залишаються важливими питаннями, які потребують уваги медичної спільноти.

Майбутні дослідження спрямовані на покращення протоколів застосування стероїдів, мінімізацію ризиків та розширення знань про довготривалі ефекти терапії. Впровадження персоналізованих підходів у лікуванні може ще більше підвищити ефективність та безпеку антенатальної терапії.

Загалом, антенатальні стероїди залишаються одним із найбільш значущих досягнень у галузі неонатології, що продовжує рятувати життя та покращувати здоров'я **передчасно народжених** дітей по всьому світу. Необхідно продовжувати дослідження та вдосконалення методів застосування стероїдів, забезпечуючи при цьому високий рівень етичних стандартів та медичної безпеки для матерів і їхніх дітей.

Список літератури

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation." *Obstetrics & Gynecology*, 2021.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. "Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality (Green-top Guideline No. 74)." 2021.
3. Stewart, D. A., et al. "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022.
4. Melamed, N., et al. "Antenatal corticosteroid therapy in late preterm birth." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2023.
5. Daskalakis, G., et al. "Repeat doses of corticosteroids in preterm neonates and neurodevelopmental outcomes." *Journal of Perinatology*, 2022.
6. Наказ МОЗ України № 873 від 05.05.2021 «Уніфікований медичний протокол медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей».
7. Althabe, F., et al. "Antenatal corticosteroids for women at risk of imminent preterm birth." *World Health Organization*, 2020.
8. Manuck, T. A., et al. "Administration of antenatal corticosteroids at 22 and 23 weeks of gestation and neonatal outcomes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022.
9. Roberts, D., et al. "Systematic review of antenatal corticosteroids in twin pregnancies." *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2021.
10. JAMA Pediatrics. "Updated evidence on antenatal corticosteroids and neonatal outcomes in multiple gestations." 2021.
11. American Journal of Obstetrics and Gynecology. "Long-term risks and benefits of antenatal corticosteroids in neonatology." 2023.

Гермак В.М.
Студентка 6 курсу
Андрусяк О. В.
К.мед.н., доцент,
Мандрик О. Є.
К.мед.н., доцент, Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

ВАЖЛИВІСТЬ ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ У ПРОФІЛАКТИЦІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Hermak V.M.
6th year student
Andrusiak O.V
candidate of medical sciences, associate professor
Mandryk O. E
candidate of medical sciences, associate professor
Bukovyna State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

THE IMPORTANCE OF A HEALTHY LIFESTYLE IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Анотація:

Стаття розкриває значення здорового способу життя як основного інструменту профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), що є однією з головних причин смертності у світі. Особливу увагу приділено основним факторам ризику, таким як харчування, фізична активність та стрес. Проаналізовано вплив раціонального харчування, регулярних фізичних вправ та управління стресом на зниження ризику ССЗ. Дослідження показують, що зміни в цих аспектах можуть значно зменшити ймовірність розвитку захворювань серця та судин, сприяючи загальному покращенню здоров'я.

Abstract

This article discusses the importance of a healthy lifestyle as a key tool in the prevention of cardiovascular diseases (CVDs), which are one of the leading causes of death worldwide. Special focus is given to the main risk factors such as nutrition, physical activity, and stress. The impact of rational nutrition, regular physical exercise, and stress management on reducing the risk of CVDs is analyzed. The study shows that changes in these areas can significantly lower the likelihood of cardiovascular diseases and contribute to overall health improvement.

Ключові слова: здоровий спосіб життя, серцево-судинні захворювання, профілактика, харчування, фізична активність, стрес, фактори ризику, артеріальний тиск, управління стресом.

Keywords: healthy lifestyle, cardiovascular diseases, prevention, nutrition, physical activity, stress, risk factors, blood pressure, stress management.

Вступ: Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі. Враховуючи, що ССЗ все ще значною мірою є захворюванням, якому можна запобігти, для зменшення тягаря необхідно надавати пріоритет профілактичним заходам через здоровий спосіб життя (ССЗ) [1].

Приблизно 90% серцево-судинного ризику пов'язано з потенційно модифікованими факторами ризику [2]. У всіх основних клінічних рекомендаціях з первинної або вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) наголошується на важливості модифікації способу життя в клінічній практиці [3].

Мета дослідження: Розкрити значення здорового способу життя як ефективного інструменту профілактики ССЗ. Проаналізувати основні фактори ризику, що впливають на розвиток цих хво-

роб, визначити роль раціонального харчування, регулярної фізичної активності, управління стресом у збереженні здоров'я серця і судин.

Результати дослідження.

Перед початком конкретних заходів щодо модифікації способу життя потрібно проводити офіційну оцінку ризиків. Серцево-судинний ризик може бути оцінений за допомогою таких інструментів: для осіб в яких попередньо немає ССЗ використовують систематичну оцінку коронарного ризику (SCORE) у пацієнтів з відомими ССЗ smart/smart-reach. Втручання щодо способу життя повинні бути адаптовані до індивідуальних потреб пацієнта.

Заходи щодо харчування:

ІМТ 20–25 кг/м², це рекомендована ціль у профілактиці ССЗ у осіб віком < 60 років [4]. Переважна більшість дієт, які пов'язані з кардіопротекторним ефектом мають низький вміст насичених і

трансжирних кислот і високий вміст поліненасичених жирних кислот (які в основному впливають на рівень ліпопротеїдів), мало цукру і алкоголю, мало натрію, багато калію (які в основному впливають на кров'яний тиск) і збагачені вітамінами і клітковиною [5]. Поточні рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я рекомендують низьке щоденне споживання натрію (< 2,0 г) і високе щоденне споживання калію (> 3,5 г) на основі мета-аналізу, який виявив переконливі докази, що підтверджують лінійну залежність доза-відповідь між зниженням споживання натрію та артеріальним тиском [6]. На протипагу цьому, результати нещодавнього проспективного когортного дослідження серед 103 570 учасників вказують на те, що одночасне досягнення дієтичних цільових показників як натрію, так і калію є надзвичайно рідкісним, тоді як поєднання помірного споживання натрію (3–5 г/день) та високого споживання калію пов'язане з найнижчим ризиком смертності та серйозних серцево-судинних подій [7].

Також Менделівське рандомізаційне дослідження, проаналізувавши 59 епідеміологічних досліджень, повідомило, що найнижчий ризик наслідків АССЗ спостерігається у тих, хто утримується від вживання алкоголю, а будь-яка кількість алкоголю пов'язана з підвищенням артеріального тиску та ІМТ [8].

Фізична активність та фізичні вправи

Розвитку серцево-судинних захворювань передує малорухливий спосіб життя, а заняття фізичною активністю і спортом знижує цей ризик. Медичні працівники зазвичай наголошують на користі фізичних вправ для здоров'я, а не на шкідливих наслідках сидячого способу життя. Зв'язок між фізичною активністю та ризиком ССЗ виявляється сильнішим у жінок, ніж у чоловіків [9]. Для здорових людей ризик несприятливих серцево-судинних захворювань під час фізичної активності надзвичайно низький і значно переважають переваги. Люди, які ведуть сидячий спосіб життя, і ті, хто має фактори ризику серцево-судинних захворювань, повинні починати фізичну активність з низькою інтенсивністю і поступово прогресувати. Медичні працівники регулярно оцінювали та консультувалися щодо фізичної активності, заохочували заняття фізичною активністю та, якщо рівень є недостатнім, підтримували зусилля щодо підвищення рівня фізичної активності [10]. Фізичну активність слід інтегрувати в повсякденне життя, наприклад, шляхом вибору активних режимів пересування (їзда на велосипеді або ходьба), перерв у сидінні та скорочення часу перед екраном, щоб мінімізувати кількість часу, проведеного в сидячому положенні [10]. Докази щодо впливу сидячого способу життя вимагають від лікарів активного підходу щодо шкоди гіподинамії- порівнянню із заходами проти куріння.

Керування стресом

Біологічні процеси, пов'язані з хронічним стресом і серцево-судинними захворюваннями, включають високий кров'яний тиск, підвищений рівень ліпідів, таких як холестерин, і молекули, пов'язані

із запаленням. Ці фактори викликають пошкодження стінки судин і сприяють поступовому розвитку атеросклеротичних бляшок [11,12]. Гострі стресори призводять до неврологічних і метаболічних порушень, які служать можливими тригерами для ГКС [13,14].

Хронічний психічний стрес був пов'язаний з у 2,1 раза вищим ризиком розвитку інфаркту міокарда в дослідженні INTERHEART [15]. Шведське популяційне когортне дослідження виявило високий ризик для будь-якого серцево-судинного захворювання протягом 1-го року після діагностики будь-якого розладу, пов'язаного зі стресом [16]. Крім того, гострий стрес може спровокувати гострі події, включаючи аритмію та гострий інфаркт міокарда [17]. Ці дослідження демонструють зв'язок між ССЗ і стресом, порівнянний або навіть сильніший, ніж зв'язок між підвищеним рівнем холестерину або гіпертонією та ССЗ [18]. Тому поради щодо покращення факторів ризику способу життя повинні включати керування стресом.

Висновок:

Профілактика серцево-судинних захворювань є важливою складовою збереження здоров'я населення, і здоровий спосіб життя відіграє в цьому вирішальну роль. Як показали дослідження, більшість ризиків, пов'язаних з розвитком цих захворювань, можна модифікувати через правильне харчування, регулярну фізичну активність та управління стресом. Дотримання рекомендацій щодо збалансованої дієти, що включає низьке споживання натрію та високий рівень калію, а також підтримка нормальної маси тіла, сприяє значному зниженню ризику серцево-судинних захворювань. Регулярна фізична активність, навіть помірна, суттєво знижує ймовірність розвитку ССЗ, тоді як сидячий спосіб життя є одним із основних чинників ризику. Не менш важливим є і контроль за рівнем стресу, оскільки хронічний стрес може призводити до серйозних порушень у роботі серцево-судинної системи. Таким чином, комплексний підхід до модифікації способу життя є ефективною стратегією в профілактиці серцево-судинних захворювань і має бути на постійному контролі як з боку медичних працівників, так і на рівні суспільства.

Список використаної літератури:

1. Leonard A. Kaminsky, Charles German, Mary Imboden, Cemal Ozemek, James E. Peterman, Peter H. Brubaker,

The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease,

Progress in Cardiovascular Diseases,

Volume 70,

2022,

2. Юсуф С, Хоукен С, Унпуу С, Денс Т, Авезум А, Ланас Ф та ін. Вплив потенційно модифікованих факторів ризику, пов'язаних з інфарктом міокарда в 52 країнах (дослідження INTERHEART): дослідження випадок-контроль. Ланцет. 2004; 364:937–52.

3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 Європейські рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці: шоста спільна робоча група Європейського товариства кардіології та інших товариств з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (складається з представників 10 товариств та запрошених експертів), розроблена за особливого внеску Європейської асоціації серцево-судинної профілактики та реабілітації (EASCPR). *Eur Heart J*. 2016; 37:2315–81.
4. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211–9.
5. Вінг Р., Болін П., Бранкати Ф.Л. та ін. Серцево-судинні наслідки втручання в інтенсивний спосіб життя при цукровому діабеті 2 типу. *Н Енгл Дж Мед.* 2013; 369:145–54.
6. Мозаффарян Д., Фахімі С., Сінгх Г.М. та ін. Глобальне споживання натрію та смертність від серцево-судинних причин. *Н Енгл Дж Мед.* 2014; 371:624–34.
7. О'Доннелл М, Менге А, Рангараджан С. та ін. Спільний зв'язок екскреції натрію та калію з сечею з серцево-судинними подіями та смертністю: проспективне когортне дослідження. Про це повідомляє *BMJ*. 2019; 364 р. 772.
8. Холмс М.В., Дейл С.Е., Зукколо Л. та ін. Зв'язок між алкоголем та серцево-судинними захворюваннями: менделівський рандомізаційний аналіз на основі даних окремих учасників. Про це повідомляє *BMJ*. 2014; 349 р. 4164.
9. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:789–95.
10. Franklin BA, Thompson PD, Al-Zaiti SS, et al. Exercise-related acute cardiovascular events and potential deleterious adaptations following long-term exercise training: placing the risks into perspective—an update: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2020;141:e705–e36.
11. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1237–46.
12. Тавакол А., Ішай А., Такс РАП та ін. Зв'язок між активністю мигдалеподібного тіла в стані спокою та серцево-судинними подіями: лонгітюдне та когортне дослідження. *Ланцет*. 2017; 389:834–45.
13. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863–72.
14. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:637–51.
15. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:953–62.
16. Song H, Fang F, Arnberg FK, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *BMJ*. 2019;365:11255.
17. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863–72.
18. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1237–46.

ВПЛИВ TORCH-ІНФЕКЦІЇ НА КЛІТИНИ ТРОФОБЛАСТА У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ

Goshovska A.V., Dyriv M.O.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovyna State Medical University"

THE INFLUENCE OF TORCH INFECTION ON TROPHOBLAST CELLS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY**Вступ.**

У завершенні вагітності провідне значення має матково-плодово-плацентарна взаємодія [5, 9, 10]. Ця стаття присвячена результатам досліджень трофобласта в термін гестації 7-8 тижнів. У вказаний період вагітності визначаються наступні типи трофобласта, які доступні для масових досліджень: 1) цитотрофобласт хоріальних ворсинок; 2) синцитіотрофобласт (симпластотрофобласт) хоріальних ворсинок; 3) цитотрофобласт клітинних колонок (розташовується між хоріальними ворсинками у вигляді нерегулярних груп клітин – осередків різної форми та розмірів); 4) інвазивний цитотрофобласт у фрагментах ендометрію [3]. Трофобласт різних типів в нормі дає позитивну чітку експресію антигену металопротеїнази-2 (МП-2) [1, 8], що є підставою для імуногістохімічних досліджень МП-2 у трофобласті. На даний час не встановлені особливості експресії МП-2 у різних типах трофобласта при TORCH-інфекції. Важливість досліджень інвазивного цитотрофобласта пов'язана із його значенням для формування матково-плацентарного кровообігу [2, 7]. Зміни, які відбуваються у трофобласті в ранні терміни гестації можуть бути навіть без розвитку типового запального процесу.

Introduction.

In the termination of pregnancy, the leading importance is played by the utero-fetal-placental interaction [5, 9, 10]. This article is devoted to the results of studies of the trophoblast at the gestational age of 7-8 weeks. In the specified period of pregnancy, the following types of trophoblast are determined, which are available for mass studies: 1) cytotrophoblast of chorionic villi; 2) syncytiotrophoblast (symplastotrophoblast) of chorionic villi; 3) cytotrophoblast of cell columns (located between chorionic villi in the form of irregular groups of cells - cells of various shapes and sizes); 4) invasive cytotrophoblast in fragments of the endometrium [3]. Trophoblast of different types normally gives a positive clear expression of the metalloproteinase-2 (MP-2) antigen [1, 8], which is the basis for immunohistochemical studies of MP-2 in trophoblast. At present, the features of MP-2 expression in different types of trophoblast in TORCH infection have not been established. The importance of studies of invasive cytotrophoblast is associated with its importance for the formation of uteroplacental circulation [2, 7]. Changes that occur in the trophoblast in the early stages of gestation can be even without the development of a typical inflammatory process.

Ключові слова: насиченість гранулами, ворсинка, Основна група, інфекційний процес, комп'ютерна мікроденситометрія, вільна ліцензія, Оптична щільність забарвлення

Keywords: saturation with granules, villus, Main group, infectious process, computer microdensitometry, free license, Optical density of staining

Мета дослідження. Імуногістохімічним методом встановити особливості експресії МП-2 у різних типах трофобласта при TORCH-інфекції у порівнянні зі спостереженнями без інфекційного процесу.

Матеріали та методи. Дослідженню підлягав абортний матеріал 7-8 тижнів гестації. Основну групу дослідження становили 18 спостережень TORCH-інфекції, а контрольну – 17 спостережень перерваної вагітності без ознак інфекційного процесу (аборти за соціальними показами). Матеріал фіксували 22-24 години у 10%-му нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили етанолову дегідратацію та заливку в парафін. На серійних гістологічних зрізах 5 мкм завтовшки виконували імуногістохімічну методику на МП-2 з первинними антитілами та полімерної системою

візуалізації антигену з використанням діамінобензидину виробника DAKO.

Отримували цифрові копії зображення за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ. Цифрові зображення аналізували в спеціалізованій для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) [4], зокрема, проводили комп'ютерну мікроденситометрію, а саме - оцінювали оптичну густину забарвлення (у діапазоні від «0» до «1») на підставі логарифмічних перетворень величини яскравості (у градаціях від «0» до «255»). Для оптичної густини обраховували середню арифметичну та її похибку, порівняння між

групами дослідження здійснювали непараметричним методом Mann-Whitney (комп'ютерна програма PAST 3.25, вільна ліцензія, O.Hammer, 2019) [6].

Результати дослідження. Візуальне дослідження імуногістохімічних препаратів показало, що позитивне (коричневе) забарвлення на МП-2 в цитоплазмі різних типів трофобласта носить дрібно- або великогранулярний характер і різний ступінь забарвлення (Рис.1).

Насиченість гранулами має певну закономірність залежно від типу трофобластичних

клітин. Різний ступінь забарвлення і різна насиченість гранулами цитоплазми трофобласта є об'єктивним підґрунтям для проведення кількісних досліджень наприклад, комп'ютерної мікроденситометрії, яка і була виконана в даному дослідженні. Різницю в характері розподілу гранул, які позитивно профарбовуються на МП-2, особливо, добре видно на прикладі трофобласта, який вкриває поверхню хоріальних ворсинок (Рис.1).

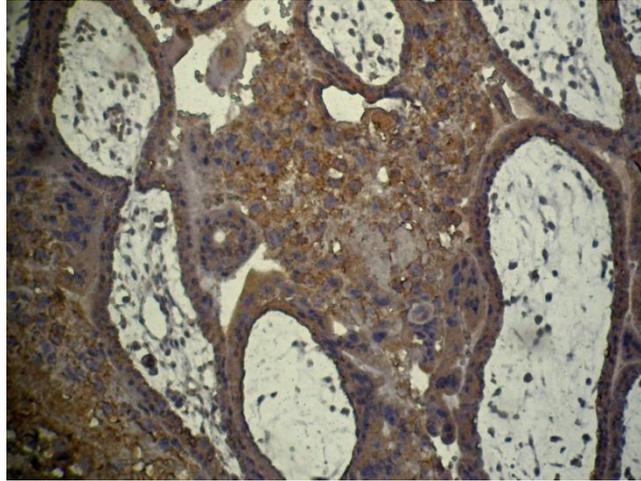


Рис.1 - Термін гестації 8 тижнів. TORCH-інфекція. Фрагменти хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на металопротеїназу-2 (полімерна система детекції антигену, пероксидазна мітка та ДАБ). Об.20^x. Ок.10^x

Зокрема, синцитіотрофобласт містить майже виключно дрібні гранули, які мають хоч і чітке, але порівняно слабке профарбовування. Слід вказати на те, що насиченість гранулами цитоплазми синцитіотрофобласта висока (їх багато на одиницю площі). У цитотрофобласті хоріальних ворсинок спостерігається інша картина – в цитоплазмі знаходяться приблизно в рівному співвідношенні сильно профарбовані гранули (вони, як правило, мають найбільші або середні розміри) та світлі дрібні гранули. Обидва види гранул у цитотрофобласті

хоріальних ворсинок розподіляються по цитоплазмі доволі рівномірно. Вищеописаний характер розподілу різних видів гранул МП-2 по цитоплазмі трофобласта хоріальних ворсинок, напевно, віддзеркалює процеси дозрівання вільозного трофобласта, адже відомо, що цитотрофобласт хоріальних ворсинок з часом «вливається» в синцитіотрофобласт [3], який є більш зрілою структурою у порівнянні із цитотрофобластом.

Таблиця 1

Оптична густина забарвлення (в.од.опт.густ.) цитоплазми різних типів трофобласта при застосуванні імуногістохімічної методики на металопротеїназу-2 при TORCH-інфекції (M±m)

Типи трофобласта	Основна група (TORCH-інфекція) n=18	Контрольна група n=17
Цитотрофобласт хоріальних ворсинок	0,242±0,0018 P=0,003	0,307±0,0014
Синцитіотрофобласт хоріальних ворсинок	0,116±0,0012 P>0,05	0,117±0,0013
Цитотрофобласт клітинних колон	0,244±0,0020 P=0,002	0,319±0,0015
Інвазивний цитотрофобласт	0,319±0,0023 P<0,001	0,415±0,0022

Як видно з даних таблиці 1, оптична густина забарвлення синцитіотрофобласта в нормі і при TORCH-інфекції має найнижчі середні показники серед всіх типів трофобласта. При цьому, TORCH-інфекція не змінює оптичну густина імуногістохімічного забарвлення на МП-2. У той же час, відмічено, що при TORCH-інфекції суттєво

знижується оптична густина забарвлення на МП-2 (Табл.1) – у середньому на 18,64%. Це вказує на зниження експресії МП-2 при TORCH-інфекції.

Це цілком очікуваний результат, адже процеси інвазії клітин (пухлинних і непухлинних) пов'язують у першу чергу саме з цитоплазматичними ме-

талопротеїназами. При цьому, насиченість гранулами цитоплазми інвазивного цитотрофобласта є найбільш високою серед всіх типів трофобласта в термін гестації 7-8 тижнів. При TORCH-інфекції оптична густина забарвлення на МП-2 знижується в середньому на 23,14% ($p < 0,05$).

Отже, при TORCH-інфекції експресія МП-2 знижується у всіх типах трофобласта, за виключенням синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок.

Висновки:

1. Згідно результатів імуногістохімічних досліджень з використанням методу комп'ютерної мікроденситометрії в термін гестації 7-8 тижнів, як при TORCH-інфекції так і без інфекційного процесу, найбільша експресія металопротеїнази-2 відмічається в інвазивному трофобласті, найменша – в синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок, а проміжні показники відмічаються в цитотрофобласті хоріальних ворсинок та цитотрофобласті клітинних колонок.

2. При TORCH-інфекції експресія металопротеїнази-2 знижується у всіх типах трофобласта, за виключенням синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок.

Список літератури

1. Гошовська А.В. Імуногістохімічне дослідження металопротеїнази-2 у трофобласті при TORCH-інфекції на матеріалі абортів у термін гестації 5-6 тижнів / Гошовська А.В., Давиденко І.С., Давиденко О.М., Гошовський В.М. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – Т. 15, № 4 – 2016. – С.70-73.

2. Aughwane R. Micro-CT and histological investigation of the spatial pattern of feto-placental vascular density / Aughwane R., Schaa C., Hutchinson J.C., Virasamic A., Zuluaga M.A., Sebire N., Arthurs O.J.,

Vercauteren T., Ourselin S., Melbourne A., David A.L. // *Placenta*. – 2019, Vol. 88. – P.36-43.

3. Benirschke K. Pathology of the human placenta: [6th ed] / K. Benirschke, G.J. Burton., R.N. Baergen. – 2012. – New York: Springer. – 974 p.

4. Ferreira T. ImageJ. User Guide / T. Ferreira, W. Rasband. – New York: National Institute of Health. – 2019. – 187 p.

5. Gendie E.L. Maternal-Fetal-Placental Communication and Pregnancy Outcome / Gendie E.L., Danièle E.-B. // *Placenta*. – 2015, Vol.36, Suppl.1. – P. S1-S66.

6. Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics, Version 3.25. Reference manual / Ø. Hammer. – Oslo: Natural History Museum University of Oslo. – 2019. – 275 p.

7. Jing J. Expression of ESRP1 at human feto-maternal interface and involvement in trophoblast migration and invasion / Jing J., Erjiao Sh., Xuan Zh., Shenglan Zh., Jiaqi L., Jingyi Zh., Jun Yu, Shaoshuai W., Ling F. // *Placenta*. – 2020, Vol. 90. – P. 1-26.

8. Kazumasa T. EG-VEGF enhances the trophoblast invasion through activation of MMP-2 and MMP-9 via PROKR2 in the human trophoblast cell lines / Kazumasa T., Sakurako M., Akiko O., Jota M., Shoko T., Takashi M., Eriko E., Kei H., Hisashi M. // *Placenta*. – 2019, Vol. 87. – P.66-74.

9. Masayoshi A. Placental findings as cause of neonatal deaths / Masayoshi A. // *Placenta*. – 2019, Vol. 87, P.74–80.

10. Masayoshi A. How examination of the placenta in pregnancy loss can help with future outcomes / Masayoshi A., Tomio F. // *Placenta*. – 2019, Vol. 87. – P.74-78.

Андрусяк Олександр Васильович,
к.мед.н., доцент
кафедри внутрішньої медицини, клінічної
фармакології та професійних хвороб
Мандрик Ольга Євгенівна,
к.мед.н., доцент
кафедри внутрішньої медицини, клінічної
фармакології та професійних хвороб
Надольська Аліна Олександрівна,
студентка 6 курсу
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА

Andrusiak Oleksandr Vasylovich,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical
Pharmacology and Occupational Diseases
Mandryk Olga Evgenivna,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical
Pharmacology and Occupational Diseases
Nadolska Alina Oleksandrivna,
6th year student of the Bukovyna State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

WILSON'S DISEASE

Анотація:

Хвороба Вільсона (ХВ) — це рідкісне генетичне захворювання, спричинене мутаціями в гені АТР7В, що призводить до накопичення міді в організмі, насамперед у печінці та центральній нервовій системі. Захворювання характеризується широким спектром клінічних проявів, зокрема печінковими (гепатит, цирроз, печінкова недостатність) та неврологічними (тремор, дистонія, атаксія) симптомами, а також психіатричними порушеннями. У дітей захворювання може бути безсимптомним, що ускладнює своєчасну діагностику. Для діагностики використовують комбінацію клінічних ознак, лабораторних тестів та генетичного аналізу, зокрема Лейпцигську систему оцінки. Лікування включає тривалу терапію хелатуючими препаратами (пеніцилламін, триентин) або солями цинку для регуляції рівня міді. У разі тяжких уражень печінки розглядають трансплантацію органа. Хвороба Вільсона є виліковною за умови ранньої діагностики та належної терапії.

Abstract:

Wilson's disease (WD) is a rare genetic disease caused by mutations in the АТР7В gene, which leads to the accumulation of copper in the body, primarily in the liver and central nervous system. The disease is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, including hepatic (hepatitis, cirrhosis, liver failure) and neurological (tremor, dystonia, ataxia) symptoms, as well as psychiatric disorders. In children, the disease may be asymptomatic, which complicates timely diagnosis. A combination of clinical signs, laboratory tests, and genetic analysis, including the Leipzig scoring system, is used for diagnosis. Treatment includes long-term therapy with chelating drugs (penicillamine, trientine) or zinc salts to regulate copper levels. In case of severe liver damage, organ transplantation is considered. Wilson's disease is curable with early diagnosis and appropriate therapy.

Ключові слова: хвороба Вільсона, церулоплазмін, мідь, цинк, пеніцилламін, тетраціомолібдат

Keywords: Wilson's disease, ceruloplasmin, copper, zinc, penicillamine, tetrathiomolybdate

Актуальність: Хвороба Вільсона (ХВ) — рідкісне аутосомно-рецесивне генетичне захворювання, яке виникає внаслідок мутацій у гені АТР7В. Рівень поширеності становить приблизно 30 випадків на мільйон, а захворюваність коливається від 1 на 30 000 до 1 на 40 000 живонароджених [5,15]. Основною причиною патології є порушення транспорту міді, що призводить до її накопичення в печінці, центральній нервовій системі та

інших органах, викликаючи широкий спектр клінічних проявів.

Мідь є життєво важливим мікроелементом, необхідним для багатьох клітинних процесів, але її надмірне накопичення має токсичний вплив, викликаючи необоротні пошкодження тканин. У нормі транспорт міді регулюється такими білками, як АТР7В і церулоплазмін, які забезпечують безпечне зв'язування, транспортування та виведення

надлишку міді через жовчовивідну систему. Порушення цих процесів при ХВ створює загрозу для життєво важливих органів.

Зазвичай у носіїв, які мають мутацію лише в одному алелі гена АТР7В, клінічні прояви хвороби відсутні. Однак недавні дані свідчать, що навіть гетерозиготність може асоціюватися з такими порушеннями, як депресія та паркінсонізм, що ставить під сумнів попередні припущення. Крім того, від 5 до 15% пацієнтів із ХВ можуть мати нормальний або лише незначно знижений рівень церулоплазміну, що ускладнює діагностику захворювання [5,15]. Це вказує на необхідність подальших досліджень патофізіологічних механізмів і вдосконалення діагностичних підходів до цієї рідкісної патології.

Мета: дослідити особливості хвороби Вільсона, визначити актуальність, клінічну картину й ефективне лікування.

Матеріали та методи: Пошук літературних джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази. Проведено огляд літературних джерел до листопада 2024 року, які стосуються огляду, клінічної картини та лікування хвороби Вільсона.

Результати дослідження: Попри те, що основний патогенетичний дефект ХВ зосереджений у гепатобіліарній системі, надлишкове накопичення міді впливає на багато органів і систем. Це призводить до широкого спектра клінічних проявів, які можуть ускладнювати діагностику захворювання.

Печінкові прояви можуть бути початковою ознакою хвороби у 40-50% пацієнтів, найчастіше виникають у віці 11,4 років, хоча можуть з'являтися й у дітей до 5 років або у дорослих після 40 років [5,15]. До форм печінкових проявів відносяться безсимптомне збільшення печінки та селезінки з підвищенням рівня печінкових ферментів, гострий транзиторний гепатит (25% випадків), схожий на вірусний гепатит, але з гемолітичною анемією, фульмінантний гепатит (5% випадків), що має високу смертність, переважно у пацієнтів до 30 років, а також прогресуючий цироз, який не має специфічних для ХВ ознак [15]. Скринінг на ХВ рекомендовано проводити всім пацієнтам віком до 50 років із нез'ясованими порушеннями функції печінки [5].

Неврологічні прояви є початковим симптомом у 40-60% пацієнтів, при цьому середній вік початку симптомів становить 18,9 років, але вони можуть проявитися в будь-якому віці від 6 до 72 років [5,15]. Основні неврологічні симптоми включають тремор (спокою, постуральний або кінетичний), який може бути як грубим, так і малопомітним, дизартрію (порушення мови, зокрема «дисфонія шепіту» або затримка голосу), а також дистонію, що включає м'язи обличчя, язика і глотки, з можливістю розвитку «risus sardonius» (застиглої гримаси) [15]. Також можуть бути мозочкові порушення (25% пацієнтів), порушення ходи, судоми (6%), псевдобульбарні симптоми [15]. ХВ слід розглядати у всіх молодих людей з тремором, дизартрією або іншими неврологічними порушеннями, що не мають чіткої етіології.

Психіатричні прояви зустрічаються у 20-65% пацієнтів і часто супроводжують неврологічні порушення. Зміни особистості проявляються депресією, спробами суїциду (16%), рідше психозом [15]. Також можуть виникати поведінкові порушення, зокрема антисоціальна поведінка та сексуальна розгальмованість [2]. Когнітивні труднощі можуть включати лобно-виконавчі, зорово-просторові та пам'яттєві порушення [15]. У разі наявності психічних порушень, особливо у поєднанні з неврологічними або абдомінальними симптомами, необхідно виключити ХВ [7].

Одним із характерних офтальмологічних проявів ХВ є кільця Кайзера-Флейшера [15], що утворюються внаслідок відкладення міді в десцеметовій мембрані рогівки. Вони можуть мати золотистий, коричневий або зелений колір, зазвичай розташовані двосторонньо та проявляються спочатку у верхній частині рогівки, поширюючись згодом на нижню [3]. Їх наявність виявляється у більшості пацієнтів із неврологічними чи психіатричними симптомами, але вони можуть бути відсутніми на початкових стадіях або при виключно печінкових проявах [15]. Для діагностики кільця Кайзера-Флейшера необхідний огляд зі щільною лампою досвідченим офтальмологом, оскільки інші стани теж можуть викликати подібні відкладення. Іншим рідкісним проявом є так звана "соняшникова катаракта", що має вигляд сонячних променів через відкладення міді в кришталику. Вона зустрічається приблизно у 17% пацієнтів [1].

ХВ може уражати опорно-руховий апарат: до 88% пацієнтів мають ознаки остеопорозу, що підвищує ризик переломів [15]. Також часто виявляються ураження суглобів, особливо колінних, із болем як основним симптомом. У 20-33% випадків спостерігаються аномалії хребта [14,15]. Гемолітична анемія, викликана окислювальним пошкодженням еритроцитів, є частим початковим проявом ХВ, особливо у 10-15% пацієнтів із фульмінантною печінковою недостатністю [15]. У деяких випадках також розвивається тромбоцитопенія [15]. Ниркові ураження включають дисфункцію каналців, що призводить до гіперкальціурії, гіперфосфатурії, нефрокальцинозу та гіпокаліємії. Це може викликати м'язову слабкість і навіть дихальну недостатність [13,15]. Шкірні прояви включають гіперпігментацію на передній частині гомілок, що може бути помилково діагностовано як хвороба Аддісона [15,18]. Також описані порушення менструального циклу, затримка статевого дозрівання, гінекомастія, серцево-судинні ураження (аритмії, серцева недостатність), глюкозо-переносимість та паразитовидна недостатність [15]. Ці численні прояви потребують комплексного підходу до діагностики та лікування ХВ.

Діагностика ХВ базується на серологічних даних, клінічних симптомах, історії хвороби та, дедалі частіше, на генетичному тестуванні. Сучасні методи дозволяють виявляти захворювання навіть на ранніх стадіях. Пацієнти часто демонструють підвищені рівні амінотрансфераз і транзиторну

некон'юговану гіпербілірубінемію через гемоліз [17].

Хоча рівень церулоплазміну є важливим діагностичним інструментом, його значення обмежене через змінність при запальних процесах, вагітності чи прийомі естрогенів [9]. Нормальний рівень церулоплазміну не виключає діагнозу ХВ. Тест на 24-годинну екскрецію міді із сечею (>100 мкг/24 години) вважається більш надійним для підтвердження захворювання [9,11].

Біопсія печінки, хоча і є інвазивним методом, залишається цінною для оцінки вмісту міді (>250 мкг/г сухої маси) і виключення інших патологій. Однак результати можуть бути неспецифічними через нерівномірне відкладення міді [12,17].

Для стандартизації діагностики рекомендовано використовувати Лейпцизьку шкалу, яка враховує кільця Кайзера-Флейшера, неврологічні симптоми, рівень церулоплазміну, гемолітичну анемію, екскрецію міді та результати генетичних тестів. На основі цієї шкали визначається ймовірність ХВ, хоча метод потребує подальшого вдосконалення [6,9,16].

Лікування ХВ, окрім трансплантації печінки, має ще паліативний характер, зосереджуючись на відновленні та підтримці рівноваги міді в організмі. Проте це не вирішує основної причини захворювання. Тому пацієнту необхідно дотримуватися терапії протягом усього життя. Обмеження споживання міді з їжею зазвичай не дає достатнього ефекту, тому основну роль відіграє медикаментозне лікування.

В 1961 році, вперше запропонували для лікування ХВ цинк, і з часом він зайняв важливе місце в терапії [8]. У вигляді ацетату, сульфату або глюконату, цинк знижує всмоктування міді в кишечнику шляхом індукції металотіонеїну в ентероцитах. Це сприяє зв'язуванню та виведенню міді через клітини слизової оболонки.

Оскільки індукція металотіонеїну є повільним процесом, цинк зазвичай використовують як підтримуючу терапію після початкового лікування більш потужними препаратами [5]. Однак деякі дослідники успішно застосовують цинк як монотерапію. Рекомендована доза — 50 мг елементарного цинку тричі на день. Цинк зазвичай добре переноситься, хоча можливий шлунковий дискомфорт.

Дещо раніше, у 1956 році вперше був застосований пеніциламін, хелатуючий агент, для лікування ХВ, який швидко став стандартом терапії [15]. Він виводить мідь через сечу, забезпечуючи покращення стану, яке може стати помітним за 2 тижні, хоча частіше це займає більше часу. Неврологічні симптоми зазвичай покращуються краще, ніж психіатричні [15,19].

Рекомендована початкова доза — 250–500 мг чотири рази на день натщесерце, хоча менші дози можуть знизити ризик побічних ефектів, зокрема погіршення неврологічної функції, яке спостерігається у 22–53% пацієнтів [4,8]. Причини цього ускладнення не повністю зрозумілі.

Не менш важливим є те, що пеніциламін може викликати алергічні реакції, такі як висип, лихоманка, еозинофілія чи тромбоцитопенія, які спостерігаються у 20–30% пацієнтів і часто вимагають припинення терапії [15]. Тривале застосування може призводити до серйозних ускладнень, таких як нефротичний синдром, синдром Гудпасчера, вовчакоподібний синдром, поліартрит та інші [15].

Також хелатуючим агентом є трієтин, схожим за дією на пеніциламін, але з меншим ризиком ускладнень через повільніше видалення міді. Його застосовують натщесерце у дозі 750–2000 мг на добу, розділеній на три прийоми.

Хоча досвід застосування трієтину менший, ніж пеніциламіну, у дослідженнях ризик неврологічного погіршення при його використанні як початкової терапії становив 26% [4]. При цьому 83% пацієнтів з ускладненнями не повністю одужали або померли. Серед інших можливих побічних ефектів трієтину зазначають вовчаковий нефрит і сидеробластичну анемію.

Експериментальним препаратом залишається тетрагіомолібдат, вперше випробуваний у 1984 році [15]. Препарат діє двома шляхами: знижує всмоктування міді в кишечнику, утворюючи комплекс із міддю та альбуміном, і зв'язує вільну мідь у крові, запобігаючи її засвоєнню клітинами. Лікування передбачає дозу 20 мг шість разів на день: тричі під час їжі та тричі між прийомами їжі. Його використовують лише протягом початкових 8 тижнів, після чого переходять на підтримуючу терапію цинком [4,15].

Неврологічні ускладнення при застосуванні тетрагіомолібдату трапляються лише у 4% пацієнтів, що значно менше, ніж у випадку пеніциламіну чи трієтину. Препарат зазвичай добре переноситься, хоча можливе пригнічення кісткового мозку з анемією або лейкопенією [4,5].

У разі фульмінантної печінкової недостатності при ХВ медикаментозне лікування майже завжди є смертельним, тому використовують трансплантацію печінки [15]. Ортотопічна трансплантація печінки демонструє високу ефективність: виживаність пацієнтів становить 89,1% через рік, 82,9% через 3 роки, 75,6% через 5 років і 58,8% через 10 років [10]. Пацієнти з неврологічними симптомами та печінковою дисфункцією мають нижчий середній рівень виживаності, ніж ті, хто страждає лише на печінкову дисфункцію (79 проти 135 місяців).

Трансплантація від живого донора також можлива, хоча метаболізм міді може бути порушеним, якщо донор є носієм хвороби. Основним показанням для трансплантації є печінкова недостатність; її застосування при прогресуючому неврологічному погіршенні залишається суперечливим [20,21].

Висновок: Хвороба Вільсона — це рідкісне генетичне захворювання, яке вимагає ранньої діагностики та своєчасного лікування для попередження тяжких уражень печінки, центральної нервової системи та інших органів. Для встановлення діагнозу

використовують комбінацію клінічних, лабораторних та генетичних тестів, зокрема Лейпцизьку систему оцінки.

Лікування хвороби спрямоване на зниження рівня міді в організмі та включає хелатуючі препарати (пеніциламін, триєнтин) і солі цинку для підтримувальної терапії. У випадках тяжкого ураження печінки розглядають трансплантацію. ХВ є прикладом рухового розладу, прогресування якого можна ефективно стримати за умови раннього виявлення та постійного контролю.

Список використаних джерел:

1. Atanassova P A, Panchovska M S, Tzvetanov P, Chalakov N T, Masaldzhieva R I, Dimitrov B D. Hepatolenticular degeneration combined with primary antiphospholipid syndrome: a case report. *Eur Neurol.* 2006;55(1):42-3. doi: 10.1159/000091426
2. Barbosa E R, Silveira-Moriyama L, Machado A C, Bacheschi L A, Rosemberg S, Scaff M. Wilson's disease with myoclonus and white matter lesions. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;30; (Epub ahead of print)
3. Beyersdorff A, Findeisen A. Morbus Wilson: case report of a two-year-old child as first manifestation. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(4):496-7. doi: 10.1080/00365520500389453
4. Brewer G J, Askari F, Lorincz M T et al.. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. *Arch Neurol.* 2006;63(4):521-7. doi: 10.1001/archneur.63.4.521
5. Brewer G J. *Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management.* Boston; Kluwer Academic Publishers 2001
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
7. Gronlund J, Nanto-Salonen K, Venetoklis J, Holmberg R L, Heinonen A, Stahlberg M R. Poor cognitive development and abdominal pain: Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(3):361-4. doi: 10.1080/00365520510023431
8. Hoogenraad T U. Paradigm shift in the treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev.* 2006;28(3):141-6. doi: 10.1016/j.braindev.2005.08.008
9. Manida Wungjiranirun, Kaveh Sharzahi Wilson's Disease. 2023;43(04):626-633 DOI: 10.1055/s-0043-1771465
10. Medici V, Mirante V G, Fassati L R et al.. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl.* 2005;11(9):1056-63. doi: 10.1002/lt.20486
11. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. 2007;56(1):115-20. doi: 10.1136/gut.2005.087262
12. Mounajjed T, Oxentenko AS, Qureshi H, Smyrk TC. Revisiting the topic of histochemically detectable copper in various liver diseases with special focus on venous outflow impairment. *Am J Clin Pathol* 2013;139(1):79-86. doi: 10.1309/AJCPDZR4OHDQNG3
13. Narayanan P, Chetan G, Mahadevan S. Wilson's disease presenting as respiratory failure. *Indian J Pediatr.* 2006;73(1):99-100. doi: 10.1007/BF02758271
14. Papapetropoulos S, Singer C. Painless legs moving toes in a patient with Wilson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(4):579-80. doi: 10.1002/mds.20805
15. Ronald F. Wilson's Disease. 2007;27(2):123-132 DOI: 10.1055/s-2007-971173
16. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S65. doi: 10.21037/atm.2018.12.53
17. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM. et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 practice guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022; 0: 1-49
18. Schilsky M L, Fink S. Inherited metabolic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(3):215-22. doi: 10.1097/01.mog.0000218957.63311.0e
19. Sechi G, Antonio Cocco G A, Errigo A et al.. Three sisters with very-late-onset major depression and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;29;(Epub ahead of print)
20. Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Makuuchi M. Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Clin Transplant.* 2005;19(4):483-6. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00371.x
21. Wang X H, Cheng F, Zhang F et al.. Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Transpl Int.* 2005;18(6):651-6. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.00074.x

Печеряга Світлана Володимирівна,

к.мед.н., асистентка

кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Буковинський державний медичний університет

Ковальчук Іванна Володимирівна,

студентка 5 курсу

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

ХАРЧУВАННЯ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ: КЛЮЧОВІ КОМПОНЕНТИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ

Pecheriyaha Svitlana,

Ph.D., Assistant

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Bukovinian State Medical University

Kovalchuk Ivanna,

5th year student

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

NUTRITION DURING PREGNANCY: KEY COMPONENTS FOR THE HEALTH OF THE MOTHER

Анотація

У статті представлені ключові аспекти харчування в період вагітності та його вплив на здоров'я матері та розвитку плода. Огляд літератури охоплює основні поживні компоненти, необхідні для нормального перебігу вагітності, зокрема білки, жири, вуглеводи, вітаміни та мінерали. Особлива увага приділяється ролі фолієвої кислоти, кальцію, заліза та йоду, які мають вирішальне значення для запобігання дефектам розвитку плода та підтримки здоров'я матері. Оцінено вплив неправильного харчування та дефіциту важливих нутрієнтів на перебіг вагітності, зокрема на ризик розвитку преєклампсії, анемії, порушень у розвитку нервової системи дитини. Цей огляд має на меті підвищити обізнаність серед медичних працівників та майбутніх матерів про важливість збалансованого харчування в період вагітності для забезпечення оптимального розвитку дитини та благополуччя матері.

Abstract

This article presents the key aspects of nutrition during pregnancy and its impact on maternal health and fetal development. The literature review covers the essential nutrients required for a healthy pregnancy, including proteins, fats, carbohydrates, vitamins, and minerals. Special attention is given to the role of folic acid, calcium, iron, and iodine, which are crucial for preventing fetal developmental defects and maintaining maternal health. The impact of improper nutrition and deficiencies in essential nutrients on the course of pregnancy is assessed, particularly regarding the risk of preeclampsia, anemia, and disorders in the development of the child's nervous system. This review aims to raise awareness among healthcare professionals and expectant mothers about the importance of balanced nutrition during pregnancy to ensure optimal fetal development and maternal well-being.

Ключові слова: вагітність, харчування, вітамін D, залізо, фолієва кислота, розвиток плода.

Keywords: pregnancy, nutrition, vitamin D, iron, folic acid, fetal development.

Вступ. Правильне харчування під час вагітності є одним з найважливіших факторів для забезпечення нормального перебігу вагітності та здоров'я майбутньої дитини. Організм жінки в цей період зазнає значних фізіологічних змін, які потребують додаткових ресурсів для підтримки як здоров'я матері, так і оптимального розвитку плода. Недостатнє або незбалансоване харчування може призвести до серйозних ускладнень, таких як преєклампсія, анемія, затримка розвитку плода, а також до підвищеного ризику народження дітей з різними вадами розвитку.

Основні поживні компоненти, зокрема білки, жири, вуглеводи, вітаміни та мінерали, є необхідними для нормального функціонування організму матері та забезпечення росту і розвитку плода. Наприклад, фолієва кислота має критичне значення

для запобігання дефектам нервової трубки, кальцій і йод — для правильного формування кісткової системи і щитовидної залози плода, а залізо — для профілактики анемії. Окрім того, вітаміни групи D і B, а також інші мікроелементи сприяють розвитку органів і систем плода, підтримуючи здоров'я майбутньої матері [1].

Невідповідність у харчових звичках, дефіцит певних нутрієнтів або неправильний режим харчування можуть значно погіршити результат вагітності. Тому важливим є не тільки дотримання правильного раціону, але й своєчасна консультація з лікарем щодо харчових добавок і спеціальних дієт у разі необхідності [1, 2].

Цей огляд має на меті підвищити обізнаність серед медичних працівників та майбутніх матерів про ключові аспекти харчування під час вагітності.

Він також спрямований на розгляд важливості балансу поживних речовин для забезпечення здорового розвитку плода, зниження ризиків виникнення ускладнень та покращення загального самопочуття жінки в період вагітності.

Мета дослідження. Метою дослідження є аналіз впливу харчування на здоров'я матері та розвиток плода під час вагітності, а також визначення ключових поживних компонентів, необхідних для нормального перебігу вагітності.

Матеріали та методи. У рамках дослідження було проведено аналіз наукових публікацій та літературних джерел, що висвітлюють роль харчування під час вагітності та його вплив на здоров'я матері та розвиток плода. Огляд включає дослідження, що охоплюють різні аспекти харчових потреб вагітних жінок, зокрема визначення оптимальних рівнів поживних компонентів, таких як білки, жири, вуглеводи, вітаміни та мінерали. Для збору даних було використано методи систематичного огляду.

Обговорення результатів дослідження. Точного визначення, що таке якісний та збалансований раціон на даний час не існує, але є 3 аспекти, які має включати збалансоване харчування: достатність поживних речовин, яка стосується забезпечення відповідної енергії та макро- та мікроелементів для підтримки здоров'я в конкретній цільовій групі; різноманітне харчування; обмеження споживання певних продуктів або їх виключення.

При вагітності виникають додаткові потреби в споживанні макро- та мікронутрієнтів, що підвищує ризик дефіциту поживних речовин, яке спричиняє погіршення здоров'я вагітної та має негативний вплив на розвиток плода [1].

Під час голодної зими в Нідерландах, було досліджено, що діти жінок, які зазнали голоду під час періоду зачаття або протягом першого триместру вагітності, народжували дітей з нормальною вагою, однак у дорослому віці вони мали підвищений ризик серцево-судинних захворювань та діабет. У тих випадках, коли вплив голоду відбувався на більш пізніх стадіях вагітності, вага при народженні була нижчою серед дітей жінок, які зазнали голоду, також демонструючи вищу частоту артеріальної гіпертензії та резистентності до інсуліну в дорослому віці [2].

Недоїдання вагітних та дітей залишається однією з важливих причин смертей і інвалідностей по всьому світі. Вагітні в країнах з низьким і середнім рівнем доходу особливо страждають від цієї кризи, через що вагітні мають набагато вищий ризик розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА) та нестачі важливих складових раціонального харчування [3].

В період вагітності існує потреба в збільшенні надходження в організм калорій, задля забезпечення потреб вагітної та плода у функціонуванні. Рекомендації щодо збільшення споживання калорій для кожного триместру містять такі рекомендації: I триместр - плюс 50 ккал/добу; II триместр - плюс 250–340 ккал/добу; третій триместр плюс 300–450 ккал/добу [4].

Однак не тільки голодування негативно впливає на подальше здоров'я, а й надмірне харчування

також призводить до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань, ожиріння, гіпертонії, атеросклерозу та цукрового діабету [2].

Розглянемо детальніше про основні поживні речовини, їх вплив на здоров'я вагітної та плода, добові потреби та ускладнення у випадку їх дефіциту.

Вуглеводи є важливою складовою здорового та збалансованого харчування. Вони містяться в різних харчових джерелах та мають різну швидкість перетравлення, тому їхній вплив на рівень глюкози в крові та інсуліну також різний. Глікемічний індекс (ГІ) кількісно визначає глікемічні реакції, викликані вуглеводами з різних продуктів. Продукти з високим ГІ (рис, білий хліб, картопля) викликають різке підвищення рівня глюкози в крові, який швидко знижується, натомість продукти з низьким ГІ (фрукти, молочні продукти) призводять до нижчої реакції глюкози після прийому їжі.

Важливу роль відіграє клітковина, яка впливає на моделювання мікробіому кишечника. Клітковина - це різні вуглеводи рослинного походження, що стійкі до травлення шлунково-кишковими ферментами людини. До них відносяться розчинна клітковина (фрукти, овочі, бобові), нерозчинна клітковина (горіхи, цільнозерновий хліб, крупи) або крохмаль (варена картопля та рис).

Раціони з високим вмістом клітковини та низьким ГІ сприяють нормалізації травлення (проносний ефект), зниженню рівня холестерину в крові та нормалізації рівня глюкози в крові.

Рекомендовано з другого триместру вагітності вживати 175 г вуглеводів на добу. При чому більша частина має бути споживана за рахунок складних вуглеводів (крупи, цільнозерновий хліб, некрохмалисті овочі) [5, 6].

Достовірно підтверджено, що дієти з високим вмістом цукру та вуглеводів сприяють вищій захворюваності на карієс у вагітної, тоді як збалансоване харчування підтримує не лише загальне, а й здоров'я порожнини рота. Всім вагітним слід обмежити споживання продуктів із високим вмістом цукру, таких як цукерки, десерти та підсолоджені напої (газована вода, сік, лимонад, солодкі чаї) [7,8].

Як кількість, так і склад білка особливо важливі в період вагітності. Дослідження обміну білка в усьому організмі показують, що обмін білка на ранніх термінах вагітності є подібним у вагітних і невагітних жінок, але абсолютне збільшення синтезу білка на 15% і 25% відбувається протягом другого і третього триместру відповідно [6]. Загалом, тваринний білок вищої якості, ніж рослинний білок, що свідчить про те, що м'ясо, молочні продукти, риба мають бути основним джерелом білка під час вагітності, але додавання різних джерел рослинного білка також дуже важливі.

Тим не менш, слід також враховувати, що певні види рослинної дієти, такі як вегетаріанська та веганська дієти, пов'язані з дефіцитом мікроелеме-

нтів і мінералів і несприятливими наслідками вагітності. Вегетаріанська дієта може призвести до дефіциту вітаміну В12 і заліза, а також до низької ваги при народженні, тоді як веганська дієта може призвести до недостатнього споживання цинку та заліза, а також до підвищеного ризику прееклампсії та порушення роботи мозку [5].

В одному дослідженні повідомлялось про порівняння концентрацій деяких речовин у плазмі крові вагітних на звичайній дієті та на веганській. Не було виявлено різниці в рівнях феритину, гемоглобіну, вітаміну В12 і фолієвої кислоти в плазмі серед вагітних на веганській дієті порівняно з жінками, які споживають м'ясні продукти [9].

Добова потреба під час вагітності білка становить 1,1 г/кг на день або приблизно 71 г білка на день, починаючи з другого триместру [8].

У раціоні вагітної жінки є важливим надходження таких жирних кислот як докозагексаєнова кислота (ДГК) та ейкозапентаєнова кислота (ЕПК). Омега-3 жирні кислоти важливі для розвитку мозку та зорового апарату. Також омега-3, омега-6 та арахідонова кислота є важливими компонентами для формування нервової трубки плода. ДГК відіграє роль у розвитку пластичності нейронів, також впливає на модуляцію запалення. ДГК необхідна для розвитку мозку та сітківки ока протягом третього триместру вагітності та першого року життя. Плід потребує від 200 до 300 мг/добу ДГК [8]. ЕПК може зменшувати синтез тромбоксану А2 з АА, тим самим знижуючи ризик прееклампсії [6]. Ці жирні кислоти є ключовими структурними компонентами клітинних мембран і життєво важливі для формування тканин. Джерелами жирних кислот є жирна риба, а також добавки риб'ячого жиру [5,10].

Фолієва кислота (ФК) - є вітаміном групи В, який є необхідним для формування нервової системи плода. Нервова трубка у плода закривається на 28 день вагітності. Якщо відбуваються порушення, та отвір у нижньому кінці хребта не закривається виникає вроджена вада розвитку - *spina bifida* [8].

ФК має функцію кофермента у переносі одного атома вуглецю під час циклів метилювання і тому є невід'ємною частиною синтезу ДНК і нейро-медіаторів. Дефіцит ФК призводить до накопичення гомоцистеїну, який сприяє розвитку прееклампсії та аномалії розвитку плода. Концентрація ФК зазвичай знижується під час вагітності, через збільшення об'єму крові, гормональні зміни та розвиток плода.

Дослідження свідчать про те, що прийом ФК під час вагітності може знизити частоту передчасних пологів між 20 і 32 тижнями [6].

Міститься ФК в бобових, зелені листових овочах, брокколі, спаржі та авокадо, апельсиновому соці.

Рекомендована потреба для вагітних складає: Європа - 600 мкг/добу; США - 400 мкг/добу [11].

Достатній рівень вітаміну Д в періоді вагітності необхідний для правильного перебігу вагітності та розвитку дитини. Однією з основних груп

ризиків гіповітамінозу є вагітні та годуючі жінки. Був проведений аналіз даних, в якому досліджувалась поширеність недостатності та дефіциту вітаміну Д. Недостатність вітаміну Д визначалась при значенні рівня 25 гідроксिवітаміну Д (25 (ОН) Д) в сироватці <75 нмоль/л (норма 75-125 нмоль/л), а дефіцит при значенні 25 ОН Д <50 нмоль/л. Недостатність вітаміну Д у вагітних і годуючих жінок становила приблизно 33% у Сполучених Штатах, 20-70% у країнах Європи, 67-96% в країнах Азії та 48% в Австралії. Натомість дефіцит вітаміну Д становив 4-23% у країнах Європи, 38-60% в країнах Азії, близько 15% в Австралії та 48% у Сполучених Штатах [12]. Рівень 25 ОН Д < 20 нг/мл (~50 нмоль/л) має несприятливі наслідками в подальшому житті, наприклад ризик розвитку астми, розсіяного склерозу, неврологічних розладів та аутоімунних захворювань.

З цього можна зробити висновки, що внутрішньоутробний дефіцит вітаміну Д порушує розвиток імунних клітин плода [13]. Дослідження щодо вітаміну Д під час вагітності показали що зниження його вмісту в крові матері має зв'язок із прееклампсією, також з розвитком толерантності до глюкози, порушенням росту плода, ризиком передчасних пологів [5].

Підтримка сталого рівня вітаміну Д під час вагітності необхідне для накопичення мінеральних речовин у кістках плода. Основними харчовими джерелами вітаміну Д є жирна риба (лосось), яєчні жовтки, молоко, вершкове масло. Однак найважливіший шлях його надходження - утворення у шкірі під впливом УФ-випромінювання [5,8]. Рекомендована добова потреба вагітної - 600 ОД [11].

Кальцій є важливим мікроелементом, функція якого мінералізація кісток і підтримка клітинних мембран. Він бере участь у кількох біологічних процесах таких як, проведення нервово-м'язового сигналу, скорочення м'язів, гомеостаз ферментів і гормонів, вивільнення нейро-медіаторів.

Достатнє надходження кальцію має вирішальне значення для розвитку кісткової тканини, але також має вплив на вагу при народженні, ризик передчасних пологів та розвиток прееклампсії [5]. Джерелами кальцію є молоко, йогурт, сир, збагачені соки, тофу, крупи, пекінська капуста, капуста, брокколі та риба з кістками. Полівітамініні добавки, включаючи пренатальні добавки, містять мало кальцію [8].

Рекомендована добова потреба: в Європі - 600 мкг/добу; в США - 1100 мкг/добу [11].

В період вагітності є загроза виникнення дефіциту заліза, що може призвести до ЗДА. Вагітність збільшує потребу матері в залізі з декількох причин: під час вагітності об'єми плазми та крові матері збільшуються; кожен додатковий грам гемоглобіну, який синтезує мати, потребує додавання 3,46 мг елементарного заліза; крім того, плід потребує заліза для власних метаболічних потреб, доставки кисню, а також для створення депо заліза, яке бути використовуватися в перші 6 місяців життя. Плацента також має велику потребу в залізі.

Вона має здатність накопичувати залізо ретикуло-ендотеліальних клітинах [14].

Під час вагітності спостерігається нормальне зниження концентрації гемоглобіну через збільшення об'єму циркулюючої крові, що покращує кровотік через плацентарне русло шляхом зменшення в'язкості крові [8].

Міститься залізо в червоному м'ясі, бобових, горіхах та зелених овочах. Рекомендоване добове надходження заліза при вагітності складає: в Європі - 16 мг; в США - 27 мг [11].

Висновки. Правильне харчування під час вагітності є основою здоров'я матері та нормального розвитку плода. Збалансований раціон, що містить необхідні поживні компоненти, такі як білки, жири, вуглеводи, вітаміни та мінерали, є критично важливим для підтримки фізіологічних процесів у організмі жінки та забезпечення оптимальних умов для розвитку дитини. Особливу увагу слід приділяти важливим нутрієнтам, таким як фолієва кислота, кальцій, залізо, йод та вітаміни, які виконують специфічні функції, що сприяють здоров'ю матері та профілактиці дефектів розвитку плода.

Невідповідність харчування або дефіцит необхідних нутрієнтів можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як преєклампсія, анемія, а також порушення розвитку нервової системи дитини. Тому важливим є не тільки забезпечення належного харчування, але й своєчасна консультація з медичним спеціалістом для корекції раціону в разі необхідності.

Враховуючи зазначене, медичні працівники та майбутні матері повинні бути поінформовані про важливість правильного харчування для досягнення оптимальних результатів вагітності. Підвищення рівня обізнаності щодо ролі поживних речовин у підтримці здоров'я матері та розвитку плода є важливим кроком на шляху до зменшення ризиків ускладнень та забезпечення здорового старту для новонародженого.

Список літератури

1. Robb L, Joubert G, Walsh CM. Diet quality indexes for use during pregnancy: a scoping review. *Nutr Rev.* 2024 Nov 1;82(11):1622-1630. doi: 10.1093/nutrit/nuad138. PMID: 37897078; PMID: PMC11464799.

2. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, Diaz-Castro J. Impact of Early Nutrition, Physical Activity and Sleep on the Fetal Programming of Disease in the Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020 Dec 20;12(12):3900. doi: 10.3390/nu12123900. PMID: 33419354; PMID: PMC7766505.

3. Singh PK, Dubey R, Singh L, et al. Public health interventions to improve maternal nutrition during pregnancy: a nationally representative study of iron and folic acid consumption and food supplements in India. *Public Health Nutr.* 2020 Oct;23(15):2671-2686. doi: 10.1017/S1368980020001007. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32605672; PMID: PMC10200584.

4. Aoyama T, Li D, Bay JL. Weight Gain and Nutrition during Pregnancy: An Analysis of Clinical Practice Guidelines in the Asia-Pacific Region. *Nutrients.* 2022 Mar 18;14(6):1288. doi: 10.3390/nu14061288. PMID: 35334946; PMID: PMC8949332.

5. Danielewicz H, Myszczyzyn G, Dębińska A, et al. Diet in pregnancy-more than food. *Eur J Pediatr.* 2017 Dec;176(12):1573-1579. doi: 10.1007/s00431-017-3026-5. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101450; PMID: PMC5682869.

6. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients.* 2019 Feb 20;11(2):443. doi: 10.3390/nu11020443. PMID: 30791647; PMID: PMC6413112.

7. Alrashdi M. Influences of Maternal Nutrition and Lifestyle Factors on Early Childhood Oral Health: A Systematic Review of Mechanisms and Intervention Strategies. *Children (Basel).* 2024 Sep 10;11(9):1107. doi: 10.3390/children11091107. PMID: 39334639; PMID: PMC11430575.

8. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Aug;71(7):413-26. doi: 10.1097/OGX.0000000000000329. PMID: 27436176; PMID: PMC4949006.

9. Meulenbroeks D, Otten E, Smeets S, et al. The Association of a Vegan Diet during Pregnancy with Maternal and Child Outcomes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2024 Sep 30;16(19):3329. doi: 10.3390/nu16193329. PMID: 39408296; PMID: PMC11478456.

10. Li M, Francis E, Hinkle SN, Ajjarapu AS, Zhang C. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019 Jul 17;11(7):1628. doi: 10.3390/nu11071628. PMID: 31319515; PMID: PMC6682900.

11. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev.* 2020 Oct 1;78(10):813-826. doi: 10.1093/nutrit/nuz101. Erratum in: *Nutr Rev.* 2020 Sep 1;78(9):782. doi: 10.1093/nutrit/nuaa009. PMID: 31925443; PMID: PMC7558284.

12. Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, et al. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients.* 2020 Oct 19;12(10):3196. doi: 10.3390/nu12103196. PMID: 33086652; PMID: PMC7603368.

13. Ueda K, Chin SS, Sato N, et al. Prenatal vitamin D deficiency exposure leads to long-term changes in immune cell proportions. *Sci Rep.* 2024 Aug 27;14(1):19899. doi: 10.1038/s41598-024-70911-8. PMID: 39191975; PMID: PMC11349904.

14. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):516-524. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184147; PMID: PMC7492370.

Печеряга Світлана Володимирівна,

к.мед.н., асистентка

кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Буковинський державний медичний університет

Савчук Анна Георгіївна,

студентка 5 курсу

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

ГОРМОНАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ЖІНОЧЕ БЕЗПЛІДДЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Pecheriaha Svitlana,

Ph.D., Assistant

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Bukovinian State Medical University

Savchuk Anna,

5th year student

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

HORMONE DYSFUNCTION AND ITS IMPACT ON FEMALE INFERTILITY: A LITERATURE REVIEW

Анотація

У статті розглядаються гормональні порушення як одна з основних причин жіночого безпліддя. Огляд літератури охоплює різноманітні гормональні дисфункції, що можуть призводити до порушення репродуктивної функції, включаючи дисбаланс гормонів, таких як естрогени, прогестерон, пролактин, тиреоїдні гормони та інсулін. Окремо аналізуються порушення менструального циклу, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та проблеми з гормонами щитовидної залози, що негативно впливають на фертильність жінок. Стаття також звертає увагу на важливість своєчасного виявлення гормональних порушень і їх корекції для відновлення нормальної репродуктивної функції. Метою огляду є підвищення обізнаності про зв'язок між гормональними порушеннями та безпліддям, а також надання рекомендацій для медичних фахівців щодо можливих підходів до діагностики та лікування.

Abstract

The article considers hormonal disorders as one of the main causes of female infertility. The literature review covers various hormonal dysfunctions that can lead to impaired reproductive function, including imbalances of hormones such as estrogens, progesterone, prolactin, thyroid hormones and insulin. Menstrual cycle disorders, polycystic ovary syndrome (PCOS) and problems with thyroid hormones that negatively affect female fertility are separately analyzed. The article also draws attention to the importance of timely detection of hormonal disorders and their correction to restore normal reproductive function. The aim of the review is to increase awareness of the relationship between hormonal disorders and infertility, as well as to provide recommendations for medical professionals on possible approaches to diagnosis and treatment.

Ключові слова: гормональні порушення, безпліддя, репродуктивне здоров'я, менструальний цикл, полікістоз яєчників.

Keywords: hormonal disorders, infertility, reproductive health, menstrual cycle, polycystic ovary syndrome.

Вступ. Гормональні причини жіночого безпліддя включають не тільки розлади репродуктивної системи (такі як розлади осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [ГГЯ]), а й нерепродуктивних ендокринних залоз (таких як щитовидна залоза, наднирники та підшлункова залоза) і неендокринних органів. (наприклад, печінка і нирки). Ці неендокринні органи беруть участь у кліренсі та метаболізмі репродуктивних гормонів. Якщо їх функціонування змінюється, нормальні механізми зворотного зв'язку осі ГГЯ порушуються, що призводить до дисрегуляції дозрівання ооцитів, порушення овуляції та, зрештою, до безпліддя. Важливо

пам'ятати, що ановуляція - це не хвороба і не діагноз, а симптом ендокринної або обмінної дисфункції, наслідком якої є порушення менструального циклу і безпліддя. Це прояв гормонального безпліддя.

Безпліддя визначається при відсутності настання вагітності після 12 місяців регулярного незахищеного статевих акту [1].

Фактори, що призводять до безпліддя ділять на жіночі, що складають 35%, чоловічі – 30% та комбіновані фактори – 20%. У 15% випадків причина залишається невідомою (ідіопатичне безпліддя) [2].

Жіноче безпліддя має декілька факторів виникнення: маткові, трубні, яєчникові, шийкові, генетичні, імунологічні та ендокринні фактори. На безпліддя нез'ясованого генезу припадає 20–30% випадків [3].

Сталий гормональний фон підтримує ідеальний баланс репродуктивного здоров'я: контролює менструальний цикл, овуляцію та розвиток ендометрія [4].

У цій статті розглядаються різні ендокринні та метаболічні розлади, які можуть призвести до жіночого гормонального безпліддя.

Мета дослідження. Метою дослідження є вивчення впливу гормональних порушень на розвиток жіночого безпліддя та визначення основних механізмів їх взаємодії.

Матеріали та методи дослідження. Для цього огляду було проаналізовано наукові статті, що досліджують зв'язок гормональних порушень з безпліддям у жінок, зокрема дисфункцій естрогенів, прогестерону, гонадотропних гормонів та гормонів щитовидної залози. Оцінено дані щодо впливу гормональних дисфункцій та інших факторів на репродуктивну функцію.

Результати та їх обговорення: Одними з найважливіших гормонів, що беруть участь у виконанні репродуктивної функції є гормони щитовидної залози - тиреоїдні гормони (ТГ).

На різні патології щитовидної залози хворіють майже 14% дорослих жінок.

Серед жінок з аутоімунними захворюваннями щитовидної залози, такими як хвороба Грейвса або тиреоїдит Хашимото, рівень безпліддя становить близько 50%.

В гіпоталамо-гіпофізарній системі (ГГС), ТГ регулюють секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) як безпосередньо, так і через такі гормони, як пролактин і лептин.

ТГ впливає на біологічну доступність статевих стероїдів через зміни зв'язуючих білків. Еутиреоїдний стан сприяє належному функціонуванню жіночої репродуктивної системи і при вагітності регулює розвиток плаценти та плода [5].

Аутоімунний тиреоїдит - поширена хвороба у жінок репродуктивного віку має несприятливий вплив на фертильність та перебіг вагітності [6].

Не досліджений чіткий патофізіологічний зв'язок аутоімунного тиреоїдиту з безпліддям і результатом вагітності. Існує імунологічний ефект аутоімунного тиреоїдиту на яєчники, матку та плід, як через прямий вплив гормонів щитовидної залози, так і через опосередкований.

У останніх дослідженнях повідомлялося про поширеність аутоімунного тиреоїдиту у жінок, з безпліддям, яка становила від 13% до 19%.

В одному великому дослідженні, де брало участь 19 213 жінок з анамнезом безпліддя, які намагалися завагітніти, антитіла до тиреопероксидази (АТ до ТПО) були виявлені у 9,5% безсимптомних жінок [2].

При гіпотиреозі високий рівень тиреотропін-рилізінг-гормону (ТрГ), сприяє підвищенню рівня

тиреотропного гормону (ТТГ), який призводить до гіперпролактинемії, олігоменореї та ановуляції.

Є дослідження, що вказують на зниження результатів застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок з захворюваннями щитовидної залози. Рекомендовано жінок з гіпотиреозом лікувати, доки рівень ТТГ у сироватці крові не досягне < 2,5 мМО/мл перед початком лікуванням за допомогою ДРТ.

В одному дослідженні стверджується, що рівні трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) не пов'язані з процесом зачаття, натомість підвищення АТ до ТПО знижують якість яйцеклітин [7].

Ожиріння є поширеною проблемою серед жінок репродуктивного віку. Ожиріння та надмірна вага передбачають ненормальне та надмірне накопичення жиру, що негативно впливає на стан здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), якщо індекс маси тіла (ІМТ) дорівнює або перевищує 25 кг/м², це є надмірною вагою, тоді як ІМТ вище 30 кг/м² це вже ожиріння [3].

Жирова тканина є ендокринним органом, який виробляє багато прозапальних адипокінів, включаючи лептин, фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6. Жінки з ожирінням мають нижчий циркулюючий рівень важливого протизапального адипокіну під назвою адипонектин [8].

Ожиріння, ключовий компонент метаболічного синдрому, справляє значний вплив на жіночу фертильність, головним чином через функціональні зміни ГГС.

При ожирінні спостерігається високий рівень інсуліну в крові, який провокує збільшення виробництва андрогенів яєчниками.

Надлишкова жирова тканина відповідає за запуск процесу ароматизації андрогенів до естрогену, що призводить до негативного зворотного зв'язку в ГГС та впливає на вироблення гонадотропіну. Такі зміни призводять до овуляторної дисфункції та порушення менструального циклу [9].

Було досліджено, що жінки з ожирінням при проведенні внутрішньочитоплазматичній ін'єкції сперми потребували вищих доз гонадотропнів для стимуляції яєчників, ніж жінки з нормальною вагою тіла. Це свідчить про те, що ожиріння має негативний вплив дозрівання ооцитів [4].

Знижується рівень глобуліну, що зв'яже статеві гормони, гормону росту (ГР) і білків, що зв'язують інсуліноподібний фактор росту та підвищується рівень лептину. Таким чином, нейрорегуляція ГГС може бути серйозно порушена. При настанні вагітності ожиріння також підвищує ризик викидня, важкого перебігу вагітності та порушення розвитку плода.

Крім того, при ожирінні, жінки мають більш високий рівень циркулюючих вільних жирних кислот, які пошкоджують клітини організму шляхом збільшення активних форм кисню (АФК), які індукують мітохондріальний стрес, що призводить до апоптозу багатьох типів клітин, включаючи ооцити.

Цей процес сприяє виникненню постійного хронічного запального процесу, що підтверджено підвищеними рівнями циркулюючого С-реактивного білка (СРБ), лактату та тригліцеридів у фолікулярній рідині [3].

Британське товариство фертильності рекомендує відкласти лікування безпліддя, доки індекс маси тіла (ІМТ) жінки не стане менше 35 кг/м² [10].

Жінки з ожирінням часто мають високий рівень циркулюючого інсуліну в крові, який провокує збільшення виробництва андрогенів яєчниками.

Гіперінсулінемія має значну роль у патогенезі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), який характеризується олігоменореєю та гіперандрогенією [8].

Ключовими механізмами виникнення СПКЯ вважають інсулінорезистентність та гіперінсулінемію. Понад 50% жінок з цим синдромом страждають ожирінням [10].

Підвищений рівень андрогенів при СПКЯ призводить до відкладення вісцерального жиру, що призводить до резистентності до інсуліну та гіперінсулінемії, що додатково стимулює вироблення андрогенів яєчниками та наднирковими залозами [8].

Окрім безпліддя, СПКЯ несе ризики виникнення раку матки, метаболічних розладів, серцево-судинних захворювань, ожиріння та діабету.

Оскільки СПКЯ підвищує ймовірність розвитку безпліддя у жінок у 10 разів [11].

Ожиріння та СПКЯ впливають на сприйнятливості ендометрія під час імплантації та мають вплив на процес децидуалізації. Зміна сприйнятливості ендометрія, що виникає внаслідок метаболічних розладів, негативно впливає на правильну імплантацію ембріона, що призводить частих викиднів [4].

Висновки. Гормональні порушення відіграють ключову роль у розвитку жіночого безпліддя, впливаючи на овуляторні процеси, менструальний цикл, функцію яєчників і стан ендометрія. Дисбаланс статевих гормонів, зокрема естрогенів і прогестерону, порушує процес овуляції та підготовку матки до імплантації. Відхилення у рівнях гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) знижують резерв яєчників і порушують фолікулогенез.

Дисфункція щитоподібної залози, яка проявляється в змінах рівнів ТТГ, Т3 і Т4, негативно впливає на фертильність через порушення метаболізму статевих гормонів і підтримки ранніх етапів вагітності. Гіпотиреоз і гіпертиреоз асоціюються з підвищеним ризиком ановуляції, а також ускладненнями під час вагітності.

Одержані дані вказують на важливість своєчасної оцінки гормонального статусу жінок із безпліддям для визначення причин репродуктивних порушень і планування подальшої терапії.

Список літератури:

1. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.

2. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, et al. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363. PMID: 35721757; PMCID: PMC9204244.

3. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Mar 9;16(1):22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z. PMID: 29523133; PMCID: PMC5845358.

4. Marinelli S, Napolitano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed*. 2022 Aug 31;93(4):e2022278. doi: 10.23750/abm.v93i4.13466. PMID: 36043953; PMCID: PMC9534231.

5. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 6;24(12):9815. doi: 10.3390/ijms24129815. PMID: 37372963; PMCID: PMC10298303.

6. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101378. doi: 10.1016/j.beem.2020.101378. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32037280.

7. Aghayeva S, Sonmezer M, Şükür YE, Jafarzade A. The Role of Thyroid Hormones, Vitamins, and Microelements in Female Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023 Nov;45(11):e683-e688. doi: 10.1055/s-0043-1772478. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38029770; PMCID: PMC10686760.

8. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28292619.

9. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):e2695-709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285. PMID: 32442310; PMCID: PMC7457958.

10. Butterworth J, Deguara J, Borg CM. Bariatric Surgery, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility. *J Obes*. 2016;2016:1871594. doi: 10.1155/2016/1871594. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27965894; PMCID: PMC5124647.

11. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Feb;34(2):167-177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27817040; PMCID: PMC5306404.

*Гошовська А.В., Пишенична-Вознюк М.І.**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці*

КОРЕКЦІЯ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ТЛІ ГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ

*Goshovska A.V., Pshenichna-Voznyuk M.I.**Higher State Educational Institution of Ukraine
"Bukovyna State Medical University", Chernivtsi*

CORRECTION OF PRIMARY PLACENTAR DYSFUNCTION ON THE BACKGROUND OF GENITAL PATHOGENIC MICROFLORA

Вступ.

Плацентарна дисфункція (ПД) займає одне з перших місць серед причин перинатальної захворюваності та смертності. За результатами сучасних досліджень 20-60% випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язані з патологією плаценти [1,4,6].

Ступінь і характер впливу патологічних змін плаценти на плід визначаються терміном вагітності, тривалістю впливу, станом компенсаторно-приспосувальних реакцій в системі мати-плацента-плід. ПД як наслідок порушення структурно-функціонального стану плаценти може стати причиною дисбалансу між компенсаторними можливостями ФПК та потребами плоду [2,7].

Introduction.

Placental dysfunction (PD) is one of the first places among the causes of perinatal morbidity and mortality. According to the results of modern studies, 20-60% of perinatal mortality cases are directly related to placental pathology [1,4,6].

The degree and nature of the impact of pathological changes in the placenta on the fetus are determined by the gestational age, duration of exposure, and the state of compensatory and adaptive reactions in the mother-placenta-fetus system. PD as a consequence of a violation of the structural and functional state of the placenta can cause an imbalance between the compensatory capabilities of the placenta and the needs of the fetus [2,7].

Keywords: primary placental dysfunction, main group, genital pathogenic microflora

Ключові слова: первинна плацентарна дисфункція, основна група, генітальна патогена мікрофлору

Метою нашої роботи було оцінити ефективність профілактики первинної плацентарної дисфункції у жінок на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів в I та II триместрі гестації.

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до мети і задач дослідження, нами проведено повне динамічне клініко-лабораторне та інструментальні обстеження 72 вагітних. Для дослідження розвитку первинної плацентарної дисфункції на основі вивчення вагітних на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів обстежено 37 жінок (основна група) з інфекціями статевих шляхів, які отримували патогенетичне лікування запальних захворювань ЖСО та 35 вагітних практично здорові (контрольна група). Для оцінки ефективності проведеної профілактики ПД основна група жінок була поділена на 2 підгрупи (ІА жінки, які отримували профілактику ПД та специфічне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів в першому триместрі вагітності, ІБ жінки, які отримували профілактику ПД та специфічне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів в другому триместрі вагітності)

Проведено формування груп обстеження основна група – 37 жінок : (ІА група -20 , ІБ – 17жінок) контрольна група – 35 жінок.

Був проведений аналіз вихідної клінічної характеристики та гестаційних ускладнень у жінок обстежених груп.

УЗД дослідження здійснювали на ультразвуковому діагностичному приладі «SonoAce 8000 Life».

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали з виконанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 5.0.

Результати дослідження та їх обговорення. У комплексному лікуванні вагітних запальних захворювань жіночих статевих органів та лікування первинної плацентарної дисфункції (ПД) жінки основної групи використовували препарати: мікронізований прогестерон (Прогіноорм ово)100 мг 1т 2 р.д., Флебодія (600мг) 1 т 1р.д, Магнікум (50 мг)1т 2 р.д, Тівортін по 5 мл 3 р.д. Для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів (Наказ МОЗ №2263 від 15.12.2022 «Аномальні вагінальні виділення», клінічна настанова заснована на доказах «Запальні захворювання органів малого тазу» 2023)були враховані результати мікробіологічних методів дослідження виявлених збудників: Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonada vaginalis. Враховуючи тератогенну дію на плід таких препаратів як гентаміцин, доксациклін, фторхінолони, кліндаміцин та інідазол нами було

використано найбільш безпечні антибактеріальні препарати для вагітних основної групи як в I так і в II триметрі вагітності в залежності від типу виділеного збудника: цефтріаксон 2,0 гр в/в одноразово, еритроміцин по 500 мг 4 р.д (7 днів) per.os, метранідазол по 500 мг 2 р.д (7днів) per.os та місцево свічки метронідазол per vag (7 днів). При діагностованому бактеріальному вагінозі вагітні застосовували місцево кліндоміцин per.vag (3 дні), а при виявленому кандидозі вагітні використовували вагінальні песарії з клотримазолом по 500мг по 1 кап 1 р.д (7-10 днів), зовні клотримазоловий вагінальний крем 10% 5 мл.

Провівши аналіз лікування ПД та протизапальної терапії у жінок основної групи слід зазначити, що жінки, які розпочали лікування на ранніх термінах вагітності лікування (IA) підгрупа частота

гестаційних ускладнень була значно меншою по відношенню з жінками, які розпочали лікування на пізніших термінах вагітності (IB) підгрупа. Зокрема: анемія вагітних спостерігалася у 36,7% випадків у жінок IA підгрупи та у 55,7% у жінок IB підгрупи. Гестози першої половини вагітності – у 24,5% (IA підгрупа) проти 48,6% (IB підгрупи) та другої половини вагітності – 21,7% (IA підгрупа) та у 58,6% (IB підгрупа), загроза переривання вагітності – 21,5% (I A підгрупа) у 51,4% (IB підгрупа), загроза передчасних пологів – у 24,6% (IA підгрупа) 31,4% (IB підгрупа), часткове відшарування хоріону та плаценти – у 18,7 (IA підгрупа) 38,6% (IB підгрупа), зростання частоти СЗРП у жінок основної групи до 22,8 ±5,1. Дані ускладнення у жінок контрольної групи не відмічались, або зустрічались поодинокі випадки. Таблиця 1.

Таблиця 1

Характеристика гестаційних ускладнень вагітності у жінок на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів

Групи дослідження	Анемія	Гестози I половини вагітності	Гестози II половини вагітності	Загроза переривання вагітності	Загроза передчасних пологів	Часткове відшарування хоріону, або плаценти
Основна група, IA підгрупа (n=20)	36,7%	24,5%	21,7%	21,5%	24,6%	18,7%
Основна група, IB підгрупа (n=17)	55,7%	48,6%	58,6%	51,4%	31,4%	38,6%
Контроль, n=35	5,7%	8,5%	8,5%	11,4%	5,7%	-
P	0,017	0,012	0,004	0,002	0,016	0,015

Примітка: P - ступінь достовірності різниць показників в порівнянні з контролем;

n - число спостережень

На ранніх термінах вагітності шляхом ультразвукового скринінгу виявлені ознаки загрози переривання вагітності та гіпертонус матки у 9 жінок (IA підгрупа) (45% ±5,1) та 13 (76,5%±3,2) вагітних (IB підгрупи) основної групи, проти 3 (8,5%±4,2) вагітних контрольної групи.

Слід зазначити, що ретрохоріальна гематома у 7-8 тижнів вагітності спостерігалась у 7 жінок (I A підгрупи) (35 % ±2,4) та 11 жінок (IB підгрупи) (64,7% ±5,1) основної групи проте у жінок контрольної групи відшарування хоріону не було зафіксовано в жодному випадку. Рис.1,2



Рис. 1.

Рис.1. Ретрохоріальна гематома 7-8 тижнів вагітності



Рис. 2.

Рис.2. Плідне яйце без відшаруванням хоріону

За результатами УЗД жінок основної групи було виявлено діагностичні маркери порушень функції ФПК: особливості локалізації плацент, розширення міжворсинкового простору (МВП), альтернативні зміни у структурі плацент, інфаркти, псевдоінфаркти, підвищення кількості кальцинатів, петрифікатів, зміни товщини та порушення термінів дозрівання плаценти. Підтверджено синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода у – 22,8 % жінок основної групи, які супроводжувалися наявністю антенатальної патології, ознаками внутрішньоутробної гіпоксії та гіпотрофії плода та ознаками внутрішньоутробного інфікування плода.

Діагностовано низьке прикріплення плаценти значно частіше у вагітних основної групи, ніж у вагітних контрольної - відповідно 17 (45,9%±6,0) та 3(8,6%±4,2) – $p=0,004$ за критерієм кутове фі-перетворення Фішера. Слід зазначити, що дана патологія зустрічалась значно частіше у жінок ІВ підгрупи в порівнянні з жінками ІА підгрупи, а саме: 6 (30%±4,1) у жінок ІА підгрупи проти 9 (52,9%±3,2) жінок ІВ підгрупи основної групи. При цьому крайове передлежання відмічали у жінок основної групи ІВ підгрупи у 6 спостереженнях (35,3%±3,8) проти у 4 (20%±2,5) у жінок ІА підгрупи, центральне передлежання ІА – 1 (5%), І В - 3 (17,6%), а у жінок контрольної групи не було зафіксовано жодного випадку – $p=0,180$.

На відміну від патологічного прикріплення плацент у жінок з фізіологічним перебігом вагітності відмічалось нормальне прикріплення плаценти в порівнянні з жінками основної групи. У дні матки 19 (54,3%±2,7) плацента розміщувалась у жінок контрольної групи, а у вагітних основної групи ІА підгрупи 5 (25%±3,1) та 1 (5,8%±3,4) у жінок ІВ підгрупи. По передній стінці матки плацента розташовувалась у 8 (22,9%±4,7) випадків у жінок контрольної групи та відповідно 3 (15%±6,7) у жінок ІА підгрупі основної групи. Прикріплення плаценти по задній стінці спостерігалось у вагітних контрольної групи 6 (17,1%±7,8), а у жінок основної групи І А підгрупи 2 (10%±3,4) та 1 (5,9%) жінок ІВ підгрупи основної групи – $p=0,037$.

Оцінюючи результати плацентометрії встановлено, що у жінок основної групи були діагностовано маркери порушень ФПК, а саме: розширення між ворсинчастого простору (МВП), виявлені альтернативні зміни в структурі плацент, підвищення кількості кальцинатів, петрифікатів, зміни товщини та порушення дозрівання плаценти.

Висновки. Жінки із запальними захворюваннями жіночих статевих органів складають високу групу ризику по виникненню гестаційних ускладнень. Раннє виявлення секс трансмісивних інфекцій, профілактика та лікування порушень плацентарного комплексу на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів дозволить знизити розвиток плацентарної дисфункції, гестаційних усклад-

нень, попередити розвиток передчасних пологів, ускладнень під час пологів та в післяпологовому періоді.

Проведені дослідження вказують на те, що при виявленні запальних захворювань під час вагітності слід розпочинати негайне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів та профілактику плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності. Не проліковані виявлені ІПСШ можуть призвести до патології вагітності, тому відсутність лікування, або неефективне лікування може закінчитися мимовільним викиднем, або перериванням вагітності на більш пізніших термінах. З наведених даних лікування запальних захворювань та профілактика плацентарної дисфункції в II триместрі вагітності значно погіршують перебіг вагітності та внутрішньоутробний стан плода.

Список використаної літератури

1. Анчева ІА. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденций современного акушерства (обзор литературы). Буковинський медичний вісник. 2016;20.1(77):196-9. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.1.77.2016.44>

2. Бойко ВІ, Болотна МА. Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують уперше. Здоровье женщины. 2015; 8:110-1. https://med-expert.com.ua/journals/diagnostika-i-profilaktika-placentarnoj-disfunkcii-u-junyh-pervorodjashhjih/?link=https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshchiny-wh_%e2%84%968_2015/

3. Бойко ГБ. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Український медичний часопис. 2012.5(91): 91-3. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/42714/bakterialnij-vaginoz-suchasnij-poglyad-na-problemu#list>

4. Булавенко ОВ, Мунтян ОА, Коньков ДГ, Фурман ОВ. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;1(22):72. DOI [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(1\)-14](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-14)

5. Герман ЛВ. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням [автореферат]. Київ;2015;27с.

6. Климнюк СІ, Михайлишин ГІ, Маланчук ЛМ. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019. 3:21-31 DOI 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258

7. Подольський ВЛВ., Подольський ВВ. Сучасні можливості лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку. Здоров'я жінки. 2017.5(121):132-6. DOI 10.15574/HW.2017.121.132

Хухліна Оксана Святославівна
професор, доктор медичних наук,
завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб

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

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

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14384874>

УСКЛАДНЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО КОРУ

Khukhlina Oksana Svyatoslavivna
Professor, Doctor of Medical Sciences,
Chief of the Department of internal medicine,
clinical pharmacology and occupational diseases

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

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

COMPLICATIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AFTER MEASLES

Анотація:

Кір – це висококонтагіозне вірусне захворювання, що часто супроводжується серйозними ускладненнями, особливо у людей зі зниженим імунітетом. Відомо, що кір може спричиняти ураження різних органів і систем, у тому числі серцево-судинної.

Спалахи кору мають циклічний характер і відбуваються кожні 5-6 років. Головна причина спалахів – низьке охоплення щепленнями. 2016-го року менше половини українських дітей отримали щеплення від кору за графіком. Із вересня 2017 року, за рішенням оперативного штабу МОЗ з реагування на ситуацію з кором в Україні, тривають посилені заходи з імунізації, щоби захистити якомога більше дітей і запобігти епідемії.

Огляд літератури демонструє зростаючий інтерес до вивчення зв'язку між інфекцією кору та ризиком серцево-судинних ускладнень, що можуть мати тривалий перебіг.

Abstract:

Measles is a highly contagious viral disease that is often accompanied by serious complications, especially in people with reduced immunity. It is known that measles can cause damage to various organs and systems, including the cardiovascular system.

Measles outbreaks are cyclical and occur every 5-6 years. The main cause of outbreaks is low vaccination coverage. In 2016, less than half of Ukrainian children were vaccinated against measles according to the schedule. Since September 2017, according to the decision of the operational headquarters of the Ministry of Health to respond to the measles situation in Ukraine, intensified immunization measures have been in place to protect as many children as possible and prevent an epidemic.

A review of the literature demonstrates a growing interest in studying the role between measles infection and the risk of long-term cardiovascular complications.

Ключові слова: Кір, ускладнення, механізм ураження, міокардит, перикардит, гостра серцева недостатність.

Key words: Measles, complications, mechanism of injury, myocarditis, pericarditis, acute heart failure.

Ускладнення серцево-судинної системи після перенесеного кору є серйозною проблемою, оскільки це захворювання впливає на імунну систему та може викликати важкі побічні ефекти навіть після

завершення гострої фази. Існують дослідження, які підтверджують, що кір підвищує ризик серцевих ускладнень, таких як міокардит, енцефаліт та навіть

артеріальна гіпертензія. Кір може провокувати запальні процеси, які підвищують ризик пошкоджень серцево-судинної системи навіть після повного одужання. [1]

Відомо, що кір може спричинити “імунну амнезію” – феномен, при якому інфекція пригнічує клітинний імунітет, послаблюючи здатність організму протистояти іншим інфекціям. Це підтверджують численні дослідження, де зазначено, що після кору ризик інфекційних ускладнень значно зростає, що може призвести до розвитку серцевих хвороб. [2, 3]

Дослідження свідчать, що перенесений кір може стати причиною тривалих серцево-судинних ускладнень, які з’являються навіть після закінчення активної фази інфекції. Зокрема, дослідники зауважують, що вірус кору збільшує ризик розвитку захворювань серця, таких як міокардит і ендокардит. За їхніми даними, від 10 до 20% пацієнтів, що одужали від кору, можуть стикнутися з серцево-судинними ускладненнями. Це стосується передусім людей з ослабленим імунітетом.

Кір, викликаючи «імунну амнезію», послаблює імунну систему та підвищує ймовірність інших інфекцій, які можуть негативно впливати на серцево-судинну систему. Таким чином, перенесена інфекція може сприяти виникненню серцево-судинних захворювань через зниження загальної опірності організму до інфекційних агентів, що в свою чергу сприяє розвитку серцевих уражень.

Дослідники зазначають, що міокардит – запалення серцевого м’яза, а також васкуліт – запалення судин, є основними серед ускладнень, які підвищують ризик серцевих нападів. [4].

Міокардит, що є одним із найбільш серйозних ускладнень кору, проявляється як гостре запалення серцевого м’яза. Інфекція вірусу кору призводить до активації імунної відповіді, що включає інфільтрацію міокарда імунними клітинами, такими як макрофаги та лімфоцити, а також підвищення рівня прозапальних цитокінів (наприклад, IL-6, TNF- α) у крові. Це може викликати ураження кардіоміоцитів, порушення роботи електричної системи серця та розвитку серцевої недостатності. [4, 5, 6].

Серед механізмів ураження серцево-судинної системи виділяють наступні шляхи:

➤ *Запалення ендотелію та ризик тромбозів.* Одним із основних механізмів ураження серцево-судинної системи є ушкодження ендотелію судин. Вірус кору активно індукуює синтез прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α , IL-1 β), що викликають запалення ендотеліальних клітин. Це призводить до порушення їх функцій, збільшення проникності судин та посилення адгезії лейкоцитів. В результаті активуються тромбоцити, що сприяє тромбоутворенню. Дослідження показали, що підвищення рівня факторів згортання крові та тромбоцитів може збільшувати ризик тромбозів, особливо у пацієнтів з наявними судинними захворюваннями.

➤ *Вплив на судинну резистентність та артеріальний тиск.* Вірус кору, індукуючи системне запалення, може викликати зниження загального

периферичного опору судин, що призводить до гіпотензії. Зниження резистентності судин може погіршити перфузію тканин і органів, зокрема мозку та нирок, що посилює ризик розвитку поліорганної недостатності. У пацієнтів з хронічними серцево-судинними захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія або ішемічна хвороба серця, це може спричинити декомпенсацію стану та погіршення прогнозу.

➤ *Підвищений ризик тромбозів і тромбоемболій.* Системне запалення, зумовлене вірусом кору, супроводжується активацією коагуляційного каскаду, що підвищує ризик тромбозів. Це може проявлятися як венозні, так і артеріальні тромбози. Підвищення рівня D-димеру у пацієнтів, які перенесли кір, може вказувати на активацію фібринолізу і свідчити про високий ризик тромбоемболічних ускладнень. Особливо небезпечними є тромбоемболії легеневої артерії, які можуть стати причиною гострої правшлуночкової недостатності та смерті. [1, 3, 4].

Запалення, спричинене вірусом кору, може викликати розвиток гострої серцевої недостатності через пошкодження кардіоміоцитів, що знижує їх здатність скорочуватися і ефективно перекачувати кров. Розвиток дилатаційної кардіоміопатії, що є наслідком міокардиту, призводить до збільшення об’єму серця та зниження його скорочувальної здатності. Це, у свою чергу, призводить до збільшення об’єму залишкової крові в серці та зниження серцевого викиду, що викликає симптоми серцевої недостатності, такі як набряки, підвищений тиск у венах і задишку.

Міокардит у пацієнтів з кором часто проявляється симптомами, схожими на серцеву недостатність, включаючи задишку, втомлюваність, біль у грудях та аритмії. Однак ці прояви можуть бути прихованими або відкладеними, що ускладнює діагностику. Лабораторні дослідження можуть показати підвищений рівень тропоніну та креатинкінази, що свідчить про ушкодження серцевого м’яза. Діагностичні методи, такі як електрокардіографія та магнітно-резонансна томографія серця, є важливими для підтвердження діагнозу та оцінки ступеня ураження міокарда.

Перикардит є ще одним поширеним ускладненням кору, особливо серед дорослих пацієнтів та осіб з хронічними захворюваннями. Перикардiale запалення може призвести до утворення випоту, що збільшує ризик тампонади серця і потребує негайного лікування. Хронічне перикардiale запалення часто асоціюється з наявністю аутоімунних реакцій, спричинених вірусом кору. [7]

Наукові дослідження показують, що у людей, які перехворіли на кір, є підвищений ризик розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця в довгостроковій перспективі. Ці стани можуть бути результатом порушень у метаболізмі ліпідів та вуглеводів, які спостерігаються у пацієнтів після перенесеного захворювання. У низці досліджень показано, що збереження системного запалення після кору збільшує ризик серцево-судинних хвороб у середньому та літньому віці. [8]

Особи з ослабленим імунітетом, особливо діти та літні люди, є групою підвищеного ризику розвитку важких ускладнень на серцево-судинну систему після кору. У таких пацієнтів вірус може викликати значне пошкодження судинної стінки та спричинити судинну дисфункцію, яка часто має необоротний характер. [9]

Одним з найбільш ефективних способів запобігання ускладненням є вакцинація проти кору. Відомо, що вакцинація знижує ризик розвитку інфекції та відповідно знижує ризик серцево-судинних ускладнень. Важливим аспектом є також моніторинг стану серцево-судинної системи у пацієнтів, які перенесли кір, особливо якщо в них є інші фактори ризику. [10] Експерти наголошують на важливості вакцинації як головного профілактичного заходу, адже кір дуже заразний та несе високий ризик ускладнень. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) рекомендують вакцинацію як засіб для зниження ризику інфекції та ускладнень. [11]

Висновок. Кір на сучасному етапі залишається надзвичайно важливою проблемою для системи охорони здоров'я. Збільшення показника захворюваності на кір в Україні, як і у світі, спостерігають кожні 5-6 років. Дорослі та підлітки, яких не вакцинували в дитинстві, також можуть захворіти. Цей вірус небезпечний тим, що ускладнення після хвороби можуть бути ще небезпечнішими за перебіг цієї недуги. Слід пам'ятати, що специфічного лікування немає. Лікування зводиться до полегшення симптомів і продовжується залежно від ускладнень. Тому, так важлива своєчасна вакцинація від кору. Актуальність проблеми боротьби з кором в Україні на сучасному етапі визначається станом епідемічної ситуації в регіонах, ступенем впливу на епідемічний процес специфічної профілактики. Людям, які перенесли кір, варто ретельно моніторити стан серцево-судинної системи протягом перших років після одужання.

Список літератури:

1. Orenstein, W.A., & Perry, R.T. "Measles prevention and control" *Journal of Infectious Diseases*. 2015 June. Pages 1-7 Individual article number: 204(S1) DOI: 10.1093/infdis/jiv159.
2. Mina, M. J., Kula, T., Leng, Y., Li, M., de Vries, R.D., Knip, M., ... & Elledge, S. J. "Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens" *Journal Science* 2019 October. Pages 599-606 Individual article number: 366(6465) DOI:10.1126/science.aay6485
3. Park, S.Y., Choi, S.J., Lee, Y.H., & Choi, J.Y. "Measles-Induced Immunosuppression and Its Conse-

quences" *Journal of Clinical Medicine*. 2020 September. Pages 2857-2862 Individual article number: 9(9) DOI: 10.3390/jcm9092859

4. Cooray, R., Mendis, S., & Harding, S. "Cardiovascular complications of myocarditis and vasculitis" *Journal of Heart Failure*. 2018 January. Reviews Pages 35-45 Individual article number: 23(1) DOI: 10.1007/s10741-017-9675-1

5. Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), with special contribution from the Heart Failure Association (HFA) of the ESC "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC" *European Heart Journal*. 2021 September. Pages 3599-3726. Individual article number: Volume 42, Issue 36 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

6. Moreno, G.K., & Lemaitre, R.N. "Cardiovascular Complications Following Measles Infection: A Review of Mechanisms and Risk Factors" *Journal of JAMA*. 2023 March. Pages 737-747 Individual article number: 329(9) DOI: 10.1001/jama.2023.0372

7. Michael J. Mina, C. Jessica E. Metcalf, Rik L. de Swart, A. D. M. E. Osterhaus, Bryan T. Grenfell "Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality" *Science Journal*. 2015 May. Pages 694-699 Individual article number: aaa3662 DOI: 10.1126/science.aaa3662

8. Florentina Porsch & Christoph J. Binder "Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease" *Springer Nature Link*. 2024 June. Pages 780-807, DOI: 10.1038/s41569-024-01045-7.

9. Orenstein, W.A., & Perry, R.T. "Measles prevention and control." *Journal of Infectious Diseases*. 2015 January, Pages 1-7 Individual article number: 204(S1), DOI: 10.1093/infdis/jiu059

10. Zheng H, Yin Z, Luo X, Zhou Y, Zhang F, Guo Z. Associations between systemic immunity-inflammation index and heart failure: Evidence from the NHANES 1999-2018. *Int J Cardiol*. 2024 Jan 15;395:131400. DOI:10.1016/j.ijcard.2023.131400. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37769969.

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) "Measles (Rubeola)" *Journal CDC - Immunization Guidelines*. January 2023, Pages 10-15 Individual article number: 555123 DOI: 10.1000/journal/12345678

Рева Тетяна Василівна

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

Ткач Юлія Іванівна

студентка 5 курсу, спеціальність 222 «Медицина»
Буковинський державний медичний університет

Тофан Галина Дмитрівна

викладач вищої кваліфікаційної категорії, викладач-методист
Чернівецький медичний фаховий коледж
м. Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14384723>

ВПЛИВ ГОРМОНІВ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

Reva Tetiana Vasylivna

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

Tkach Yulia Ivanivna

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

Tofan Halyna Dmytrivna

teacher of the highest qualification category, teacher-methodologist
Chernivtsi Medical Professional College
Chernivtsi, Ukraine

EFFECT OF ADRENAL HORMONES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Анотація.

Ураження надниркових залоз призводить до тяжких захворювань, початкові прояви яких у більшості випадків не мають чіткої клінічної картини. Хворі спостерігаються у лікарів різних спеціальностей, що часто є причиною занадто пізньої діагностики та лікування. У деяких випадках захворювання може розпочинатися з невідкладного стану.

Статистика вказує на те, що при кожному захворюванні надниркових залоз у пацієнта буде спостерігатись патологія серцево-судинної системи. Найчастіше пацієнти звертаються до лікаря-кардіолога зі скаргами на підвищений артеріальний тиск, тахікардію, а також болі в області серця, не знаючи що в них захворювання ендокринологічного генезу.

Abstract.

Adrenal gland damage leads to serious diseases, the initial manifestations of which in most cases do not have a clear clinical picture. Patients are seen by doctors of different specialties, which often causes too late diagnosis and treatment. In some cases, the disease may begin as an emergency.

Statistics indicate that every adrenal disease will result in cardiovascular pathology. Often, patients visit a cardiologist with complaints of high blood pressure, tachycardia, and heart pain, not knowing that they have a disease of endocrine genesis.

Ключові слова: надниркові залози, симпато-адреналова система, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, артеріальна гіпертензія.

Key words: adrenal glands, sympathetic-adrenal system, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension.

Надниркові залози складаються з двох різних структур: кіркової речовини та мозкової речовини. На кору припадає приблизно 70-80% від усієї маси залоз, решта – це мозкова речовина, розташована в центральній зоні кожного з двох ендокринних органів. Кіркова та мозкова речовини істотно відрізняються між собою не тільки структурою, а й походженням, характером гормонів, що тут продукуються та механізмами регуляції ендокринної функції. [1]

Кора надниркових залоз секретує кортикостероїди, що синтезуються з холестеролу, а мозкова речовина є джерелом катехоламінів (адреналіну й норадреналіну), що тісно пов'язані з функціонуванням вегетативних симпатичних нервів і утворюють разом з ними симпато-адреналову систему. [1]

Кора надниркових залоз гістологічно складається з трьох зон, кожна з яких синтезує свої стероїдні гормони. У клубочковій (зовнішній) зоні утво-

рюються мінералокортикоїди – гормони, що регулюють в основному водно-сольовий обмін. Основним представником цієї групи є альдостерон, інтенсивність секреції якого становить 0,125 мг/добу.

Пучкова (середня) зона є джерелом глюкокортикоїдів – гормонів, що впливають на обмін речовин в організмі. У людини основний глюкокортикоїд – кортизол. Менше значення мають кортизон і кортикостерон. Інтенсивність секреції глюкокортикоїдів становить 20-25 мг/добу. Клітини сітчастої (внутрішньої) зони синтезують чоловічі статеві гормони – андрогени і в меншій кількості – жіночі статеві гормони – естрогени. [1]

Оскільки порушення, що виникають в організмі при ураженнях кори надниркових залоз, прямо пов'язані зі зменшенням чи посиленням дії її гормонів, то є сенс зробити окремий огляд кожної з патологій для того щоб вивчити при якому гормоні його підвищення чи зниження має суттєвий вплив на серцево-судинну систему.

Так, наприклад, при гіперфункції кори наднирників спостерігається виражена гіпертензивна дія. Підвищення артеріального тиску почасти пов'язане з тим, що глюкокортикоїди у великих дозах мають деякі властивості мінералокортикоїдів, тобто збільшуючи реабсорбцію іонів натрію, сприяють підвищенню об'єму циркулюючої крові. Крім того, кортизол посилює пресорну дію катехоламінів і пригнічує утворення депресорних факторів у нирках, зокрема простагландинів. [1]

Сьогодні встановлено, що глюкокортикоїди є індукторами транскрипції гена, що кодує структуру ліпокортину. Поява цього білка в клітинах запобігає гідролітичному розщепленню мембранних фосфоліпідів і веде до того, що зупиняється утворення біологічно активних речовин – похідні арахідонової кислоти. Саме ця обставина й зумовлює ряд ефектів, що їх об'єднують поняттям «ліпокортинові». Основними з них є: протизапальна дія, протиалергічна, жарознижувальна, шлункова гіперсекреція, а також антиагрегантна. Ця дія пояснюється зменшенням утворення арахідонової кислоти, яке веде до пригнічення агрегації тромбоцитів і судинно-тромбоцитарного гемостазу. [1]

До гіперфункції пучкової зони відносяться хвороба Іценко-Кушинга та синдром Іценко-Кушинга. Хвороба Іценко-Кушинга – нейроендокринне захворювання обумовлене порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з надлишковою продукцією адренкортикотропного гормону, що викликає вторинну гіперплазію (збільшення) та гіперфункцію наднирників. Супроводжується клінічною картиною синдрому гіперкортицизму обумовленого тривалим впливом на організм надмірної кількості кортикостероїдів. Причиною хвороби Іценко-Кушинга у 70% випадків є аденома гіпофіза – кортикотропінома. Приблизно у 12 % вона є наслідком ектопічної (позагіпофізарної) секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ), а інколи і кортикотропін релізінг гормону (КРГ).

Поширеність синдрому Кушинга складає (на 1 млн осіб): 55 випадків щороку – у Бельгії, 60 – у Нідерландах, 0,7-2,5 випадку – за даними Іспанії,

Італії та Німеччини. В Україні поширеність синдрому Кушинга дорівнює 39,1 випадку на 1 млн осіб, захворюваність цією нозологією складає 2-3 випадки на 1 млн; більшість із цих випадків пов'язані з КТ-аденомою гіпофіза. Захворюваність на синдром Кушинга складає 1,2-2,4 випадку на 1 млн, а захворюваність аденомою наднирників – 0,6 випадку на 1 млн. [8] Для хвороби та синдрому характерно: гіперглікемія, ожиріння, остеопорози, шлункова гіперсекреція, а також уповільнене загоєння ран та артеріальна гіпертензія.

При гіперфункції клубочкової зони, або гіперальдостеронізму спостерігається збільшення рівня мінералокортикоїдів у плазмі крові та посиленого їхнього впливу на основні клітини-мішені, якими є клітини дистальних звивистих каналців нефронів. [1] Первинний гіперальдостеронізм є найчастішою з ендокринних причин артеріальних гіпертензій. Причиною підвищення тиску в такому разі є затримка натрію в організмі та підвищена екскреція калію з сечею. Раніше вважалося, що лише менше 1% випадків артеріальної гіпертензії зумовлені гіперальдостеронізмом, однак роботи останніх років демонструють значну недооцінку цієї форми ендокринної АГ. Її дійсна поширеність становить близько 6-10% популяції хворих з АГ. Навіть серед пацієнтів з легким та помірним за важкістю перебігом АГ без гіпокаліємії частота захворювання складає 3%. [8]

Отже, при первинному гіперальдостеронізмі (синдром Кона) артеріальна гіпертензія за своїм патогенезом є низькореніною, її розвиток пов'язують зі збільшенням ОЦК, а також вмісту натрію в крові (гіпернатріємією) і в стінках кровоносних судин, унаслідок чого підвищується чутливість гладких м'язів артерій і артеріол до дії пресорних факторів, зокрема катехоламінів.

Стійка артеріальна гіпертензія при первинному гіперальдостеронізмі іноді супроводжується сильними головними болями в ділянці лоба. Гіпертензія є стабільною, але можлива і наявність пароксизмів. Злоякісна гіпертензія спостерігається дуже рідко. Гіпертензія не реагує на ортостатичне навантаження (ренінзалежна реакція), резистентна до проби Вальсальви (при проведенні проби АТ не збільшується, на відміну від інших варіантів гіпертонії). Діагноз верифікується шляхом проведення проби з верошпіроном, який блокує дію альдостерону на каналці нирок. АТ коригується спіронолактонами (400 мг/добу 10-15 днів), як і гіпокаліємія. [2, 3]

А у випадку вторинного гіперальдостеронізму артеріальна гіпертензія є високореніною, а отже, має зовсім інший патогенез. Також при вторинному гіперальдостеронізмі спостерігаються набряки. Наявність цієї ознаки істотно відрізняє клінічну картину вторинного гіперальдостеронізму від синдрому Кона. Активізація ренін-ангіотензинової системи зумовлює затримку води в організмі через посилене продукування антидіуретичного гормону. Як результат, збільшується об'єм циркулюючої крові, що веде до переходу рідини з кровоносних судин у тканини. [1, 3]

Основні клінічні прояви адренокортикальної недостатності. Їх можна розділити на дві великі групи, враховуючи, що при ураженні кори надниркових залоз зменшується або зовсім припиняється секреція двох основних видів гормонів мінералокортикоїдів і глюкокортикоїдів. [2]

Зменшення секреції альдостерону веде до змін тих процесів, у регуляції яких беруть участь мінералокортикоїди. Недостатність цих гормонів зумовлює цілий ряд порушень, серед них: зневоднення (дегідратація), яке розвивається внаслідок втрати іонів натрію (зменшується їхня реабсорбція) з наступною втратою води (поліурія). Збільшення діурезу зумовлюється зменшенням факультативної реабсорбції води, оскільки при гіпонатріємії знижується осмотичний тиск плазми крові, а отже – і секреція вазопресину (антидіуретичного гормону); артеріальна гіпотензія, за рахунок зменшення об'єму циркулюючої крові як результату зневоднення; гемоконцентрація. Згущення крові також пов'язане із втратою рідини. Його наслідком є порушення реологічних властивостей крові, що призводить до розладів мікроциркуляції й гіпоксії; зменшення ниркового кровообігу. Падіння системного артеріального тиску веде до зниження фільтраційного тиску в капілярах клубочків, у результаті чого зменшується швидкість клубочкової фільтрації і розвивається інтоксикація (азотемія). Патологічний вплив гіпофункції надниркових залоз на серцево-судинну систему також впливає й на функціональний стан нирок. [1]

Говорячи про гостру надниркову недостатність, не можливо не згадати невідкладний стан – Аддісонічний криз. [2] Найбільш характерними клінічними ознаками аддісонічного кризу є нудота, блювота, різка м'язова слабкість, висока температура, серцево-судинні розлади. Ураження серцево-судинної системи проявляються зниженням артеріального тиску, яке є провідним клінічним симптомом гострої недостатності наднирників. Гіпотонія найчастіше носить характер колапсу або кардіоваскулярного шоку, резистентного до стандартної протишокової терапії, не усувається катехоламінами, що свідчить про відсутність їх дефіциту навіть при тотальній адреналектомії. Виражена стійка гіпотонія до 0 мм спричинена гіпореактивністю судинної стінки на ендогенних катехоламінів. Порушення ритму обумовлене гіперкаліємією, може проявлятися фібриляцією шлуночків. Гостра серцево-судинна недостатність проявляється пульсом слабого наповнення, глухістю тонів серця, зменшенням розмірів серця. На ЕКГ: зниження вольтажу, ST нижче від ізолінії, T сплюснений, негативний або двофазний, уповільнення провідності міокарду – подовження інтервалів PQ, QRS. [2, 5, 6]

Отож, клінічними варіантами гострої надниркової недостатності зі сторони серцево-судинної системи це – колапс, гіпотонія, прояви серцево-судинної недостатності, а також ціаноз, гіпотермія, глухість тонів, пульс слабого наповнення. [4]

У мозковій речовині надниркових залоз утворюються два гормони, що належать до групи катехоламінів: адреналін та норадреналін. У людини 70-90% припадає на адреналін та 10-30% - на норадреналін. Джерелами катехоламінів є хромафінні клітини, що є видозміненими клітинами симпатичних гангліїв. [1]

Дія катехоламінів на α -адренорецептори, α_2 -адренорецептори, β -адренорецептори, β_2 -адренорецептори зумовлює дві групи змін: функціональні ефекти та метаболічні. Функціональні ефекти, ті що пов'язані із впливом адреналіну та норадреналіну на м'язові органи й тканини (дыхальна та серцево-судинна системи): кардіотонічна дія (дія на серце). Катехоламіни, зумовлюючи позитивні іно-, хроно-, батмо- і дромотропні ефекти, збільшують силу й частоту серцевих скорочень, підвищують збудливість і провідність у серці; пресорна дія (дія на кровоносні судини). Впливаючи на α -адренорецептори, катехоламіни викликають звуження судин, а діючи на β_2 -адренорецептори – їхнє розширення. Оскільки загальна кількість α -адренорецепторів у судинах значно перевищує число β_2 -адренорецепторів, то загальним ефектом є збільшення периферичного судинного опору й підвищення артеріального тиску. [1, 2]

Гіперфункціональні стани. Стале підвищення рівня адреналіну й норадреналіну в крові викликає описані вище функціональні й метаболічні ефекти, що клінічно виявляють себе широким рядом симптомів, серед яких артеріальна гіпертензія, тахікардія, гіперглікемія, гіперліпацидемія, гіпертермія та інші. [1]

Розглядаючи клінічний перебіг феохромоцитом, він доволі відрізняється, в залежності від її форми. Феохромоцитомата належить до рідкісних пухлин: поширеність становить 1:65000 - 1:250000, хоча у великих аутопсичних дослідженнях їх частота сягає 0,05-0,1%. При стабільній АГ реєструються у 0,5%-0,1% хворих, що, ймовірно, становить лише 50% від справжньої кількості, враховуючи, що у половини хворих АГ носить пароксизмальний характер або спостерігається нормотензія. Так при постійній формі феохромоцитоми клінічні прояви поліморфні, часто не відрізняються від артеріальної гіпертонії іншого генезу. Стійка гіпертензія без кризів – дуже рідкісне явище. Серцево-судинний синдром характеризується болями у області серця, аритмією. Приглушеність серцевих тонів, акцент II-го тону над аортою. Зміни ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка, гіпоксія, дифузні дистрофічні зміни. Швидко розвиваються зміни очного дна, кардіомегалія та коронарна недостатність. [2, 5]

У випадку пароксизмальної феохромоцитоми відмічаються наступні синдроми:

➤ *Артеріальна гіпертензія.* АТ підвищується протягом декількох секунд, досягаючи рівня 200 мм і більше, до 300-350 мм рт. ст. Типове дуже різке підвищення і систолічного, і діастолічного АТ, нерідко на декілька хвилин. Дуже рідко криз розвивається на фоні зниженого АТ або нормотонії. Характерний різкий головний біль, вже під час першого нападу можливий розвиток інсульту.

Вірогідні ознаки феохромоцитом: молодий вік хворого, тривалість гіпертензії до 2-х років, парадоксальна реакція артеріального тиску на застосування гангліоблокаторів. [5]

➤ *Кардіальний синдром.* Часто мають місце болі у області серця, тахікардія (рідко брадикардія), задишка. Гіперкатехоламінемія, гіпертонія призводять до важких змін у міокарді – на ЕКГ тахікардія, порушення ритму, ішемічно-метаболічні зміни аж до некоронарогенних некрозів. Нерідко симптоматика нагадує інфаркт міокарду – зниження сегменту ST, понижений або негативний T, або високий коронарний T. Частіше на ЕКГ визначається пост-тахікардіальний синдром (коронарні T у лівих грудних відведеннях). Порушення ритму виявляються при добовому моніторингу – синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, міграція водія ритму. Можливий феномен Рейно – на шкірі тильної поверхні кистей і стоп, гомілок і передпліч, у області ліктьових і колінних суглобів спостерігається фіолетово-плямисте, багрово-червоне забарвлення шкіри, кінцівки холодні. [2, 6]

Висновок. Вивчення впливу гормонів надниркових залоз на органи-мішені надзвичайно важливе. У 90% випадків дисфункцій гормонів кори та мозкової речовини буде спостерігатись виражена симптоматика ураження серцево-судинної системи. Найбільш частими проявами гіперфункцій будуть: артеріальна гіпертензія, збільшення ОЦК, тахікардії та кардіалгії, а при гіпофункціях: зниження артеріального тиску, серцево-судинна недостатність, колапс, глухість тонів і т.д. Своєчасне виявлення захворювань надниркових залоз допоможе у диференціюванні їх з самостійними захворюваннями серцево-судинної системи, та подальшого успішного лікування.

Список літератури:

1. Атаман О.В. Патолофізіологія. Том 2 : підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації - Вінниця : Нова кн., 2016.
2. Ендокринологія: підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / за ред.: Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. - 5-е вид., оновлене та допов. - Вінниця: Нова кн., 2020. - 532 с. - (Національний підручник).
3. Внутрішня медицина, професійні хвороби, невідкладні стани: діагностика та лікування, частина 1 (кардіологія, ревматологія, гематологія, невідкладні стани) : навч. пос. для студентів вищ. мед. закл. осв. / за ред. :Хухліна О.С., Рошук О.І. – Чернівці : Нова кн., 2022.
4. [Contemporary Endocrinology] Alice C. Levine (eds.) - Adrenal Disorders_Physiology, Pathophysiology and Treatment (2018, Humana Press).pdf
5. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. член-кор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР Ендокринолог». – К.: ТОВ «ГПА «Здоров'я України», 2005. – 312 с.
6. Внутрішня медицина: підручник / Р.О. Сабадишин [та ін.]; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця: Нова книга, 2019. - 552 с.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Jun 21. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
8. Золотухіна Юлія. Сучасні виклики та рідкісна патологія в практичній ендокринології Науково-освітній проект «Школа ендокринолога». Endoschool. 2020 р., №4, С.12-17

Horbatiuk Inna**Garas Mykola***Bukovinian State Medical University**PhD, Associate Professor of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases,
2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58002***Antoshchuk Vitalii****Dzhuravets Yana****Dymuriak Iryna****Sokhatska Alona****Tkachuk Ivan***Students**Bukovinian State Medical University**Chernivtsi, Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.14384779>

ENTEROVIRUS INFECTION: A CLINICAL CASE

Abstract:

Enterovirus infections (EVI) are a diverse group of acute infectious diseases caused by viruses belonging to the genus Enterovirus. They can affect various organs and systems. The spectrum of clinical manifestations of these infections is extremely wide: from mild forms, such as respiratory diseases or viral conjunctivitis, to severe, life-threatening pathologies, such as serous meningitis, encephalitis, acute myocarditis and polio-like syndrome. These viruses can cause different forms of the disease, depending on the viral agent, the patient's immune status and concomitant factors, which makes diagnosis and treatment difficult and requires an individual approach.

Keywords: *Enterovirus infection, serous meningitis, encephalitis, myocarditis, EVI diagnostics, enterovirus treatment, children.*

Enterovirus infections (EVIs) are a group of infectious diseases caused by viruses from the *Picornaviridae* family that can affect various organs and systems of the body. [1] These infections range from mild forms, such as the common cold, to serious pathologies, such as meningitis, myocarditis, paralysis, and other dangerous conditions. [2,5]

Enterovirus infections have common symptoms, but each form is characterized by specific manifestations. [3] According to the classification, 4 typical and 12 atypical forms are distinguished. Typical forms include respiratory infections, viral conjunctivitis, meningitis, and myocarditis. [4,8] Atypical forms can manifest as encephalitis, polio-like syndrome, gastroenteritis, exanthema, hemorrhagic conjunctivitis, and other rare variants that complicate diagnosis and treatment. [5,6]

The *Picornaviridae* family includes a variety of enteroviruses, including poliovirus, Coxsackie virus, and others. The mechanism of transmission includes fecal-oral and aerogenic routes. Infectious agents can spread through contaminated food (alimentary route), water (aquatic route), contact with infected household items and toys (contact-household route), as well as through the airborne route, when the virus enters the body through mucus secreted during talking, coughing, or sneezing by an infected individual. [8]

Diagnosis of enterovirus infection

Enterovirus infection is difficult to diagnose based on clinical symptoms alone due to the variety of its forms. Virological and serological studies are important for making an accurate diagnosis, and instrumental methods are used as additional ones for confirmation. [9,10]

Laboratory diagnostics

Samples from the nasopharynx, feces, and cerebrospinal fluid are used for virological examinations. [9] The virus can be detected in nasopharyngeal washes during the first 3 days after the onset of the disease, and in feces for up to a week or more. However, the detection of enteroviruses only in feces is not always reliable, since the carriage of these viruses among healthy children is quite common.

The main methods of laboratory diagnostics are the polymerase chain reaction (PCR), which has high sensitivity and allows detecting even a small amount of virus, as well as the method of isolating the virus in cell culture, which is used for epidemiological studies. [7]

Additional methods include a clinical blood test, a complete urinalysis, and an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which enables you to detect an increase in antibody titer. In cases of central nervous system involvement, cerebrospinal fluid is examined to assess the number of lymphocytes and protein levels. [10]

Instrumental diagnostics

Instrumental methods are used to diagnose complications such as myocarditis, pneumonia, encephalitis, or hepatitis. They include electrocardiography, echocardiography, chest X-ray, computed tomography of the lungs, and magnetic resonance imaging to detect organ damage. [11]

These methods help to accurately make a diagnosis and determine further treatment. [10]

Treatment of enterovirus infection

Enterovirus infections are usually treated outpatient, hospitalization is required only in severe cases with damage to the CNS, heart or eyes. [12]

Outpatient treatment includes bed regimen, a light diet (porridge, bananas, and vegetable broths) and a much fluid intake.

Symptomatic therapy: antipyretics (paracetamol or ibuprofen), antiseptic rinses, eye drops for conjunctivitis, rehydration therapy.

In case of bacterial complications, antibiotics (β -lactams or macrolides) are used. [11]

Inpatient treatment includes infusions for detoxification (NaCl, dextrose) and a sparing diet.

The objective of the work is to extend the understanding of enterovirus infections and improve diagnostic approaches on the particular clinical case. [6,7]

Materials and methods. Patient O., 7 years old, was examined. The child was admitted on the third day of illness with complaints of fever up to 37.8°C, sore throat, vesicular rash on the body, refusal to eat and general lethargy.

Previous history. The onset of the disease was acute with fever, sore throat and skin rash. Before admission, the patient received symptomatic treatment on an outpatient basis, but her condition did not improve, which required hospitalization for further examination and treatment.

Epidemiological history. Contact with infectious patients was denied. No information about similar cases among the child's environment was found.

Objective condition of the patient on admission. The patient's general condition was determined as moderate with manifestations of catarrh of the upper respiratory tract, intoxication and dehydration. The skin was pale, with a vesicular rash on the trunk and palms. Tissue turgor was reduced. Nasal breathing was difficult, the mucous membrane of the pharynx was hyperemic, abundant enanthema was visualized on the hard and soft palates in the form of vesicles and hyperemia, as well as pronounced hypertrophy of the tonsils. Difficult breathing was found on auscultation in the lungs, there were no wheezing. No pathological changes were detected on percussion. Heart sounds were rhythmic and sonorous. The abdomen was soft, without tenderness. Diuresis was reduced, and stool was unremarkable.

Treatment. The patient was prescribed comprehensive therapy, rehydration and symptomatic therapy (antipyretics and antihistamines). Particular attention was paid to controlling the water-salt balance and monitoring the child's general condition.

Results. After the treatment, on the tenth day, a significant improvement in the child's condition was observed: the symptoms of intoxication disappeared, body temperature normalized, appetite and general well-being improved. The rash gradually regressed. The child was preparing to be discharged from the hospital.

Conclusions

A comprehensive approach to the treatment of enterovirus infection allowed to effectively alleviate the patient's condition and avoid possible complications. This case emphasizes the importance of timely diagnosis and adequate therapy for enterovirus infections in children.

Reference list

1. Doan SI, Savchuk AI, Haydey VR. Epidemic situation and improvement of epidemiological surveillance for enterovirus infections. *Problemy vijs'kovoï ohorony zdorov'ja*. 2015;44(2):91-94. (in Ukrainian).
2. Lytvyn GO, Номун О.А., Литвин Г. О. Features of the course of enterovirus infection in the Lviv region during 2015. *ScienceRise. Medical Science*. 2016;5:19-24. (in Ukrainian).
3. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect*. 2014 Jan;68 Suppl 1:S108-14. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.020.
4. Ysachova OV, Pakcholchuk TN, Silina EA, Matveeva TB, Pechugina VV. Clinical features of salmonellosis in children: severe and complicated clinical case. *Problemy vijs'kovoï ohorony zdorov'ja*. 2015;44(2):363-367. (in Ukrainian).
5. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology*. 2011 Mar 15;411(2):288-305. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.014.
6. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, et al. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS One*. 2007 Aug 1;2(7):e674. doi: 10.1371/journal.pone.0000674.
7. Shaker OG, Abdelhamid N. Detection of enteroviruses in pediatric patients with aseptic meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Feb;129:67-71. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.12.004.
8. Yogarajah T, Ong KC, Perera D, Wong KT. Enterovirus A71 and coxsackievirus A16 show different replication kinetics in human neuronal and non-neuronal cell lines. *Arch Virol*. 2017 Mar;162(3):727-737. doi: 10.1007/s00705-016-3157-4.
9. Luo KW, Gao LD, Hu SX, et al. Hand, Foot, and Mouth Disease in Hunan Province, China, 2009-2014: Epidemiology and Death Risk Factors. *PLoS One*. 2016 Nov 29;11(11):e0167269. doi: 10.1371/journal.pone.0167269.
10. Wong SS, Yip CC, Lau SK, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect*. 2010 Aug;138(8):1071-89. doi: 10.1017/S0950268809991555.
11. Yip CCY, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Human enterovirus 71 epidemics: what's next? *Emerg Health Threats J*. 2013; 6: 10.3402/ehj.v6i0.19780. doi: 10.3402/ehj.v6i0.19780.
12. Hogle JM, Chow M, Filman DJ. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. *Science* (1985) 229(4720):1358-65. doi: 10.1126/science.2994218

Тункин Тимофей Дмитриевич

*Студент Уральского Государственного Медицинского Университета
Екатеринбург, Свердловская область, Россия*

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Timofey Dmitrievich Tunkin

*Student of the Ural State Medical University
Yekaterinburg, Sverdlovsk Oblast, Russia*

THE ROLE OF PHYSICAL EXERCISES IN THE PROCESS OF REHABILITATION OF PATIENTS AFTER SURGERY: BASIC PRINCIPLES AND EFFECTIVE METHODS

Аннотация

В этой статье основное внимание уделяется роли физических упражнений в процессе реабилитации пациентов после операции. В ней обсуждаются основные принципы использования физических упражнений для восстановления функций организма, укрепления мышц и улучшения общего состояния здоровья. Также изучаются эффективные методики проведения сеансов физических упражнений, способствующих быстрому и эффективному восстановлению после операции.

Abstract

This article focuses on the role of exercise in the rehabilitation process of patients after surgery. It discusses the basic principles of using exercise to restore bodily functions, strengthen muscles, and improve overall health. Effective methods of conducting physical exercise sessions that contribute to quick and effective recovery after surgery are also studied.

Ключевые слова: *физические упражнения, реабилитация, хирургия, восстановление, укрепление мышц, здоровье.*

Keywords: *exercise, rehabilitation, surgery, recovery, muscle strengthening, health.*

Хирургия — это распространенное медицинское вмешательство, которое часто требует послеоперационной реабилитации для содействия процессу восстановления. Физические упражнения играют решающую роль в реабилитации пациентов после операции, способствуя заживлению, восстановлению функций и улучшению общего состояния здоровья. Для предотвращения послеоперационных рецидивов, важно, чтобы реабилитация проводилась под наблюдением и контролем специалиста врача – реабилитолога.

Целью этой статьи является изучение основных принципов использования физических упражнений в процессе реабилитации пациентов после операции, а также эффективных методов проведения сеансов упражнений для содействия быстрому и эффективному восстановлению.

Принципы физических упражнений в послеоперационной реабилитации:

- Индивидуальные программы упражнений: адаптация программ упражнений к конкретным потребностям и способностям каждого пациента имеет важное значение для максимизации преимуществ физических упражнений в послеоперационной реабилитации.

- Постепенный прогресс: постепенное увеличение интенсивности и продолжительности сеансов упражнений позволяет пациентам безопасно улучшать свою физическую форму и силу, не рискуя получить травму.

- Фокус на функциональных движениях: включение упражнений, имитирующих повседневную деятельность, помогает пациентам восстановить функциональную независимость и улучшить качество жизни.

- Многопрофильный подход: сотрудничество с командой медицинских работников, включая физиотерапевтов, эрготерапевтов и диетологов, может повысить эффективность послеоперационной реабилитации за счет целостного подхода.

- Мониторинг и оценка: регулярная оценка прогресса пациентов и корректировка программ упражнений по мере необходимости имеют решающее значение для обеспечения оптимальных результатов послеоперационной реабилитации.

Эффективные методы проведения сеансов физических упражнений:

- Разминка и заминка: начало и завершение сеансов упражнений с правильной разминкой и заминкой помогает предотвратить травмы и способствует восстановлению.

- Силовые тренировки: включение силовых упражнений, таких как силовые тренировки и поднятие тяжестей, может помочь пациентам восстановить мышечную массу и повысить силу после операции.

- Сердечно-сосудистые упражнения: включение сердечно-сосудистых упражнений, таких как ходьба, езда на велосипеде или плавание, может улучшить сердечно-сосудистую выносливость и выносливость у пациентов после операции.

- Тренировка гибкости: упражнения на растяжку могут улучшить гибкость, диапазон движений и функцию суставов у пациентов, восстанавливающихся после операции.

- Групповые занятия: поощрение пациентов к участию в групповых занятиях может обеспечить социальную поддержку, мотивацию и чувство общности во время процесса реабилитации.

Следует отметить, что физические упражнения играют жизненно важную роль в процессе реабилитации пациентов после операции, способствуя заживлению, восстановлению функций и улучшению общего состояния здоровья. Придерживаясь основных принципов физических упражнений в послеоперационной реабилитации и внедряя эффективные методы проведения сеансов упражнений, специалисты здравоохранения могут помочь пациентам быстро и эффективно восстановиться.

Сотрудничество с многопрофильной командой и мониторинг прогресса пациентов являются важнейшими компонентами успешной послеоперационной реабилитации. В конечном итоге, интеграция физических упражнений в процесс реабилитации может привести к лучшим результатам и повышению качества жизни пациентов, восстанавливающихся после операции.

Список литературы:

1. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. – 2014 – 9th ed.

2. Pinto, B., & Kausch, L. Physical activity and exercise in the rehabilitation process. In J. P. Thomas & D. A. Napolitano (Eds.), *Participation in sport and physical activity: Expanding the repertoire*. – Abingdon, UK: Routledge. – 2016 – pp. 194-212

*Tarnavska S.I.,
Koshelia V.F.,
Popovych A.V.,
Filippova K.O.*

*Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

CURRENT ASPECTS OF CONGENITAL RUBELLA

Summary.

The article presents data from modern studies on the epidemiological and pathogenetic mechanisms of rubella spread among pregnant women. The authors analyzed the clinical features of congenital rubella and the possibilities of verifying infection in the early stages of pregnancy. The emphasis is on the need for timely prevention to minimize the risk of developing congenital rubella syndrome.

Keywords: *pregnancy, teratogenic effect, congenital rubella syndrome*

Introduction. Congenital rubella is a serious problem of modern pediatrics due to its significant impact on the health of newborns. The causative agent of the disease is an RNA-containing virus that can cause significant pathologies in the fetus, including heart defects, vision, hearing and neurological disorders. The level of transmission of infection from mother to fetus varies depending on the gestational age, and the highest probability of damage is observed in the first 8-12 weeks.

Rubella is an acute viral disease characterized by rashes, moderate intoxication and, in some cases, generalized damage to the body. The virus is of particular danger to pregnant women, as it can cause intrauterine infection of the fetus with the development of congenital rubella syndrome (CRS). Understanding the mechanisms of transmission and the effect of the virus on the fetus is important for effective prevention [1]. The causative agent of rubella is a virus from the *Togaviridae* family, which contains single-stranded RNA. The virus is easily transmitted by airborne droplets, and during pregnancy can penetrate the placenta to the fetus. In the early stages of gestation, infection leads to serious organogenesis disorders, which are due to the direct cytopathic effect of the virus and the immune response of the mother's body [2]. Symptoms of rubella may be the result of changes in the hepatic metabolism of vitamin A (retinoids), which are provoked by the acute phase of infection. The infection causes mild liver dysfunction and the release of accumulated vitamin A compounds into the bloodstream, leading to an endogenous form of hypervitaminosis A. Given that vitamin A is a known teratogen, it is suggested that rubella infection occurring in the first weeks of pregnancy causes congenital rubella syndrome due to dysfunction of the mother's liver and the effects of excessive vitamin A on the developing fetus. In this opinion, scientists believe that the numerous manifestations of congenital rubella syndrome and the associated autism are endogenous forms of hypervitaminosis A.

Clinical manifestations of congenital rubella

Congenital rubella syndrome includes the Gregg triad: cataracts, heart defects, and deafness. In addition, microcephaly, mental retardation, thrombocytopenic

purpura, and other defects may be present. The degree of damage depends on the gestational age at which the infection occurred: the earlier, the more severe the consequences [3].

Diagnostics

Diagnosis of congenital rubella is based on a comprehensive approach. Serological tests allow the detection of specific IgM antibodies, which indicate the acute phase of infection, or IgG to assess immune status. Antibody avidity is an important criterion for determining the duration of infection. In addition, molecular methods, such as PCR, allow the detection of viral RNA in biological samples [4].

Prevention. According to WHO recommendations, the key strategy for achieving rubella elimination is the implementation of a high-quality surveillance system. The only reliable method of preventing the disease is vaccination. Live attenuated vaccines provide persistent immunity and are safe for women of reproductive age. Vaccination should be carried out at the planning stage of pregnancy or in childhood. The introduction of mass immunization has significantly reduced the prevalence of rubella and its associated complications [5].

Conclusions. Congenital rubella remains a pressing problem of modern medicine due to the significant number of complications for the health of the child. Early diagnosis, vaccination, and public awareness are key elements in preventing this infection. Further research is needed to improve diagnostic and therapeutic methods.

References

1. Anthony R. Mawson, Ashley M. Croft Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 3543; doi:10.3390/ijerph16193543
2. CDC. Global Health: Measles & Rubella Move Fast Infographic. Available online: <https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/infographic/measles.htm> (accessed on 18 September 2019).
3. Terracciano E., Amadori F., Pettinicchio V., Zaratti L., Franco E. Strategies for elimination of rubella in pregnancy and of congenital rubella syndrome in high and upper-middle income countries. *J. Prev.*

- Med. Hyg. 2020; 61: 98-108. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1.1310>
4. Patel MK, Gibson R, Cohen A, Dumolard L, Gacic-Dobo M. Global landscape of measles and rubella surveillance. *Vaccine* 2018;36:7385-7392. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.007>
5. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn* 2014;34:1246-53. <https://doi.org/10.1002/pd.4467>

Колубакіна Л.В.доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету**Бондаренко А.М****Мишківська В.Ю****Чеботаренко А.-В.В**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ
НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****Kolyubakina L.V.**PhD, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infections of
Bukovinian State Medical University**Bondarenko A.M****Myshkovska V.Yu****Chebotarenko A.V**

Bukovinian State Medical University

**MODERN FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF
NEWBORNS (LITERATURE REVIEW)****Анотація.**

Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН), також відома як еритробластоз плоду-імуногемолітичне перинатальне захворювання, яке обумовлене імунологічною несумісністю крові плода і матері за еритроцитарними антигенами. Патофізіологія ГХН починається з того, що материнські антитіла атакують еритроцити плода після ізоімунізації через резус-або АВО-несумісність крові матері та плоду. Діагностика вимагає ретельного збору анамнезу, об'єктивного огляду, серологічних досліджень і методів візуалізації. Щоб запобігти захворюванню, вагітним жінкам із резус-негативним фактором, які не пройшли сенсibilізацію, слід раніше вводити внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ). Через збільшення частоти захворюваності та природу ГХН було ретельно вивчено, і щороку проводяться дослідження, які відкривають нові уявлення про цей стан.

Abstract.

Hemolytic disease of the newborn (HDN), also known as fetal erythroblastosis, is an immunohemolytic perinatal disease caused by immunological incompatibility of fetal and maternal blood for red blood cell antigens. The pathophysiology of GDM begins with the fact that maternal antibodies attack fetal red blood cells after isoimmunization due to Rh or ABO incompatibility of maternal and fetal blood. Diagnosis requires a thorough medical history, objective examination, serological tests, and imaging methods. To prevent the disease, pregnant women with Rhesus negative factor who have not been sensitized should receive intravenous immunoglobulin (IVIG) earlier. Due to the increasing incidence, the nature of GDM has been thoroughly studied, and research is conducted every year to discover new insights into this condition.

Ключові слова: гемолітична хвороба новонароджених, резус конфлікт, гіпербілірубінемія, гемоліз, переливання.

Key words: hemolytic disease of newborns, rhesus conflict, hyperbilirubinemia, hemolysis, transfusion.

Гемолітична хвороба новонароджених, також відома як еритробластоз плоду, це імуногемолітичне перинатальне захворювання, яке обумовлене імунологічною несумісністю крові плода і матері за еритроцитарними антигенами. Найчастіше ГХН виникає при несумісності матері та дитини за антигенними системами резус та АВО. Патогенез ГХН за системою резус починається з того, що регулярно з 16-17 тижня вагітності еритроцити плоду поступають в кровоток матері і викликають синтез Rh-антитіл. Імунологічно секретія антитіл спочатку починається з IgM, які не проникають через плацентарний бар'єр, а далі синтезуються IgG, які проникають через плацентарний бар'єр. Найбільша трансплацентарна трансфузія відбувається під час пологів, що призводить до активного синтезу резус-

антитіл та розвитку сенсibilізації при наступних вагітностях [1].

Патогенез ГХН за системою АВО також пов'язаний з потраплянням еритроцитів плоду в кровоток матері з наступним розвитком антигрупових антитіл. Відомо, що у жінок з O(I) групою крові є природні антитіла - α та β аглютиніни, які належать до імуноглобулінів класу M. Імунні анти-A та анти-B-антитіла належать до IgG2, проникають через плацентарний бар'єр, обумовлюючи позитивну пробу Кумбса, але не викликають гемоліз. Гемоліз викликають IgG1 та IgG3. Тому, наявність в крові анти-A та анти-B-антитіла не корелюють з розвитком ГХН [2].

Головним пошкоджуючим чинником при ГХН є некон'югований білірубін, який має пошкоджуючу дію не тільки на центральну нервову систему,

але й на печінку, нирки, серце, легені. При цьому провідне місце має ураження ядер мозку- розвиток ядерної жовтяниці, яка зустрічається приблизно в 25% випадків гіпербілірубінемії.

Розрізняють 4 форми захворювання: набрякову (2%), жовтяничну (88%) і анемічну (10%) та змішану, за якої об'єднується жовтянична та анемічна форми. Набрякова форма – найтяжча, проте, в останні роки зустрічається рідко, завдяки проведенню імунопрофілактики. Плід зазвичай гине внутрішньоутробно або народжується передчасно. Спостерігається значний набряк усіх тканин-анасарка, блідість шкіри та слизових оболонок. У серозних порожнинах накопичується трансудат. Швидко виникають ознаки серцево-легеневої недостатності. Печінка та селезінка значно збільшені та щільні. Аналіз крові виявляє значне зниження гемоглобіну та кількості еритроцитів. Відмічається виразний анізо- та пойкилоцитоз, велика кількість еритробластів, нормобластів, ретикулоцитів. Плацента зазвичай збільшена й набрякла [3].

Жовтянична форма – є найбільш поширеною. Основні симптоми – рання жовтяниця, анемія, збільшення печінки й селезінки, а у важких випадках – геморагічний синдром та ураження центральної нервової системи. Жовтяниця проявляється відразу після народження або до кінця другої доби життя при резус-конфлікті та до кінця 4 доби при АВО-конфлікті. Чим раніше з'являється жовтяниця, тим важчий перебіг захворювання.

Анемічна форма – найбільш сприятлива за перебігом. Клінічні ознаки проявляються одразу після народження або протягом 1-3 тижнів життя. Спостерігається блідість шкіри, іноді з легкою жовтушністю, невелике збільшення печінки, рідше – селезінки. Діти мляві, мають труднощі з грудним вигодуванням. В аналізах крові відзначається зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів із підвищенням кількості незрілих форм, помірний анізоцитоз, нормобластоз. Рівень білірубину незначно підвищений [4].

Діагностика ГХН повинна починатися ще в антенатальному періоді, і базуватися на з'ясуванні акушерського анамнезу, імунологічних дослідженнях, спектрофотометричному та хімічному аналізі амніотичної рідини, ультразвуковому дослідженні, електрофізіологічних методах дослідження, визначення вмісту α -фетопротеїну в сироватці крові вагітної, амніоскопія, проведення проби Кумбса. Визначення титру антитіл, який досліджують в терміні гестації 12-16, 28-32 та 36 тижнів є визначальним щодо ідентифікації сенсibilізованих жінок [5]. Після народження рекомендується визначити групу крові дитини та резус-фактор якнайшвидше [6].

Були розроблені профілактичні та терапевтичні методи, які дозволили знизити рівень захворюваності та смертності. На сьогодні рівень перинатального виживання при ГХН становить понад 90%. Так, в антенатальному періоді розроблені методи внутрішньоутробної трансфузії з раннім полоγο-зрішенням. Сучасні методи лікування новонароджених включають проведення фототерапії, адекватне харчування, використання імуноглобулінів

для парентерального введення, операцію переливання крові.

Фототерапія є методом лікування першої лінії, і вона є методом вибору протягом більше 30 років завдяки меншій кількості побічних ефектів і її ефективності при лікуванні передчасно народжених немовлят. Пропонується дві форми лікування – класична та інтенсивна фототерапія. Випромінювання світла в діапазоні довжин хвиль 460–490 нм у синьо-зеленому діапазоні, максимальний вплив на тіло немовляти та адекватне опромінення сприяють цьому методу лікування [7]. Гіпербілірубінемія, спричинена ГХН, здебільшого лікується фототерапією та, у рідкісних випадках, обмінним переливанням крові. З іншого боку, замінне переливання крові пропонується новонародженим із важкою анемією та включає заміну еритроцитів дитини на антиген-негативні еритроцити. Внутрішньовенний імуноглобулін був запропонований як альтернатива обмінному переливанню крові. На сьогодні доведено, що внутрішньовенне введення імуноглобулінів може зменшувати потребу в операції переливання крові у новонароджених [8].

Список використаної літератури:

1. Myle, Akshay Kiran, and Ghanim Hamid Al-Khattabi. "Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects." *Pediatric health, medicine and therapeutics* vol. 12 491-498. 7 Oct. 2021, doi:10.2147/PHMT.S327032
2. Ayenew, Asteray Assmie. "Prevalence of rhesus D-negative blood type and the challenges of rhesus D immunoprophylaxis among obstetric population in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis." *Maternal health, neonatology and perinatology* vol. 7,1 8. 2 Feb. 2021, doi:10.1186/s40748-021-00129-3
3. Routray, Suman S et al. "The Spectrum of Hemolytic Disease of the Newborn: Evaluating the Etiology of Unconjugated Hyperbilirubinemia Among Neonates Pertinent to Immunohematological Workup." *Cureus* vol. 13,8 e16940. 6 Aug. 2021, doi:10.7759/cureus.16940
4. De Winter, Derek P et al. "History and current standard of postnatal management in hemolytic disease of the fetus and newborn." *European journal of pediatrics* vol. 182,2 (2023): 489-500. doi:10.1007/s00431-022-04724-0
5. Butler, E A et al. "Differences in maternal-newborn ABO blood groups and risk of serious infant infection." *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* vol. 117,7 (2024): 512-519. doi:10.1093/qjmed/hcae035
6. Krog, Grethe R et al. "Prediction of ABO hemolytic disease of the newborn using pre- and perinatal quantification of maternal anti-A/anti-B IgG titer." *Pediatric research* vol. 90,1 (2021): 74-81. doi:10.1038/s41390-020-01232-5
7. Dziegiel, Morten Hanefeld et al. "Laboratory Monitoring of Mother, Fetus, and Newborn in Hemolytic Disease of Fetus and Newborn." *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und*

Immunhamatologie vol. 48,5 306-315. 8 Sep. 2021,
doi:10.1159/000518782

8. Уніфікований клінічний протокол спеціалізованої медичної допомоги «Жовтяниці народжених дітей» № 783 від 24.07.2023 р.

Colloquium-journal №34 (227), 2024

Część 2

(Warszawa, Polska)

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Czasopismo jest zarejestrowany i wydany w Polsce. Czasopismo publikuje artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Magazyn jest wydawany w języku angielskim, polskim i rosyjskim.

Częstotliwość: co tydzień

Wszystkie artykuły są recenzowane.

Bezpłatny dostęp do elektronicznej wersji magazynu.

Przesyłając artykuł do redakcji, autor potwierdza jego wyjątkowość i jest w pełni odpowiedzialny za wszelkie konsekwencje naruszenia praw autorskich.

Opinia redakcyjna może nie pokrywać się z opinią autorów materiałów.

Przed ponownym wydrukowaniem wymagany jest link do czasopisma.

Materiały są publikowane w oryginalnym wydaniu.

Czasopismo jest publikowane i indeksowane na portalu eLIBRARY.RU,

Umowa z RSCI nr 118-03 / 2017 z dnia 14.03.2017.

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak, Ewa Kowalczyk**

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

Format 60 × 90/8. Nakład 500 egzemplarzy.

E-mail: info@colloquium-journal.org

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