



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

Międzynarodowe czasopismo naukowe

DNA

Medical science

№31(224) 2024

Część 2

DNA



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №31 (224), 2024

Część 2

(Warszawa, Polska)

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak**
Ewa Kowalczyk

Rada naukowa

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

    SlideShare



INDEX
INTERNATIONAL



COPERNICUS

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

E-mail: info@colloquium-journal.org

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

CONTENTS

MEDICAL SCIENCES

Romanchuk L. I., Samohaieva K.D. LONG-TERM EFFECTS OF COVID-19 ON CHILDREN'S HEALTH	4
Melenko S.R., Moskaliuk V.D., Kushnir Ya. A., Hlibchuk Yu. I. DIPHTHERIA IN THE MODERN ERA: EPIDEMIOLOGICAL TRENDS AND DIAGNOSTIC APPROACHES	6
Andrusiak O., Bezerko T. RELEVANCE OF TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS	10
Боднарюк Н.І., Головка М.І., Баланюк І.В. СУЧАСНИЙ СТАН ПОШИРЕНОСТІ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ ТА ПІДХОДИ ДО ЙОГО ДІАГНОСТИКИ	13
Bodnaryuk N.I., Golovka M.I., Balanyuk I.V. THE CURRENT STATE OF THE PREVALENCE OF NEONATAL HERPES AND APPROACHES TO ITS DIAGNOSIS	13
Moskaliuk V.D., Melenko S.R., Varvaruk A.A., Tymchuk Yu. Yu. LABORATORY METHODS OF HIV DIAGNOSTIC	16
Довгополок М.В., Ігнат'єва А.С., Баланюк І.В. СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З СЕПСИСОМ	19
Dovgoroliuk M.V., Ihnatieva A.S., Balaniuk I.V. MODERN MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SEPSIS	19
Королик Т.О., Захаренко І.О., Сорохан В.Д. ЕКЗОСОМИ ПРИ ІНФІКУВАННІ ГЕПАТИТОМ В (HBV): ІМУННА ВІДПОВІДЬ, ЗМІНА ВМІСТУ БІЛКА ТА РЕКОНСТРУКЦІЯ ІМУННОГО МІКРООТОЧЕННЯ ПЕЧІНКИ.	22
Korolik T.O., Zakharenko I.O., Sorokhan V.D. EXOSOMAS IN HEPATITIS B INFECTION (HBV): IMMUNA VIDPOVID, CHANGES VERSUS PROTEIN AND RECONSTRUCTION OF IMMUNE MICROENVIRONMENT OF LIVER.	22
Осовська Н.В., Куруц М.В., Сорохан В.Д. ПРОБЛЕМАТИКА ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГЕПАТИТУ А	25
Osovskaya N.V., Kuruts M.V., Sorokhan V.D. PROBLEMS OF VACCINATION AGAINST HEPATITIS A	25
Довгополок М.В., Печеряга С.В. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ: РОЛЬ ЕМБОЛІЗАЦІЇ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ	28
Dovhopoliuk M., Pecheriaga S. MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF UTERINE MYOMA: THE ROLE OF UTERINE ARTERY EMBOLIZATION	28
Руснак М.С., Шелест К.В., Баланюк І.В. ТУБЕРКУЛЬОЗ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З ВІЛ: ВСЕБІЧНИЙ ОГЛЯД	32
Rusnak M.S., Shelest K.V., Balanyuk I.V. HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS: A COMPREHENSIVE REVIEW	32
Смулка М.В., Пучок Ю.М., Сорохан В.Д. АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ мРНК-ВАКЦИНИ ВІД COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	36
Smulka M.V., Puchok Yu.M., Sorokhan V.D. ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS AFTER ADMINISTRATION OF THE MRNA VACCINE AGAINST COVID-19 (LITERATURE REVIEW)	36
Романчук Л.І., Стабрин М.Б., Білоус Н.В., Рейтаровська І.С. ВАРІАНТИ КАРДІОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ДИФТЕРІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	39
Romanchuk L.I., Stabryn M.B., Bilous N.V., Reitarovska I.S. VARIANTS OF CARDIAC COMPLICATIONS OF DIPHTHERIA IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)	39

Сорохан В.Д., Ставнійчук Р.В., Якубовський Ю.В. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ НЕМАТОДОЗІВ.....	42
Sorokhan V. D., Stavniychuk R.V., Yakubovsky Yu.V. BASIC PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEMATODES	42
Tanasesku D., Mandryk O. THE ROLE OF BILIRUBIN AS A CARDIOPROTECTIVE AGENT (LITERATURE REVIEW)	46
Tomashuk A. S. THEORETICAL INFORMATION REGARDING METHODS AND MEANS OF PROTECTION AND RESTORATION OF HEALTH OF THE ORGANISM WHICH IS SUBJECT TO COMMUNICATION WITH THE HELP OF THE PHENOMENON OF TELEPATHY	49
Романчук Л.І., Паценко С.Д., Унгурян Д.Г. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК БЛИСКАВИЧНОЇ ФОРМИ МЕНІНГОКОКЦЕМІЇ.....	54
Romanchuk L.I., Patsenko S.D., Unhurian D.G. CLINICAL CASE OF LIGHTNING-FAST FORM OF MENINGOCOCCEMIA.....	54
Хухліна О.С., Мандрик О.Є.,Калініченко В.А. МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ГІПЕРТЕНЗІЇ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .55	55
Khukhlina O.S., Mandryk O.E.,Kalinichenko V.A MECHANISM OF THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION: THE ROLE OF GENETIC AND METABOLIC FACTORS (LITERATURE REVIEW).....	55
Семенов Є. І., Сєнніков О. М., Сур'янінов М. Г., Сєннікова Г. М., ВПЛИВ НА НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НАВКОЛО ІМПЛАНТАТІВ, ЩО СЛУЖАТЬ ОПОРОЮ ПОВНОГО ЗНІМНОГО ПРОТЕЗА НА НИЖНІЙ ЩЕЛЕПІ ПРИ ЙОГО БАЛОЧНІЙ ФІКСАЦІЇ ..57	57
Semenov E. I., Sennikov O. M., Sur'janinov M. G., Sennikova G. M., INVESTIGATION OF THE STRESS-STRAIN STATE OF BONE TISSUE AROUND IMPLANTS THAT SUPPORT A COMPLETE REMOVABLE PROSTHESIS ON THE LOWER JAW, WITH ITS BEAM FIXATION	57
Іванов В.С., Дєньга О.В., Вальда В.В., КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ НА СТАН ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ НА ТЛІ ДЕФІЦИТУ ФТОРУ	61
Ivanov V.S., Dienha O.V., Valda V.V. CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND PREVENTION MEASURES ON THE STATE OF HARD TISSUES OF TEETH OF PRESCHOOL CHILDREN WITH FLUORIDE DEFICIENCY	61

MEDICAL SCIENCES

UDC 616.98:578.834]-053.2-06-037

Romanchuk Lesia Ivanivna,

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

Samohaieva Kateryna Dmytrivna,

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

LONG-TERM EFFECTS OF COVID-19 ON CHILDREN'S HEALTH

Abstract.

COVID-19 was a unique case in the history of mankind. Although the pandemic was officially canceled, the virus continues to mutate, which leaves this question relevant. It should be noted that the features of the virus are high contagiousness, rapid spread and the ability to cause a variety of clinical manifestations - from mild symptoms to severe pneumonia and deaths. The main threat of SARS-CoV2 is the ability of the virus to cause severe complications even in people with a mild course of the disease. Therefore, despite the milder course in children compared to adults, there is still concern about the possible risk of serious complications and long-term health consequences. These complications include multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and post-COVID syndrome (Long COVID). MIS-C is a potentially life-threatening condition that can occur several weeks after a COVID-19 infection, and Long COVID covers a wide range of symptoms that last months after the disease has passed. The study of these conditions will allow to better understand the mechanisms of complications and make it possible to develop measures to prevent complications and improve treatment tactics.

Keywords: *coronavirus, SARS-CoV2 virus, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome, MIS-C, post-COVID syndrome, respiratory distress syndrome*

Introduction. According to a study by the SVS (Center for Disease Control in the USA), almost a third of those who had coronavirus and were hospitalized (30%) have symptoms of the disease half a year after the acute phase of COVID. People who have long COVID are more likely to develop new diseases, including diabetes mellitus, neurological diseases or heart disease. In some cases, post-Covid is even grounds for granting a disability under American law.

Purpose. Summarize the clinical symptoms of COVID-19 in children, review multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) data, and investigate the long-term effects of COVID-19, including post-COVID-19 syndrome (Long COVID)

Materials and methods. The analysis of scientific publications from foreign sources is carried out. Clinical data on multisystem inflammatory syndrome, long-term consequences of COVID-19 were studied.

The course of coronavirus in children has a milder character compared to adults. Most often, the disease is asymptomatic or with mild catarrhal manifestations, such as fever, cough, fatigue. According to UNICEF, patients under the age of 17 accounted for less than 10% of the total incidence. Risk factors for severe course include younger age (inverse proportionality: the older the child, the lower the risk), high body mass index, concomitant diseases (diabetes, asthma, immunodeficiency conditions, congenital malformations). Severe course involves the development of pneumonia, acute respiratory distress

syndrome (ARDS), sepsis and multi-organ failure. Such children need intensive care with maintaining proper oxygenation.

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is one of the most serious complications associated with COVID-19. It can occur several weeks after the previous SARS-CoV2 infection and is characterized by inflammation of many organ systems, due to which it got its name. It affects the cardiovascular, respiratory, genitourinary, nervous systems, gastrointestinal tract and organs of vision. The main clinical manifestations are fever, which is characterized by prolonged fever over 38 ° C, an increase in C-reactive protein, as well as from the cardiovascular system: myocarditis, pericarditis, a decrease in the ejection fraction; respiratory system: respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS); from the genitourinary system: acute renal failure; from the gastrointestinal tract: abdominal pain, diarrhea, vomiting; as well as from the organs of vision and skin: cyanosis of the lips or face, maculopapular rash, erythema, conjunctivitis. On the background of hyperthermic syndrome, disturbances of consciousness and convulsions can also occur. The cause of the occurrence of MIS-C is considered the immune response to the virus, when, due to excessive inflammatory response to SARS-CoV2 antigens, autoimmunity occurs. Therefore, corticosteroids and IVIG immunoglobulin are used in MIS-C therapy.

Post-Covid syndrome in children is a condition characterized by the presence of at least one persistent

symptom in the presence of a history of SARS-CoV2 infection confirmed by testing, with a minimum duration of 12 weeks and which cannot be explained by an alternative diagnosis. Symptoms can be varied and affect many body systems. The most common are: prolonged fatigue, cognitive disorders (brain fog), shortness of breath and difficulty breathing, muscle and joint pain without obvious reasons, sleep disturbances, cardiovascular disorders (tachycardia, feeling uneven rhythm), depression and anxiety and problems with the digestive system (nausea, diarrhea, abdominal pain). There are several theories about its occurrence - autoimmune reactions, damage to tissues by the virus and activation due to COVID-19 of other viruses that are latent (for example, the herpes virus). Treatment is symptomatic, psychotherapy and physical therapy can also be used.

Conclusions. Although most children have mild manifestations of COVID-19, you need to be aware of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) and post-COVID syndrome (Long COVID) for the

possibility of a timely and rapid response to these complications.

Literature:

1. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. "Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents." *New England Journal of Medicine*. 2020.
2. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. "Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2." *JAMA*. 2020.
3. Radtke T, Ulyte A, Puhon MA, et al. "Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents." *JAMA*. 2021.
4. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. "Preliminary evidence on long COVID in children." *Acta Paediatrica*. 2021.
5. World Health Organization (WHO). "COVID-19 Dashboard."
6. UNICEF Ukraine "Covid-19 statistics"

Melenko Svitlana Romanivna,
*PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology,
Bukovynian State Medical University*

Moskaliuk Vasyl Deoniziiiovych,
*MD, Professor, head at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology,
Bukovynian State Medical University*

Kushnir Yaroslav Andriiovych,
*student,
Bukovynian State Medical University*

Hlibchuk Yurii Ivanovych,
*student,
Bukovynian State Medical University*

DIPHThERIA IN THE MODERN ERA: EPIDEMIOLOGICAL TRENDS AND DIAGNOSTIC APPROACHES

Abstract

*Diphtheria is a potentially fatal infectious disease caused by toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*, primarily affecting children under 15 years. The disease manifests through respiratory infections, often with systemic effects due to toxin production. Despite vaccination efforts, diphtheria remains a public health challenge in regions with low immunization coverage, highlighting the need for continued epidemiological surveillance, effective diagnostic methods, and global vaccination efforts. Although effective vaccines are available, this disease has the potential to re-emerge in countries where the recommended vaccination programmes are not sustained, and increasing proportions of adults are becoming susceptible to diphtheria. Thousands of diphtheria cases are still reported annually from several countries in Asia and Africa, along with many outbreaks. Changes in the epidemiology of diphtheria have been reported worldwide. The prevalence of toxigenic *Corynebacterium* spp. highlights the need for proper clinical and epidemiological investigations to quickly identify and treat affected individuals, along with public health measures to prevent and contain the spread of this disease.*

Introduction

Diphtheria, caused by *Corynebacterium diphtheriae*, was first identified by Klebs in 1883 and subsequently cultured by Löffler in 1884. The disease primarily spreads through respiratory droplets and is characterized by the formation of a pseudomembrane in the throat. The diphtheria toxin (DT), responsible for systemic symptoms, disrupts protein synthesis, leading to cellular death. While vaccines have significantly reduced the incidence, diphtheria persists in areas with insufficient healthcare and vaccination infrastructure. Depending on the anatomical site affected, diphtheria can be classified into respiratory (involving the anterior nasal, pharyngeal and laryngeal cavities and the tonsils), cutaneous (including the genital area) and ocular. The typical advanced symptoms of acute diphtheria include the presence of a thick, grey layer (called the pseudomembrane) on the throat and/or tonsils, enlarged lymph node glands in the neck (bull neck) and, in severe cases, myocarditis and inflammation of the nerves. Diphtheria has a high case-fatality rate (5–17%) among the unvaccinated population, even in individuals receiving proper care and treatment. A trivalent vaccine for diphtheria, tetanus and pertussis (DTP) is available that can protect against diphtheria during childhood. Booster doses of toxoid (inactivated toxin) are recommended for adults. Several immunological and molecular tools are now available for the timely detection of the disease. Administration of diphtheria antitoxin (DAT) and antibiotic therapy are effective in patients with typical disease symptoms.

Epidemiology

The global incidence of diphtheria has declined substantially owing to extensive vaccination coverage; nevertheless, the disease remains endemic in many countries, although accurate reports on the incidence in these countries are limited. Implementation of the DTP vaccine programme has reduced childhood diphtheria in several countries. For example, during the first 13 years of the mass vaccination period (1919–1931), the reported cases of diphtheria were reduced by 82.4% in the Netherlands. Timely vaccination has a substantial public health effect. Studies on the timeliness of the receipt of scheduled vaccine doses in urban Australian indigenous children showed that 72% of children received their first dose of DTP vaccine (at 2 months of age) on time, but only 59% of them received the third dose (DTP-3, at 6 months of age) on time. In endemic regions, the incidence of diphtheria in a hospital setting remains high (27.3%) and the overall case fatality rate ranges from 20 to 31%. Several major outbreaks of diphtheria have been recorded during 1921–2018, in almost all global regions including the United States, Europe, Asia, the Newly Independent States of the former Soviet Union (NIS), Haiti, Venezuela and Yemen. Although widespread immunization has reduced cases globally, diphtheria remains endemic in regions of Asia, Africa, and the Eastern Mediterranean. Notable outbreaks occurred from 1982 to 1994, with re-emergences in Russia and former Soviet states, mainly due to vaccination program disruptions. Recent outbreaks among refugee populations emphasize the importance of immunization and rapid response strategies to prevent the spread of the disease.

Disease Manifestations

Diphtheria primarily affects the respiratory system, leading to symptoms such as sore throat, fever, and the development of a thick pseudomembrane across the throat and tonsils. Severe cases may result in "bull neck," myocarditis, and neurological complications. Cutaneous diphtheria, though less common, presents as ulcerative skin lesions, often affecting individuals in tropical climates or those with compromised skin barriers.

Diagnostic Tests

The clinical diagnosis of diphtheria must be confirmed by the isolation and identification of one of the three causative *Corynebacterium* spp. (as diphtheria is a notifiable disease). Members of the genus *Corynebacterium* are Gram-positive, non-motile rods, often with a clubbed end, are aerobic or facultatively anaerobic and convert carbohydrates to lactic acid. Of the >100 species in this genus, only a few, *C. diphtheriae*, *C. pseudotuberculosis* and *C. ulcerans*, are toxigenic and clinically important. Even though all biotypes of toxigenic *C. diphtheriae* are virulent, in some findings, strains belonging to the *gravis* biotype were found to produce larger amounts of DT than strains of the *mitis* biotype. Bacteria culture of clinical samples is the gold standard for the isolation and identification of *Corynebacterium* spp. Swab samples should be collected from the suspected sites of infection, such as the nasopharyngeal cavity, throat, wounds or skin lesions. If a pseudomembrane is present, swabs should be taken from beneath the membrane, or a piece of the membrane can be collected instead. It is essential to collect the samples regardless of whether antibiotic therapy has been started. If delays in the processing of the clinical samples are expected, specimens should be maintained in Amies transportation medium and can be supplemented with charcoal to preserve the viability of the bacteria.

Sheep or horse blood agar or a medium containing potassium tellurite, such as Hoyle's tellurite agar, is used for primary isolation. This medium is not highly selective for *C. diphtheriae*, as the other bacterial species may also grow. Typical *C. diphtheriae* colonies are grey to black, whereas *Streptococcus* spp. grow as tiny black or brownish colonies. On blood agar, corynebacteria grow as convex, greyish, translucent colonies with a granular appearance, mostly with opaque centres. *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis* colonies may exhibit β -haemolysis. Bacteria grown in Löffler's medium, which contains coagulated serum with phosphate, accumulate volutin granules (a form of intracellular polyphosphate storage). When stained with polychrome methylene blue (Albert stain), the granules appear violet (metachromatic stain), whereas the rest of the bacterial cell appears blue.

Colonies of *Corynebacterium* spp. on tellurite medium appear dark grey or black owing to the intracellular reduction of tellurite to tellurium after 48 h of growth at 37 °C. Using smears made from corynebac-

terial colonies grown in tellurite medium for immunofluorescence-based toxigenicity tests is not recommended, owing to morphological changes caused by potassium tellurite. Colonies isolated from primary culture plates are identified by enzymatic tests and tested for toxin production (see following section). Enzymatic tests include nitrate, urease, catalase, cystinase and pyrazinamidase tests (to detect the presence of nitrate reductase and the other enzymes), which permit the presumptive identification of the potentially toxigenic *Corynebacterium* spp. within 4 h. Kits including combinations of such enzyme assays are commercially available. Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF) can be used to identify the specific *Corynebacterium* sp. directly from a colony isolated from the blood agar plates in about 30 min. The accuracy of the MALDI-TOF system for the identification of *C. diphtheriae*, *C. pseudotuberculosis* and *C. ulcerans* is very high (97–100%). After MALDI-TOF confirmation of the isolation of a potentially toxigenic colony, bacterial colonies may be used for PCR to identify *tox* and/or for toxin assays. However, in diphtheria-endemic countries, conventional biochemical tests are still widely used. Standard methods include bacterial culture from throat swabs and toxin detection through the Elek test. The Elek test works on the principle of antigen and antibody immunoprecipitation. In this assay, a known toxigenic strain (positive control), a non-toxigenic strain (negative control) and the sample strains are inoculated onto Elek agar medium with a paper strip containing DAT (500 IU/ml) placed onto the agar surface. In the modified Elek test, the test and control strains are inoculated with a disc containing DAT (10 IU/disc) placed in the centre. After 24–48 h at 37 °C, a clear precipitin line develops at the junction where the toxin produced by the strain and the antibody from the strip or disc meet. In vitro Vero cell assays and an in vivo rabbit skin test have also been used in the detection or neutralization of DT, but these tests are not recommended for routine use. Polymerase chain reaction (PCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) serve as rapid alternatives. PCR has been considered a sensitive and specific method for the identification of a specific *Corynebacterium* sp. or to test the clinical samples from suspected diphtheria cases for the presence of *tox*. Although the 16S-ribosomal RNA gene-based identification is widely in use, design of species-specific PCR primers can be difficult, especially when the homologous genes have high similarity. Compared with the 16S-ribosomal RNA gene, sequencing the gene encoding the RNA polymerase β -subunit (*rpoB*) was found to be useful in identifying the *Corynebacterium*. The *rpoB* sequence has a higher degree of polymorphism than the 16S rDNA sequence. A real-time PCR assay testing for a combination of *tox* and *rpoB* genes was reported for the rapid identification of toxigenic and non-toxigenic strains as well as to differentiate *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis*. Of note, whereas a *tox*-negative result is final and additional toxigenicity assays are not required, the presence of *tox* does not specify the expression of DT. Hence,

the Elek test must be performed on all tox-positive isolates from patients with suspected diphtheria; however, patients with tox-positive results can be considered for further preventive treatment action, without waiting for the Elek test results. If the clinical laboratories are not equipped for further biochemical or toxigenicity tests, the pure cultures should be submitted to the regional referral centres, in slanted Dorset egg medium or other common agars or on plates at ambient temperature. The co-agglutination test, passive haemagglutination test, reversed passive latex agglutination assay and bead-based serology assays detecting the expression of glutathione S-transferase fusion proteins are useful for the detection of DT in serum samples and/or pure cultures of toxigenic *C. diphtheriae*. Of note, serum samples must always be collected prior to the administration of DAT. However, these techniques have been replaced in many laboratories by a rapid enzyme immunoassay that can detect DT directly from the suspected colonies of corynebacteria. In this enzyme immunoassay, equine polyclonal antitoxin is the capture antibody and an alkaline phosphatase-labelled monoclonal antibody is the detection antibody. The assay is rapid (within 3 h), sensitive (0.1 ng DT/ml) and specific for the detection of fragment A of the DT molecule. Several other diagnostic methods were also developed for serological surveillance studies, including enzyme-linked immunosorbent assay-based detection and quantification of anti-DT antibodies, counterimmunoelectrophoresis and immunofluorescence assay. Serum anti-DT antibody levels <0.01 IU/ml indicate that an individual is susceptible to diphtheria, levels between 0.01 and 0.09 IU/ml indicate the recommended minimum protective level (basic immunity) and levels ≥ 0.10 IU/ml are above the protective threshold observed in individuals who have been vaccinated.

Conclusions

Diphtheria control depends on robust vaccination programs and early diagnostic measures to manage outbreaks. Continuous epidemiological monitoring is essential to detect cases promptly, especially in high-risk and underserved populations. Public health efforts must focus on maintaining high vaccination coverage to prevent resurgence, particularly in vulnerable regions.

References:

1. Wagner, K. S. et al. Diphtheria in the United Kingdom, 1986–2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol. Infect.* 138, 1519–1530 (2010).
2. Indumathi, V. A., Shikha, R. & Suryaprakash, D. R. Diphtheria-like illness in a fully immunised child caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Indian J. Med. Microbiol.* 32, 443–445 (2014).
3. Pimenta, F. P. et al. A PCR for *dtxR* gene: application to diagnosis of non-toxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *Mol. Cell. Probes* 22, 189–192 (2008).
4. Bolt, F. et al. Multilocus sequence typing identifies evidence for recombination and two distinct lineages of *Corynebacterium diphtheriae*. *J. Clin. Microbiol.* 48, 4177–4185 (2010).
5. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper — August 2017. *Wkly Epidemiol. Rec.* 92, 417–435 (2017). This comprehensive position paper summarizes important and useful information on diphtheria and vaccines.
6. Efstratiou, A. & George, R. C. Microbiology and epidemiology of diphtheria. *Rev. Med. Microbiol.* 7, 31 (1996). This paper presents details on the isolation and identification of *Corynebacterium diphtheriae* and other species with regards to the epidemiology of the infection.
7. Lodeiro-Colatosti, A. et al. Diphtheria outbreak in Amerindian communities, Wonken, Venezuela, 2016–2017. *Emerg. Infect. Dis.* 24, 1340–1344 (2018).
8. Page, K. R. et al. Venezuela's public health crisis: a regional emergency. *Lancet* 393, 1254–1260 (2019). Together with references 9 and 33, this report describes outbreaks of diphtheria and action taken to control its spread.
9. Dureab, F. et al. Diphtheria outbreak in Yemen: the impact of conflict on a fragile health system. *Confl. Health* 13, 19 (2019).
10. Bergamini, M. et al. Evidence of increased carriage of *Corynebacterium* spp. in healthy individuals with low antibody titres against diphtheria toxin. *Epidemiol. Infect.* 125, 105–112 (2000).
11. Sharma, N. C., Banavaliker, J. N., Ranjan, R. & Kumar, R. Bacteriological & epidemiological characteristics of diphtheria cases in & around Delhi—a retrospective study. *Indian J. Med. Res.* 126, 545–552 (2007).
12. Wagner, K. S. et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000–2009. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 217–225 (2012).
13. Rengganis, I. Adult diphtheria vaccination. *Acta Med. Indonesia* 50, 268–272 (2018).
14. van Wijhe, M. et al. Quantifying the impact of mass vaccination programmes on notified cases in the Netherlands. *Epidemiol. Infect.* 146, 716–722 (2018).
15. Lovie-Toon, Y. G., Hall, K. K., Chang, A. B., Anderson, J. & O'Grady, K.-A. F. Immunisation timeliness in a cohort of urban Aboriginal and Torres Strait Islander children. *BMC Public Health* 16, 1159 (2016).
16. Basak, M. Pattern and trend of morbidity in the Infectious Disease ward of North Bengal Medical College and Hospital. *J. Clin. Diagn. Res.* 9, LC01–LC04 (2015).
17. Saikia, L., Nath, R., Saikia, N. J., Choudhury, G. & Sarkar, M. A diphtheria outbreak in Assam, India. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 41, 647–652 (2010).
18. Khuri-Bulos, N. et al. The changing epidemiology of diphtheria in Jordan. *Bull. World Health Organ.* 66, 65–68 (1988).
19. Larsson, P., Brinkhoff, B. & Larsson, L. *Corynebacterium diphtheriae* in the environment of carriers and patients. *J. Hosp. Infect.* 10, 282–286 (1987).

20. Hallander, H. O., Haeggman, S. & Löfdahl, S. Epidemiological typing of *Corynebacterium diphtheriae* isolated in Sweden 1984–1986. *Scand. J. Infect. Dis.* 20, 173–176 (1988).
21. Vitek, C. Diphtheria in the Former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 539–550 (1998).
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diphtheria outbreak—Saraburi Province, Thailand, 1994. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 45, 271–273 (1996).
23. Sangal, V. & Hoskisson, P. A. Evolution, epidemiology and diversity of *Corynebacterium diphtheriae*: new perspectives on an old foe. *Infect. Genet. Evolut.* 43, 364–370 (2016).
24. Grimont, P. A. D. et al. International nomenclature for *Corynebacterium diphtheriae* ribotypes. *Res. Microbiol.* 155, 162–166 (2004). This article describes the ribotype database for *C. diphtheriae* with the names and DNA fragment sizes of each ribotype.
25. Mokrousov, I. in *Molecular Typing in Bacterial Infections* (eds de Filippis, I. & McKee, M. L.) 283–300 (Humana Press, 2012).
26. Seth-Smith, H. M. B. & Egli, A. Whole genome sequencing for surveillance of diphtheria in low incidence settings. *Front. Public Health* 7, 235 (2019).
27. Zasada, A. A., Jagielski, M., Rzeczkowska, M. & Januszkiewicz, A. The use of MLVA for *Corynebacterium diphtheriae* genotyping—preliminary studies. *Med. Dosw. Mikrobiol.* 63, 209–218 (2011).
28. Mokrousov, I., Limeschenko, E., Vyazovaya, A. & Narvskaya, O. *Corynebacterium diphtheriae* spoligotyping based on combined use of two CRISPR loci. *Biotechnol. J.* 2, 901–906 (2007).

Andrusiak Olexandr,
PhD, Associate professor
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
Bezerko Tetiana,
6th year student
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

RELEVANCE OF TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS

Abstract:

Glomerulonephritis (GN) is a term that refers to a group of heterogeneous diseases caused by immune disorders, which are accompanied by inflammation of the glomeruli — filtration structural mechanisms. In most cases, GN cannot be cured, but can only slow the progression of the disease. Currently, the main treatments are symptomatic therapy, immunosuppressive therapy, and renal replacement therapy. However, effective treatment of GN is hindered by issues such as steroid resistance, serious side effects, low bioavailability, and lack of accurate targeting. In this review, we look at the characteristics of GN, relevant immunotherapy methods that have already been used or are being developed..

Keywords: *glomerulonephritis, glucocorticoids, dialysis, biopsy, chronic kidney disease, transplantation.*

Relevance: Glomerulonephritis (GN) is an immune-mediated disease that affects the glomeruli of the nephrons and can lead to serious consequences if not treated properly. In particular, it is one of the main causes of the development of chronic kidney disease (CKD), which is fraught with irreversible renal failure. It can be caused by a variety of factors, such as genetic predisposition, infections (such as streptococci), exposure to drugs, viruses, and adverse environmental conditions. In Ukraine, GN is widespread, with more than 50 thousand patients with CKD in 2021, and about 700 new cases are registered annually. When progressing to the end stage, patients need renal replacement therapy, such as dialysis or transplantation.

Global data also show a significant proportion of cases of CKD due to GN: for example, in the United States, 18.7% of patients with chronic kidney disease and 30-36% of end-stage cases in children are associated with GN. Some ethnic groups, including African-Americans, Latinos, Asians, and Australians and Canadians, are more susceptible to the disease.

Traditionally, GN was classified according to the types of histopathological lesions. However, a growing understanding of the immunopathogenesis of the disease requires a new classification that takes into account the effectiveness of various treatments. Immunotherapy, in particular, is used for specific lesions, but is accompanied by serious side effects and is often ineffective due to steroid resistance and a high rate of relapses.

Objective: to study the features of glomerulonephritis, to determine the effective treatment.

Materials and methods: the search for literary sources is carried out using a scientific and statistical base. A review of literature sources for November 2024 related to the review, clinical picture and treatment of glomerulonephritis was conducted.

Research results:

Depending on the cause, glomerulonephritis (GN) is divided into primary (when kidney disease is the

main one) and secondary (when kidney pathology develops against the background of other diseases, such as diabetes or systemic lupus erythematosus).

Primary GN includes several varieties, among which the most common are:

- **Acute GN:** often develops after streptococcal infection and is manifested by edema, high blood pressure and blood in the urine;

- **Disease with minimal changes:** most often diagnosed in children and characterized by minor changes in the kidneys during microscopic examination;

- **Immunoglobulin nephropathy (IgAN):** the most common type of primary GN in the world, characterized by repeated episodes of urinary excretion of blood.

Secondary GN most often develops against the background of:

- **Diabetic nephropathy:** complications of diabetes mellitus;

- **Lupus nephritis:** kidney damage in systemic lupus erythematosus.

In this case, each type of GN begins with a unique initiating stimulus, followed by common inflammatory and fibrous mechanisms leading to the final path of progressive kidney damage. It is worth noting that different types of GN can manifest with different intensity, even with the same pathological changes in the kidneys.

Acute GN is usually accompanied by high blood pressure, proteinuria (excess protein in the urine), and hematuria (blood in the urine). GN with a predominant lesion of podocytes, in turn, leads to nephrotic syndrome, which is manifested by significant proteinuria and edema, especially on the legs.

In general, proteinuria with high albumin levels is a sign of podocyte damage, while hematuria indicates glomerular basement membrane (GBM) ruptures. However, these clinical manifestations are non-specific and rarely allow accurate diagnosis of the GN subtype. Only a kidney biopsy can definitively confirm GN, and histopathological features detected by immunostaining

for immunoglobulin and complement components allow us to determine a specific subcategory of GN [10, 23].

A kidney biopsy also allows you to distinguish active and potentially reversible lesions from inactive or chronic irreversible lesions, which is important for determining the tactics of immunotherapy. Active lesions may include intravascular neutrophilic karyorexis or NETosis, immunothrombosis, fibrin deposition, proliferation of endothelial and mesangial cells, glomerular infiltration by leukocytes, vascular loop necrosis, cell crescents (hyperplasia of parietal epithelial cells in the Bowman space, which prevents glomerular filtration outflow) [2] and periglomerular lymphocytic infiltrates [19].

The presence of IgM, IgG, C1q, C3c, and C4d deposits in the glomeruli, or combinations thereof, supports complement activation. Only GN with similar signs of immunological activity can respond to immunotherapy. In contrast, fibrous transformation of glomerular structures, atrophy of the renal tubules, or fibrosis in the intercellular space indicate irreversible loss of the renal parenchyma.

Categorization of GN by pathological lesions often does not take into account the variety of immunological disorders that require specific treatment, which leads to cases where standard therapy is ineffective [1, 12, 13, 24].

Pathogenetic therapy of GN is aimed at inhibiting the progression of the disease and preventing the development of complications. Complex treatment of progressive forms of glomerulonephritis includes symptomatic therapy aimed at lowering blood pressure, proteinuria and reducing edema. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers are the drugs of choice for controlling hypertension and proteinuria [20, 21]. In patients with nephrotic syndrome, diuretics and, if indicated, anticoagulants are additionally considered. Serum albumin levels below 20-25 G/L may indicate prevention with anticoagulants [11]. Combination therapy with glucocorticoids and Raas inhibitors is recommended for patients with immunoglobulin nephropathy (IgAN) [17].

In addition to the basic symptomatic treatment, immunosuppressive methods are used, in particular glucocorticoids, calcineurin inhibitors (such as cyclosporine and tacrolimus), agents that inhibit proliferation and metabolism (mycophenolate), antibodies (baximab and rituximab), alkylating agents (cyclophosphamide) and natural drugs (tripterygium wilfordii and its derivatives), which are prescribed in certain cases of GN.

Glucocorticoids are usually first-line medications for GN and effectively reduce protein levels in the urine. Studies have shown their benefit for patients with proteinuria above 3 g/day and glomerular filtration rate (GFR) below 50 mL/min [25]. Glucocorticoids are widely used for minimal changes in GN and focal segmental glomerulosclerosis (FSH), the latter requiring long-term high-dose treatment [4, 20].

In proliferative lupus nephritis (Class III and IV) and anti-GBM sickle-shaped GN, treatment is often initiated with pulsed steroid therapy, followed by the addition of cyclophosphamide and prednisone. In the case of membranous GN, alkylating agents (cyclophosphamide) are used together with corticosteroids or cal-

calcineurin inhibitors. Immunosuppressive drugs are prescribed only for a decrease in GFR or severe complications of nephrotic syndrome [7]. Rituximab is a relatively new method that provides remission in membranous GN and can affect podocytes, giving a therapeutic effect and with minimal changes in GN [8, 9]. Tryptolide inhibits mesangial cell proliferation in IgA nephropathy (IgAN) and may reduce proteinuria in membranous GN, lupus nephritis, and diabetic nephropathy, helping to protect the kidneys [5, 18, 26, 27, 28].

Despite the availability of modern treatments and attempts to achieve remission of GN, a significant proportion of patients have a progressive disease that gradually develops into chronic GN and even end-stage renal failure. For these patients, renal replacement therapy is a life-sustaining method. It includes hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation [6].

Dialysis helps remove excess fluid from the body to normalize blood circulation and blood pressure, as well as remove toxins using dialysis membranes selected depending on the patient's condition. Most patients undergo dialysis three times a week. Dialysis allows patients to maintain a normal lifestyle, but does not always bring complete results. Complications such as infections or malnutrition can significantly affect the quality of treatment; in particular, infections are one of the leading causes of death among hemodialysis patients [16].

Kidney transplantation is the last stage of treatment for end-stage renal failure, which can improve the survival and quality of life of patients. After transplantation, patients need immunosuppressive therapy to maintain the function of the transplanted kidney [3]. However, transplantation does not exclude the risk of recurrent GN, which sometimes leads to graft rejection [14].

Glucocorticoids, which have a powerful anti-inflammatory effect, are among the most common medications for the treatment of GN. However, their use can cause serious side effects such as osteoporosis, femoral necrosis, hyperglycemia, hypertension, increased risk of infections, Cushing's syndrome, and gastrointestinal bleeding [22].

Conclusion: Treatment of glomerulonephritis is mainly aimed at relieving symptoms and rarely allows you to completely cure the disease. The main goal of therapy is to slow the progression of the disease and maintain a stable condition of the patient. Immunotherapy is prescribed for specific lesions, but its use can be accompanied by significant side effects, and steroid resistance and relapses are not uncommon. If GN progresses to end-stage renal failure, renal replacement therapy is necessary. Long-term dialysis treatment can be a significant financial burden on the patient's family. Patients after a kidney transplant are also at risk of recurrent GN, which can lead to failure of the transplanted organ.

References:

1. Anders HJ, Jayne DR, Rovin BH. Hurdles to the introduction of new therapies for immune-mediated kidney diseases. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016;12:205–216. doi: 10.1038/nrneph.2015.206.
2. Anguiano L, Kain R, Anders HJ. The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy. *Curr. Opin. Nephrol.*

- Hypertens. 2020;29:302–309. doi: 10.1097/MNH.0000000000000596.
3. Augustine J. Kidney transplant: new opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med.* 2018;85:138–144. doi: 10.3949/ccjm.85gr.18001.
4. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet.* 2005;365:1797–1806. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66583-X.
5. Chen ZH, Qin WS, Zeng CH, Zheng CX, Hong YM, Lu YZ, Li LS, Liu ZH. Triptolide reduces proteinuria in experimental membranous nephropathy and protects against C5b-9-induced podocyte injury in vitro. *Kidney Int.* 2010;77:974–988. doi: 10.1038/ki.2010.41.
6. Fleming GM. Renal replacement therapy review: past, present and future. *Organogenesis.* 2011;7:2–12. doi: 10.4161/org.7.1.13997.
7. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet.* 2016;387:2036–2048. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00272-5.
8. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011;3:85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231.
9. Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, Cheung CK, Crnogorac M, Delbarba E, Eller K, et al. Rituximab in membranous nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6:881–893. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.035.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int. Suppl.* 2021;100:S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
11. Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician.* 2016;93:479–485.
12. Kumar R, et al. Case report: unusual aggregation of different glomerulopathies in a family resolved by genetic testing and reverse phenotyping. *Front. Pediatrics.* 2022;10:826330. doi: 10.3389/fped.2022.826330.
13. Lerner GB, Virmani S, Henderson JM, Francis JM, Beck LH, Jr. A conceptual framework linking immunology, pathology, and clinical features in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100:289–300. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.028.
14. Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo glomerulonephritis after kidney transplantation. *Front Immunol.* 1944;2019:10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01944.
15. Lodi L, et al. Type I interferon-related kidney disorders. *Kidney Int.* 2022;101:1142–1159. doi: 10.1016/j.kint.2022.02.031.
16. Mallick NP, Gokal R. Haemodialysis. *Lancet.* 1999;353:737–742. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09411-7.
17. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:883–887. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03563-6.
18. Qi Q, Li H, Lin ZM, Yang XQ, Zhu FH, Liu YT, Shao MJ, Zhang LY, Xu YS, Yan YX, et al. (5R)-5-hydroxytriptolide ameliorates anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in NZW mice by regulating Fcγ receptor signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:107–116. doi: 10.1038/aps.2017.88.
19. Ravaglia F, et al. The pathology lesion patterns of podocytopathies: how and why? *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:838272. doi: 10.3389/fcell.2022.838272.
20. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:753–779. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015.
21. Ruggerenti P, Peticucci E, Cravedi P, Gambarà V, Costantini M, Sharma SK, Perna A, Remuzzi G. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1213–1224. doi: 10.1681/ASN.2007090970.
22. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96:23–43. doi: 10.1016/S0163-7258(02)00297-8.
23. Sethi S, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27:1278–1287. doi: 10.1681/ASN.2015060612.
24. Smith KD, et al. Digital spatial profiling of collapsing glomerulopathy. *Kidney Int.* 2022;101:1017–1026. doi: 10.1016/j.kint.2022.01.033.
25. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Cattran D, Coppo R. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2248–2258. doi: 10.1681/ASN.2014070697.
26. Zhang LY, Li H, Wu YW, Cheng L, Yan YX, Yang XQ, Zhu FH, He SJ, Tang W, Zuo JP. (5R)-5-hydroxytriptolide ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice by preventing infiltration of immune cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312:F769–f777. doi: 10.1152/ajprenal.00649.2016.
27. Zhang PN, Tang JY, Yang KZ, Zheng QY, Dong ZC, Geng YL, Liu YN, Liu WJ. Integrated network pharmacology analysis and experimental validation to investigate the molecular mechanism of triptolide in the treatment of membranous nephropathy. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:4061–4076. doi: 10.2147/DDDT.S386031.
28. Zhao L, Lan Z, Peng L, Wan L, Liu D, Tan X, Tang C, Chen G, Liu H. Triptolide promotes autophagy to inhibit mesangial cell proliferation in IgA nephropathy via the CARD9/p38 MAPK pathway. *Cell Prolif.* 2022;55:e13278. doi: 10.1111/cpr.13278.

Боднарюк Н.І.**Головка М.І.***студенти 5-го курсу, Буковинського державного медичного університету***Баланюк І.В.***доцент, кандидат медичних наук, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету**м. Чернівці, Україна*

СУЧАСНИЙ СТАН ПОШИРЕНOSTІ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ ТА ПІДХОДИ ДО ЙОГО ДІАГНОСТИКИ

Bodnaryuk N.I.**Golovka M.I.***5th year students of the Bukovyna State Medical University***Balanyuk I.V.***Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Bukovyna State Medical University**Chernivtsi, Ukraine*

THE CURRENT STATE OF THE PREVALENCE OF NEONATAL HERPES AND APPROACHES TO ITS DIAGNOSIS

Анотація.

Неонатальний герпес — це інфікування новонародженого вірусом простого герпесу в перші 28 днів життя. Зараження відбувається трьома шляхами: найчастіше — інтранатально, також зустрічається внутрішньоутробне та постнатальне інфікування. Існують 3 клінічні форми неонатального герпесу: ураження шкірних покривів, слизових оболонок очей та ротової порожнини (SEM-хвороба), ураження центральної нервової системи (ЦНС) та дисемінований перебіг.

Abstract.

Neonatal herpes is the infection of a newborn with herpes simplex virus in the first 28 days of life. The infection occurs in three ways: most often intranatally, but also in utero and postnatally. There are 3 clinical forms of neonatal herpes: damage to the skin, mucous membranes of the eyes and oral cavity (SEM disease), damage to the central nervous system (CNS) and disseminated course.

Ключові слова: неонатальний герпес, вірус простого герпесу (ВПГ), період новонародженості, вроджені вади розвитку, неонатальна смертність.

Key words: neonatal herpes, herpes simplex virus (HSV), newborn period, congenital malformations, neonatal mortality.

Вірус простого герпесу-1 (ВПГ-1) та вірус простого герпесу-2 (ВПГ-2) є членами сімейства ДНК-вірусів Herpesviridae. ВПГ-1 та ВПГ-2 є великими віріонами з ліпідною оболонкою, яка вбудована в поверхневі глікопротеїни, які опосередковують прикріплення та входження в клітини-господарі та відповідають за відповідь хазяїна [1].

ВПГ-інфекція новонароджених (неонатальний герпес) — рідкісне, але небезпечне для життя плода та новонародженого захворювання, що характеризується високим рівнем захворюваності та смертності у всьому світі. Рівень глобальної захворюваності на неонатальний герпес становить 10 випадків на 100 тисяч живонароджених [2,11].

За оцінками джерела, від 30 до 65% вагітних жінок у США мають статеву інфекцію ВПГ-1 або ВПГ-2. Зокрема в США частота виявлення інфікування ВПГ немовлят на одному рівні із частотою виявлення бактеріального менінгіту. Інфікування ВПГ у новонароджених відбувається приблизно в 1 з 3200 пологів США. Передавання від матері до дитини може відбуватися внутрішньоутробно (5%), у перинатальний період (85%) або постнатально

(10%). Натомість ВПГ не передається через грудне молоко [1,3,4].

Передача ВПГ від матері до новонародженого пов'язана з кількома факторами ризику. Ці фактори ризику включають тип інфекції матері (нещодавнє інфікування, перший епізод первинної, перший епізод непервинної або рецидивна інфекція), серологічний статус матері, тип ВПГ генітального ураження, метод пологів (природні пологи чи кесарів розтин) та часовий інтервал від порушення цілісності плодових оболонок до моменту народження дитини [6].

Тип зараження за часом інфікування матері можна класифікувати наступним чином:

1. Нещодавнє інфікування без клінічних проявів.

2. Перший епізод первинної інфекції (ще не відбулося утворення сироваткових антитіл до ВПГ-1/ВПГ-2).

3. Перший епізод непервинної інфекції (мати має нову інфекцію одним типом ВПГ за наявності антитіл до іншого типу).

4. Рецидив (у матері вже наявні антитіла до типу ВПГ) [7].

Вірус простого герпесу (ВПГ) може бути переданим від матері до плода внутрішньоутробно (5%), інтранатально (85%) та у післяпологовий період (10%) [10].

Існують 3 клінічні форми неонатального герпесу: ураження шкірних покривів, слизових оболонок очей та ротової порожнини (SEM-хвороба), ураження центральної нервової системи (ЦНС) та дисемінований перебіг.

SEM-хвороба, як правило, проявляються між 5 і 11 днями життя. У 80% новонароджених присутні ураження шкіри, слизових оболонок очей або рота, у 20% шкіра не уражається, але є везикули. Невеликі везикули виявляються на шкірі поблизу місць порушення її цілісності або навколо очей чи рота. Несвоєчасне лікування цієї форми інфекції ВПГ може призвести до ураження ЦНС або дисемінованого перебігу [8].

Ураження ЦНС виникає у приблизно третині всіх випадків інфікування ВПГ. Інфекція зазвичай проявляється між 8 і 17 днями життя. У новонароджених із захворюванням ЦНС часто спостерігаються такі симптоми як: порушення годування, дратівливість, млявість та нестабільність температури. Також пізніше виникають судоми, вогнищева неврологічна симптоматика, порушення психічного стану. 60-70% немовлят із ураженням ЦНС мають шкірні прояви в певний період протягом хвороби. При дослідженні аналізу ліквору може виявлятися плеоцитоз. Прогноз при несвоєчасному лікуванні є негативним: приблизно у 50% випадків неліковані новонароджені помирають. Однак у інших 50% випадків, навіть при коректній і своєчасній діагностиці та лікуванні, все одно можуть бути подальші ускладнення [6,8,9].

Дисемінований перебіг з'являється на 10-12 день життя. На його частку припадає 25% усіх випадків неонатальної інфекції ВПГ. Найчастіше при дисемінованому перебігу уражаються легені та печінка. Інші системи органів також можуть бути уражені, включаючи серцево-судинну систему, наднирники, шкіру та органи чуття. У двох третинах випадків дисемінованого перебігу також уражається ЦНС та присутні шкірні прояви. Часто дисемінований перебіг ускладнюється сепсисом і ДВЗ-синдромом. У більшості новонароджених будуть підвищені трансамінази і С-реактивний білок. Майже 30% новонароджених із дисемінованою інфекцією ВПГ помирають навіть за умови лікування [8].

У новонароджених з дисемінованим перебігом вища летальність, ніж у немовлят з SEM-хворобою або ураженням ЦНС. Дані свідчать про те, що дисемінація більш поширена при нещодавньому первинному інфікуванні ВПГ матері під час вагітності, ймовірно, через те, що не було достатньо часу для передачі антитіл внутрішньоутробно [7].

Ці клінічні перебіги мають певні відмінності у проявах, діагностиці, лікуванні та подальших прогнозах. Клінічні прояви неонатального герпесу є неспецифічними та можуть бути ледь помітними,

тому є важливою настороженість лікарів щодо своєчасного діагностування інфекції ВПГ [3].

Інфекції ВПГ можна виявити за допомогою таких діагностичних тестів:

1. Дослідження мазків з ротоглотки, носоглотки, везикул, мазків зі слизових оболонок (очей і рота), ректальних мазків та посіву спинномозкової рідини.

2. ПЛР дослідження ліквору, вмісту везикул, слизових оболонок і крові;

3. Пряме імуофлуоресцентне фарбування уражених ділянок шкіри;

4. Імуноферментні аналізи на антигени ВПГ.

Дослідження інфікування ВПГ за допомогою виявлення культури в біологічних рідинах все ще вважається остаточним діагностичним методом для постановки діагнозу ВПГ.

Універсальний серологічний скринінг на генітальний герпес наразі не рекомендується, у тому числі під час вагітності [5].

У випадку, якщо новонароджений народився від матері з підозрою на інфікування ВПГ і у нього немає симптомів, необхідно провести лабораторне обстеження через 24 години після народження. При наявності клінічних симптомів інфекції ВПГ, позитивний результат культури не потрібен для початку лікування.

Натомість, якщо термін гестації у новонародженого становить ≤ 37 тижнів або він народився після тривалого часового інтервалу порушення цілісності плодових оболонок, що визначається як $>4-6$ годин, варто негайно провести обстеження та почати внутрішньовенне введення ацикловіру [8].

Деякі медичні установи зараз пропонують лише ПЛР, оскільки вважається, що він більш чутливий. Однак виявлення вірусу у вмісті везикул може свідчити про зараження шкіри під час пологів, якщо зразки взяті протягом перших 24 годин після народження дитини. Натомість, якщо зразки були отримані більше ніж через 24 години після народження і результат позитивний — це свідчить про активне розмноження вірусу [7].

ПЛР дослідження крові є корисним для раннього виявлення інфекції ВПГ у новонароджених, особливо при відсутності шкірних проявів та іноді може бути єдиним позитивним діагностичним тестом, однак негативний результат ПЛР не можна використовувати для виключення діагнозу [6].

Противірусна терапія з внутрішньовенним введенням ацикловіру знижує смертність до 30% у немовлят з дисемінованим перебігом і до 6% для дітей із ураженням ЦНС [4].

Через ризик поширення ВПГ до ЦНС, SEM-хвороба лікується парентеральним введенням ацикловіру протягом 14 днів. Неонатальна інфекція ВПГ ЦНС лікується протягом 21 дня за допомогою внутрішньовенного введення ацикловіру, при цьому рекомендовано повторне тестування ліквору перед припиненням лікування, щоб підтвердити відсутність збудника [2].

У жінок з активним рецидивуючим генітальним герпесом противірусна супресивна терапія ацикловіром/валацикловіром, розпочата на 36-му

тижні вагітності, асоціюється зі зниженням вірогідності генітальних уражень під час пологів і зниженням інфікування новонародженого.

Також існують певні рекомендації щодо проведення планового кесарів розтину при загрозі зараження дитини під час природних пологів:

1. Розродження шляхом кесаревого розтину зменшує, але не повністю запобігає передачі ВПГ новонародженому.

2. Кесарів розтин буде ефективнішим, якщо він проведений до моменту розриву плодових оболонок, але у випадках порушення їх цілісності також рекомендовано його проведення.

3. Кесарів розтин не рекомендується жінкам із генітальним герпесом в анамнезі та відсутністю клінічних проявів [10].

Висновки. Неонатальна інфекція ВПГ залишається серйозною проблемою, яка потребує своєчасної діагностики та ефективного лікування для зниження ризиків ускладнень і неонатальної смертності. Хоча ПЛР є важливим інструментом для раннього виявлення вірусу у новонароджених, його негативний результат не виключає наявності інфекції, що підкреслює необхідність повторного тестування. Внутрішньовенне введення ацикловіру значно знижує смертність серед дітей із дисемінованими та ЦНС-ураженнями, але вимагає належного контролю та тривалої терапії. Для запобігання поширенню ВПГ до ЦНС рекомендовано парентеральне лікування при SEM-формі, а у випадках ЦНС-ураження необхідне повторне тестування ліквору перед завершенням лікування. Протівірусна супресивна терапія у вагітних з активним генітальним герпесом знижує ризик передачі інфекції під час пологів, а плановий кесарів розтин залишається ефективним методом для мінімізації передачі вірусу, особливо якщо його проведено до розриву плодових оболонок. Однак у разі порушення їх цілісності та при відсутності клінічних проявів у жінок із герпесом в анамнезі питання проведення кесаревого розтину потребує індивідуального підходу.

Список літератури:

1. James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Sep;3 Suppl 1(Suppl 1):S19-23. doi: 10.1093/jpids/piu050. PMID: 25232472; PMCID: PMC4164179.

2. Lund S, Henriksen TB, Poulsen A, Dungu KHS, Carlsen ELM, Hansen BM, Aunsholt L, Nygaard U. [Herpes simplex virus infection in newborns]. *Ugeskr*

Laeger. 2022 Jun 13;184(24):V11210869. Danish. PMID: 35703071.

3. Muller WJ, Zheng X. Laboratory Diagnosis of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *J Clin Microbiol*. 2019 Apr 26;57(5):e01460-18. doi: 10.1128/JCM.01460-18. PMID: 30602444; PMCID: PMC6498033.

4. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1376-85. doi: 10.1056/NEJMra0807633. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Dec 31;361(27):2681. PMID: 19797284; PMCID: PMC2780322.

5. Hufstetler K, Llata E, Miele K, Quilter LAS. Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, 2024. *J Womens Health (Larchmt)*. 2024 Jun;33(6):827-837. doi: 10.1089/jwh.2024.0367. Epub 2024 May 21. PMID: 38770770; PMCID: PMC11270754.

6. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res*. 2020 Apr;176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044154; PMCID: PMC8713303.

7. Allen UD, Robinson JL; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Health*. 2014 Apr;19(4):201-12. doi: 10.1093/pch/19.4.201. PMID: 24855418; PMCID: PMC4028647.

8. Harris JB, Holmes AP. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017 Mar-Apr;22(2):88-93. doi: 10.5863/1551-6776-22.2.88. PMID: 28469532; PMCID: PMC5410863.

9. Shahoud F, Rathore MH, Shah CC, Alissa R. The Many Faces of Neurological Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Cureus*. 2023 Jul 8;15(7):e41580. doi: 10.7759/cureus.41580. PMID: 37559852; PMCID: PMC10406570.

10. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol*. 2014 Dec;41(4):945-55. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.012. Epub 2014 Sep 27. PMID: 25459782; PMCID: PMC4386734.

11. Junya Kojima, Shunji Suzuki, Shin-Ichi Hoshi, Akihiko Sekizawa, Yoko Sagara, Hideo Matsuda, Isamu Ishiwata, Tadaichi Kitamura. Challenges for early diagnosis of neonatal herpes infection in Japan. *Front Reprod Health*. 2024 Aug 8;6:1393509. doi: 10.3389/frph.2024.1393509. eCollection 2024.; PMID: 39175893; PMCID: PMC11338912;

Moskaliuk Volodymyr Deoniziovych
MD, Professor, Head at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University

Melenko Svitlana Romanivna
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology
Bukovinian State Medical University

Varvaruk Anastasia Anatolyivna
Student
Bukovinian State Medical University

Tymchuk Yurii Yuriyovych
Student
Bukovinian State Medical University

LABORATORY METHODS OF HIV DIAGNOSTIC

Abstract:

HIV is a socially dangerous infectious disease that develops as a result of infection with the human immunodeficiency virus (HIV), long-term survival (persistence) of HIV in lymphocytes, macrophages and cells of nervous tissue. The article shows the main methods of diagnosing HIV infection, which make it possible to confirm the diagnosis quite quickly and effectively. Due to high mortality rates during the first year of life in infants living with HIV who have not received treatment, it is essential to early HIV testing with rapid results and immediate initiation of treatment

Key words: HIV, Western blot, anti-HIV antibodies, protein 24, HIV RNA, Trofile test.

Purpose: It consists in studying modern research methods for determining HIV. Effective diagnosis is an important step for the proper treatment and compensation of this condition

Diagnostic methods: Serological tests (the basis for screening diagnosis): detection of anti-HIV antibodies and/or p24 antigen (ELISA or EIA) in the blood serum. Generation IV tests can detect anti-HIV antibodies in 3-12 weeks and p24 antigen in 2-3 weeks after infection. Given the general availability of generation IV tests, generation III tests (which detect only HIV antibodies) are currently used as so-called rapid cassette or strip tests. The result of a capillary blood test is obtained within 10-30 minutes.

A positive result of a screening test must be confirmed, e.g. by a Western blot test (only performed in centres with the highest degree of reference). Diagnosis of doubtful cases requires specialist's advice. The WB assay consists of a multilayer process similar to that of the EIA. HIV antigens are laid out on a strip of nitrocellulose – from the highest in molecular weight to the

lowest. When a specimen is incubated with the strip, any existing HIV antibodies bind to these HIV antigens. Addition of enzyme leads to formation of antibody–enzyme complex. In a final step, an added chemical causes the change of colour when it comes into contact with the protein–antibody–enzyme layers.

Serological testing for the presence of anti-HIV antibodies and protein 24 (anti-HIV/p24) should be offered to the sexual partner of a patient suspected of being infected with HIV, especially in acute retroviral disease, as this is the case when the risk of transmission is highest. p24 Ag assays measure the HIV core protein p24 found in whole blood, serum or plasma, either in free form or bound by anti-p24 antibody. When antibodies to HIV become detectable, p24 Ag is often no longer demonstrable, probably due to the formation of antigen–antibody complexes in the bloodstream. Assays that use ultrasensitive methods, including an antibody–antigen dissociation procedure and signal amplification for p24 Ag allow smaller quantities of p24 Ag to be detected, and have improved the sensitivity of p24 Ag testing.

Sequence of occurrence of laboratory markers

Latent period	the first 10 days after infection markers are not determined
The "serological window" period is the interval between infection and the appearance of antibodies	Its duration is influenced by the type of diagnostic test system and its sensitivity. This period is characterized by an increase in the level of p24 core antigen, which is the main protein that forms the nucleocapsid of the VIL-1. Test systems of the IV generation shorten this period and contribute to earlier detection of the fact of infection.
Acute HIV infection	the period between the appearance of HIV RNA in plasma until the appearance of the first IgM antibodies that circulate during viremia. The duration of the period also depends on the nature and sensitivity of the test systems.
Fixed (stable) HIV infection (3-12 weeks after infection)	the immune response in the form of IgG is sufficiently pronounced to obtain a positive response using ELISA or Western blot techniques.
4 weeks after infection, HIV-specific antibodies are detected in 60-65% of cases, after 6 weeks - in 80% of cases, after 8 weeks - in 90% of cases, after 12 weeks - in 95% of cases. At the stage of AIDS, the amount of AT can decrease until it completely disappears. Studies have shown that the risk of VIL-1 transmission from a person at an early stage is much higher than during the period of persistent HIV infection, which is associated with the highest possible amount of virus in blood plasma, cervical secretion in women and seminal fluid in men. This fact increases the importance of early (before the formation of stable antibody levels) diagnosis of HIV infection.	

Virological studies (detection of HIV RNA in the blood serum by RT-PCR): diagnosis of infection in seronegative patients with suspected acute retroviral syndrome, in infants born to HIV-infected mothers, or verification of ambiguous serological test results. Quantitative testing (number of HIV RNA copies/ml) is used to assess prognosis, classify HIV infection severity, and monitor the effectiveness of antiretroviral therapy.

The phenotyping-based Trofile test has also been used in clinical trials of HIV nuclear receptor antagonists. In the meantime, a variety of easier-to-use genotypic tests have emerged that are compatible with standard laboratory equipment and web-based interpretation tools. However, these systems typically analyse only the most prominent virus sequence in a sample. This is a new diagnostic test for HIV tropism that does not require DNA sequencing. The XTrack system exploits the physical properties of DNA duplexes after hybridisation of single-stranded HIV-1 env V3 loop probes with a clinical sample. The resulting 'heteroduplexes' have unique properties due to the sequence affinity with the reference sequence and, as a result, discrete electrophoretic mobility. A detailed optimisation process identified candidates for diagnostic probes that best correlate with a large number of HIV-1 sequences with known tropism.

HIV serological testing is generally used to diagnose HIV infection in adults and children above 18 months of age. Because of the passage of maternal HIV antibody across the placenta to the baby, HIV serological testing in infancy cannot be used to confirm HIV infection in the infant, but does indicate maternal HIV infection and exposure of the infant. In order to diagnose HIV infection definitively in children below 18

months of age, assays that detect the virus or its components (i.e. virological tests) are therefore required.

Recently accessed early infant diagnostics improved significantly, but in 2020 only 60% of all infants infected with HIV were tested before the second month of life. There is still a delay in getting results when testing infants results in further loss from the cascade of services from testing to treatment, hence only 30% of perinatally infected infants have a proper linking to treatment and care services and initiating ART in a timely manner.

It is strongly recommended that HIV serological assays used for the purpose of clinical diagnostic testing have a minimum sensitivity of 99% and specificity of 98% under quality-assured, standardized and validated laboratory conditions.

<18 months of age – used as a screening assay to determine HIV exposure

>18 months of age – used as a diagnostic assay

In sick infants in whom HIV infection is being considered as an underlying cause of symptoms and signs, and virological testing is not available, HIV serological testing and use of the clinical algorithm for presumptive clinical diagnosis of HIV infection is strongly recommended

Rapid diagnostic tests for serological HIV testing are possible use to assess the impact of HIV infection in infants under the age of four months. Thus, HIV infection status in infants and children at the age of 4 to

18 months should be established by serological mother's HIV testing (conditional recommendation, low quality of evidence data).

Conclusions: Despite the fact that HIV as a nosology does not exist much time, now there are many methods of laboratory diagnosis, which are necessary for the diagnosis of HIV. Special attention should be given to the period of the course of infection, because it depends on which diagnostic method should be preferred. This is very important, because early diagnosis of HIV infection helps to start ART as soon as possible to alleviate the patient's condition and prevent possible complications

References:

1. WHO RECOMMENDATIONS ON THE DIAGNOSIS OF HIV INFECTION IN INFANTS

AND CHILDREN, World Health Organization 2010,- p. 30-32

2. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/2019,-р. 1281-1282

3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853869/>

4. A diagnostic HIV-1 tropism system based on sequence relatedness, Suzanne Edwards, Heinz Stucki, Joëlle Bader, Vincent Vidal, Rolf Kaiser, Manuel Battegay, Thomas Klimkait, 2015

5. Настанова 00018. ВІЛ-інфекція, 2018,-р. 5

6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288219/>

7. Рання діагностика ВІЛ-інфекції та новітні методи дослідження. Кушнірик О.В., 2019

8. Клінічна настанова, заснована на доказах «ВІЛ-інфекція», .2022,- р.96-97

*Довгополюк М.В.**Ігнат'єва А.С.**Студенти 5 курсу, медицина**Буковинський державний медичний університет**Баланюк І.В.**доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинський державний медичний університет**м. Чернівці, Україна*

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З СЕПСИСОМ

*Dovgopoliuk M.V.**Ihnatieva A.S.**Balaniuk I.V.*

MODERN MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SEPSIS

Анотація:

Sepsis - це небезпечне порушення гомеостазу організму, яке характеризується системною запальною відповіддю на інвазію збудника в організм. Етіологічними чинниками можуть бути бактерії, гриби та віруси. Розроблені спеціальні рекомендації щодо діагностики та лікуванню сепсису.

Annotation:

Sepsis is a dangerous dysfunction of the homeostasis of the body, which is characterized by a systemic inflammatory response to the invasion of the pathogen into the body. Etiological factors can be bacteria, fungi and viruses. Special recommendations for diagnosis and treatment of sepsis were developed.

Ключові слова: *сепсис, біомаркери, рекомендації, інфузійна терапія.*

Key words: *sepsis, biomarkers, recommendations, infusion therapy.*

Матеріали та методи: нами проведений огляд літератури на основі статей, опублікованих у базах даних PubMed, National Library of Medicine за останні 10 років та Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021. Аналізувались дані щодо рекомендацій по ведення пацієнтів з сепсисом.

Мета: проаналізувати літературні джерела та систематизувати основні сучасні аспекти діагностики та лікування сепсису.

Результати та їх обговорення:

Сепсисом називають небезпечне для життя порушення функції органів, яка спричинена гіперреакцією організму на інфекцію. Сепсис в себе включає декілько суміжних визначень:

Синдром системної запальної реакції, який діагностується при наявності 2 або більше критеріїв з наступних:

1. Температура тіла вище 38 С або менше 36 С.
2. Частота серцевих скорочень більше 90 ударів на хвилину.
3. Частота дихання понад 20 вдихів за хвилину.
4. Кількість лейкоцитів перевищує 12 000 на кубічний міліметр або менше 4000 на кубічний міліметр.

Важкий сепсис - це сепсис, пов'язаний з дисфункцією одного органу або більше та порушенням перфузії органів або артеріальною гіпотензією (АГ). Симптоми гіпоперфузії включають лактоацидоз, олігурію та гостру зміну психічного стану [1].

Септичний шок – це ускладнення сепсису з АГ, яка не чутлива до інфузійної терапії. Критеріями діагностики септичного шоку є: АГ, яка потребує

вазопресорної терапії для підтримки середнього артеріального тиску >65 мм рт.ст. і рівень лактату в сироватці крові понад 2 ммоль/л після відповідного лікування гіповолемії [2].

Незважаючи на прогрес у швидкому розпізнаванні та реагуванні, сепсис залишається основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі. Смертність у відділенні інтенсивної терапії (ІТ) та реанімації при септичному шоці часто перевищує 40% [3].

Було проведено дослідження, де визначалась смертність від сепсису та септичного шоку. Результатами було, що середня 30-денна смертність від сепсису - 24,4%, а 90-денна смертність становила 32,2%. Натомість, середня 30-денна смертність від септичного шоку становила 34,7%, 90-денна смертність становила 38,5% [4].

Діагностичні біомаркери сепсису:

1. Прокальцитонін — це білок гострої фази, який секретується різними тканинами під впливом ендогенної та екзогенної стимуляції.

При важких бактеріальних інфекціях або сепсисі прокальцитонін з'являється швидше, ніж інші фактори запалення і слугує клінічним діагностичним маркером сепсису. Не рекомендовано оцінювати рівень прокальцитоніну для клінічної оцінки та вибору тактики лікування [3,5].

2. С-реактивний білок (СРБ) — це білок гострої фази, який синтезується гепатоцитами, при ураженні організму мікробною інвазією або при пошкодженні тканин. Чутливість і специфічність СРБ становлять 68–92% і 40–67% відповідно. Визначено, що дослідження рівня СРБ за 48 годин до лікування

потенційно допомагає оцінити відповідь організму пацієнта з сепсисом на початок антимікробної терапії.

3. Фактор некрозу пухлин (TNF- α) є протизапальним цитокіном, який широко вивчається в патофізіології сепсису. При вивільненні в кров проти-запальних цитокінів, стійке підвищення рівня TNF- α призводить до загострення запалення, яке призводить до пошкодження органів і подальших ускладнень [5].

4. Рівень лактату в сироватці крові, який часто вважається маркером гіперперфузії тканин і органів, також може бути підвищений як через сепсис так і через інші причини. Але за умов адекватної інтенсивної терапії та відновлення перфузії - рівень лактату в сироватці крові зазвичай нормалізуються. Швидке підвищення або постійно підвищений рівень лактату повинен спонукати до проведення ретельного клінічного обстеження для визначення необхідності подальших заходів інтенсивної терапії [3].

Малоінвазивні та неінвазивні методи моніторингу

Протягом останніх 20-ти років, транспульмональна термодилуція є новим золотим стандартом для вимірювання серцевого викиду (СВ). Однак його застосування у пацієнтів з сепсисом рекомендовано за наявності гострого респіраторного дистрес-синдрому у відділенні ІТ. Серед малоінвазивних методів моніторингу СВ набуває поширеності аналіз кривої артеріального тиску, при якому катетризують променевою вену та визначають гемодинамічні показники, включаючи СВ. Значення СВ оцінюється за допомогою власних алгоритмів при кожному ударі серця та індексується за біометричними параметрами.

Абсолютно неінвазивним методом є ехокардіографія, за допомогою якого можна оцінити рівень СВ шляхом оцінки роботи лівого шлуночка.

Принципи лікування пацієнтів з сепсисом
Інфузійна терапія

Метою інфузійної терапії є покращення СВ та доставки кисню до органів та тканин.

Пропонуються парентерально вводити 30 мл/кг розчини кристалоїдів пацієнтам з спричиною сепсисом АГ або септичним шоком. Рандомізовані дослідження підтвердили, що пацієнти з АГ потребують принаймні цього об'єму інфузії. Натомість болісне введення рідини більшого об'єму рідини пов'язане з підвищенням смертності, особливо серед пацієнтів із серцевою недостатністю та захворюваннями нирок.

Використання гіпертонічного розчину у пацієнтів з септичним шоком є на сьогодні сумнівним. Незважаючи на те, що метою введення гіпертонічного розчину пацієнтам з септичним шоком є те, що це лікування повинно мати більший осмотичний ефект, такий ефект не триває довго, що робить гіпертонічний ефект недостатнім. Крім того, відбувається перенасичення організму дуже великою кількістю хлоридів, що підвищує ризик пошкодження нирок.

Антимікробні засоби

Щодо призначення антимікробних препаратів рекомендовано якнайшвидше розпочати введення протимікробних препаратів. Однак, на практиці діагностика сепсису викликає труднощі, отож рекомендовано призначення антимікробних препаратів, коли можливий сепсис, але ще не підтверджений. Однак для пацієнтів з септичним шоком рекомендується негайно вводити антимікробні препарати, через те, що ризик ускладнень при відстрочці протимікробних препаратів, є великим.

Перед початком антибіотикотерапії варто враховувати різні аспекти, такі як вогнище інфекції, поширеність інфекції та стійкість до антимікробних препаратів. Оскільки більшість пацієнтів із септичним шоком виявляють різний ступінь імуносупресії, початкове лікування має бути спрямоване на мікроорганізми (м/о), які часто зустрічаються при внутрішньолікарняних інфікуваннях, зокрема на грамнегативні м/о. Починати доцільно з карбапенемів широкого спектру дії (меропенем, іміпенем) або інгібітора пеніциліну+ β -лактамази, також можуть бути використані цефалоспорины 3 покоління. При підозрі на інфікування збудниками, що є стійкими до багатьох протимікробних препаратів, рекомендовано додавати препарат, що діє на грамнегативні м/о (аміноглікозид, фторхінолон), щоб підвищити ймовірність дії принаймні одного антибіотика [6,7].

Застосування вазопресорів

Рекомендовано розпочинати застосування периферичних вазопресорних препаратів не чекаючи на постановку центрального венозного доступу. Крім того, початкове введення вазопресорів за допомогою периферичного венозного доступу пов'язане з коротшим часом застосування вазопресорів та швидшим часом досягнення цільового рівня артеріального тиску.

Кортикостероїди

За рекомендаціями 2016 при септичному шоці забороняється використовувати гідрокортизон внутрішньовенно для лікування пацієнтів із септичним шоком, якщо інфузійна терапія та вазопресорна терапія можуть відновити стабільну гемодинаміку.

Натомість рекомендації від 2021 року пропонують використовувати внутрішньовенні кортикостероїди для дорослих із септичним шоком, які потребують вазопресорного лікування.

Досліджено, що бажані ефекти лікування шоку переважають небажані ефекти терапії кортикостероїдами [1].

Висновки:

1. На сьогодні сепсис залишається однією з найчастіших причин смертності у відділеннях ІТ та реанімації.

2. Рекомендовано для інфузійної терапії застосовувати розчини кристалоїдів з розрахунку 30мл/кг, натомість застосування гіперосмолярних розчинів не є доцільним.

3. Бажано використовувати раціональну антибіотикотерапію, але при важкому стані чи розвитку септичного шоку треба негайно розпочати введення антимікробних засобів.

Список літератури:

1. Bullock B, Benham MD. Bacterial Sepsis. 2023 May 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725739
2. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW ^{IN} _{SEPSIS} IN THE TREATMENT GUIDELINES. Acta Clin Croat. 2022 Jun;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11. PMID: 36304809; PMCID: PMC9536156.
3. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, Centofanti JE, Hylander Møller M, Nunnally ME, Alhazani W. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. Pol Arch Intern Med. 2022 Aug 22;132(7-8):16290. doi: 10.20452/pamw.16290. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35791800.
4. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020 May 19;24(1):239. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2. PMID: 32430052; PMCID: PMC7236499.
5. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2019 Oct 29;20(21):5376. doi: 10.3390/ijms20215376. PMID: 31671729; PMCID: PMC6862039.
6. Prescott HC, Ostermann M. What is new and different in the 2021 Surviving Sepsis Campaign guidelines. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2023 Dec;118(Suppl 2):75-79. doi: 10.1007/s00063-023-01028-5. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37286842; PMCID: PMC10246868.
7. Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. Intern Emerg Med. 2021 Sep;16(6):1649-1661. doi: 10.1007/s11739-021-02735-7. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33890208; PMCID: PMC8354945.8

УДК: 616.36-002-07-085.37-097.3:576.5

*Королик Тетяна Олександрівна
Захаренко Ірина Олегівна
Студентки 5 курсу 5 групи медичного факультету
Сорохан Василь Денисович
Кандидат медичних наук, доцент
Буковинський державний медичний університет*

**ЕКЗОСОМИ ПРИ ІНФІКУВАННІ ГЕПАТИТОМ В (HBV): ІМУННА ВІДПОВІДЬ, ЗМІНА
ВМІСТУ БІЛКА ТА РЕКОНСТРУКЦІЯ ІМУННОГО МІКРООТОЧЕННЯ ПЕЧІНКИ.**

*Korolik Tetyana Oleksandrivna
Zakharenko Irina Olegivna
5th year students of the 5th group of the medical faculty
Sorokhan Vasil Denisovich
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Bukovinian State Medical University*

**EXOSOMAS IN HEPATITIS B INFECTION (HBV): IMMUNA VIDPOVID, CHANGES VERSUS
PROTEIN AND RECONSTRUCTION OF IMMUNE MICROEXTENSION OF LIVER.**

Анотація:

Хронічний гепатит В створює значний глобальний тягар, модулюючи імунні клітини, що призводить до хронічного запалення та довгострокового пошкодження. Завдяки гепатотропності вірус гепатиту В (HBV) не може інфікувати інші клітини. Механізми, що лежать в основі міжклітинної комунікації між різними клітинами печінки в осіб, інфікованих HBV, і дисбаланс імунного мікрооточення залишаються невідомими. Показано, що екзосоми, як важливі інструменти міжклітинного зв'язку та транспортування вантажу між гепатоцитами, інфікованими HBV, та імунними клітинами, допомагають у транспортуванні вантажу HBV та регулюють імунне мікрооточення.

Abstract:

Chronic hepatitis B creates a significant global burden, modulating the immune system and the skin, which can lead to chronic inflammation and long-term pain. Due to the hepatotropic nature of the hepatitis B virus (HBV), it cannot infect other patients. The mechanisms that underlie interclinary communication between different cells of the liver, especially those infected with HBV, and the imbalance of immune microextension become invisible. It has been shown that exosomes, as important tools for interclinary communication and transport of blood between hepatocytes infected with HBV and immune cells, assist in the transport of HBV and regulate immune function. Micro-accuracy.

Ключові слова: гепатит В, HBV, екзосоми, імунне мікрооточення.

Key words: hepatitis B, HBV, exosomes, immune microextension.

Вступ: У 1963 р. Блумберг вперше виявив вірус гепатиту В (HBV) в крові пацієнта. Інфекція HBV може призвести до порушення функції печінки. Довгострокова стійка інфекція HBV підвищує ризик цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Екзосоми — це везикули, які секретуються майже всіма типами клітин організму. Екзосоми можна знайти в більшості рідин організму (сироватка, плазма, лімфа, слина, сеча, сльози, піт, сперма, спинномозкова рідина та грудне молоко), а також у супернатантах культур клітин. Екзосоми мають різні компоненти, які можуть відображати статус клітин-господарів, і багато досліджень виявили, що екзосоми можуть інкапсулювати ліпіди та кілька типів білків, включаючи білки, пов'язані зі злиттям мембран, білки, що беруть участь у формуванні везикул, інтегральні мембранні білки, компоненти головного комплексу гістосумісності, крім того, нуклеїнові кислоти, включаючи мРНК, мікроРНК, довгі некодуєчі РНК і ДНК. Екзосоми

мають інші привабливі властивості, які використовуються в медицині, такі як низька імуногенність, висока біосумісність і здатність долати біологічні бар'єри. Тож останні дослідження підкреслюють важливість екзосом у міжклітинному спілкуванні шляхом передачі біологічних сигналів між клітинами для регулювання різноманітних процесів. На сьогоднішній день було виявлено, що екзосоми беруть участь у різноманітних біологічних функціях, включаючи регуляцію імунітету, регенерацію клітин, передачу вірусу і метастази пухлини.

Взаємодія між HBV та екзосомами:

Екзосоми та віруси мають кілька спільних характеристик, включаючи їхні біофізичні властивості та здатність транспортувати біоактивні матеріали між клітинами. Попередні дослідження показали, що біогенез і вивільнення вірусів подібні до біогенезу екзосом, що свідчить про те, що віруси можуть захопити екзосомальний шлях.

Широко визнано, що ендосомальні сортувальні комплекси, необхідні для транспортного

шляху (ESCRT) і керамід-залежний шлях, відіграють вирішальну роль у формуванні ILV і MVB. Цікаво, що віріони та нуклеокапсиди HBV залучають комплекс ESCRT, щоб сприяти їх виходу з інфікованих клітин, і деякі дослідження показали, що ДНК HBV може транспортуватися в екзосоми через керамід-залежний шлях. Таким чином, HBV та екзосоми, здається, мають загальний механізм брунькування та вивільнення з клітин. Кілька досліджень асоційованих з HBV екзосом показали, що екзосоми містять компоненти HBV, включаючи ДНК HBV, РНК HBV, білки HBV і навіть HBV-3. Компоненти HBV можуть індукувати дисфункції імунних клітин за допомогою екзосом. Повідомлялося, що екзосоми із сироватки пацієнтів із ХГВ можуть опосередковувати передачу HBV у клітини NK за допомогою TGF- β . Пізніше асоційовані з HBV екзосоми призводять до послаблення проліферації та життєздатності NK-клітин. Інгибування продукції IFN- γ та цитолітичної активності NK-клітин також спостерігалось, коли клітини інкубували з екзосомами, асоційованими з HBV. Таким чином, виснаження та інактивація Т-клітин при хронічній інфекції HBV може бути наслідком підвищеної експресії PD-L1 моноцитами, індукованої асоційованими з HBV екзосомами. Ці результати свідчать про те, що асоційовані з HBV екзосоми відіграють певну роль у регулюванні якості та кількості імунних клітин. Примітно, що асоційовані з HBV екзосоми не тільки викликають дисфункції імунних клітин, але й протистоять дії противірусних речовин. Анти-HBs антитіла, одне з HBV-специфічних нейтралізуючих антитіл, походять від В-клітин і націлені на циркулюючі білки оболонки HBV і таким чином пригнічують передачу HBV. Проте нейтралізуючі антитіла показали низьку відповідь на HBV-ДНК у присутності екзосом HBcAg+CD81+. Подібні явища спостерігалися в екзосомах, асоційованих з вірусом гепатиту С (HCV) CD81+.

З прогресом у дослідженні екзосом було виявлено, що екзосоми сприяють транспортуванню та імунній модуляції HBV. Ключові події у вивченні екзосом HBV включають наступні етапи: у 2013 році вперше ідентифікували терапевтичний потенціал екзосом у HBV, продемонструвавши, що екзосоми можуть транспортувати інтерферон до гепатоцитів, інфікованих HBV, надаючи противірусну дію; у 2017 році вперше продемонстрували, що екзосоми можуть переносити білки та нуклеїнові кислоти HBV; У 2023 році було вперше виявлено, що екзосоми містять інтактні вірусні частинки HBV і сприяють передачі HBV; cccDNA, як критичний фактор стійкої інфекції HBV і поточну нездатність противірусних препаратів вилікувати її, розглядався у 2024 році, і виявив, що екзосоми можуть служити носіями для редагування генів для усунення cccDNA.

HBV модифікує екзосоми, щоб змінити імунне мікрооточення господаря:

У фізіологічних умовах екзосоми відіграють вирішальну роль у підтримці гомеостазу печінкового мікрооточення. Однак під стійким впливом HBV донорські клітини зазнають епігенетичних модифікацій, що призводить до значних змін у вмісті секретованих екзосом. Ці екзосоми згодом модулюють епігенетику клітин-реципієнтів у печінці, контролюючи моделі експресії їхніх генів і рівні ключових білків, таких як життєво важливі ферменти, поверхневі мембранні рецептори та фактори транскрипції. Деякі екзосоми створюють імуносупресивне мікрооточення господаря, що призводить до персистенції вірусу та хронічного запалення печінки. Інші активують імунні клітини, порушують імунну толерантність і передають противірусну здатність знищувати вірус. Тим не менш, неповна імунна активація може призвести до вибухової реплікації вірусу та запального стресу, що зрештою призводить до печінкової недостатності.

HBV-позитивні екзосоми реконструюють імуносупресивне мікрооточення при ХГВ:

HBV ухиляється від виявлення та очищення імунними клітинами шляхом захоплення екзосом для модифікації епігенетичної спадковості імунних клітин, таким чином створюючи мікрооточення імунної толерантності. HBV стає «невидимим вірусом» з прихованою реплікацією та передачею, створюючи високий ризик фіброзу печінки та раку печінки. Імунні клітини активують і виділяють екзосоми, щоб порушити імуносупресію, пов'язану з HBV.

Як описано вище, HBV модифікував екзосоми для створення імуносупресивного печінкового мікрооточення. І навпаки, HBV також може активувати імунні відповіді господаря. Тут ми класифікуємо імунну активацію, яку сприяють екзосоми HBV, на сприятливу та несприятливу. Сприятливу імунну активацію можна розділити на ранню та пізню імунну активацію. Рання імунна активація характеризується повним очищенням від HBV-інфекції під час гострої фази, при цьому у 15–40% пацієнтів з HBV прогресує до хронізації, тоді як більшість дорослих молодого та середнього віку можуть досягти самовилікування HBV під час гострої фази. Наприклад, інфіковані HBV гепатоцити активують імунні клітини, вивільняючи екзосоми, що несуть антигени HBV, створюючи нові способи презентації антигену. Пізня імунна активація — це стадія хронічної інфекції після формування імуносупресивного мікрооточення HBV, і організм порушує цю імуносупресію, щоб видалити вірус, прикладом чого є введення інтерферону хронічно інфікованим пацієнтам, де деякі можуть спровокувати аутоімунітет і досягти пригнічення вірусу. через екзосомну передачу противірусної здатності. А несприятливу імунну активацію можна розділити на неповну та надмірну імунну активацію. Неповна імунна активація означає, що імунна система, певною мірою обмежуючи реплікацію HBV, не досягає повного очищення вірусу, що забезпечує безперервну приховану реплікацію HBV і подовжує перебіг інфекції HBV, викликаючи стійку інфекцію та

хронічне запалення, що зрештою призводить до високої частоти раку печінки. Надмірна імунна відповідь проявляється як сплеск імунної активації, спричинений великомасштабною короткочасною реплікацією вірусу, що, найімовірніше, призведе до печінкової недостатності.

Список використаної літератури:

1. «Quantitative proteomic analysis of exosome protein content changes induced by hepatitis B virus in Huh-7 cells using SILAC labeling and LC-MS/MS» Xue Zhao, Yanxin Wu, Jinlin Duan, Yanchun Ma, Zhongliang Shen, Lili Wei, Xiaoxian Cui, Junqi Zhang, Youhua Xie, Jing Liu
2. «Label-free Proteomic Analysis of Exosomes Derived from Inducible Hepatitis B Virus-Replicating HepAD38 Cell Line» Xiaofang Jia, Jieliang Chen, Dominik A Megger, Xiaonan Zhang, Maya Kozlowsk, Lijun Zhang, Zhong Fang, Jin Li, Qiaofang Chu, Min Wu, Yaming Li, Barbara Sitek, Zhenghong Yuan.
3. «Exosomes in Hepatitis B Virus Transmission and Related Immune Response» Ju Wang, Dan Cao, Jiezuan Yang.

Осовська Надія Віталіївна
Студентка 5 групи, 5 курсу БДМУ, Чернівці, Україна
Куруц Маріанна Василівна
Студентка 5 групи, 5 курсу БДМУ, Чернівці, Україна
Сорохан Василь Денисович
Кандидат медичних наук, доцент, БДМУ, Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14098359>

ПРОБЛЕМАТИКА ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГЕПАТИТУ А

Osovska Nadiya Vitaliyivna
Student of the 5th group, 5th year of BSMU, Chernivtsi, Ukraine
Marianna Vasylivna Kuruts
Student of the 5th group, 5th year of BSMU, Chernivtsi, Ukraine
Vasyl Denisovych Sorokhan
Candidate of Medical Sciences, associate professor, BSMU, Chernivtsi, Ukraine

PROBLEMS OF VACCINATION AGAINST HEPATITIS A

Анотація.

Гепатит А залишається важливим викликом для громадського здоров'я в усьому світі. Вакцина проти гепатиту А (НерА) вперше отримала ліцензію в 1992 році. Інактивовані (НерА-І) та ослаблені (НерА-Л) вакцини проти гепатиту А демонструють високу імуногенність і добре переносяться, забезпечуючи захист щонайменше на 20 років. Вакцина НерА ефективна як для профілактики, так і для екстреної імунізації, особливо серед дітей і молоді. Вакцинаційні стратегії в різних країнах відрізняються, зокрема включають вакцинацію груп ризику, регіональні програми для дітей та універсальну дитячу вакцинацію. За останні 30 років захворюваність на гепатит А значно знизилася в багатьох країнах, але спалахи все ще фіксуються серед високоризикових груп і осіб, не охоплених універсальними програмами дитячої вакцинації. Для розуміння змін в епідеміології гепатиту А рекомендовано проводити моніторинг захворюваності та сероепідеміологічні дослідження. Додаткові дослідження мають оцінити тривалість імунного захисту після однієї дози НерА та економічну ефективність різних стратегій вакцинації. Рекомендації з вакцинації проти НерА мають оновлюватися своєчасно, базуватися на наукових даних та бути добре реалізованими.

Annotation.

Hepatitis A remains an important public health challenge worldwide. Hepatitis A (HepA) vaccine was first licensed in 1992. Inactivated (HepA-I) and attenuated (HepA-L) hepatitis A vaccines are highly immunogenic and well tolerated, providing protection for at least 20 years. The HepA vaccine is effective for both prevention and emergency immunization, especially among children and young adults. Vaccination strategies vary between countries, including vaccination of at-risk groups, regional programs for children, and universal childhood vaccination. Hepatitis A incidence has declined significantly in many countries over the past 30 years, but outbreaks still occur among high-risk groups and individuals not covered by universal childhood vaccination programs. In order to understand the changes in the epidemiology of hepatitis A, it is recommended to conduct monitoring of morbidity and seroepidemiological studies. Additional studies should evaluate the duration of immune protection after a single dose of HepA and the cost-effectiveness of different vaccination strategies. HepA vaccination recommendations should be updated in a timely manner, be based on scientific evidence, and be well implemented.

Ключові слова: Вакцина проти гепатиту А, імуногенність, стратегія вакцинації.

Key words: Hepatitis A vaccine, immunogenicity, vaccination strategy.

Вступ. Вірус гепатиту А (HAV) передається переважно фекально-оральним шляхом. У 1973 році його вперше ідентифікували в інфікованій людині в США. Наймасштабніший спалах гепатиту А у світі стався в 1988 році в Шанхаї, Китай, із понад 310 000 випадків захворювання та госпіталізацією понад 8000 осіб. Вакцину проти гепатиту А (НерА) впровадили на глобальному рівні в 1992 році, і численні дослідження підтвердили її ефективність у боротьбі з хворобою. Однак, у 2016 році від гепатиту А померли понад

7000 людей у всьому світі. У 2016 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) поставила мету ліквідувати вірусний гепатит до 2030 року, і для цього потрібно докласти додаткових зусиль. У цьому огляді висвітлюються глобальні досягнення вакцинації проти НерА, з акцентом на шляхи досягнення поставлених цілей.

Основний текст. Вакцина проти гепатиту А (НерА) була створена завдяки успішному культивуванню вірусу HAV на клітинних лініях, придатних для вакцинного виробництва у XX

столітті. Сьогодні в світі доступні дві форми вакцини проти гепатиту А: інактивована (НерА-І) та жива ослаблена (НерА-Л), виготовлена з НАV, вирощеного на різних клітинних лініях людини та тварин.

Перша ліцензована інактивована вакцина (Navrix™, GlaxoSmithKline, Бельгія) з'явилася на ринку на початку 1992 року, за нею вийшли Vaqta® від Merck у 1993 році, Avaxim® від Sanofi Pasteur у 1996 році та Epraxal® від Crucell у 1997 році. В Китаї інактивовані вакцини Healive® та Weisarulan® були ліцензовані у 2002 та 2006 роках відповідно.

Перша ліцензована жива ослаблена вакцина (НерА-Л) була розроблена в Китаї у 1992 році на основі штаму НАV Н2. Пізніше цей штам отримав ліцензію в Індії (2005), Гватемалі (2006), на Філіппінах (2008) та в Таїланді (2010).

Порівняння між НерА-І та НерА-Л.

Порівняно з НерА-І, вакцина НерА-Л є дешевішою і потребує меншої дози для імунізації, але вона більш вразлива до впливу температури, що ускладнює її зберігання та транспортування. Крім того, НерА-Л не можна використовувати для вакцинації імунодепресивних пацієнтів. Обидва типи вакцин зазвичай добре переносяться, проте питання про передачу вірусу вакцини після застосування НерА-Л залишається відкритим. З точки зору поствакцинаційної імуногенності, обидві вакцини забезпечують високий рівень анти-НАV після однієї дози, хоча показник GMC анти-НАV після однієї дози НерА-І був вищим, ніж після однієї дози НерА-Л у молоді. Друга доза НерА-І значно підвищує рівень антитіл та забезпечує триваліший імунітет порівняно з одноразовою дозою НерА-І або НерА-Л.

Вакцину НерА-І ліцензовано для внутрішньом'язового введення за схемою з двома дозами, де інтервал між першою та другою дозою може бути гнучким і становити від 6 місяців до 4-5 років (зазвичай 6-18 місяців). Час введення другої дози не є критичним: однаковий рівень антитіл до НАV досягається при інтервалі в 6, 12 або 18 місяців. Високу імуногенність також можна спостерігати навіть при інтервалі до 2 років між дозами. НерА-І широко застосовується в усьому світі, тоді як НерА-Л переважно використовується в Китаї та Індії і вводиться одноразово підшкірно. НерА-І можна застосовувати для осіб віком від 1 року і старше, тоді як вакцинація НерА-Л рекомендована з 18 місяців.

Відповідно до оновлених вказівок, НерА рекомендується дітям віком від 6 – 11 місяців до поїздки в країни-ендемичні НАV з США та Канади.

Формування імунітету.

Вакцинація проти гепатиту А забезпечує імунний захист як через клітинний, так і гуморальний імунітет. Основними показниками для оцінки імуногенності НерА є середньгеометрична концентрація (GMC) та рівень сероконверсії анти-НАV. Антитіла до НАV можна виявити за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та аналізу мікрочастинкових ферментів (МЕІА), при цьому чутливість тесту

залежить від методу. Мінімальний захисний рівень анти-НАV IgG поки не встановлений.

Після майже 30 років застосування НерА тривалість імунітету, який він забезпечує, стала актуальним питанням. Дослідження показали, що рівень антитіл, достатній для захисту від НАV (≥ 20 мМО/мл), зберігається понад 20 років після введення двох-трьох доз НерА-І у дітей і дорослих. За прогнозами математичної моделі, імунітет після двох доз НерА-І може тривати щонайменше 33 роки у 95% вакцинованих.

Висновки.

Доведено, що вакцини НерА-І та НерА-Л є високоімуногенними і добре переносяться, забезпечуючи імунний захист, який після вакцинації НерА-І може тривати щонайменше 20 років. Завдяки покращенню санітарних умов і впровадженню вакцинації проти гепатиту А захворюваність на цю інфекцію зменшилася у всьому світі, особливо в регіонах, де вакцина НерА включена до програм загальної імунізації (UCVP).

Для досягнення мети ліквідації гепатиту А в найближчі роки слід зосередитися на наступних аспектах: у високоендемичних регіонах необхідно поліпшувати санітарно-гігієнічні умови, забезпечувати чисту питну воду та безпечну їжу, щоб зменшити кількість інфекцій, включаючи гепатит А. Програми загальної вакцинації (UCVP) слід розглянути для країн, які переходять із високоендемичного рівня до середньоендемичного. У країнах із середньою ендемічністю, де зростає ризик інфікування НАV серед молоді та дорослих, потрібно ретельно оцінити тривалість імунітету після щеплення та можливу потребу в бустерній дозі, щоб запобігти госпіталізаціям та смертям, особливо якщо використовується одноразова доза НерА. У регіонах із низькою ендемічністю важливо зосередитися на вакцинації груп високого ризику, зокрема мандрівників, людей, які вживають наркотики, та бездомних.

Література:

1. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepat.* 2000;7 Suppl 1:1–3. doi: 10.1046/j.1365-2893.2000.00021.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

2. Всесвітня організація охорони здоров'я. *Гепатит А - інформаційний бюлетень 2019 року.* 2019 рік. [доступ до 2019 грудня20]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.

3. Всесвітня організація охорони здоров'я. Глобальна стратегія сектору охорони здоров'я щодо вірусного гепатиту, 2016 р. – 2021 Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 рік. Червень [доступ до 2019 грудня20]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>. [Google Scholar]

4. Jacobsen KH. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(10):a031716. doi:

- 10.1101/cshperspect.a031716. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Cui F, Liang X, Wang F, Zheng H, Hutin YJ, Yang W. Development, production, and postmarketing surveillance of hepatitis A vaccines in China. *J Epidemiol.* 2014;24(3):169–77. doi: 10.2188/jea.JE20130022. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Peetermans J. Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine.* 1992;10 Suppl 1:S99–101. doi: 10.1016/0264-410X(92)90557-Z. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
7. Armstrong ME, Giesa PA, Davide JP, Redner F, Waterbury JA, Rhoad AE, Keys RD, Provost PJ, Lewis JA. Development of the formalin-inactivated hepatitis A vaccine, VAQTATM from the live attenuated virus strain CR326F. *J Hepatol.* 1993;18 Suppl 2:S20–26. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80373-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
8. Jiang WP, Chen JT, Wang X, Wang YL, Liu Y, Chen WY, Xu WG, Qiu YZ, Yin WD. Immunogenicity and safety of three consecutive lots of a new preservative-free inactivated hepatitis A vaccine (Healive): a double-blind, randomized and controlled trial. *Vaccine.* 2008;26(18):2297–301. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.008. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
9. Williams JL, Bruden DA, Cagle HH, McMahon BJ, Negus SE, Christensen CJ, Snowball MM, Bulkow LR, Fox-Leyva LK. Hepatitis A vaccine: immunogenicity following administration of a delayed immunization schedule in infants, children and adults. *Vaccine.* 2003;21(23):3208–11. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00250-0. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

Довгополюк Максим Володимирович,
студент 5 курсу
Буковинський державний медичний університет
Печеряга Світлана Володимирівна,
к.мед.н., асистентка
кафедри акушерства, гінекології та перинатології
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ: РОЛЬ ЕМБОЛІЗАЦІЇ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ

Dovhopoliuk Maksym,
5th year student
Bukovinian State Medical University
Pecheriaha Svitlana,
Candidate of Medical Sciences, Assistant
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF UTERINE MYOMA: THE ROLE OF UTERINE ARTERY EMBOLIZATION

Анотація.

Міома матки є найбільш поширеною доброякісною гінекологічною пухлиною. Симптомна міома має негативний вплив на якість життя пацієнта, включаючи больовий синдром, зниження фертильності та сильну або тривалу менструальну кровотечу. Такі втручання, як емболізація маткових артерій (ЕМА) і фокусне ультразвукове дослідження під магнітним резонансом є доступними малоінвазивними альтернативами хірургічним методам лікування. Після емболізації маткових артерій виникає менше серйозних ускладнень, включаючи стани, які вимагають ургентну гістеректомію, тромбоемболію легевої артерії, зниження фертильності, порівняно з хірургічним лікуванням, але вищі показники незначних ускладнень, включаючи лихоманку, озноб, нудоту, блювання, інфікування органів малого тазу та больовий синдром. У статті наведено основні аспекти прогнозу та ефективності ЕМА, обґрунтовані даними літератури.

Abstract.

Uterine myoma is the most common benign gynecological tumor. Symptomatic fibroids have a negative impact on the patient's quality of life, including pain, reduced fertility, and heavy or prolonged menstrual bleeding. Interventions such as uterine artery embolization (UAE) and focal magnetic resonance imaging are available minimally invasive alternatives to surgical treatment. Uterine artery embolization has fewer serious complications, including conditions requiring emergency hysterectomy, pulmonary embolism, decreased fertility, compared with surgery, but higher rates of minor complications, including fever, chills, nausea, vomiting, pelvic infection, and pain syndrome. The article presents the main aspects of the forecast and effectiveness of the UAE, substantiated by data from the literature.

Ключові слова: міома матки, емболізація маткових артерій, ускладнення, ефективність.

Key words: uterine myoma, uterine artery embolization, complications, effectiveness.

Вступ. Міома матки (ММ) — це доброякісна пухлина, яка походить із гладком'язової тканини матки (міометрію), ріст якої залежить від естрогену та прогестерону. Вона є однією з найпоширеніших доброякісних новоутворень репродуктивної системи жінки, яке зустрічається у 20-30% жінок репродуктивного віку. ММ рідко зустрічаються до статевого дозрівання, частіше зустрічаються в репродуктивний період і зменшуються в розмірах після менопаузи ймовірно, через те, що яєчники виробляють менше естрогену.

Ароматаза у тканині міоми дозволяє ендогенне вироблення естрадіолу, а стовбурові клітини міоми експресують рецептори естрогену та прогестерону,

які сприяють росту пухлини в присутності цих гормонів [1]. Фактори ризику розвитку ММ, включають: статеві гормони естроген і прогестерон, інсуліноподібні фактори росту, епідермальний фактор росту та трансформуючий фактор росту. Також можуть бути генетичні фактори, що підвищують ймовірність розвитку ММ. До факторів ризику також належать ожиріння. Ожиріння збільшує ризик розвитку міоми на 21% з кожним збільшенням ваги на 10 кг. Ризик також послідовно знижується зі збільшенням кількості доношених вагітностей.

ММ класифікуються залежно від локалізації: субсерозні (виходять за межі матки); інтрамуральні (локалізуються в міометрії); підслизові (входять у порожнину матки).

Симптоматика залежить від розміру, кількості та розташування пухлин. Найпоширенішим симптомом є аномальна маткова кровотеча, як правило, надмірна менструальна кровотеча. Інші симптоми включають тазовий біль, дисфункцію кишківника, часте сечовипускання, біль у попереку, закріп і диспареунію. ММ може бути пов'язана з безпліддям, тому рекомендовано, щоб жінки з безпліддям проходили обстеження на наявність ММ з можливим видаленням міоми, якщо пухлини мають підслизовий компонент.

Лікування ММ, як правило, призначається жінкам із симптомами або великими міомами, які планують вагітність. На сьогоднішній день жодне медикаментозне лікування міоми не продемонструвало тривалої ефективності [1, 3].

Багато жінок відкладають звернення за лікуванням міоми, часто на кілька років, незважаючи на низку нехірургічних та мінімально інвазивних варіантів лікування, доступних зараз. Сучасні інвазивні стратегії лікування включають хірургічні та нехірургічні втручання. Хірургічні втручання, зокрема гістеректомія та методи збереження матки, такі як міомектомія або гістероскопічна резекція, найчастіше використовуються для лікування симптоматичної лейоміоми матки.

Останнім часом з'являється все більше безопераційних варіантів для тих, хто бажає консервативне лікування або має протипоказання до операції. Наразі доступними варіантами є комбіновані оральні контрацептиви, внутрішньоматкові спіралі, що вивільняють левоноргестрел (ВМС), транексамова кислота під час менструацій, агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону. Подібним чином, такі втручання, як ЕМА і фокусне ультразвукове дослідження під магнітним резонансом залишаються доступними малоінвазивними альтернативами. Це черезшкірна ангіографічна процедура, яка виконується під флюороскопією.

Мета дослідження. Проаналізувати наукові дані щодо емболізації маткових артерій як методу лікування міоми матки, оцінити його клінічну ефективність, можливі ускладнення та порівняти з іншими малоінвазивними та хірургічними методами.

Матеріали та методи дослідження. Ця оглядова стаття базується на систематичному аналізі сучасних наукових джерел, що охоплюють питання лікування міоми матки, з особливим акцентом на метод емболізації маткових артерій (ЕМА). Відбір джерел здійснено на основі аналізу статей, опублікованих у міжнародних базах даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library), із включенням останніх даних клінічних досліджень та метааналізів.

Результати дослідження. Емболізація маткових артерій (ЕМА) — це черезшкірна ангіографічна процедура, що проводиться під флюороскопічним контролем для усунення симптомів, пов'язаних із міомою матки (ММ). Процедура триває близько години та не потребує загальної анестезії. Для ЕМА використовуються різні емболізаційні матеріали, проте жоден із них не має переваг щодо клінічних

результатів. У кількох рандомізованих клінічних дослідженнях показано, що ЕМА має переваги над хірургічним лікуванням міоми, забезпечуючи не лише полегшення симптомів, а й значно знижуючи ризик необхідності переливання крові, скорочуючи час госпіталізації, тривалість процедури та період відновлення.

Оптимальними кандидатами для ЕМА є жінки в пременопаузі, які завершили дітородний період і мають симптомну міому матки. Після процедури судинне кровопостачання ММ швидко припиняється, що сприяє зменшенню симптомів, пов'язаних із об'ємом міоми, хоча саме зменшення розмірів відбувається поступово. Після ЕМА спостерігається менше серйозних ускладнень, таких як незапланована гістеректомія, легенева емболія та яєчникована недостатність, порівняно з хірургічним лікуванням. Проте частіше виникають незначні ускладнення, зокрема лихоманка, озноб, нудота, блювання, інфекції органів малого тазу та біль, спричинений постемболізаційним синдромом (ПЕС) [4].

Емболізація маткових артерій показана жінкам, які мають симптомну міому матки, але хочуть уникнути оперативного втручання. Водночас метод має протипоказання, зокрема: вагітність, інфекційні захворювання, підозра на злоякісний характер новоутворення.

Був проведений великий аналіз джерел і реєстрів для порівняння ЕМА з іншими хірургічними та медикаментозними методами лікування міоми матки, зокрема для оцінки ефективності емболізації маткових артерій. Gupta та ін. (2014) провели систематичний огляд, включивши 7 рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю 793 учасниць. У трьох із цих досліджень ЕМА порівнювали з абдомінальною гістеректомією, у двох — з міомектомією, а ще в двох випадках — із різними типами хірургічних операцій (53 гістеректомії та 62 міомектомії).

Було виявлено деякі свідчення того, що ЕМА може мати менш сприятливий вплив на фертильність порівняно з міомектомією, однак ці дані мають низький рівень доказовості. Протягом першого року у групі ЕМА спостерігалася певна частота незначних ускладнень. Деякі жінки потребували додаткового хірургічного втручання: протягом двох років повторна операція була необхідна для 7% жінок після гістеректомії або міомектомії, і для 15-32% пацієнток після ЕМА.

Згідно з результатами, пацієнтки, які пройшли ЕМА, рідше потребували переливання крові порівняно з тими, хто пройшов хірургічне лікування. Крім того, ЕМА вимагала менше часу на виконання процедури, скорочувала період госпіталізації та забезпечувала швидше відновлення [5].

Також було проведено багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження, метою якого стало порівняння міомектомії та ЕМА у жінок із симптоматичними міомами матки. Основним критерієм оцінки була якість життя після ЕМА, що вимірювалася за допомогою опитувальника щодо симптомів ММ та якості життя (UFS-QOL), де балами від 0 до 100 вищі показники свідчили про кращу якість

життя. У дослідженні взяли участь 254 жінки в 29 лікарнях. Учасниць розподілили на дві групи: 127 жінок отримали міомектомію (з яких 105 пройшли цю процедуру), а 127 жінок — ЕМА (з яких 98 отримали емболізацію). Дані про первинні результати були доступні для 206 жінок (81%).

В аналізі намірів до лікування середній бал якості життя через 2 роки склав 84,6 у групі міомектомії та 80,0 у групі ЕМА. Інтраопераційні та післяопераційні ускладнення спостерігалися у 29% жінок у групі міомектомії і у 24% у групі ЕМА [6].

В іншому дослідженні, в якому взяли участь 35 пацієнток, яким провели ЕМА, середній вік складав $35,51 \pm 7,36$ року. Серед учасниць було 2 жінки з прогресуючою карциномою шийки матки, 32 з ММ, а одна пацієнтка мала ендометріоз. У 4 пацієнток виявили множинні міоми. ЕМА виконували через контралатеральну пункцію стегнової артерії, білатерально, за допомогою правого коронарного катетера Юджіна. Ультразвукове дослідження повторили через 3 місяці. Результати ЕМА були успішними для всіх пацієнток. Середній час виконання процедури становив 75 хвилин, а тривалість перебування в стаціонарі — лише 1 день. Кровотеча була зупинена у всіх 35 жінок, але у однієї пацієнтки через 2 місяці виник рецидив, внаслідок чого була проведена операція. Міома повністю зникла у 8 пацієнток, зменшилася на понад 75% у 11 жінок і на 50-75% у 6 пацієнток. 5 жінок не з'явилися на контрольне УЗД [7].

Проте існують ризики виникнення ускладнень, включаючи постемболізаційний синдром (ПЕС), біль після процедури, ендометрит, ішемію матки, синдром виснажених яєчників, хронічні вагінальні виділення, а також пошкодження судин або нервів в місці доступу.

Постемболізаційний синдром (ПЕС) після емболізації маткових артерій (ЕМА) є ятрогенним явищем, яке зазвичай проявляється протягом перших 24-48 годин після процедури і спонтанно зникає протягом 10-14 днів. Симптоми включають тазовий біль, субфебрильну температуру, міалгію, помірний лейкоцитоз і виділення з піхви. Лікування передбачає призначення знеболювальних, протипровотних, протизапальних препаратів та інфузійну терапію. Якщо симптоми контролюються ефективно, пацієнтів зазвичай виписують протягом 24 годин. Діагностика може бути складною і часто потребує детальних досліджень для виключення більш серйозних станів, таких як сепсис [1].

Ендометрит і сепсис є рідкісними ускладненнями, пов'язаними з ЕМА. У дослідженні, що охоплювало 414 пацієнтів, яким була проведена ЕМА через міому, виявлено п'ять випадків внутрішньоматкових інфекцій, які вимагали внутрішньовенного введення антибіотиків або хірургічного втручання. У гострій фазі після ЕМА, лихоманка та лейкоцитоз, пов'язані з ПЕС, можуть бути важко відрізнити від інфекції. Швидке виявлення інфекції та адекватне лікування антибіотиками можуть запобігти подальшим оперативним втручанням, таким як гістеректомія. Повторна візуалізація за до-

помогою МРТ з контрастом може виявити наявність абсцесу або закупорки цервікального каналу некротичним матеріалом [10, 11].

Метою ЕМА є викликання ішемії та некрозу міоми матки з прибереженням самого органу. Некроз матки є рідкісним, але серйозним ускладненням, яке, якщо його не лікувати належним чином, може призвести до сепсису і навіть до смерті. Аменорея, як тимчасова, так і постійна, є ще одним можливим ускладненням ЕМА, яке може виникнути через випадкову емболізацію яєчників, що призводить до їх дисфункції.

Хронічні вагінальні виділення після ЕМА можуть з'явитися унаслідок утворення незначного сполучення між некротичною поверхневою міомою та порожниною ендометрію. У одному дослідженні у 94% пацієнтів симптоми, пов'язані з хронічними виділеннями, зникли спонтанно без спеціального лікування [8, 10, 11].

Прогноз після ЕМА в більшості випадків є сприятливим. Процедура демонструє високий рівень успішності, що дозволяє значно зменшити розміри міоматозних вузлів та полегшити симптоми, такі як біль, рясні менструальні кровотечі та відчуття тиску в нижній частині живота. Основні аспекти прогнозу після ЕМА включають ефективність, тривалість досягнутого ефекту та вплив на фертильність.

Більшість жінок (85–90%) відзначають поліпшення симптомів вже в перші місяці після процедури. Середнє зменшення розміру міоми становить 30–60% протягом 6–12 місяців, що позитивно впливає на загальний стан здоров'я пацієнток.

Ефективність ЕМА є тривалою, і у 80–90% жінок покращення стану зберігається протягом 5–10 років. Хоча в деяких випадках може знадобитися повторне втручання, такі випадки є відносно рідкісними.

Питання відновлення репродуктивної функції після ЕМА є важливим для жінок, які планують вагітність. Дослідження показують, що деякі жінки можуть завагітніти після ЕМА, хоча процедуру зазвичай рекомендують тим, хто не має наміру народжувати. Якщо є бажання зберегти фертильність, міомектомія може стати альтернативою, оскільки дані про вплив ЕМА на фертильність ще досліджуються [2].

Існують також дані щодо використання магнітно-резонансного фокусного ультразвуку (МРФУ) для лікування міом матки. Вперше про застосування сфокусованої ультразвукової енергії високої інтенсивності в поєднанні з діагностичним ультразвуком у реальному часі або магнітним резонансом для індукції некрозу міом шляхом коагуляції стало відомо в 2003 році. Наразі МРФУ схвалений для лікування симптоматичної міоми матки. Це, як правило, амбулаторна процедура з використанням легкої седатії. Проте на сьогодні недостатньо даних, які б порівнювали ефективність МРФУ з ЕМА. У дослідженні FIRSTT, яке є єдиним рандомізованим дослідженням, що порівнює МРФУ з ЕМА, виявлено нижчу частоту повторних втручань та більше

покращення симптомів після емболізації маткових артерій [9].

Висновок. Емболізація маткових артерій є сучасним та ефективним методом лікування симптомної міоми матки, який дозволяє зберегти матку і зменшити симптоматику. Зважаючи на мінімально інвазивний характер та високий рівень успішності, цей метод стає все більш популярним і рекомендується як альтернативний варіант лікування для жінок, які бажають зберегти репродуктивну функцію.

Список використаної літератури

1. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 15;95(2):100-107. PMID: 28084714.
2. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid*. 2015 Jun 2;2015:0814. PMID: 26032466; PMCID: PMC4451527.
3. Waldron MG, Kassamani YW, O'Mahony AT, et al. Uterine Artery Embolisation of Fibroids and the Phenomenon of Post-Embolisation Syndrome: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 23;12(12):2916. doi: 10.3390/diagnostics12122916. PMID: 36552922; PMCID: PMC9776929.
4. Lee S, Stewart EA. New treatment options for nonsurgical management of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2023 Aug 1;35(4):288-293. doi: 10.1097/GCO.0000000000000880. Epub 2023 May 3. PMID: 37144584; PMCID: PMC10330353.
5. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec

26;2014(12):CD005073.

doi: 10.1002/14651858.CD005073.pub4.

PMID: 25541260; PMCID: PMC11285296.

6. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):440-451. doi: 10.1056/NEJMoa1914735. PMID: 32726530.

7. Bhardwaj R. Uterine artery embolisation. *Indian Heart J*. 2012 May-Jun;64(3):305-8. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60093-5. PMID: 22664816; PMCID: PMC3860712.

8. Schirf BE, Vogelzang RL, Chrisman HB. Complications of uterine fibroid embolization. *Semin Intervent Radiol*. 2006 Jun;23(2):143-9. doi: 10.1055/s-2006-941444. PMID: 21326757; PMCID: PMC3036365.

9. Laughlin-Tommaso S, Barnard EP, AbdElmagied AM, et al. FIRSST study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs focused ultrasound surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.032>

10. Dariushnia SR, Nikolic B, Stokes LS, Spies JB. Society of interventional radiology standards of practice C. quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:1737-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.08.029>

11. an Overhagen H, Reekers JA. Uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:536-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s00270-014-1031-x>

*Руснак М.С.**Шелест К.В.**студенти 5-го курсу, Буковинського державного медичного університету**Баланюк І.В.**Доцент, кандидат медичних наук, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету
м. Чернівці, Україна*

ТУБЕРКУЛЬОЗ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З ВІЛ: ВСЕБІЧНИЙ ОГЛЯД

*Rusnak M.S.**Shelest K.V.**5th year students of the Bukovyna State Medical University**Balanyuk I.V.**Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Bukovyna State Medical University
Chernivtsi, Ukraine*

HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS: A COMPREHENSIVE REVIEW

Анотація.

Туберкульоз, асоційований з ВІЛ (ТБ), залишається найважливішою проблемою всесвітньої охорони здоров'я, особливо в регіонах з високою поширеністю обох захворювань. У цьому огляді розглядаються, з ужо існуючої літератури, епідеміологія, патогенез, клінічні прояви, стратегії діагностики, лікування та профілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, а також взаємодію між ВІЛ та мікобактеріями туберкульозу, підкреслюючи, як ВІЛ змінює імунну відповідь, що призводить до підвищеної сприйнятливості та захворюваності. Мета цієї статті - дати уявлення, на основі опрацьованої нами існуючої літератури, про взаємозв'язок між ВІЛ і туберкульозом, підкреслюючи необхідність комплексного підходу до лікування.

Abstract.

HIV-related tuberculosis (TB) remains the most important global health problem, especially in regions with a high prevalence of both diseases. This review examines, from existing literature, the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, strategies for the diagnosis, treatment, and Prevention of tuberculosis in HIV-infected individuals, and the interaction between HIV and Mycobacterium tuberculosis, highlighting how HIV alters the immune response leading to increased susceptibility and morbidity. The purpose of this article is to provide an overview, based on the existing literature we have reviewed, of the relationship between HIV and tuberculosis, emphasizing the need for an integrated approach to treatment.

Ключові слова: Туберкульоз, ВІЛ, епідеміологія, *M.tuberculosis*, CD4, патогенез.

Keywords: Tuberculosis, HIV, epidemiology, *M.tuberculosis*, CD4, pathogenesis.

Спільне зараження туберкульозом (ТБ) та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) є серйозною проблемою охорони здоров'я, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2020 році у 1,2 мільйона людей, які живуть з ВІЛ, був діагностований туберкульоз, що підкреслює необхідність постійних досліджень та стратегій втручання. Синергія між ВІЛ і туберкульозом ускладнює як ведення хворих, так і результати лікування, що вимагає всебічного розуміння їх взаємодії.

За даними ВООЗ, близько 25% смертей серед ВІЛ-інфікованих пов'язані з туберкульозом. Найбільше страждають Країни Африки на південь від Сахари, де поширеність ВІЛ серед хворих на туберкульоз може перевищувати 50%. Подвійна епідемія є серйозною проблемою для систем охорони здоров'я, оскільки такі фактори ризику, як бідність, недоїдання та відсутність доступу до медичних послуг, перебиваються. У зв'язку із

розповсюдження ВІЛ-інфекції спостерігається суттєве збільшення захворюваності на туберкульоз (ТБ) у країнах з різним рівнем економічного розвитку, включаючи високорозвинені держави. Було зафіксоване вперше за багато років збільшення захворюваності на туберкульоз, що пов'язане з епідемією ВІЛ. У цих країнах ризик розвитку активного туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб в шість разів вищий, ніж у тих, хто досягнув великих успіхів в попередженні розповсюдження ВІЛ-інфекції. За новими даними, у Великій Британії туберкульоз діагностується у приблизно 5-6 % ВІЛ-інфікованих осіб, що значно перевищує загальний рівень захворюваності на туберкульоз серед населення. У США цей показник сягає 9 %. Серед ВІЛ-позитивних наркозалежних випадки туберкульозу виявляються у 30 % пацієнтів.

Фактори ризику розвитку супутньої інфекції

Згідно досліджень, люди з ослабленою імунною системою, у тому числі із запущеною стадією

ВІЛ-інфекції (кількість CD4 <350 клітин/мм³), мають більший ризик розвитку туберкульозу. Інші фактори ризику включають зловживання психоактивними речовинами, погані умови життя та історію туберкульозної інфекції. Розуміння цих факторів ризику має вирішальне значення для цілеспрямованого скринінгу та стратегій профілактики.

Патоморфоз ТБ/ВІЛ :

- Туберкульоз відповідає за майже третину летальних наслідків, пов'язаних зі СНІДом серед інших випадків.

- ВІЛ виступає єдиним потужним патогенетичним фактором, здатним спровокувати активізацію туберкульозної інфекції у осіб, які вже мають хронічну інфекцію.

- У ВІЛ-позитивних пацієнтів, інфікованих *Mycobacterium tuberculosis*, ризик розвитку активного туберкульозу в 30 разів перевищує цей показник у ВІЛ-негативних осіб.

- За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до кінця ХХІ століття щорічне поширення ВІЛ-інфекції досягне не менше ніж 1,4 мільйона нових випадків.

Механізми взаємодії ВІЛ та туберкульозу

Сполучення цих захворювань може бути у двох варіантах :

1. Інфікування ВІЛ-позитивних людей первинним туберкульозом.

2. Одночасне зараження ВІЛ-інфекцією та ТБ. Попри різну етіологію (туберкульоз – бактеріальна інфекція, ВІЛ – вірусна) та механізми передачі (туберкульоз в основному передається аерогенним шляхом, тоді як ВІЛ – статевим, ін'єкційним та парентеральним), існують спільні патогенетичні фактори, які об'єднують ці два захворювання. ВІЛ-інфекція негативно впливає на імунну відповідь при туберкульозі, модифікуючи взаємодію в системі клітинного імунітету, порушуючи диференціювання макрофагів та формування специфічної грануляційної тканини. Основною імунною мішенню для цих інфекцій є Т-хелперна субпопуляція Т-лімфоцитів.

ВІЛ в першу чергу вражає CD4+ Т-клітини, що призводить до пригнічення імунітету. Мікобактерії туберкульозу (*M. tb*) використовують цей ослаблений імунний стан, і дослідження показують, що ВІЛ-інфіковані люди в 30 разів частіше розвивають активний туберкульоз, ніж ті, хто не має ВІЛ. Дослідження довели, що взаємодія між цими патогенами включає кілька імунологічних механізмів, включаючи:

- Порушення регуляції цитокінів: ВІЛ змінює вироблення критичних цитокінів, послаблюючи імунну відповідь на туберкульоз.

- Порушення функції Т-клітин: зниження кількості CD4+ Т-клітин знижує здатність до ефектної імунної відповіді проти *M. tb*.

- Посилення запалення: супутня інфекція може призвести до посилення запальних реакцій, сприяючи пошкодженню тканин та прогресуванню захворювання.

Адаптація мікобактерій туберкульозу до ВІЛ

Недавні дослідження показали, що мікобактерії туберкульозу можуть адаптуватися до імунологічних змін, викликаних ВІЛ, що призводить до змін вірулентності та патогенності. Розуміння цих змін може бути використано при розробці вакцин та стратегій лікування.

Клінічні прояви

Під час досліджень виявили, що клінічні прояви туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть відрізнятися від таких у ВІЛ-негативних осіб. У них присутній виразніший астеничний синдром, постійна або інтермітуюча лихоманка, тривалий кашель, значне зниження маси тіла, приєднуються діарея та збільшення лімфатичних вузлів. Проте загальні прояви включають:

- Туберкульоз легенів: кашель, втрата ваги, нічна пітливість і кровохаркання.

- Позалегеневий туберкульоз: у ВІЛ-інфікованих пацієнтів частіше зустрічаються позалегеневі форми, що вражають лімфатичні вузли, плевру і центральну нервову систему.

Важливо також враховувати ураження імунної системи вірусом імунодефіциту. На початковій стадії коли кількість CD4+Т-лімфоцитів більше 500 в 1 мм³ проявляються здебільшого лише симптоми характерні для туберкульозу. У разі зниження їх кількості до 500 виникають нетипові ураження (з ураженням нижньочасткової локалізації, меншим бактеріовиділенням та утворенням деструкцій), що пов'язані із більшим пригніченням імунітету. У термінальній стадії, коли ВІЛ-інфекція переходить у СНІД, а кількість CD4+Т-лімфоцитів перебуває в межах 200–100 в 1 мм³ характерні здебільшого позалегеневі осередку туберкульозу.

Коінфекція іншими патогенами

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто спостерігаються супутні інфекції, які можуть ще більше ускладнити клінічну картину, збільшуючи обсяг роботи диференціальної діагностики, і схеми лікування. Їх поділяють на такі групи:

1. Вірусні інфекції: герпетичні захворювання (простий герпес, оперізувальний лишай), цитомегаловірусні захворювання.

2. Бактеріальні інфекції.

3. Грибкові захворювання: кандидоз, пневмоцистна пневмонія, криптококоз, гістоплазмоз.

4. Паразитарні захворювання: токсоплазмоз, криптоспоридіоз, мікроспоридіоз, ізоспороз.

Принципи діагностики залишаються такими ж, як і у ВІЛ-негативних осіб, що в першу чергу базується на виявленні *M.tuberculosis*, проте у ВІЛ-інфікованих людей є деякі особливості, що утруднюють виставлення діагнозу, а саме:

- Більш пізні виділення збудника із мокротинням, що затягує «золотий стандарт» діагностики ТБ на декілька тижнів.

- Поширеністю позалегеневого ТБ, діагностика якого потребує використання біопсії органів-мішеней.

- Атиповими проявами: рентгенографія ОГК, яка необхідна для первинної оцінки може

бути менш інформативною, адже ВІЛ може маскувати типові симптоми туберкульозу, що призводить до затримок в діагностиці.

- Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону (IRAS): ці тести можуть бути менш надійними у осіб з ослабленим імунітетом, що ускладнює проведення скринінгу

Рекомендації щодо скринінгу

ВООЗ рекомендує систематичний скринінг на туберкульоз для всіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від симптомів. Регулярний скринінг і своєчасне лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТИ) можуть значно знизити ризик прогресування в активну форму туберкульозу, а також використання молекулярних тестів - це тести на ампліфікацію нуклеїнових кислот (НААТ), які дають швидкі результати, що має вирішальне значення для своєчасної діагностики.

Лікування

Лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу зазвичай проводиться відповідно до стандартних протоколів лікування туберкульозу, але слід враховувати особливості:

- Взаємодія з наркотиками (через велику кількість випадків наркозалежних осіб із позитивним ВІЛ-статусом)
- Несумісність антиретровірусної терапії (АРТ) з протитуберкульозними препаратами, що вимагає ретельно підбраної схеми лікування, зважаючи на особливості кожної людини.
- Прихильність: стратегії підвищення прихильності мають вирішальне значення, оскільки неповне лікування може призвести до стійкості до ліків.

Оптимальні терміни початку АРТ у пацієнтів з туберкульозом все ще обговорюються. Проте діючих рекомендаціях рекомендується починати АРТ протягом перших 8 тижнів лікування туберкульозу, особливо у пацієнтів з вираженою імуносупресією.

Препаратами першої лінії АРТ є : ретровір (200мг 6 р/д), зефікс (150мг 2 р/д), вірамун (по 120 мг/м2 протягом 14 днів, потім по 200 мг/м2 двічі на добу), вірасепт (1250мг 2 р/д). Їх поєднують із препаратами, що рекомендовані стандартними протоколами лікування ТБ та терапією вторинних захворювань, які часто приєднуються у ВІЛ-інфікованих людей. Але варто зауважити, що судячи із результатів досліджень, у процесі лікування з'являються деякі труднощі, а саме:

- Лікарська стійкість: поява туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛУ-ТБ) ускладнює лікування і вимагає застосування спеціалізованих схем.
- Побічні ефекти: як лікування туберкульозу, так і АРТ можуть викликати побічні ефекти, які потребують ретельного моніторингу та підтримки.

Проте, результати показують, що легше попередити хворобу, ніж її лікувати. У даному випадку потрібно використовувати комплексний підхід, що поєднує послуги з боротьби з туберкульозом та ВІЛ-інфекцією, який може покращити результати. Ключові стратегії профілактики включають:

- Забезпечення своєчасного доступу до АРТ для ВІЛ-інфікованих з діагнозом ТБ.
- Хіміопрфілактика, за рекомендаціями ВООЗ, хворих на ВІЛ ізоназидом по 0,3м однарзово на добу впродовж 12 місяців.
- Регулярний скринінг людей із групи ризику.
- Громадські заходи, спрямовані на освіту, зменшення стигматизації та забезпечення доступу до медичних послуг, необхідні для ефективної профілактики ВІЛ-асоційованого туберкульозу.

Висновок. Туберкульоз, асоційований з ВІЛ, є складною і багатогранною проблемою, що вимагає комплексного і скоординованого реагування. Досягнення в розумінні імунологічних взаємодій між ВІЛ і мікобактеріями туберкульозу, поряд з поліпшенням стратегій діагностики та лікування, мають вирішальне значення для пом'якшення наслідків цієї подвійної епідемії. Постійні дослідження, політичні зусилля та залучення громадськості необхідні для покращення профілактики, лікування та догляду за людьми, які постраждали як від ВІЛ, так і від туберкульозу.

Список використаної літератури:

1. Patel A., Pundkar A., Agarwal A., Gadkari C., Nagpal A.K, Kuttan N.. A Comprehensive Review of HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Challenges and Advances in Management. *Cureus* . 2024 Sep 6;16(9):e68784. doi: 10.7759/cureus.68784. eCollection 2024 Sep.;PMID: 39371702; PMCID: PMC11456262;
2. Бялик Й. Б., Тодоріко Л. Д. і інші (2023), Запорізький державний медичний університет ДЗ «Луганський державний медичний університет», Навчальний посібник «ТБ/ВІЛ: діагностика, лікування, профілактика», 43-80
3. D. Liebenberg, B. G. Gordhan, B. D. Kana. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol* . 2022 Sep 23;12:943545. doi: 10.3389/fcimb.2022.943545. eCollection 2022;PMID: 36211964; PMCID: PMC9538507; World Health Organization. (2021). *Global Tuberculosis Report 2021*.
4. C. Fua, S. Fafi-Kremer, P. Gantner. Antigen specificities of HIV-infected cells: A role in infection and persistence?; *J Virus Erad* . 2023 Jun 1;9(2):100329. doi: 10.1016/j.jve.2023.100329. eCollection 2023 Jun.; PMID: 37440870; PMCID: PMC10334354;
5. E. Girardi, Y. Caro-Vega, et al..The contribution of late HIV diagnosis on the occurrence of HIV-associated tuberculosis; *AIDS* . 2022 Nov 15;36(14):2005-2013. doi: 10.1097/QAD.0000000000003321. Epub 2022 Jul 15.; PMID: 35848588; PMCID: PMC10421563;
6. GBD 2021 Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national age-specific progress towards the 2020 milestones of the WHO End TB Strategy: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021; *Lancet Infect Dis* . 2024 Jul;24(7):698-725. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00007-0. Epub 2024 Mar 19; PMID: 38518787; PMCID: PMC11187709;

7. B. R Bloom, R. Atun, T. Cohen, et al.. Tuberculosis. In: Major Infectious Diseases. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 3. Chapter 11. PMID: 30212088; DOI: 10.1596/978-1-4648-0524-0_ch11;

8. E. van Woudenberg, E. B Irvine, et al..HIV Is Associated with Modified Humoral Immune Responses in the Setting of HIV/TB Coinfection. *mSphere* . 2020 May 20;5(3):e00104-20. doi: 10.1128/mSphere.00104-20; PMID: 32434838; PMCID: PMC7380575;

9. A. M Fofana, H. Moultrie, L. Scott, et al..Cross-municipality migration and spread of tuberculosis in South Africa. *Sci Rep* . 2023 Feb 15;13(1):2674. doi: 10.1038/s41598-023-29804-5; PMID: 36792792; PMCID: PMC9930008;

10. L. H Chaisson, F. Naufal, P. Delgado-Barroso, et al..A systematic review of the number needed to screen for active TB among people living with HIV; *Int J Tuberc Lung Dis* Actions Search in PubMed Search in NLM Catalog Add to Search . 2021 Jun 1;25(6):427-435. doi: 10.5588/ijtld.21.0049; PMID: 34049604; PMCID: PMC8805631;

Смулка Марія Владиславівна
студентка 5 групи, 5 курсу Буковинського державного медичного університету
Пучок Юлія Михайлівна
студентка 5 групи, 5 курсу Буковинського державного медичного університету
Сорохан Василь Денисович
кандидат медичних наук, доцент, Буковинський державний медичний університет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14098449>

АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ мРНК-ВАКЦИНИ ВІД COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Maria Vladyslavivna Smulka
Yuliya Mykhailivna Puchok
Vasyl Denisovych Sorokhan

ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS AFTER ADMINISTRATION OF THE MRNA VACCINE AGAINST COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Анотація

У статті розглянуто проблеми вакцинації проти COVID-19, особливо у контексті мРНК-вакцин (Pfizer і Moderna), які стали важливим кроком у боротьбі з пандемією SARS-CoV-2. Представлено дані досліджень про побічні ефекти вакцинації, включаючи системні, локальні та шлунково-кишкові реакції, а також рідкісні ускладнення, такі як тромбоцитопенія та міокардит. Основну увагу приділено механізмам розвитку ускладнень і ролі медіаторів запалення.

The article examines the challenges of vaccination against COVID-19, especially in the context of mRNA vaccines (Pfizer and Moderna), which have become an important step in the fight against the SARS-CoV-2 pandemic. Research data on adverse effects of vaccination are presented, including systemic, local, and gastrointestinal reactions, as well as rare complications such as thrombocytopenia and myocarditis. The main attention is paid to the mechanisms of the development of complications and the role of inflammatory mediators.

Ключові слова: COVID-19, мРНК-вакцина, побічні ефекти, системні явища, локальні реакції, шлунково-кишкові кровотечі, тромбоцитопенія, міокардит, механізми розвитку ускладнень, медіатори запалення.

Key words: COVID-19, mRNA vaccine, side effects, systemic phenomena, local reactions, gastrointestinal bleeding, thrombocytopenia, myocarditis, mechanisms of complications, inflammatory mediators.

Проблема COVID-19 залишається однією з найбільших викликів для сучасної медицини та суспільства. Вірус SARS-CoV-2, який спричиняє цю хворобу, поширився по всьому світу, викликавши глобальну пандемію з мільйонами жертв і колосальними наслідками для систем охорони здоров'я, економіки та соціального життя.

І тому створення ефективних вакцин стало критичним кроком у боротьбі з вірусом. мРНК-вакцини, розроблені за технологією передачі інформаційної РНК, дали можливість швидко та надійно стимулювати імунну відповідь, забезпечуючи високу ефективність у запобіганні захворюванню та його важким формам. Проте, як і будь-який новий препарат, мРНК-вакцини потребують ретельного дослідження побічних ефектів, які виникають у результаті масового їх застосування.

У цій статті ми розглянемо кілька випадків небажаних явищ після введення вакцини. Від легких реакцій: біль у місці ін'єкції або короткочасна

лихоманка, до і більш серйозних ускладнень, включаючи міокардит та тромбоцитопенія, які викликають занепокоєння у певних груп населення.

Легкі реакції

Зі збільшенням масштабів вакцинації зріс і рівень повідомлень про побічні реакції. Вони є нормальними та свідчать про активацію імунної системи у відповідь на введення вакцини. Зазвичай вони тривають кілька днів і не потребують спеціального лікування. Ці симптоми є типовими для багатьох вакцин і, як правило, швидко минають самостійно. Для ретельного аналізу щодо реакцій після вакцинації, в Японії провели опитування серед медичних працівників, включаючи лікарів, медсестер, інший медичний персонал, а також викладачів, співробітників і студентів медичного університету, що працюють в одній медичній школі та лікарні, яка до неї належить.

Загалом було отримано 1756 відповідей. Після виключення учасників, які не надали згоди, а також суперечливих звітів про статус вакцинації, 1711 відповідей визнали придатними для аналізу. Серед

респондентів 18 (1,1%) ніколи не отримували вакцину мРНК, 1687 (98,5%) були вакциновані принаймні один раз, і 1656 (96,8%) отримали дві дози. [1]

Найпоширенішою місцевою реакцією був біль у місці введення вакцини (після першої дози - 82,5%; після другої дози - 77,5%). Також спостерігалось почервоніння, свербіж та набряк після першої дози вакцини. Однак після введення другої дози цей зв'язок зникав. [1] Місцеві побічні реакції найчастіше виникали між 12 та 24 годинами після вакцинації.

Хоча частота місцевих небажаних реакцій знизилася з 83,9% до 79,3% після другої дози, кількість системних побічних реакцій зросла з 30,0% до 72,2%. Найпоширенішими системними реакціями були втома, підвищення температури та головний біль. [2] Середня максимальна температура, про яку повідомляли респонденти, становила 37,7 °C після першої дози та 38,2 °C після другої дози.

Побічні реакції, що виникали поза місцем ін'єкції, з'являлися вже через годину після вакцинації і найчастіше спостерігалися через 12-24 години після введення. [2] А міалгія стабільно асоціювалася з артралгією та входила до групи системних реакцій як після першої, так і після другої дози вакцини. Загалом, на основі аналізу всіх відповідей, небажані явища після вакцинації можна поділити на три основні групи: системні, локальні та шлунково-кишкові.

Системні явища: найчастіше відмічали втоми (888 осіб), головний біль (557), лихоманку (808), м'язовий біль (міалгію) (178), озноб (331) та біль у суглобах (артралгію) (276). Локальні реакції: це набряк у місці уколу (1283), почервоніння (190), свербіж (81) та біль у місці уколу (381). Шлунково-кишкові розлади: сюди належать біль у животі (44), нудота/блювання (65) та діарея (51). [1]

Тромбоцитопенія

Після введення вакцини можуть виникати і рідкісні побічні ефекти, а саме вакцино-індукована імунна тромбоцитопенія.

Важливим питанням є те, як виникає тромбоцитопенія після вакцинації. Було описано можливість індукованої активації тромбоцитів та тромбоцитопенії, синтезованим спайковим протеїном. [4] Згідно з цією теорією, новий синтезований парапротеїн діє на запальні клітини і тромбоцити, тим самим пошкоджуючи ендотеліальні клітини у деяких вакцинованих осіб. Оскільки тромбоцитопенія була виявлена у дуже обмеженої кількості людей, деякі неідентифіковані стани можуть бути залучені. [3]

Існують неоднозначні результати щодо збільшення поширеності тромбоцитопенії. Автори статті "Тромбоцитопенія після вакцинації проти SARS-CoV-2 від pfizer та moderna" [3], повідомили про двадцять випадків тромбоцитопенії після введення мРНК-вакцини. І дійшли висновку, що навіть якщо ці випадки були причинно пов'язані з попередньою вакцинацією, оціночна частота становить близько 1 на 1000 000 вакцинованих осіб.

Ураження міокарда

Автори статті "Частота ураження міокарда після вакцинації проти COVID-19 мРНК" повідомляють про випадки вакциноасоційованого пошкодження міокарда у працівників лікарень, які отримували вакцину mRNA-1273 і перебували під активним наглядом з використанням високочутливого вимірювання серцевого тропоніну T (hs-cTnT). [5]

Крім того, з метою дослідження потенційного механізму пошкодження міокарда у реципієнтів вакцини, а це 777 осіб, вимірювали рівні антитіл проти тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) та медіаторів запалення. Вакциноасоційоване пошкодження міокарда визначалося як гостре динамічне підвищення рівня hs-cTnT (8,9 нг/л для жінок та 15,5 нг/л для чоловіків) на 3-й день, без вказівки на альтернативну причину, незалежно від симптомів або відхилень на електрокардіограмі чи кардіограмі, і спостерігалось у 22 з 777 (2. 8%) реципієнтів вакцини; він був легким і безсимптомним у всіх випадках.[6] Не було виявлено жодних відмінностей у серологічних ознаках попереднього інфікування SARS-CoV-2 між реципієнтами з вакциноасоційованим ураженням міокарда та без нього. Рівні інтерферону (IFN)- λ 1 та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF) були значно нижчими в учасників з вакциноасоційованим пошкодженням міокарда.

Механізми виникнення ускладнень з боку міокарда після вакцини можуть бути різними. До них відноситься пряме пошкодження кардіоміоцитів або імунна зміна, що симулює аутоімунну відповідь. [6] Дослідники припускають, що низькі концентрації медіаторів IFN- λ 1 та GM-CSF потенційно можуть сприяти порушенню запальної реакції, що призводить до пошкодження міокарда. [5] Однак, оскільки біомаркери вимірювали на 3-й день після вакцинації, а базові вимірювання не повідомлялися, неможливо з упевненістю визначити, що спостережувані низькі рівні IFN- λ 1 та GM-CSF сприяють або є наслідком пов'язаного з вакциною ураження міокарда.

На інші ключові питання щодо патогенезу ураження міокарда, пов'язаного з вакциною, ще немає відповідей. Таким є фундаментальне питання про те, чи ураження міокарда пов'язане саме з мРНК-вакцинами проти SARS-CoV-2, чи це більш загальний побічний ефект, який стосується мРНК-вакцин загалом.

Висновки

Огляд літератури, який ми провели, надає важливу інформацію для лікарів, які проводять імунізацію, при оцінці співвідношення ризиків та переваг мРНК-вакцин. Вакцинація залишається важливим інструментом у боротьбі з пандемією COVID-19, адже мають потенційну перевагу для порятунку життя. Однак їхнє застосування супроводжується різними побічними ефектами, які можуть варіювати за своїм ступенем тяжкості. Тому необхідність додаткових досліджень щодо патогенезу

незу ускладнень після введення мРНК-вакцин залишається актуальною. Це дозволить удосконалити стратегії безпеки для специфічних груп пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку ускладнень.

Список джерел

1. Polack F.P., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. Dec 31 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

2. Menni C., et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. Jul 2021;21(7):939–949. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00224-3.

3. Lee E.J., Cines D.B., Gernsheimer T., et al. Thrombocytopenia following pfizer and moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021;96(5):534–537. doi: 10.1002/ajh.26132.

4. Kuter D.J. Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *Br J Haematol*. 2021;195(3):365–370. doi: 10.1111/bjh.17645.

5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403–416.

6. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021; 384: 1412–1423.

Романчук Леся Іванівна

*Асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету Україна, Чернівці*

Стабрин Мирослава Богданівна,

Білоус Надія Вікторівна,

Рейтаровська Ірина Станіславівна

Студенти 6-го курсу Буковинського державного медичного університету Україна, Чернівці

ВАРІАНТИ КАРДІОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ДИФТЕРІЇ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Romanchuk Lesia Ivanivna

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

Stabryn Myroslava Bohdanivna,

Bilous Nadiia Victorivna,

Reitarovska Iryna Stanislavivna

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

VARIANTS OF CARDIAC COMPLICATIONS OF DIPHTHERIA IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Анотація

Спалахи дифтерії характеризуються високою смертністю, спричиненою пізньою діагностикою, обмеженим доступом до антитоксину та розвитком серйозних системних ускладнень. У даній роботі розглянуті різні варіанти ускладнень дифтерії з акцентом ураження серцево-судинної системи. Найчастіше летальні випадки пов'язані з дифтерійним міокардитом, який призводить до серцевої недостатності, кардіогенного шоку та порушень провідності. У дослідженні також розглядаються статистичні дані та стратегії ведення, спрямовані на мінімізацію небезпечних наслідків для педіатричних пацієнтів. Використання як вітчизняних, так і світових літературних джерел сприяло детальному аналізу ускладнень дифтерії у дітей.

Abstract

Outbreaks of diphtheria are characterized by high mortality caused by late diagnosis, limited access to antitoxin, and the development of serious systemic complications. This paper discusses various variants of diphtheria complications with a focus on cardiovascular damage. The most common fatalities are associated with diphtheria myocarditis, which leads to heart failure, cardiogenic shock, and conduction disorders. The study also examines statistics and management strategies aimed at minimizing dangerous consequences for pediatric patients. The use of both domestic and international literature contributed to a detailed analysis of diphtheria complications in children.

Ключові слова: Коринебактерія дифтерії, патогенез дії токсину, дифтерія, кардіоміопатії, дифтерійний міокардит, повна блокада серця.

Keywords: *Corynebacterium diphtheriae*; pathogenesis of toxin action, diphtheria, cardiomyopathy, diphtheria myocarditis, complete heart block.

Дифтерія є одним із респіраторних захворювань дитячого віку, що спричиняється грампозитивною аеробною паличкоподібною коринебактерією дифтерії (*Corynebacterium diphtheriae*) [1]. Це небезпечна хвороба, яка може спричинити ускладнення, якщо її не розпізнати на ранній стадії та не лікувати належним чином. Незважаючи на наявність ефективної вакцинації, повідомлення про випадки захворювання продовжують надходити з багатьох частин світу, особливо з країн, що розвиваються [2]. Найчастіше захворювання спостерігається у дітей віком до 15 років. Численні дослідження вказують на те, що групи населення з ослабленим імунітетом та невакциновані особи є більш сприйнятливими до захворювання [3].

Мета дослідження - узагальнення даних з літературних джерел про перебіг дифтерії та ускладнення у дітей з метою подальшого своєчасного виявлення захворювання, моніторингу та ефективного лікування з мінімізацією ризиків для дитячого організму.

Матеріали та методи. були використані як вітчизняні, так і закордонні джерела для кращого дослідження перебігу дифтерії у дітей, варіантів ускладнень, якісної діагностики та ефективного лікування. Особлива увага була приділена ключовим термінам і поняттям, таким як процес ускладнень, статистика захворюваності та летальності.

Утворення токсину в псевдомембрані з подальшою абсорбцією в кровообіг є головною причиною системних ускладнень. Токсин має схильність

до зв'язування з міокардом, нирками та периферичними нервами, де його цитотоксична дія опосередковується пригніченням синтезу білка[4]. Він викликає запалення та руйнування вузлової та спеціалізованої провідної тканини, тим самим спричиняючи дилатативну кардіоміопатію зі зниженою фракцією викиду, кардіогенний шок та ряд порушень провідності[5-6]. Патогенез складається з жирових і гіалінових змін у серцевому м'язі, іноді пов'язаних з некрозом або токсичним міолізмом м'язових волокон. Також виникають інтерстиціальні зміни, що складаються з набряку та інфільтрації лімфоцитами, нейтрофільними та еозинофільними лейкоцитами, моноцитами і фібробластами[10]. Саме ураження серцево-судинної системи є основною причиною смертності, яка коливається від 50% до 75%[7]. Оскільки нейтралізація анатоксину ефективна лише тоді, коли токсин залишається незв'язаним у кровообігу, рішення про введення анатоксину не повинно відкладатися і має ґрунтуватися на емпіричних даних клінічної картини пацієнта. Антибіотикотерапія пеніциліном та еритроміцином знищує бактерії та запобігає подальшому виробленню токсину[8]. Ушкодження серця при дифтерії характеризується тяжким порушенням серцевої скоротливості, яке може бути оборотним за умови успішного лікування. Міокардит виникає приблизно у 10-25% пацієнтів з дифтерією органів дихання [9] і, як наведено вище, є причиною високої смертності. Ураження серця у пацієнтів може бути безсимптомним (зміни на ЕКГ) або симптоматичним (ознаки серцевої недостатності).

Гострий міокардит є поширеним ускладненням дифтерії і, за деякими даними, зустрічається від 10 до 25% випадків і є причиною від 50 до 60% смертей від цієї хвороби[11]. Випадки повної блокади серця (ББС), захворювання синусового вузла з ритмом «junctional escape», блокади ніжок пучка Гіса (RBBB, LBBB) та блокади першого ступеня були класифіковані як аномалії провідної системи на ЕКГ, які реєструвалися та класифікувалися в чотири категорії на основі отриманих даних. Друга категорія охоплювала порушення ритму, такі як шлуночкова тахікардія (ШТ), синусова аритмія, тахікардія і брадикардія. Третя група була зосереджена на змінах шемії, зокрема, на підйомі і депресії ST. Остання категорія включала нормальні результати, а також випадки з порушеннями ритму без чіткої класифікації[12-13]. На ЕКГ у дослідженні серед 60 пацієнтів з діагнозом дифтерія спостерігали: синусову тахікардію (68,3%), інверсію зубця Т (20%), депресію сегмента ST (13,3%), блокаду правої ніжки пучка Гіса (5%), множинні передсерді ектопії (3,3%). Летальність становила 25% (15 пацієнтів). Високі рівні КФК-МВ, міоглобіну та серцевого тропоніну були пов'язані з серцевою смертністю. У дослідженні серцевий тропонін Т мав найвищу чутливість (80%), а КФК-МВ - найвищу специфічність (95,56%)[14].

Повна блокада серця є рідкісним, але часто фатальним ускладненням дифтерійного міокардиту. У одному із клінічних випадків повідомляється про шістьох дітей з дифтерійним міокардитом, у яких

виникла повна блокада серця - троє пацієнтів вижили[15]. Тринадцять дітей мали дифтерійну кардіоміопатію при госпіталізації, а у 19 вона розвинулася згодом. Дванадцять дітей (8%) померли. Поєднання псевдомембранозного балу більше 2 і «бичачої шиї» передбачало розвиток дифтерійної кардіоміопатії з позитивним прогностичним значенням 83% і негативним прогностичним значенням 93%. Проведення 24-годинної електрокардіографії при госпіталізації покращило можливість прогнозування дифтерійної кардіоміопатії на 57%. Летальний наслідок найкраще прогнозувався поєднанням міокардиту при госпіталізації та псевдомембранозного балу >2. З вимірних рівнів серцевих ферментів найкращим предиктором був підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Наявність тропоніну Т дозволила виявити додаткових дітей із субклінічним ураженням серця[16](серцеві тропоніни є високоспецифічними маркерами пошкодження міокарда)[17].

Висновок. Ускладнення з боку серцево-судинної системи вважаються особливо важкими і мають найвищий рівень смертності серед інших можливих ускладнень. Ризик частоти зростає через низький рівень охоплення щепленнями та недостатню поінформованість батьків про важливість специфічної профілактики для дітей згідно з календаря щеплень. Тому необхідно поширювати інформацію про важливість вакцинації. Випадки доводять, що часткова імунізація не захищає від важких форм захворювання, і підкреслюють важливість ревакцинації для підтримання захисних титрів антитоксину в сироватці крові. Пацієнти, що піддаються ризику ураження міокарда повинні отримати негайне введення антитоксину і антибіотиків, догляд в умовах висококваліфікованої медичної допомоги і частий моніторинг на предмет порушень серцевої провідності та аритмії.

Література:

1. Lakkireddy, D. R., Kondur, A. K., Chediak, E. J., Nair, C. K., & Khan, I. A. (2005). Cardiac troponin I release in non-ischemic reversible myocardial injury from acute diphtheric myocarditis. *International Journal of Cardiology*, 98(2), 351-354. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.062>
2. Jain, A., Samdani, S., Meena, V., & Sharma, M. P. (2016). Diphtheria: It is still prevalent!!! *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 86, 68-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.04.024>
3. *Diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017 - recommendations. World Health Organization*. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9231>. *Vaccine*. 2018;36:199-201. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.08.024.
4. Du Plessis M, Wolter N, Mushal Allam M. Molecular characterization of *Corynebacterium diphtheriae* outbreak isolates, South Africa, March-June 2015. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(8):1308-1315. doi: 10.3201/eid2308.162039.
5. Jayashree M, Shruthi N, Singhi S. Predictors of outcome in patients with diphtheria receiving intensive care. *Indian Pediatr*. 2006;43:155-159.

6. Varghese MJ, Ramakrishnan S, Kothari SS, Parashar A, Juneja R, Saxena A. Complete heart block due to diphtheritic myocarditis in the present era. *Ann PediatrCardiol.* 2013;6(1):34–38. doi: 10.4103/0974-2069.107231
7. Kneen R, Pham NG, Solomon T, Tran TM, Nguyen TT, Tran BL, et al Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria *Clin Infect Dis.* 1998;27:845–5
8. NationalInstituteForCommunicableDiseasesDiphtheria: NICD recommendations for the diagnosis, management and public health response. [http://www.nicd.ac.za/assets/files/Guidelines_diphtheria_20160322_v2_3\(1\).pdf](http://www.nicd.ac.za/assets/files/Guidelines_diphtheria_20160322_v2_3(1).pdf).⁵
9. Ledbetter, M. K., Cannon, A., & Costa, A. (1964). The electrocardiogram in diphtheritic myocarditis. *American Heart Journal*, 68(5), 599-611. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(64\)90268-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(64)90268-6)
10. SAYERS EG. Diphtheritic myocarditis with permanent heart damage. *Ann Intern Med.* 1958 Jan;48(1):146-57. doi: 10.7326/0003-4819-48-1-146. PMID: 13488223.
11. Complete heart block due to diphtheritic myocarditis in the present era. Varghese MJ, Ramakrishnan S, Kothari SS, Parashar A, Juneja R, Saxena A. *Ann PediatrCardiol.* 2013;6:34–38. doi: 10.4103/0974-2069.107231
12. Ilyas S, Khan I, Yousafzai ZA, Kamran Amin Q, Rahman Z, Bilal M. Diphtheria-Associated Myocarditis: Clinical Profiles and Mortality Trends in a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus.* 2024 Mar 22;16(3):e56744. doi: 10.7759/cureus.56744. PMID: 38650814; PMCID: PMC11033218.
13. Kole AK, Roy, Karr SS. Cardiac involvement in diphtheria: Study from a tertiary referral infectious disease hospital. *Ann Trop Med Public Health.* 2012;5:302–306.
14. SamdaniS, JainA, MeenaV, MeenaCB. Cardiac complications in diphtheria and predictors of outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Jan;104:76-78. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.10.032. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29287886.
15. Varghese, Mithun J; Ramakrishnan, Sivasubramanian; Kothari, Shyam S; Parashar, Akhil; Juneja, Rajnish; Saxena, Anita. Complete heart block due to diphtheritic myocarditis in the present era. *Annals of Pediatric Cardiology* 6(1):p 34-38, Jan–Jun 2013. | DOI: 10.4103/0974-2069.107231
16. Rachel Kneen, Nguyen Minh Dung, Tom Solomon, Pham Ngoc Giao, Christopher M. Parry, Nguyen Thi Tuyet Hoa, Ha Thi Loan, Ann Taylor, Vo ThiThien Huong, Nguyen Thi Thu Nga, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White, Clinical Features and Predictors of Diphtheritic Cardiomyopathy in Vietnamese Children, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 39, Issue 11, 1 December 2004, Pages 1591–1598, <https://doi.org/10.1086/425305>
17. Chen, Y., & Hua, W. (2000). H-Bonding effects on the IR and NMR spectra of N-tosyl-amino acid 2,6-bis(hydroxymethyl)pyridine monoesters. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 56(3), 447-451. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(99\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(99)00146-8)

Сорохан Василь Денисович
Ставнічук Роман Володимирович
Якубовський Юрій Віталійович
Буковинський Державний Медичний Університет

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ НЕМАТОДОЗІВ

Vasyl Denisovych Sorokhan
Stavniyuchuk Roman Volodymyrovych
Yakubovsky Yuriy Vitaliyovych
Bukovyna State Medical University

BASIC PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEMATODES

Анотація

В статті висвітлені основи діагностики та лікування нематодозів – паразитарних захворювань, спричинених круглими червами. Він окреслює методи виявлення інфекцій (мікроскопія, ПЛР, імунологічні тести), а також підходи до лікування, які включають антигельмінтні препарати та підтримуючу терапію. Особливу увагу приділено профілактиці повторних заражень та оцінці ефективності лікування для зменшення ризиків та ускладнень.

Annotation

The article covers the basics of diagnosis and treatment of nematodes - parasitic diseases caused by roundworms. It outlines methods for detecting infections (microscopy, PCR, immunological tests) and treatment approaches that include anthelmintic drugs and supportive care. Special attention is paid to the prevention of repeated infections and the evaluation of the effectiveness of treatment to reduce risks and complications.

Ключеві слова: нематодози, діагностика, інвазія, аналіз калу, антигельмінтні препарати, симптоми, ПЛР (Полімеразна ланцюгова реакція), імунологічні методи, профілактика, лікування.

Key words: nematodes, diagnosis, invasion, stool analysis, anthelmintic drugs, symptoms, PCR (Polymerase chain reaction), immunological methods, prevention, treatment.

Нематодози – це захворювання, викликані інфекцією організму паразитичними круглими хробачками (нематодами). Вони охоплюють значну групу гельмінтів, які можуть паразитувати в організмі людини, спричиняючи порушення у функціонуванні різних органів і систем. До основних представників нематод, що спричиняють захворювання у людини, відносять аскарид, гостриків, трихітел, анкілостом та інших. Своєчасна діагностика та правильне лікування нематодозів є важливими для запобігання розвитку серйозних ускладнень та покращення якості життя пацієнтів.

Основні принципи діагностики нематодозів

1. Збір анамнезу та клінічні симптоми

Нематодози мають різноманітні прояви, залежно від виду збудника, інтенсивності інвазії та локалізації паразита в організмі. Найпоширеніші симптоми включають розлади шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль у животі, діарея), анемію, алергічні реакції, свербіж у ділянці анального отвору та загальну слабкість. У пацієнтів із сильною інвазією можуть спостерігатися більш виражені прояви, такі як порушення харчування, втрата ваги, зниження імунітету.

2. Лабораторні методи діагностики

Основний метод лабораторної діагностики нематодозів – дослідження калу на яйця гельмінтів:

Однак не всі види нематод виявляються в калі, тому в ряді випадків можуть бути призначені додаткові дослідження:

Мікроскопічний аналіз:

Виявлення яєць нематод у фекаліях є найпоширенішим методом діагностики шлунково-кишкових нематодозів. Цей метод недорогий, простий у виконанні і не вимагає спеціального обладнання, що робить його придатним для використання в більшості діагностичних ситуацій. Важливими сферами застосування цього методу є оцінка інтенсивності інвазії, оцінка рівня забруднення яйцями гельмінтів, оцінка ефективності антигельмінтних препаратів, визначення племінної цінності тварини при відборі на стійкість до гельмінтів, а також прийняття рішень щодо лікування та контролю.

Цей метод передбачає змішування фекалій з насиченим розчином солі або цукру (наприклад, нітрату натрію або сахарози; питома вага: 1,1-1,3), щоб яйця паразитів (за винятком яєць трематод) плавали на поверхні суспензії. Аліквоту цієї суспензії аспірують і підраховують яйця, а їх кількість переводять у кількість яєць на грам (EPG). Були розроблені різні методи, включаючи метод прямої відцентрової флоатації, метод розведення Столла, метод МакМастера і метод флоатації Вісконсіна, з яких найбільш широко використовується метод МакМастера. За останні десятиліття було описано численні модифікації цих методів, і більшість навчальних і дослідницьких установ використовують власні модифікації оригінальних протоколів. Модифікації включають використання різних флоатційних розчинів (і питомої ваги), розведення зразків і процедури підрахунку, які забезпечують різну

чутливість і можуть ускладнити порівняння результатів ФЕК між різними лабораторіями. На додаток до цих проблем, такі фактори, як варіації біотичного потенціалу різних видів нематод, вміст води та умови зберігання/консервації фекалій, можуть впливати на інтерпретацію результатів тесту. Також слід враховувати, що КЕЯ (і) стосується патентованих, а не допатентованих інфекцій, не надає жодної інформації про самців або незрілих гельмінтів, які можуть бути присутніми, і може залежати від варіацій екскреції яєць дорослими гельмінтами, віку популяції гельмінтів та/або імунітету, статі та віку хазяїна. Хоча існують деякі відмінності в морфології яєць між деякими соціально-економічно важливими нематодами, специфічна ідентифікація за допомогою звичайної мікроскопії не є надійною (за винятком, наприклад, *Nematodirus* spp.).

Метод флотації: використовується для підвищення точності виявлення яєць гельмінтів у калі, особливо при низькому рівні інвазії.

Імунологічна діагностика:

Для специфічної діагностики паразитарних інфекцій розроблено низку імунологічних методів, у тому числі заснованих на виявленні імунної відповіді у зараженої тварини, а також на виявленні антигенів паразитів. Залежно від молекули-мішені (антигену або антитіла) такі методи можна класифікувати як «прямі» або «непрямі».

Прямі імунологічні методи надають прямі докази інфекції і можуть бути засновані на виявленні антигенів паразитів, присутніх в циркуляції та/або екскрементах інфікованих хазяїв. Паразитарні екстракти мають складний склад і містять молекули, які іноді є спільними для інших паразитів (тобто є перехресно-реактивними). Спільний антигенний склад близькоспоріднених видів паразитів є проблемою, особливо для нематод, і часто призводить до перехресної реактивності в імунологічних тестах. Крім того, наявність матеріалів хазяїна, пов'язаних з паразитом, може ускладнити очищення антигену, а іноді може вплинути на специфічність діагностичного аналізу. Крім того, стадія паразита, який використовується як джерело антигену, може впливати на результати імунодіагностики, оскільки паразити зазнають значних структурних і біохімічних змін під час свого розвитку. Наприклад, антигенний склад личинкових стадій відрізняється від антигенного складу дорослих особин, що може спричинити варіації діагностичної специфічності та чутливості.

Непрямі імунологічні методи зазвичай базуються на виявленні антипаразитарних антитіл або клітинних імунних реакцій у заражених хазяїв. Для діагностики нематодозів були розроблені і застосовуються різноманітні методи, такі як тест фіксації комплементу, непряма імуофлюоресценція, непряма гемаглютинація та ІФА, з яких найчастіше використовується останній. Однак паразитичні гельмінти мають величезну кількість антигенів, і інформація про те, які саме стадії та антигени насправді відповідають за розвиток імунної

відповіді, є обмеженою. Виявлення антитіл у сироватці крові має ряд недоліків, зокрема, не дозволяє розрізнити поточну та минулу інфекцію, що є основною проблемою при оцінці ефектів хіміотерапії, часто не відображає інтенсивність інфекції та іноді має низьку специфічність, особливо в ендемічних регіонах.

Виявлення гастрину або пепсиногену:

Гастрин - це гормон, що виробляється G-клітинами шлунка. Гастрин стимулює паріетальні клітини до секреції кислоти, а також стимулює секрецію пепсиногену, моторику шлунка і кровообіг у шлункових судинах. Було висловлено припущення, що стронгілідні нематоди можуть безпосередньо стимулювати G-клітини, викликаючи підвищене вироблення гастрину. Однак, як було показано для пепсиногену, специфічність цього підходу була поставлена під сумнів, оскільки інші паразити або фактори, такі як дієта, лактація та/або ураження сичуга, також можуть впливати на рівень гастрину. Крім того, в експериментальному контексті було показано, що для того, щоб викликати значне підвищення рівня гастрину в крові телят, які не мають паразитів, необхідно вводити високі інфекційні дози.

Пепсиноген - це профермент, що виробляється головними клітинами дна шлунка. Він перетворюється в активну форму під дією кислоти, що виробляється паріетальними клітинами. Коли паразитичні залози слизової оболонки шлунка знищуються, виробництво соляної кислоти паріетальними клітинами зменшується, що спричиняє підвищення рН у сичугу та призводить до меншого перетворення пепсиногену в активний пепсин. Накопичений пепсиноген може виходити в кров між порушеними клітинними з'єднаннями. Тому збільшення концентрації пепсиногену в сироватці крові вважається пов'язаним з пошкодженням слизової оболонки при розвитку личинкових стадій *остертагії* розглянули значення і застосування пепсиногену, гастрину і реакції на антитіла як діагностичних показників остертагії та визначили ряд потенційно обмежуючих факторів. Автори припустили, що інші паразитарні або непаразитарні захворювання можуть бути причиною помірного підвищення концентрації пепсиногену в крові, що обмежує специфічність цього підходу.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР):

- Переваги ПЛР у діагностиці нематодозів:

ПЛР є високочутливим і специфічним методом, що дає змогу виявити навіть незначну кількість ДНК паразита у зразку. Цей метод особливо корисний за низької концентрації паразитів в організмі, коли інші методи (наприклад, мікроскопія) можуть не дати точних результатів.

- Переваги ПЛР для діагностики нематодозів:

Висока чутливість і специфічність: Виявляє малі кількості ДНК паразита, навіть якщо нематоди присутні в низьких концентраціях.

Швидкість та ефективність: Процедура ПЛР може бути завершена протягом кількох годин, що значно прискорює процес діагностики.

Рання діагностика: ПЛР дає змогу виявити інфекцію на ранніх стадіях, до появи симптомів, що важливо для своєчасного початку лікування.

- Принципи роботи методу ПЛР під час діагностики нематодозів

Метод ПЛР ґрунтується на ампліфікації (збільшенні числа копій) певних ділянок ДНК, унікальних для нематодів. У процесі ампліфікації використовується специфічний набір праймерів, які зв'язуються тільки з ДНК конкретного виду нематод, що дає змогу точно ідентифікувати збудника.

- Основні етапи ПЛР:
 3. Екстракція ДНК: Із досліджуваного зразка (наприклад, калу, крові або тканин) виділяють ДНК.
 4. Підготовка реакційної суміші: До суміші додаються спеціальні реагенти, включно з праймерами, дезоксирибонуклеотидами та ДНК-полімеразою.
 5. Ампліфікація: Реакція проходить у термоциклері, де здійснюється циклічне нагрівання та охолодження, що призводить до множинного копіювання цільової ділянки ДНК.
 6. Аналіз результатів: Отримані продукти ПЛР аналізують, щоб підтвердити наявність ДНК нематод.

- Застосування ПЛР для діагностики конкретних нематодозів

Метод ПЛР успішно використовується для діагностики таких поширених нематодозів:

1. Аскаридоз: ПЛР допомагає виявити ДНК *Ascaris lumbricoides* у калі або інших біологічних рідинах.
2. Трихінельоз: Метод дає змогу виявити ДНК *Trichinella spp.* у тканинах, що особливо важливо за підозри на інфекцію.
3. Токсокароз: ПЛР виявляє ДНК *Toxocara spp.*, що корисно для діагностики особливо у випадках, коли симптоматика схожа з іншими захворюваннями.
4. Анкілостомоз: ПЛР дає змогу виявити анкілостоміди в калі або крові, що спрощує діагностику на ранніх стадіях зараження.

- Обмеження методу ПЛР

Хоча ПЛР має безліч переваг, він має і деякі обмеження:

Потрібне обладнання та спеціальні навички: Проведення ПЛР вимагає наявності спеціалізованого лабораторного обладнання (термоциклера) і підготовленого персоналу.

Вартість: Діагностика методом ПЛР може бути дорожчою порівняно з традиційними методами, такими як мікроскопія.

Забруднення зразків: Контамінація (забруднення) зразків або реактивів може призвести до хибнопозитивних результатів, тому вкрай важливо дотримуватися суворих протоколів стерильності.

Висновок

Метод ПЛР для діагностики нематодозів є високочутливим і швидким способом ідентифікації паразитів, який дає змогу не тільки точно визначити вид збудника, а й вчасно почати лікування.

Цей метод особливо корисний для діагностики латентних або низькоінтенсивних інфекцій, де традиційні методи не завжди ефективні. Введення ПЛР у рутинну лабораторну діагностику дає змогу поліпшити епідеміологічний контроль і знизити поширеність нематодозів.

Інструментальні методи (УЗД, МРТ, рентгенографія): допомагають виявити паразитів, що локалізуються в м'язах, органах дихання або інших нетипових для кишкових нематод локаціях.

7. Епідеміологічне дослідження

Нематодози частіше зустрічаються в регіонах з теплим кліматом і низьким рівнем гігієни. Важливим аспектом є збір даних про можливі шляхи інфікування, такі як контакти з ґрунтом, сирими продуктами, немитими овочами та фруктами, а також зараженою водою.

Основні принципи лікування нематодозів

1. Етіотропна терапія

Лікування нематодозів насамперед полягає у знищенні паразитів за допомогою антигельмінтних препаратів. Серед найчастіше застосовуваних препаратів:

Мебендазол: ефективний при лікуванні багатьох видів нематодозів, таких як аскаридоз, ентеробіоз, трихоцефальоз.

Альбендазол: застосовується для лікування широкого спектру нематодозів, включаючи важкі тканинні інвазії.

Пірантел: зазвичай використовується при аскаридозі та ентеробіозі.

Івермектин: показаний при лікуванні таких захворювань, як стронгілоїдоз і онхоцеркоз.

Вибір препарату, дози та тривалості лікування залежить від виду паразита, віку пацієнта, ступеня інвазії та супутніх захворювань.

2. Симптоматична та патогенетична терапія

При сильній інвазії або наявності важких ускладнень призначаються додаткові препарати:

Антигістамінні засоби: для зменшення алергічних реакцій, спричинених продуктами життєдіяльності паразита.

Препарати заліза: при анемії, спричиненій крововтратою або дефіцитом заліза.

Ентеросорбенти: сприяють виведенню токсичних продуктів, які утворюються внаслідок загибелі паразитів.

Вітаміни та імуномодулятори: для підвищення імунітету та зменшення дефіциту мікроелементів.

3. Профілактика повторного зараження

Після проведення лікування важливо дотримуватись гігієнічних рекомендацій для запобігання реінвазії:

Миття рук після контакту із землею, тваринами та перед прийомом їжі. Ретельне миття овочів і фруктів перед споживанням. Уникнення вживання неочищеної або непровареної води. Регулярний медичний огляд та своєчасна діагностика у разі підозри на інвазію.

Контроль ефективності лікування

Після завершення курсу терапії необхідно провести повторне лабораторне дослідження для

підтвердження повного виведення паразитів. Зазвичай рекомендується здати аналізи через 2-3 тижні після лікування. Для деяких типів інвазій, таких як трихінельоз, контроль може знадобитися на триваліший період через можливі ускладнення.

Заключення

Діагностика і лікування нематодозів вимагають комплексного підходу, який включає ретельний анамнез, лабораторне підтвердження діагнозу та адекватну медикаментозну терапію. Важливим аспектом є також дотримання профілактичних заходів, що допомагають уникнути повторних заражень та сприяють загальному зменшенню поширеності нематодозів серед населення.

Список літератури

1. Волкова, О. І., Ляшенко, В. М. (2018). "Паразитарні захворювання людини та методи їх діагностики". Київ: Наукове видання.
2. Дробот, Я. В., Сидоренко, П. О. (2020). "Методи імунологічної діагностики гельмінтозів". Український журнал паразитології, 47(2), 45-52.
3. Марченко, Г. С., Коваленко, А. М. (2019). "Сучасні антигельмінтні препарати та їх використання в лікуванні нематодозів". Львів: Медична наука.
4. Герасимчук, В. П. (2021). "Основи паразитології: Навчальний посібник". Харків: Освіта.
5. Smith, H. V., & Holland, C. V. (2022). "Principles of Nematode Diagnosis and Treatment in Human Medicine". *Journal of Parasitology*, 108(5), 321-330.

*Tanasesku Diana**Student**Bukovinian State Medical University**Mandryk Olga**PhD, Assoc. Prof. of the Department of Internal Medicine,**Clinical Pharmacology and Occupational Diseases**Bukovinian State Medical University**Chernivtsi, Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.14098547>

THE ROLE OF BILIRUBIN AS A CARDIOPROTECTIVE AGENT (LITERATURE REVIEW)

Abstract:

The prevalence of cardiovascular diseases is escalating and the need for new prognostic markers is growing. Bilirubin, a breakdown product of hemoglobin, has antioxidant and antiinflammatory properties, which may play a significant role in protecting the heart. Elevated bilirubin levels are tied to a diminished risk of coronary heart disease, which has been confirmed by numerous studies. In this publication, we will discuss the cardioprotective properties of bilirubin, its physiological mechanisms of myocardial defense against ischemia, as well as genetic determinants.

Key words: *bilirubin, antioxidant, coronary heart disease, oxidative stress, cytokines, UGT1A1 gene, Nrf2 factor, vasodilation, cardioprotector.*

In recent years, the occurrence of cardiovascular diseases has been increasing. This situation necessitates the search for new prognostic markers to assess cardiovascular risk. Bilirubin, as a product of hemoglobin breakdown, plays an important role in the pathophysiology of cardiovascular disease, in particular coronary heart disease (CHD). Clinical studies demonstrate a link between elevated bilirubin levels and a reduced risk of coronary artery disease [3, 7, 15]. Since low bilirubin concentrations are associated with an increased risk of cardiovascular disease, the study of its role in cardioprotection is of particular importance [20, 1].

Protective potential of bilirubin

Bilirubin, as a product of hemoglobin metabolism, has powerful attributes of antioxidant and anti-inflammatory properties that make it key to protecting the cardiovascular system, especially in coronary heart disease (CHD). As an antioxidant, it effectively neutralizes free radicals, reducing oxidative stress, which contributes to the development of atherosclerosis, heart attacks and strokes. Thanks to its ability to inhibit lipid peroxidation, bilirubin reduces the risk of vascular wall damage and prevents the formation of atherosclerotic plaques, which are the main causes of coronary heart disease [4, 1].

Genetic aspects

Genetic determinants of bilirubin metabolism play a role in the formation of its cardioprotective properties, which makes them important in the context of coronary heart disease (CHD). The leading gene responsible for bilirubin metabolism is UGT1A1, which encodes the enzyme glucuronyltransferase, which conjugates bilirubin in the liver. Polymorphisms in this gene can lead to changes in blood bilirubin levels. Literature data show that carriers of gene variants that provide higher levels of bilirubin demonstrate a reduced predisposition to the development of cardiovascular disease [3, 4, 5]. In addition, bilirubin stimulates the expression of genes encoding antioxidant enzymes, such

as superoxide dismutase and catalase, through the activation of the transcription factor Nrf2, which is responsible for regulating antioxidant defense in cells. Additionally, it reduces the level of oxidative stress. [8, 14, 2].

Anti-inflammatory properties of bilirubin

One of the important properties of bilirubin is the ability to reduce the level of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), which are the main mediators of inflammation in coronary artery disease [2, 12]. These cytokines are responsible for the development of chronic inflammation and atherosclerosis, which is a common risk factor for cardiovascular disease. By inhibiting their expression, bilirubin reduces the inflammatory process in the vascular wall, helping to stabilize atherosclerotic plaques and reducing the risk of ischemic lesions [12, 8].

The stabilization of cell membranes and support of cardiomyocytes

At the molecular level, bilirubin acts as a cell membrane stabilizer, preserving the integrity of cardiomyocytes. This is particularly important in conditions of metabolic stress or ischemia, when cardiomyocytes are prone to apoptosis. Stabilization of cell membranes with bilirubin can reduce cardiomyocyte apoptosis and ensure the preservation of myocardial function, reducing the risk of arrhythmias and cardiac complications [6, 2].

Effect on lipid metabolism

Bilirubin also has a positive effect on lipid metabolism. It can inhibit the oxidation of low-density lipoprotein (LDL), which is the main component of atherosclerotic plaques. By preventing this process, bilirubin helps to reduce the risk of atherosclerosis, which is one of the main causes of myocardial ischemia [4, 1]. In addition, bilirubin can increase the level of high-density lipoprotein (HDL), which plays a protective role in lipid metabolism, helping to reduce the risk of cardiovascular complications [6].

Improvement of endothelial function and vasodilation

Studies have shown that bilirubin has a significant effect on the functional state of the endothelium, promoting the synthesis of nitric oxide (NO), an important vasodilator, by activating endothelial NO synthase (eNOS), which provides vasodilation and improves blood flow [1]. Enhanced NO production by endothelial cells leads to a decrease in peripheral vascular resistance and the risk of developing hypertension, which is a major risk factor for coronary heart disease [3]. This increases vascular elasticity and helps maintain normal blood supply to the myocardium, which is important in the prevention of cardiovascular disease.

Inhibition of the mTOR pathway and control of myocardial hypertrophy

Another mechanism of action of bilirubin relates to its ability to inhibit the activity of mTOR (mechanistic target of rapamycin), a key regulator of cell growth and metabolism. mTOR stimulates cardiomyocyte proliferation and hypertrophy, which can lead to pathological thickening of the heart muscle in coronary artery disease. By inhibiting mTOR, bilirubin reduces the risk of myocardial hypertrophy, which is important for maintaining normal heart function and preventing heart failure [18].

Therapeutic potential of bilirubin in cardioprotection

Bilirubin, due to its antioxidant properties, may be a promising tool for cardioprotection by reducing oxidative stress and inflammation, which play a key role in the development of cardiovascular diseases. In particular, bilirubin is able to protect cardiomyocytes from ischemia-induced damage, which opens up new opportunities for therapeutic use in cardiology [9, 2].

It is known from sources that elevated bilirubin levels are associated with a reduced risk of atherosclerosis and thrombosis, which indicates its potential in the prevention of cardiovascular disease [10, 19]. In the case of myocarditis, bilirubin can be used to assess the inflammatory process and predict its course, as well as to monitor therapeutic measures [11, 21].

In addition, the study of genetic factors that affect bilirubin levels opens up opportunities for individualizing therapy. At the same time, studies indicate that patients with Gilbert's syndrome, which is characterized by elevated bilirubin levels, have a lower risk of developing coronary artery disease [16]. This suggests the possibility of using bilirubin as a marker of cardiovascular risk and cardioprotective agent.

Scientific evidence shows that elevated bilirubin can be a positive prognostic indicator after cardiac surgery, indicating better treatment outcomes [17]. The potential of bilirubin in cardioprotection is confirmed by its effect on endothelial function, as well as on inflammatory markers such as high-sensitivity C-reactive protein [4].

Conclusion

Bilirubin demonstrates high potential as a cardioprotector due to its antioxidant and antiinflammatory properties that mitigate oxidative stress and stabilize cardiomyocyte membranes. Its increased levels are associated with a lower risk of atherosclerosis, as well as

improved outcomes after cardiac surgery. Genetic factors, such as polymorphisms of the UGT1A1 gene, open up opportunities for personalizing therapy, especially for patients with elevated bilirubin levels. This reinforces the need for further research to expand the therapeutic use of bilirubin in cardiology.

List of references

1. **García, C. D., Kauffmann, R. M., & Osuna, P. M. (2011).** Bilirubin and cardiovascular disease: A review of the literature. *Heart and Vessels*, 26(5), 605-610.
2. **Punzo, A., Silla, A., Fogacci, F., Perillo, M., Cicero, A. F. G., & Caliceti, C. (2024).** Bile Acids and Bilirubin Role in Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Diseases. *Diseases*, 12(5), 103.
3. **Ali, A., Hussain, S., Usman, M., Hameed, A., & Raza, M. (2021).** Association of bilirubin with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 14(1), 79-88.
4. **Ceylan, Y., Kara, S. S., Akdemir, R., & Yildiz, M. (2013).** Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high-sensitivity C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiology*, 28, 157-165.
5. **Lin, J.-P., Vitek, L., & Schwertner, H. A. (2010).** Serum Bilirubin and Genes Controlling Bilirubin Concentrations as Biomarkers for Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*, 56(10), 1535-1543.
6. **Ullah, A., Stankevic, E., Holm, L. A., Stinson, S. E., Juel, H. B., Fonvig, C. E., et al. (2023).** Genetics of Plasma Bilirubin and Associations between Bilirubin and Cardiometabolic Risk Profiles in Danish Children and Adolescents. *Antioxidants*, 12(8), 1613.
7. **Cameron, A. C., & Bressler, R. (2015).** Bilirubin Levels and Cardiovascular Risk: A Meta-Analysis. *American Journal of Cardiology*, 116(2), 186-191.
8. **Rogers, C., & Huang, Y. (2022).** Bilirubin and Cardiovascular Disease: A Review. *Antioxidants*, 10(10), 1536.
9. **Adin, C. A. (2021).** Bilirubin as a Therapeutic Molecule: Challenges and Opportunities. *Antioxidants*, 10(10), 1536.
10. **Endler, G., Hamwi, A., Sunder-Plassmann, R., Exner, M., Vukovich, T., Mannhalter, C., et al. (2003).** Is Low Serum Bilirubin an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease in Men but Not in Women? *Clinical Chemistry*, 49(7), 1201-1204.
11. **Cosgun, M. S. (2021).** Bilirubin levels as an independent predictor of myocarditis in patients with COVID-19. *Egyptian Heart Journal*, 73, 108.
12. **Troughton, J. A., Woodside, J. V., Young, I. S., Arveiler, D., Amouyel, P., Ferrières, J., et al. (2007).** Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 14(1), 79-84.
13. **Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A. F., Glazer, A. N., & Ames, B. N. (1987).** Bilirubin Is

an Antioxidant of Possible Physiological Importance. *Science*, 235(4792), 1043-1046.

14. **Zhang, Z., Xu, L., Liu, Y., & Wang, S. (2021)**. The Role of Bilirubin in Protecting the Myocardium in Coronary Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 615254.

15. **Park, J., Lee, J.-Y., & Kim, K. (2021)**. Association of Total Bilirubin With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 670768.

16. **Kundur, A. R., Singh, I., & Bulmer, A. C. (2015)**. Bilirubin, platelet activation and heart disease: A missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis*, 1, 73-84.

17. **Wang, Z., Xu, J., Cheng, X., Zhang, L., Wang, D., & Pan, J. (2022)**. Hyperbilirubinemia after surgical repair for acute type A aortic dissection: A propensity score-matched analysis. *Journal of Thoracic Disease*, 14(10), 4106-4118.

18. Cha, B.-H., Jung, M., Kim, A. S., Lepak, V. C., Colson, B. A., Bull, D. A., & Won, Y. (2021).

AZD2014, a dual mTOR inhibitor, attenuates cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. *Journal of Biological Engineering*, 15, Article 24.

19. **Lan, Y., Liu, H., & Wang, H. (2019)**. The Relationship Between Serum Bilirubin Levels and Peripheral Arterial Disease and Gender Difference in Patients With Hypertension: BEST Study. *American Journal of Cardiology*, 71(4), 367-372.

20. **Bendayan, G., Geagea, A., & Khamis, M. (2022)**. Association between bilirubin and cardiovascular disease risk factors: using Mendelian randomization to assess causal inference. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), 99.

21. **Li, X.-l., Zhao, C.-r., Pan, C.-l., Jiang, G., & Zhang, B. (2022)**. Role of bilirubin in the prognosis of coronary artery disease and its relationship with cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22, 458.

THEORETICAL INFORMATION REGARDING METHODS AND MEANS OF PROTECTION AND RESTORATION OF HEALTH OF THE ORGANISM WHICH IS SUBJECT TO COMMUNICATION WITH THE HELP OF THE PHENOMENON OF TELEPATHY**Abstract.**

Today, there is a problem that indicates a lack of known information regarding a protection and restoration of health of an organism, which is subject to communication using the phenomenon of telepathy. A threat to health, can be not only a stimulus that is committed using this phenomenon; at the same time, both – can worsen the health – for example, reduce a quality of metabolism, the organism, which has a more developed ability to communicate, in society, using this phenomenon. The work describes theoretical information regarding known methods and means, as well as hypotheses, in relation to this, which are proposed by an author, which can be used by the organism for a safety of its life..

Keywords: telepathy, communication, society, health, restoration, protection, central nervous system.

1. Introduction.

1.1. The current state of knowledge regarding the phenomenon of telepathy.

To date, there is very small amount of information (for example, what is described in the works [1, 2]) regarding the work of telepathy – as a method of exchanging information between organisms.

To date, there is no knowledge that has evidence that describes the work principle of telepathy. However, there are several hypotheses that mainly point to a phenomenon of “quantum entanglement” and an effect of “mirror neurons” as a cause of a transmission of information using the phenomenon of telepathy, in relation to this [3-7]. In addition, an author, in the work [8], formed a model, that, briefly, describes the work principle, of the telepathy process; however, such the model cannot be accepted without evidence that indicates a correct work of this.

In the work [9], a method of transmitting information between two computers using the phenomenon of quantum entanglement is described. As a conclusion from this work, in the model of information transmission using telepathy, in addition, the frequencies at which the information is formed should be taken into account.

1.2. The importance of knowledge regarding the protection and restoration of the organism health, today.

However, if, in the near future, a physical and mathematical model of the telepathy work will be formed and, subsequently, organisms will have access, with a help of a preliminary training procedure, to an ability to communicate (in conscious state) using this, then there is a great threat to the organisms health that have the ability to do this – both with a help of telepathy and without.

An ordinary quarrel or an action of a “fraudster” in relation to an organism that has telepathic abilities (or has begun training to develop these abilities), which, subsequently, leads to an emergence of stress in this, can lead to a deterioration in health (also, mental disorder) and, in particular, the state of telepathic abilities of this organism.

Therefore, at the initial stage, knowledge is required that describes a set of methods and means of protecting and restoring the organism health, in a conditions of the “real world”.

1.3. Definition of the problem and goal.

The problem is the lack of such a set of methods and means.

The purpose, of this study, is to eliminate this problem. Since there is small amount of information known about the phenomenon of telepathy, therefore, a type of this work is theoretical.

2. Causes of health disorders.

2.1. Main symptoms of organism health disorders.

A decrease in a quality of work of individual substances – gsuch as, for example, gamma-aminobutyric acid (GABA), dopamine and oxytocin ([6]), as a response to something, contributes to a decrease in a quality of cognitive abilities, to a greater extent, the consciousness of organisms.

An occurrence of stress initially provokes a disruption in the work of substances, which also contributes to a transformation of states – from conscious to partially conscious or unconscious, in which a course of action is not subject to control by the organism (consciousness).

A disruption in a work of a nervous system (NS) can be local – gin some separate part of a nervous network of a separate department, or in a larger part – several departments of a brain (B). The degree of disruption of the central nervous system (CNS) depends on this effect.

So, for example, if there is a risk of disruption of the hippocampus, then there is a possibility of manipulating the organism and, in particular, transforming it from a healthy state into a state of a patient with schizophrenia or, to a greater extent, for example, dissociative identity disorder. This effect is achieved due to disruption of GABA and dopamine – in the case, when, dopamine is transmitted, in greater quantities, to the hippocampus to generate new hallucinations and, in lesser quantities, to work the NS in a previous mode.

If, nevertheless, the work of oxytocin is responsible for a better quality of communication, using telepathy, then disruption of the hypothalamus, in which this is generated, can cause a decrease in the quality of telepathy.

Disruption of histamine work leads to “disease” of cells - as a consequence of a death of these and incorrect work of the CNS, as a whole.

Excitotoxicity, which occurs in the NS, with a large amount of glutamate, which subjected the cell to excitation, but due to a disrupted work of third-party substances – for example, dopamine, an error in signal transmission occurred, then, exposes individual cells to death and part of the NS to incorrect work.

Other side effects can, also, be achieved in stress states, both in conscious and unconscious states.

2.2. *Impact on the organism by contact method.*

An organism, that has not been previously trained, can experience stress in a process of interaction with a “pest” – with a help of individual, non-standard, gestures and articulation, which, including, distract an attention of the first organism, which disrupt the control of the first organism's, own, consciousness over its, own, actions. The first – can achieve a “stupor” state effect, in which a metabolism is disrupted – primarily, of substances such as GABA and dopamine, and adrenaline is released, which leads to disruption of work, if the organism was not previously trained to do this, farther.

2.3. *Impact on the organism using the phenomenon of telepathy.*

When, “behind the scenes”, an organism is denied a place in a group or in a relationship between organisms, the first one may experience a disruption in a functioning of substances – as another type of stressful situation.

If the amounts of substances in two organisms – for example, in which, after some time, a dialogue may arise, do not match, the organism in which there is a smaller amount of substances (or low quality of metabolism) may experience a “premonition” state of an emergence of a connection. Perhaps, this is, also, associated with certain types of mood; which, also, leads to disruption of the work of substances.

The “peeping” effect, which was achieved and described in the work [1], can have adverse consequences for the organism, which is a “carrier” of valuable information, and, at the same time, has not been, previously, trained to protect against this effect.

A presence of the organism in places, where in the environment there are ions that are charged with a positive charge, also, contributes to the disruption of the metabolism.

3. **Methods and means of protection and restoration of health.**

3.1. *Healthy state of the organism.*

The healthy state of the organism, which has the ability to telepathy, most likely, should be determined by the correct work of substances, in full.

In reality, it is quite difficult to achieve success in this, being, daily, in states of stress.

Most organisms, including, those that do not have complaints about an unhealthy state, can be under an influence of some side excitation (tension), which, in general, disrupts the work of the entire system.

Basically, organisms, rarely, control their, own, state and, rarely, at the same time, care about the state of other organisms – which, also, disrupts the work of GABA, dopamine and oxytocin, respectively; which, again, leads to disruption of telepathy and the system, as a whole.

Also, in the NS (more, pronounced in the hippocampus), the increased level of excitation caused by glutamate, together, with a decrease in a quality of GABA and dopamine, probably, leads to the effect of “erasing memory” for some time, which is determined by duration of these symptoms.

Here, under a organism healthy state, mean one in which all these factors are taken into account. Therefore, the organism is healthy, to the fullest extent, when: the power of each of the B rhythms – at least, theta- and alpha- rhythms, have a high value; the quality of the metabolism is satisfactory to a requirements of the system and a conditions, in which it is located.

3.2. *Protection of the organism health.*

The B parts that, first of all, require protection are those that can be attributed to the consciousness system of the organism. Such parts (and areas) include the following: at least, the hippocampus and Brodmann's area 6 of the B cerebral cortex.

Thus, for one of such parts – the hippocampus, the methods of protection can include the work of the “space and time” effect, the work of which, to a certain level, restores the work of substances in the system – the work of a “personality” is corrected.

For another – the effect, the work of which consists in controlling the work of consciousness at the required level.

For the hypothalamus – the effect, the work of which is based on the control of the state, which is based on a development of one's, own, “personality”, one's, own, beliefs and “care” for the surrounding organisms, in society. Preservation and storage of such a state can be useful in the case of using this, further, as input data for the protection method, from point 1.

3.3. *Restoration of the organism's health.*

Meditation and relaxation procedures contribute to an increase in the value of the alpha-rhythm power of the B (as, for example, indicated in work [10]), which, as a result, provides a greater amount of “energy” for performing subsequent tasks, which are formed both in the autonomous mode and in the mode of work of one's own consciousness.

Also, one of the means that can be used to increase the value of the alpha-rhythm power is the effect of a burning candle wick on the organism, that is nearby. This, obviously, leads to a negative charge of the ions of an environment, and thus has a positive effect on this organism. The device that has the name “ionizer” is,

also, similarly, capable of improving the organism health.

In addition, other means – devices, such as “Happy sleep”, the results of which are described in the work [11], also, contribute to improving the health – increasing the value of the alpha-rhythm power.

Another type of means, that allow to get a positive result are dietary supplements – individual substances and elements.

4. Discussion.

4.1. An importance of monitoring the state of one's own health, as ensuring an improving of life and communication in the “new” era, in which the work of telepathy is applied.

As was indicated, earlier, in the text, this work is of a theoretical type – today, due to the small amount of information regarding the phenomenon of telepathy, it is difficult to take individual measures aimed at maintaining and improving the health of organisms that develop an ability to exchange information using this phenomenon.

With regard to the existence of abilities, to a greater or lesser extent, for telepathy in each organism, the author supports a positive decision. However, determining this and developing it is also a problem due

to the state and conditions in which they are, for most organisms.

It is more likely that, at an initial stage, the work of such a phenomenon is carried out autonomously – in the unconscious mode; and, probably, only, with using the “error” of the system, which is achieved by a mental disorder (disinhibition of the parts, that secrete dopamine, B; however, not to be confused with schizophrenia) for the organism, information can be “eavesdropped” on, which is received from outside.

Probably, the general system, which consists of many unconscious states, that are in mutual connection, organisms, is capable of manipulating in changing the health states with each other. In this case, most likely, here, the condition of homeostasis should be met – as dominance by transmitting information about the state of work of substances of this organism, which is healthier and, therefore, has a greater “reputation” in society, in order to keep other organisms in the general system, albeit in an unconscious state, which the consciousness of this organism, in most cases, may not understand. Partially, this model supports the theory by C. Jung [12]. The figure describes this.

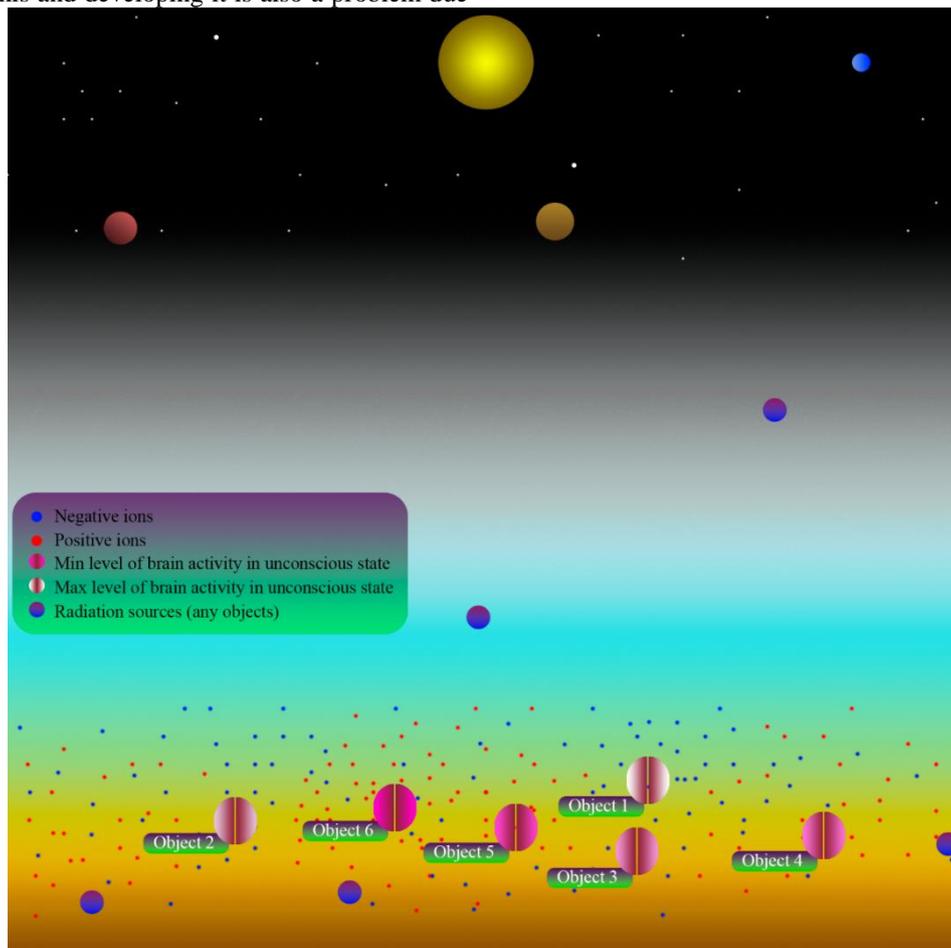


Figure. Model of the communication process, using telepathy, in the unconscious state; where each of the objects of the general system interacts with each other, the result of which is the maintenance of the general life activity..

A “new” era, in which the method of communication by means of telepathy can be available to each organism, can be formed, only, if each organism follows the general rules..

4.2. The importance of taking precautions of general safety.

This is, in general, more, comparable to fictitious conditions of life activity than to real ones; however, perhaps, it should be considered, initially, for a particular case – for example, for an inhabit of organisms, that are ready to submit to such research, on a separate part, where a new micro-state, of an area of Earth, will be formed. The laws and health precautions of this micro-state should allow residents to improve their skills in monitoring their own health and other organisms, as well as communicating with use telepathy.

5. Conclusions.

The work, briefly, presented the main methods and means of protecting and restoring the health of an organism that has an ability to exchange information using the phenomenon of telepathy. The results of this were discussed. The result of this was the idea of forming an experiment, a purpose of which is to determine the possibility of developing and improving the skills of mastering telepathy in each organism from the group.

Control over the health of own organism and other organisms contributes to the improvement of cognitive abilities and skills, including telepathy.

Information sources list.

1. Investigating Paranormal Phenomena: Functional Brain Imaging of Telepathy / G. Venkatasubramanian, P. N. Jayakumar, H. R. Nagendra, D. Nagaraja, R. Deeptha and B. N. Gangadhar // *International Journal of Yoga*. – 2008. – Vol. 1. – Is. 2. – 66-71 pp. DOI: 10.4103/0973-6131.43543

2. Neurobehavioral and Neurometabolic (SPECT) Correlates of Paranormal Information: Involvement of the Right Hemisphere and Its Sensitivity to Weak Complex Magnetic Fields / W. G. Roll, M. A. Persinger, D. L. Webster, S. G. Tiller and C. M. Cook // *International Journal of Neuroscience*. – 2002. – Vol. 112. – Is. 2. – 197-224 pp. DOI: 10.1080/00207450212025

3. Erickson D. L. Intuition, Telepathy, and Inter-species Communication: A Multidisciplinary Perspective / D. L. Erickson // *NeuroQuantology*. – 2011. – Vol. 9. – Is. 1. – 145-152 pp.

4. Zac M. From Quantum Entanglement to Mirror Neuron / M. Zac // *Chaos, Solutions & Fractals*. – 2007. – Vol. 34. – Is. 2. – 344-359 pp.

5. Shan G. A Primary Quantum Model of Telepathy / G. Shan // *The Parapsychological Association Convention*. – 2004. – 413-421 pp.

6. Oxytocin Improves “Mind Reading” in Humans / G. Domes, M. Heinrichs, A. Michel, C. Berger and S. C. Herpertz // *Biological Psychiatry*. – 2007. – Vol. 61. – Is. 6. – 731-733 pp.

7. Quantum Entanglement Between the Electron Clouds of Nucleic Acids in DNA / E. Rieper, J. Anders and V. Vedral [Electronic resource]. – 2011. – URL: <https://arxiv.org/abs/1006.4053> (last access date: 08.10.24)

8. A. Tomashuk. Hypothesis Regarding a Principle of Work of the Phenomenon of Telepathy / A. Tomashuk // *Colloquium-journal*. – 2024. – Vol. 29. – Is. 222. – 46-53 pp.

9. Metropolitan-Scale Heralded Entanglement of Solid-State Qubits / A. J. Stolk, K. L. van der Eerden, M.-C. Slater, I. te Raa-Derckx, P. Botma, J. van Rantwijk, J. J. B. Biemond, R. A. J. Hagen, R. W. Heresy, W. D. Koek, A. J. H. Meskers, R. Vollmer, E. J. van Zwet, M. Markham, A. M. Edmonds, J. F. Geus, F. Elsen, B. Jungbluth, C. Haefner, C. Tresp, J. Stuhler, S. Ritter and R. Hanson // *Science Advances*. – 2024. – Vol. 10. – Is. 44. – eadp6442. DOI: 10.1126/sciadv.adp6442

10. Review of the Neural Oscillations Underlying Meditation / D. J. Lee, E. Kulubya, P. Goldin, A. Goodarzi and F. Girgis // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – 178. DOI: 10.3389/fnins.2018.00178

11. The Effect of Alpha Rhythm Sleep on EEG Activity and Individuals’ Attention / S. C. Kim, M. H. Lee, C. Jang, J. W. Kwon and J. W. Park // *Journal of Physical Therapy Science*. – 2014. – Vol. 25. – Is. 12. – 1515-1518 pp. DOI: 10.1589/jpts.25.1515

12. Wikipedia. Collective Unconscious [Electronic resource]. – 2024. – URL: https://www.en.wikipedia.org/wiki/Collective_unconscious (last access date: 05.11.24)

Романчук Леся Іванівна

Асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Паценко Станіслав Дмитрович

Унгурян Думітру Георгійович

Студенти 6 курсу Буковинського державного медичного університету м. Чернівці, Україна

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК БЛИСКАВИЧНОЇ ФОРМИ МЕНІНГОКОКЦЕМІЇ

Romanchuk Lesia Ivanivna

Assistant of Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Patsenko Stanislav Dmitrievich

Unhurian Dumitru Georgievich

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

CLINICAL CASE OF LIGHTNING-FAST FORM OF MENINGOCOCCEMIA

Анотація:

Дана робота спрямована на актуалізацію питання про менінгококцемію, на особливості її перебігу, розвиток ускладнень, діагностики та специфічного лікування, та дозволяє наголосити на особливу небезпеку цього захворювання для дітей різного віку.

Abstract:

This work is aimed at updating the issue of meningococemia, the peculiarities of its course, the development of complications, diagnosis and specific treatment, and allows to emphasize the special danger of this disease for children of all ages.

Вступ: Менінгококцемія залишається однією з найбільш небезпечних інфекційних хвороб через здатність менінгокока спричиняти септичний шок, ДВЗ-синдром та некроз тканин у короткі терміни після початку хвороби. Швидке поширення інфекції серед дитячих колективів, розвиток резистентних до антибіотиків штамів *Neisseria meningitidis* та недостатня охопленість вакцинацією підсилюють актуальність цієї проблеми.

Актуальність менінгококцемії як проблеми сучасної медицини обумовлена її високою летальністю, швидким прогресуванням і значною частотою ускладнень, особливо у дітей.

Менінгококцемія — це важка форма інфекційного захворювання, викликана бактерією *Neisseria meningitidis* (менінгокок). Це системна інфекція, при якій менінгокок проникає в кров і спричиняє сепсис (зараження крові), який швидко прогресує і може призвести до тяжких ускладнень, таких як: септичний шок, гостра ниркова недостатність, ДВЗ-синдром, некроз тканин.

Менінгококцемія часто супроводжується специфічними проявами, такі як: висока температура, слабкість, головний біль і, зокрема, геморагічний висип (петехії або пурпура), який є характерним симптомом. Захворювання може швидко прогресувати до критичних станів, зокрема ураження органів і систем, що робить його одним із найнебезпечніших інфекційних процесів.

Менінгококцемія є надзвичайно небезпечною через можливість блискавичного перебігу (менінгококовий шок), що потребує негайного медичного втручання.

Особливістю цього збудника є виділення в організм хворого специфічного ендотоксину, який характеризується високою токсичністю, а також здатний викликати запалення та некроз тканин. Він здатний руйнувати клітини крові, утворювати тромби, пошкоджувати судини, а також викликає гарячку та гіпотонію. Також особливу небезпеку складають складові клітинної структури самого менінгококу, що мають високу вірулентність і також можуть спричинювати інтоксикаційний синдром.

Хвороба належить до антропонозів, зустрічається повсюдно. Джерелом та резервуаром інфекції є людина, що є носієм хвороби, а особливу небезпеку становлять хворі на гострий менінгококовий назофарингіт. Механізм передачі збудника повітряно-крапельний та передається при тісному та довготривалому контакті з хворим. Він є малостійким у зовнішньому середовищі та швидко гине при висушуванні на відкритому сонці та під дією дезінфікуючих розчинів, але стійкий при низьких температурах (при 6°C може зберігатися 3-5 днів), тому менінгокок стає небезпечнішим в періоді похолодання (весна-осінь) та в місцях великого скупчення людей всередині приміщень, де умови для його зберігання та розповсюдження сприятливі.

Менінгококову інфекцію реєструють в усіх вікових групах: від перших днів життя до похилого віку. Тим не менш, це типова «дитяча» інфекція, діти до 5 років складають більше 70 % всіх хворих.

Мета роботи: описати клінічний випадок тяжкого перебігу менінгококцемії.

Матеріали та методи: Аналіз відомостей сучасної наукової літератури про менінгококцемію. Використано медичні картки стаціонарних хворих на менінгококцемію.

Результати дослідження:

До лікарні привезено 4-річного хлопчика з високою температурою (39.8°C), слабкістю, млявістю та скаргами на біль у ногах. Захворювання почалося раптово, з підвищення температури та блювання протягом попередніх 6 годин. У дитини з'явилися дрібні геморагічні висипи (петехії) на шкірі ніг та живота, що стрімко поширювалися на інші ділянки тіла. Батьки повідомили, що дитина стала менш активною, не відповідала на запитання, мала знижену реакцію на подразники.

Фізикальне обстеження:

- Температура: 40°C
- Частота серцевих скорочень: 160 уд./хв.
- Частота дихання: 35 вд./хв.
- Кров'яний тиск: 80/45 мм рт. ст.
- Шкіра: холодна, бліда, з множинними петехіальними і пурпуровими висипами на кінцівках, животі та спині.

Дитина перебувала у стані пригніченої свідомості (оцінка за шкалою коми Глазго: 9 балів), спостерігалися ознаки порушення мікроциркуляції (холодні кінцівки, зниження капілярного наповнення).

Аналізи:

- Лабораторні дослідження показали виражений лейкоцитоз ($20 \times 10^9/\text{л}$) з нейтрофільним зсувом, підвищений рівень С-реактивного білка, ознаки гострої ниркової недостатності (підвищений креатинін і сечовина).

- Коагулограма: гіпокоагуляція, тромбоцитопенія ($80 \times 10^9/\text{л}$).

- Посів крові виявив *Neisseria meningitidis*.

Діагноз: Менінгококцемія, блискавична форма з септичним шоком і ДВЗ-синдромом.

Лікування:

- Негайне введення антибіотиків широкого спектра дії (цефалоспорино III покоління) після забору крові на бакпосів.

- Інтенсивна інфузійна терапія для корекції гемодинаміки та підтримки артеріального тиску.

- Вазопресорна підтримка (норадреналін) через ознаки шоку.

- Терапія свіжозамороженою плазмою і тромбоцитарною масою для корекції коагулопатії.

- Вентиляційна підтримка через прогресуючу дихальну недостатність.

Перебіг: Стан дитини погіршувався протягом перших 12 годин після госпіталізації: спостерігалися ознаки поліорганної недостатності (ниркова і легенева), незважаючи на інтенсивну терапію. Геморагічний висип набув некротичного характеру на кінцівках, що вимагало подальшої оцінки можливості ампутації некротизованих ділянок.

Попри всі зусилля, дитина через 24 години після початку симптомів померла від септичного шоку та поліорганної недостатності.

Висновок: Клінічний випадок ускладненого перебігу менінгококцемії демонструє небезпеку блискавичного розвитку септичного шоку, ДВЗ-синдрому та поліорганної недостатності, що може призвести до летального наслідку навіть при інтенсивній терапії. Наявність таких ускладнень, як геморагічний висип, некротичні ураження шкіри та порушення гемодинаміки, вказує на надзвичайно агресивний перебіг інфекції, що вимагає негайної діагностики і агресивного лікування. Попри сучасні методи лікування, високий рівень смертності при ускладненій менінгококцемії підкреслює важливість раннього втручання та профілактики через вакцинацію.

Література:

1. Голубовська О.А. (ред.). Інфекційні хвороби: підручник. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 728 с.

2. Лобзін Ю.В., Пилипенко В.В., Громико Ю.Н. Менінгіти і енцефаліти. – СПб.: Фоліант, 2003. – 128 с.

3. Левін О.С., Штульман Д.Р. Неврологія: довідник практичного лікаря. – М.: МЕДпрес-інформ, 2012. – 1024 с.

Хухліна О.С.
Мандрик О.Є.
Калініченко В.А.

Буковинський державний медичний університет

МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ГІПЕРТЕНЗІЇ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Khukhlina O.S.
Mandryk O.E.
Kalinichenko V.A.
Bukovinian State Medical University

MECHANISM OF THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION: THE ROLE OF GENETIC AND METABOLIC FACTORS (LITERATURE REVIEW)

Анотація

Гіпертензія є складним захворюванням, що виникає внаслідок поєднання генетичних, метаболічних та навколишніх факторів. Вона значною мірою пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, інсультів та ниркової недостатності. У статті розглядаються генетичні поліморфізми та метаболічні особливості, які впливають на патофізіологію гіпертензії, зокрема на баланс натрію, резистентність до інсуліну та ожиріння.

Abstract

Hypertension is a complex disease resulting from a combination of genetic, metabolic, and environmental factors. It is largely associated with an increased risk of cardiovascular disease, stroke, and kidney failure. The article examines genetic polymorphisms and metabolic features that influence the pathophysiology of hypertension, including sodium balance, insulin resistance, and obesity.

Ключові слова: гіпертензія, генетичні фактори, метаболічні фактори, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), поліморфізм генів, інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія, серцево-судинні захворювання.

Key words: hypertension, genetic factors, metabolic factors, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), gene polymorphism, insulin resistance, obesity, dyslipidemia, cardiovascular diseases.

Артеріальна гіпертензія є однією з провідних причин смертності та інвалідності у світі. Незважаючи на значний прогрес у розумінні її етіології, механізми розвитку гіпертензії залишаються недостатньо вивченими. Основну увагу сьогодні приділяють впливу генетичних та метаболічних факторів, які суттєво збільшують ризик розвитку гіпертензії [1, 2].

Генетичні фактори розвитку гіпертензії

1. Поліморфізми генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

РААС є основним регулятором кров'яного тиску через вплив на об'єм циркулюючої крові та судинний тонус. Поліморфізми генів, таких як AGT (ген ангіотензиногену), ACE (ген ангіотензинперетворюючого ферменту) та AGTR1 (рецептор ангіотензину II типу 1), пов'язані з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії. Дослідження показали, що наявність певних алелів ACE (I/D) корелює зі збільшенням рівня ангіотензину II, який сприяє звуженню судин та підвищенню кров'яного тиску [3, 4].

2. Гени, що регулюють баланс натрію

Баланс натрію відіграє ключову роль у підтримці нормального артеріального тиску. Поліморфізми генів SLC12A3 та SLC4A5, які кодують білки, що регулюють реабсорбцію натрію в

нирках, асоційовані з підвищеним ризиком гіпертензії. Порушення в цих генах призводить до збільшення затримки натрію, що зумовлює підвищення об'єму плазми і, відповідно, артеріального тиску [5, 6].

3. Епігенетичні фактори

Епігенетичні фактори, зокрема метилювання ДНК та модифікація гістонів, також впливають на експресію генів, залучених у регуляцію тиску. Відмічено, що метилювання промоторних ділянок генів ренін-ангіотензинової системи асоціюється з розвитком гіпертензії. Такі зміни, зокрема, можуть виникати під впливом факторів довкілля, включаючи харчування та стрес [7].

Метаболічні фактори розвитку гіпертензії

1. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія

Інсулінорезистентність є одним із центральних метаболічних механізмів, які сприяють розвитку гіпертензії. Гіперінсулінемія стимулює симпатичну нервову систему і підвищує реабсорбцію натрію в нирках, що сприяє зростанню кров'яного тиску. Дослідження вказують на існування зв'язку між інсулінорезистентністю і гіпертензією, особливо у пацієнтів з метаболічним синдромом [8, 9].

2. Ожиріння

Ожиріння є ще одним суттєвим фактором розвитку гіпертензії, оскільки збільшення маси тіла пов'язане зі збільшенням об'єму крові і серцевого

викиду. При ожирінні також відбувається активація РААС та симпатичної нервової системи, що сприяє підвищенню артеріального тиску. Метаболічні порушення, зокрема лептинорезистентність, що спостерігається у людей з ожирінням, також сприяють зростанню артеріального тиску [10, 11].

3. Дисліпідемія

Дисліпідемія, зокрема підвищений рівень тригліцеридів та зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), є поширеним фактором ризику для пацієнтів з гіпертензією. Ліпідні порушення впливають на ендотеліальну функцію, зменшуючи судинну еластичність і сприяючи судинному запаленню. Такі зміни також активують РААС, посилюючи ризик розвитку гіпертензії [12].

Взаємодія генетичних та метаболічних факторів

Генетичні фактори можуть підвищувати ризик розвитку метаболічних порушень, таких як ожиріння та інсулінорезистентність, що, в свою чергу, сприяє розвитку гіпертензії. Наприклад, поліморфізм гену FTO асоціюється з ожирінням та підвищеним ризиком гіпертензії. Крім того, генетичні фактори можуть впливати на реакцію організму на метаболічні стресори, що ще більше ускладнює регуляцію артеріального тиску [6, 10].

Висновок

Розвиток гіпертензії є результатом складної взаємодії генетичних і метаболічних факторів. Генетичні поліморфізми у ключових регуляторах артеріального тиску, такі як гени РААС і транспортери натрію, а також метаболічні фактори, включаючи інсулінорезистентність, ожиріння і

дисліпідемію, відіграють центральну роль у розвитку захворювання. Подальше дослідження цих механізмів може відкрити нові можливості для терапевтичного втручання та профілактики гіпертензії.

Список використаної літератури:

1. World Health Organization. "Hypertension." 2021.
2. He, F.J., et al. "Hypertension management in adults with blood pressure goal." *The Lancet* (2023).
3. Xu, X., et al. "Role of the renin-angiotensin system in hypertension." *Hypertension Research* (2022).
4. Williams, B., et al. "Polymorphisms of ACE and AGT genes in hypertension." *Journal of Hypertension* (2021).
5. Menni, C., et al. "Genetics of blood pressure and sodium regulation." *Nature Genetics* (2023).
6. Carey, R.M., et al. "Salt sensitivity and hypertension." *American Journal of Physiology* (2020).
7. Luo, X., et al. "Epigenetic modifications in the pathogenesis of hypertension." *Clinical Epigenetics* (2023).
8. Muniyappa, R., et al. "Role of insulin resistance in hypertension." *Endocrine Reviews* (2022).
9. Reaven, G.M. "Pathophysiology of insulin resistance and hypertension." *Metabolism* (2021).
10. Hall, J.E., et al. "Obesity-induced hypertension mechanisms." *Journal of the American Society of Hypertension* (2022).
11. Cassano, P.A., et al. "Leptin and cardiovascular health." *Hypertension* (2023).
12. Triggle, C.R., et al. "Dyslipidemia and endothelial function in hypertension." *Hypertension* (2023).

УДК 611.018.4+616-089.848;616.716.4

Семенов Є. І.,
д.мед. н.,*Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,***Сенніков О. М.,**
к. мед. н.,*Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,***Сур'янінов М. Г.,**
д. тех. н.,*Одеський національний політехнічний університет***Сеннікова Г. М.,**
асистент*кафедри загальної стоматології, Одеський національний медичний університет*<https://doi.org/10.5281/zenodo.14234265>**ВПЛИВ НА НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НАВКОЛО ІМПЛАНТАТІВ, ЩО СЛУЖАТЬ ОПОРОЮ ПОВНОГО ЗНІМНОГО ПРОТЕЗА НА НИЖНІЙ ЩЕЛПІ ПРИ ЙОГО БАЛОЧНІЙ ФІКСАЦІЇ****Semenov E. I.,***Doctor of Medical Sciences,
State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine",***Sennikov O. M.,**
candidate of Medical Sciences*State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine",***Sur'janinov M. G.,**
DTS,*Odessa National Polytechnic University***Sennikova G. M.,***assistant the Department of General Dentistry, Odessa National Medical University***INVESTIGATION OF THE STRESS-STRAIN STATE OF BONE TISSUE AROUND IMPLANTS THAT SUPPORT A COMPLETE REMOVABLE PROSTHESIS ON THE LOWER JAW, WITH ITS BEAM FIXATION****Анотація**

Останнім часом все більшого поширення набуло використання двохетапних гвинтових денціальних імплантатів з метою поліпшення фіксації знімних протезів на беззубій щелепі (особливо нижньої). З цією метою найчастіше використовується телескопічна або балочна система фіксації. Для того, щоб визначити якій з них віддати перевагу, необхідно вивчити напружено-деформований стан кісткової тканини навколо імплантатів, які служать опорою повного знімного протеза при його телескопічній і балочній фіксації, і на підставі цього дати їх порівняльну характеристику.

Abstract

Recently, the use of two-stage screw dental implants has become increasingly widespread in order to improve the fixation of removable dentures on the toothless jaw (especially the lower one). For this purpose, a telescopic or beam locking system is most often used. In order to determine which of them to give preference to, it is necessary to study the stress-strain state of bone tissue around the implants, which serve as a support for a complete removable prosthesis during its telescopic and beam fixation, and on the basis of this give their comparative characteristics

Ключові слова: імплантати, кісткова тканина, балочна фіксація.

Key words: implants, bone tissue, beam fixation.

Використання двоступеневих гвинтових зубних імплантатів з метою поліпшення фіксації знімних протезів на беззубій щелепі (особливо нижній) набуло останнім часом все більшого поширення [1, 2]. З цією метою найчастіше використовується телескопічна або балочна система фіксації [3]. Для того, щоб визначити якій з них віддати перевагу,

необхідно вивчити напружено-деформований стан кісткової тканини навколо імплантатів, що служать опорою повного знімного протеза при його телескопічній і балкової фіксації, і на підставі цього дати їх порівняльну характеристику [4, 5].

На першому етапі досліджень було визначено напружено-деформований стан кісткової тканини,

навколо імплантату, що служить опорою повного знімного протеза нижньої щелепи при його телескопічній фіксації.

На другому етапі наших досліджень метою роботи є вивчення напружено-деформованого стану кісткової тканини навколо імплантату, що служить опорою повного знімного протеза нижньої щелепи при його балкової фіксації.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленого завдання було побудовано комп'ютерну модель, в якій в якості опори знімного протеза на нижній щелепі виступали два імплантати, об'єднаних між собою балкою. Їх параметри повністю відповідали параметрам імплантів, використовуваних при дослідженні напружено-деформованого стану кісткової тканини при телескопічній фіксації знімного протеза нижньої щелепи і становили (довжина 13 мм і діаметр 3,5 мм). Відстань між імплантатами при різних системах фіксації так само завдалась однаковою, оскільки зміна цієї відстані істотно впливає на величину напружено-деформованого стану кісткової тканини навколо імплантів. У проведених дослідженнях нами не враховувалась тип щелепи, оскільки очевидно, що довжина лінії, що з'єднує імплантат з дистальним краєм протеза, проведеної по альвеолярному гребеню, істотно впливає на напружено-деформований стан кісткової тканини навколо імплантату.

При проведенні наших досліджень величина навантаження, що передається протезами на балку, так само була рівною 200 Н (що відповідало навантаженню на першому етапі наших досліджень), а кут, під яким вона передавалася, склав 125° (що так само відповідало куту, під яким передавалася навантаження на першому етапі наших досліджень). При цьому передана навантаження була розкладена на вертикальну і горизонтальну складову.

Такий підхід дозволив створити єдину методику розрахунку, яка може бути застосована при будь-якій зміні кута передачі навантаження, що веде тільки до зміни вертикальної і горизонтальної складових навантаження на імплантат.

Моделювання та розрахунки виконувались в кінцево-елементному пакеті ANSYS. Для апроксимації моделей використаний стандартний кінцевий елемент SOLID92 з бібліотеки елементів програми ANSYS, який є квадратичним елементом 2-го порядку, придатним для моделювання нерегулярних

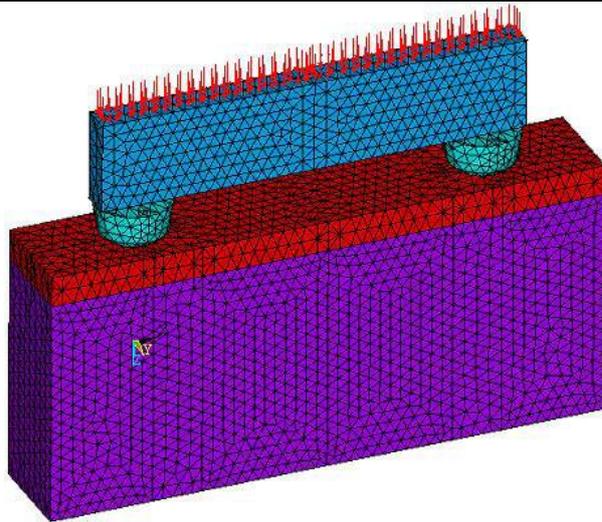
сіток. Елемент визначався десятьма вузлами, кожен з яких має три ступені свободи переміщення в напрямку осей X, Y, Z, вузлової системи координат [6, 7].

Імплантат на моделях зображували схематично (синім кольором), вивченню він не підлягав, і з метою відсутності в ньому деформації і напружень моделювався зі значно більшим модулем пружності, ніж у інших компонентів моделі.

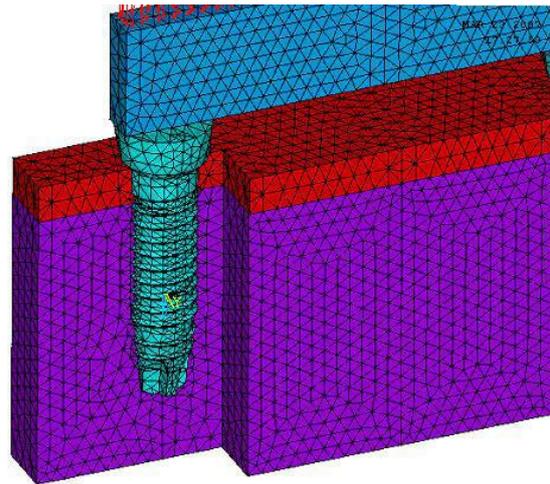
Результати дослідження та їх обговорення. Для досягнення поставленого завдання було всебічно обстежено побудовану модель, вивчено величини і характер розподілу напружень і деформацій в системі кісткової тканини – імплантат, при балочної фіксації повного знімного протеза нижньої щелепи з опорою на імплантати. Отримані результати ми порівняли з отриманими раніше аналогічними показниками при телескопічному способі фіксації. На етапі попередніх досліджень, при моделюванні напружено-деформованого стану, кісткової тканини навколо імплантів, при однаковому вертикальному навантаженні, відмінностей у розподілі максимальних напружень у кістковій тканині навколо імплантів при телескопічній та балковій системі фіксації знімного протеза нижньої щелепи не виявлено. Це пов'язано з тим, що знімний протез нижньої щелепи можна розглядати при телескопічній фіксації і строго вертикальному навантаженні як балку.

При появі горизонтальної складової, характер і величина максимальних напружень навколо імплантів при балкової і телескопічній фіксації знімного протеза нижньої щелепи істотно відрізняється.

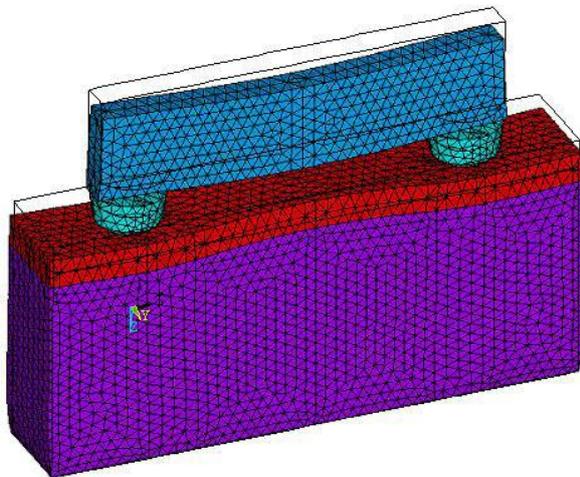
Для виконання поставленого завдання з визначення полів напружень і деформацій при балочної фіксації знімного протеза нижньої щелепи були проведені два варіанти розрахунку, і кожен з цих варіантів порівнювався з аналітичними розрахунками при телескопічній фіксації. У даній статті наводиться візуалізоване зображення величини і характеру розподілу напружено-деформованого стану кісткової тканини навколо імплантів, що служать опорою повного знімного протеза нижньої щелепи при його балочної фіксації під дією горизонтальної складової (рис.).



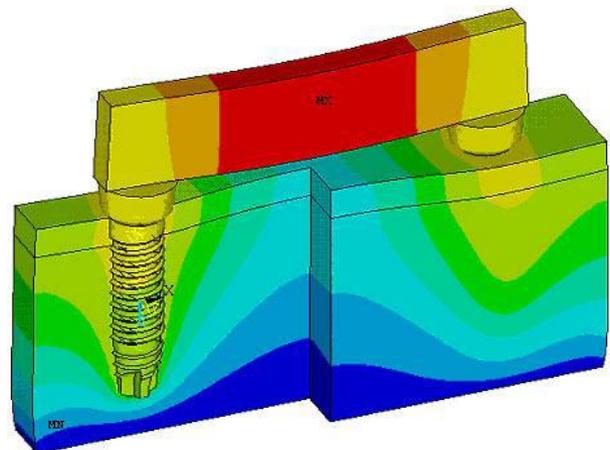
а



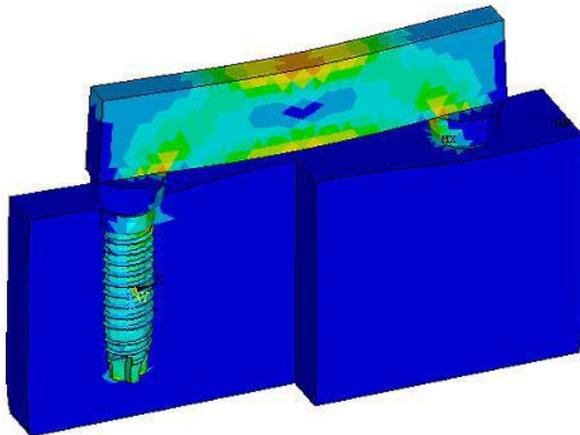
б



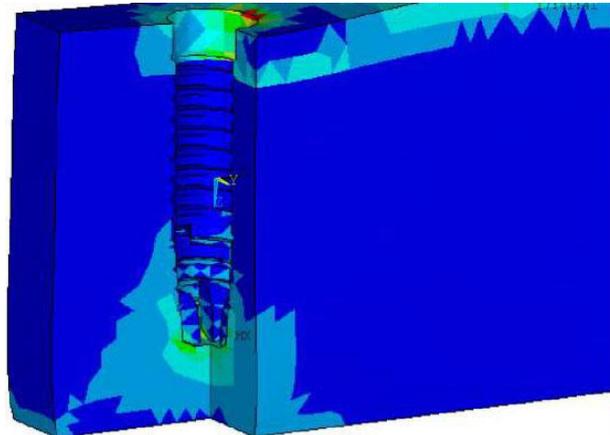
в



г



д



е

Варіант 1. Величина навантаження в системі кісткова тканина-імпланти, об'єднані між собою балкою.

$$F_{\text{верт.}} = 114 \text{ Н.}$$

Варіант 2. Величини навантаження в системі кісткова тканина-імпланти, об'єднані між собою балкою.

$$F_{\text{гор.}} = 163 \text{ Н.}$$

Отримані результати були зведені в таблицю.

Таблиця

Значення переміщень в моделі і максимальні значення напружень в моделі, імплантаті, кістці

№ варіанту	Максимальне переміщення, мм	Максимальне навантаження, Н/мм ² (МПа)		
		модель	імплантат	кістка
1	0,0085	26,7825	23,2218	8,1419
2	0,2927	220,1430	220,4130	100,3478

На підставі проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

1. Величина горизонтальної складової, що передається під кутом 125° на імплантати, об'єднані між собою балкою, службовців опорою повного знімного протеза на нижній щелепі при його балочної фіксації, перевершує вертикальну складову в 1,42 рази, а при цьому абсолютна величина максимальної напруги навколо внутрішньокісткової частини імплантатів будуть вище в 12,3 рази. (При телескопічній фіксації при тих же умовах цей показник буде вище в 15,1 рази). Це дозволяє нам прийти до висновку, що при використанні дентальних імплантатів на нижній щелепі в якості опори повного знімного протеза необхідно віддати перевагу балочній системі фіксації.

2. Абсолютні максимальні величини напружень в системі кісткова тканина-імплантат під впливом вертикальної складової при телескопічній і балочної системі фіксації знімного протеза нижньої щелепи практично однакові і склали: 8,1708 Н/мм² (МПа) і 8,1419 Н/мм² (МПа) відповідно.

Список літератури

1. Малюченко М. М. Потреби населення у незнімному протезуванні. Актуальні проблеми ортопедичної стоматології та ортодонції / М. М. Малюченко. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Полтава. – 2000. – С. 70-71.

2. Заблоцкий Я. В. Новая философия ортопедического лечения включенных дефектов зубных рядов несъемными протезами с использованием имплантатов. Часть II. Отсутствие двух и более зубов. Современная стоматология. – 2003. - № 3. – С. 85-94.

3. Лабунець В. А. Розробка наукових основ планування стоматологічної ортопедичної допомоги на сучасному етапі і розвитку : автореф. дис. на здобуття науку ступеня д. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В. А. Лабунець. – Київ. 2000. – 37 с.

4. Malo P., Rangert B, de Araujo, Nobre M. «All-on-Four» immediate – function concept with Branemark System implants for completely edentulous mandibles : A. retro's pective clinical study. Clin. Implants Dent Relat Res. 2003. - №5(1). – P. 2-9.

5. Заблоцкий Я. В. Імплантація в незнімному протезуванні. Львів. ГалДент. 2006. - 156 с.

6. Дашенко А. Ф., Лазарева Д. В., Сурьянинов Н. Г. ANSYS в задачах инженерной механики.; под ред. Н. Г. Сурьянинова. – Одесса : Астропринт, 2011. – 504 с.

7. Семенов Є. І., М. Г. Сур'янінов Моделювання фронтальної ділянки верхньої щелепи із зубами й штучним включенням (внутрішньокістковий циліндричний імплантат) у програмі ANSYS. Вісник стоматології. – 2011. – №1. – С. 74-79.

Іванов В.С.,

кандидат медичних наук,

Деньга О.В.,

доктор медичних наук, професор

*Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026***Вальда В.В.,**

кандидат медичних наук, доцент

Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, індекс 65082<https://doi.org/10.5281/zenodo.15108158>**КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ НА СТАН ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ НА ТЛІ ДЕФІЦИТУ ФТОРУ****Ivanov V.S.,**

Candidate of Medical Sciences,

Dienha O.V.,

Doctor of Medical Sciences, Professor,

*State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026***Valda V.V.,**

Candidate of Medical Sciences, associate professor,

*Odesa National Medical University, 2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082***CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND PREVENTION MEASURES ON THE STATE OF HARD TISSUES OF TEETH OF PRESCHOOL CHILDREN WITH FLUORIDE DEFICIENCY****Анотація**

Проблема профілактики карієсу у дітей дошкільного віку, які проживають в умовах дефіциту фтору, є нагальною у зв'язку з високою поширеністю каріозного процесу та складністю реалізації ефективних профілактичних заходів. Останні дослідження підтверджують, що лікувально-профілактичні комплекси з включенням ремінералізуючих, коригуючих мікрофлору та імунomodуючих компонентів можуть позитивно впливати на стан твердих тканин зубів у дітей. Однак наявність біогеохімічних особливостей та недостатня кількість клінічних робіт із довготривалим періодом спостереження зумовлюють необхідність подальших досліджень.

Метою дослідження було оцінити ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів на тверді тканини зубів дітей 4–5 років в умовах дефіциту фтору.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 67 дітей (4–5 років), які проживали у регіонах із низьким вмістом фтору у питній воді. Основна група (n=35) отримувала комплекс препаратів з ремінералізуючою, детоксикаційною та імунomodуючою дією, тоді як група порівняння (n=32) отримувала лише базову терапію. Стоматологічний статус оцінювали у вихідний стан та з інтервалом у 6 місяців, 1 та 2 роки. Для аналізу стану твердих тканин зубів визначався індекс кпз, а також розраховували карієс-профілактичну ефективність. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$.

Результати дослідження. За дворічний період спостереження приріст індексу кпз в основній групі становив 0,4, тоді як у групі порівняння – 0,73, що свідчить про нижчу інтенсивність ураження зубів карієсом при використанні лікувально-профілактичного комплексу. Розрахована карієс-профілактична ефективність (54,79 %) підтвердила ефективність розроблених заходів.

Висновки. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс сприяє зменшенню інтенсивності карієсу у дітей, які проживають у регіонах із дефіцитом фтору, що робить його перспективним для подальшого використання в профілактичній стоматології дошкільників у подібних біогеохімічних умовах.

Abstract

Caries prevention in preschool children living in conditions of fluoride deficiency remains a pressing issue due to the high prevalence of carious lesions and the complexity of implementing effective preventive measures. Recent studies confirm that combined therapeutic and prophylactic complexes including remineralizing, microflora-correcting, and immunomodulating components can have a positive effect on the hard tissues of children's

teeth. However, biogeochemical peculiarities and the insufficient number of long-term clinical trials necessitate further research in this area.

The purpose of the study was to evaluate the clinical effectiveness of a developed therapeutic and prophylactic complex of drugs on the hard dental tissues of 4–5-year-old children under conditions of fluoride deficiency.

Materials and methods. Sixty-seven children aged 4–5 years, living in regions with low fluoride content in drinking water, participated in the research. The main group (n=35) received a prophylactic regimen that included remineralizing, detoxifying, and immunomodulating agents, whereas the comparison group (n=32) received only basic therapy. Dental examinations were performed at baseline and at 6-month, 1-year, and 2-year intervals. The caries index (dft) was used to assess the condition of the hard dental tissues, and the caries preventive effectiveness was calculated. A statistically significant difference between alternative quantitative features with a distribution corresponding to the normal law was evaluated using Student's t-test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.01$.

Research results. Over the two-year observation period, the caries index increment in the main group reached 0.4, compared to 0.73 in the comparison group, indicating a lower caries progression rate among children receiving the complex. The calculated caries preventive effectiveness of 54.79 % further supports the effectiveness of this therapeutic and prophylactic approach.

Conclusions. The proposed therapeutic and prophylactic complex reduces caries intensity in preschool children living in low-fluoride regions and shows promise for further application in preventive dentistry under similar biogeochemical conditions.

Ключові слова: біогеохімічні особливості, ротова порожнина, лікувально-профілактичний комплекс, діти.

Key words: biogeochemical properties, oral cavity, treatment and prevention complex, children.

Проблема профілактики карієсу у дітей дошкільного віку, які проживають в умовах дефіциту фтору, залишається актуальною через значну поширеність цієї патології та складність забезпечення належних профілактичних заходів [2, 4]. За даними систематичних оглядів встановлено, що застосування фторвмісних препаратів у комплексі з іншими терапевтичними чинниками суттєво знижує інтенсивність карієсу у дітей, однак оптимальні схеми їх використання потребують подальшого дослідження [1, 5, 7]. При цьому внесок соціальних, біогеохімічних та поведінкових факторів також є вагомим, зокрема в регіонах із недостатчею фтору у питній воді [2, 4].

Аналіз останніх публікацій свідчить, що впровадження інноваційних лікувально-профілактичних комплексів, які поєднують ремінералізуючі, коригуючі мікрофлору, детоксикаційні, адаптогенні та імуномодулюючі компоненти, може мати позитивний вплив на стан твердих тканин зубів [3]. Однак недостатня кількість клінічних досліджень із довготривалим періодом спостереження ускладнює визначення ефективності таких комплексів у дітей дошкільного віку, особливо з урахуванням біогеохімічних особливостей навколишнього середовища [2, 6].

З огляду на необхідність поліпшення стоматологічного здоров'я та профілактики карієсу у дитячому віці, особливо у регіонах із низьким вмістом фтору, постає потреба у комплексному вивченні та впровадженні дієвих профілактичних заходів [4]. Саме тому проведення клінічної оцінки ефективності лікувально-профілактичних комплексів є своєчасним і науково обґрунтованим завданням, яке має не лише теоретичне, а й суттєве практичне значення.

Метою даного дослідження було оцінити в клініці ефект розробленого лікувального комплексу препаратів на тверді тканини зубів дітей 4-5 років на тлі дефіциту фтору.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні брало участь 67 пацієнтів віком 4-5 років, які зазнавали дефіцит фтору (35 осіб – основна група (м. Калуш), 32 особи – група порівняння (м. Долина). Діти міста Калуш отримували лікувально-профілактичний комплекс згідно схеми. Схема профілактики включала в себе препарати, що включають ремінералізуючі, коригуючі мікрофлору, детоксикаційні, адаптогенні та імуномодулюючі компоненти. Місто Калуш та місто Долина не відрізнялися за рівнем захворюваності, складом питної води та вмістом фтору. Діти м. Долина отримували тільки базову терапію.

Стоматологічний огляд проведено в умовах стоматологічного кабінету. Обстеження проводилося за загальноприйнятою методикою з використанням стандартних стоматологічних інструментів, що входять до оглядового набору. Дані обстеження фіксувалися в картах стоматологічного обстеження ротової порожнини дитини, розроблених у відділенні стоматології дитячого віку та ортодонтії ДУ «ІСЦЛХ НАМН». У всіх пацієнтів в вихідному стані, через 6 місяців, 1 та 2 роки оцінювали стоматологічний статус.

Для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекс кп_з, [8].

Розраховували карієспрофілактичну ефективність – КПЕ (редукцію карієсу). КПЕ – карієспрофілактичний ефект у відсотках відображає ступінь зниження інтенсивності ураження зубів карієсом в основній групі відносно групи порівняння [8].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та

похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$ [9].

Результати та їх обговорення. Результати аналізу динаміки приросту карієсу зубів у дітей 4-5 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка зміни індексу кпз у дітей 4-5 років, що проживають в м. Калущ та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Терміни	Основна група, м. Калущ n=35		Група порівняння, м. Долина n=32	
	кпз	Приріст	кпз	Приріст
Вихідний	8,78±0,72 p>0,1	-	8,68±0,84	-
Через 6 місяців	8,88±0,81 p>0,1 p ₁ >0,1	0,1	8,89±0,85 p ₁ >0,1	0,21
Через 1 рік	9,03±0,88 p>0,1 p ₁ >0,1	0,15	9,1±0,89 p ₁ >0,1	0,21
Через 2 роки	9,18±0,85 p>0,1 p ₁ >0,1	0,15	9,41±0,92 p ₁ >0,1	0,31
Приріст за 2 роки	-	0,4	-	0,73

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Аналіз таблиці 1 показує, що обидві групи мали подібні вихідні показники індексу кпз (8,78±0,72 у основній групі та 8,68±0,84 у групі порівняння), з невеликою різницею, що не мала статистичної достовірності (p>0,1). Це свідчить про однорідність вибірки на початку дослідження.

Протягом дворічного періоду спостереження в обох групах спостерігався поступовий приріст індексу кпз. Однак, цей приріст був більш помітним у групі порівняння, де він становив 0,73 проти 0,4 у основній групі. Незважаючи на це, різниця між приростами груп не була статистично значущою на жодному етапі спостереження (p₁>0,1).

Карієспрофілактичний ефект (КПЕ) було розраховано за формулою:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{0,4 \cdot 100}{0,73} = 54,79 \%$$

Отриманий карієспрофілактичний ефект свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в основній групі порівняно з контрольною. Це вказує на позитивний вплив проведених заходів на зменшення інтенсивності розвитку карієсу серед досліджуваних дітей в цьому віковому діапазоні.

Висновки:

1. У ході дворічного спостереження у дітей 4–5 років, які проживають в умовах дефіциту фтору, індекс кпз у групі порівняння збільшився з 8,68±0,84 до 9,41±0,92 (приріст 0,73), тоді як у основній групі – з 8,78±0,72 до 9,18±0,85 (приріст 0,4).

2. Розрахована карієспрофілактична ефективність (КПЕ), що становить 54,79%, підтверджує результативність застосованого лікувально-профілактичного комплексу: у дітей основної групи приріст карієсу був на 0,33 нижчим, ніж у групі порівняння.

3. Отримані дані свідчать про доцільність розробленого комплексу заходів як ефективного методу зниження інтенсивності карієсу у дошкільників із низьким вмістом фтору у питній воді, що має важливе значення для профілактичної стоматології у регіонах з подібними біогеохімічними умовами.

Література:

- Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007868. doi: 10.1002/14651858.CD007868.pub2.
- Akuno M.H. et al. Factors influencing the relationship between fluoride in drinking water and dental fluorosis: a ten-year systematic review and meta-analysis // *Journal of water and health.* 2019. – № 17 (6). – P. 845-862.
- Atteya S.M. et al. Self-assembling peptide and nano-silver fluoride in remineralizing early enamel carious lesions: randomized controlled clinical trial // *BMC oral health.* – 2023. – № 23 (1). – P. 577-884.
- Choubisa S.L. The diagnosis and prevention of fluorosis in humans // *Journal ISSN.* – 2022. – № 276. – P. 66-76.

5. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Marinho VC, Jeronic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 4;3(3):CD007868. doi: 10.1002/14651858.CD007868.pub3.
6. Chi DL, Scott JM. Added Sugar and Dental Caries in Children: A Scientific Update and Future Steps. *Dent Clin North Am.* 2019 Jan;63(1):17-33. doi: 10.1016/j.cden.2018.08.003.
7. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(4):CD002782. doi: 10.1002/14651858.CD002782.
8. Терапевтична стоматологія дитячого віку: підруч./ Л.О. Хоменко, Ю.Б. Чайковський, Н.І. Смоляр та ін.; за ред. проф. Л.О. Хоменко. – Київ : «Книга плюс», 2014. Том 1. – 432 с.
9. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету.* 2017. Вип. 2. С. 124-28.

Colloquium-journal №31 (224), 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/>