



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

Międzynarodowe czasopismo naukowe



Medical sciences

№41(234) 2025

Część 2



colloquium-journal

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №41 (234), 2025

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 Tasz kent

    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

Tomashuk A.S. SOME FEATURES IN THE MODEL OF INTERACTION OF THE ORGANISM WITH OTHER OBJECTS	4
Ibragimov E.A., Huseynova Çh.B., Gurskaya N.A. ALGORITHMS FOR DIAGNOSTICS IN THE TREATMENT OF DENTAL CARIES IN CHILDREN	7
Boiko N.O., Honcharuk L.M., Andrushchak M.O., Lukinchuk Y. M., Zabava S. T., Shakhrai V. Y. A MODERN VIEW OF THE TREATMENT OF ACUTE GOUT ATTACK (LITERATURE REVIEW)	10
Іванова Л.А., Володько М.М., Москалюк І.С., Кирильчук А.О. МОНОНУКЛЕОЗОПОДІБНІ СИНДРОМИ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	13
Ivanova L.A., Volodko M.M., Moskalyuk I.S., Kyrylchuk A.O. MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROMES IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)	13
Марусик У. І., Кириллова О.В., Дуда К. В., Кіщук Л. І. СТРАТЕГІЯ КОНТРОЛЮ ПОЛІОМІЄЛІТУ: РОЛЬ ВАКЦИНАЦІЇ, ЇЇ ПЕРЕВАГИ ТА ОБМЕЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	17
Marusyk U. I., Kyryllova O. V., Duda K. V., Kischuk L. I. POLIOMYELITIS CONTROL STRATEGY: THE ROLE OF VACCINATION, ITS ADVANTAGES AND LIMITATIONS (LITERATURE REVIEW)	17
Андрусак О.В., Мандрик О.Є., Коваль Х.В. АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПОШИРЕННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	20
Andrusyak O. V., Mandrik O. E., Koval H. V. ACTUAL PROBLEMS OF THE SPREAD OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE (LITERATURE REVIEW)	20
Іванова Л.А., Анохіна С.І., Узінська Д.В., Луцьков І.А., Зварич О.І. СИНДРОМ УОТЕРХАУСА-ФРІДЕРІХСЕНА У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	23
Ivanova L.A., Anokhina S.I., Uzinska D.V., Lutskov I.F., Zvarych O.I. WATERHOUSE-FRIEDERIXEN SYNDROME IN CHILDREN. CURRENT STATUS OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)	23
Мандрик О.Є., Андрусак О.В., Маменко В.О. АКТУАЛЬНІСТЬ ХВОРОБИ КРОНА	26
Mandrik O.Ye., Andrusyak A.V., Mamenko V.A. RELEVANCE OF CROHN'S DISEASE	26
Печеряга С.В., Верещакін О.С. МЕТОДИ РАНЬОЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ АНОМАЛІЙ ПЛОДА	30
Pecheriaha S.V., Vereshchahin O.S. METHODS OF EARLY PRENATAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL FETAL ANOMALIES	30
Рева В.Б. Боднарчук Н. ВРОДЖЕНІ ДІАФРАГМАЛЬНІ ГРИЖІ: ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ВИНИКНЕННЯ, ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ	33
Reva V.B. Bodnaryuk N.I. CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIAS: PATHOPHYSIOLOGY OF OCCURRENCE, PRENATAL DIAGNOSIS AND TREATMENT	33
Shakhova O.O., Tarnavska S.I., Kostiv S.I., Hryhorenko Y.R., Dymchenko D.Y. Snihur A.A., Varvaruk A.A., JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS	37
Tarnavska S.I., Shakhova O.O., Bulik O.M., Buniak T.S., Hrynko A.N., Yuzko A.D. RISK FACTORS AND PATHOGENETIC MECHANISMS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN	39

Марусик У.І., Унгурян І., Стріла З., Стрельчук О. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	41
Marusik U.I., Unguryan I., Strela Z., Strelchuk A. FEATURES OF THE COURSE OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN DURING MARTIAL LAW (LITERATURE REVIEW)	41
Марусик У.І., Навроцька Д.В., Ніцуляк А.С., Філіпчук М.Т. СИНДРОМ КАВАСАКІ: ВІД ПЕРШИХ СИМПТОМІВ ДО УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	45
Marusyk U. I., Navrotska D.V., Nitsuliak A.S., Filipchuk M.T. KAWASAKI SYNDROME: FROM FIRST SYMPTOMS TO COMPLICATIONS (LITERATURE REVIEW)	45
Шахова О.О., Тарнаєвська С.І., Форманюк Д.Р., Вакарюк Е.І., Пшенична-Вознюк М.І., Ткачук І.І. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	48
Shakhova O.O., Tarnavska S.I., Formaniuk D.R., Vakariuk E.I., Pshenychna-Vozniuk M.I., Tkachuk I.I. ACTUAL QUESTIONS OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS	48
Шахова О.О., Тарнаєвська С.І., Шудровська В.В., Амброзяк А.М., Дейнека Н.О., Дирів М.О. ПЕРИНАТАЛЬНІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ	50
Shakhova O.O., Tarnavska S.I., Shudrovska V.V., Ambroziak A.M., Deineka N.O., Dyriv M.O. PERINATAL LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM OF NEWBORNS	50
Тарнавська С. І., Шахова О.О., Борець Т.О., Кухарчук В.І., Яковенко К.В., Антонов Д.О. FEATURES OF CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VIRAL PNEUMONIA IN YOUNG CHILDREN ...	53
Гулюк С.А., Шнайдер С.А., Дєньга О.В. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ БАКТЕРІАЛЬНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ, АНТИМІКРОБНОГО ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ГОМОГЕНАТАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ТА ДИСБІОЗУ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ	55
Guliuk S.A., Shnaider S.A., Dienha O.V. ANALYSIS OF BACTERIAL CONTAMINATION, ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT DEFENCE INDICES IN RAT LIVER HOMOGENATES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTALLY INDUCED IMMUNODEFICIENCY AND DYSBIOSIS AND THEIR THERAPEUTIC-PROPHYLACTIC CORRECTION	55
Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Дєньга О.В., КЛІНІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ЗМІН СТАНУ ПАРОДОНТУ ТА ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ ПІД ЧАС ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ	61
Pyndus V.B., Pyndus T.O., Dienha O.V. CLINICAL ASSESSMENT OF PERIODONTAL STATUS AND ORAL-HYGIENE DYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS DURING APPLICATION OF A THERAPEUTIC-PREVENTIVE COMPLEX	61
Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга А.Е. ОЦІНКА РІВНЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ В ПОРОЖНИНІ РОТА ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИІМПЛАНТИТОМ ЗА КОЛИВАННЯМИ ВЕЛИЧИНИ PH РОТОВОЇ РІДИНИ	66
Adubetska A.Yu., Shnaider S.A., Dienga A.E. ASSESSMENT OF FUNCTIONAL RESPONSES IN THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH PERI-IMPLANTITIS BASED ON FLUCTUATIONS IN ORAL FLUID PH	66

MEDICAL SCIENCES

UDC 008.2; 004.8; 007.5; 612.8; 612.821.5; 343

Alexander Sergey Tomashuk

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14910028>

SOME FEATURES IN THE MODEL OF INTERACTION OF THE ORGANISM WITH OTHER OBJECTS

Abstract.

The main part of this work is formed on hypothesis, which, accordingly, require partial proof. In general, the author attempts to form a model of an artificial central nervous system; including, in this work, partially and briefly, the operating principle of the system is described. The work describes information regarding the results of interaction between organisms that have a mutual connection, including, with the help of the phenomenon of telepathy, which leads to a change in conditions of the health of the organism and of its homeostasis in society. Crime is one of the possible ways to harm the health of the organism. Thus, the work, briefly, describes some of the possible ways of influencing the organism, in order to reduce the quality of its health condition.

Keywords: information transfer, telepathy, stress, health, central nervous system, artificial central nervous system, artificial intelligence, crime.

Introduction.

Today, artificial intelligence technologies are actively developing [1, 2]. An equally important part of this is the improvement of methods that describe the design and operation of robots, including humanoid robots [3].

The author, based on known information from the field of medical sciences, as well as his own hypotheses, is attempting to form a model of an artificial central nervous system (NS, CNS, ACNS) – as, in turn, partially, improving the methods and means of the discipline of artificial intelligence [4-7].

Definition of the problem.

One of the problems that arose in the process of forming the ACNS model is that there is a lack of some important information regarding the interaction between the organism and other objects (including, other organisms), which, without defining this and including it in the general knowledge base, ultimately leads to less realistic behaviour of the system [5].

Basically, the essence of the problem indicates a lack of knowledge regarding the process of exchanging information through the phenomenon of telepathy, which plays an important role in the overall work of society.

The purpose of this study is to determine the features of interaction between one living organism and others, as well as the external environment, which should be taken into account when forming the ACNS model.

Results.

It should be noted that all the features that will be listed below are interconnected with each other and could be defined in one point, but in order to express the result in several points, due to the possible application of individual features to these, the result is presented in several points – features.

In the process of processing the problem, it became clear that the ACNS, that is being formed, cannot be a separate – independent, system from other objects.

Therefore, it would be wrong, for example, in the process of developing this to use only one copy of such a system – there must be more than one such system, since they have a connection that ensures the maintenance of homeostasis of these in society and, accordingly, the health condition of these, with each other through the phenomenon of telepathy.

Therefore, today, it has become possible to highlight the following features. This was obtained using assumptions, which, of course, requires evidence – the results of separate experiments.

General homeostasis in society.

As was stated above in the text, the system – the organism, cannot be or exist alone – be isolated from others, since such a "path", after some time, leads to the destruction of the health of this.

Therefore, it can be assumed that the systems that interact in society, interact according to the laws of energy propagation.

Thus, the system – the organism, the amount of energy of which is less, is able to restore a certain amount when interacting with a separate group of systems. According to information from the field of medicine, this is described as an increase in the release of separate substances – primarily, oxytocin, dopamine and gamma-aminobutyric acid (GABA), and, accordingly, an improvement in the health condition of the organism, during communication, the result of which is satisfactory for this.

Actually, the exchange of energy in this way can be carried out without traditional methods, information about which a person has, in a certain, sufficient amount, of information transfer. Accordingly, the method of communication can be different – through the phenomenon of telepathy, where information can be transmitted, to a greater extent, and without third-party skills, unconsciously.

The conclusion of this may be that every interaction – including, one that one of the parties may not know about, since it did not take place as a connection between organisms using at least one of the main 5

senses, between organisms must be accompanied by the transfer of information through the phenomenon of telepathy (6th sense).

Changes in homeostasis as a result of exposure to criminal methods.

Any refusal in something to the organism or deprivation of something can be the cause of the development of mental disorders – such as, for example, schizophrenia, which is accompanied by hallucinations. If the system is not previously prepared for such conditions, then the work of the hippocampus is disrupted and, depending on the degree of damage that has been inflicted, a state similar to "hopelessness" may arise, when this brain part is not able to predict further actions. As a result, dissociative identity disorder develops.

One of the methods, that relates to the type of crime, describes external influence, through the phenomenon of telepathy, a negative type, on the health of the "victim's" organism, which, as a result, disrupts the quality of the work of substances – primarily, serotonin, dopamine and GABA – if the organism is not prepared for such conditions earlier. In this case, there is also a disruption of the hippocampus. Therefore, as a result of the impact of a "predator" (or a group of "predators") that have an excess of released substances, the "victim's" system becomes deprived of calm. Probably, at such a moment, the system releases adrenaline in large quantities, which disrupts the general activity of the system; at the same time, activating the effect of the "instinct of self-preservation", in which the system, which is under pressure, releases a greater number of substances in moments of stress. Such an effect is quite possible under the condition of impaired quality of metabolism and / or plasticity of the nervous system.

Another method, under the same conditions, describes keeping the "victim" in a state of impaired health condition, for a long time, for the purpose of "profit" – usually, for the purpose of stealing property, while the "victim" is in an unhealthy state – the work of the hippocampus is impaired and schizophrenia is in effect; after committing a theft, the "predator" can wait for a period of time, carrying out the same actions, until the moment when the body system of the "victim" can act against it – for example, contact the service in order to protect their rights. Ultimately, the "victim" is deprived of their property and the memory, in relation to this, becomes distorted. However, all this occurs taking into account the disease – a mental disorder.

Also, if, in part, the requirements for the principle of operation of storing information in the central nervous system are the work of inhibition of excitation with the help of substances – such as GABA, as well as the work of dopamine, the required quality value, then the effect of "imposed, separate action", which can cause harm to the "victim", under certain conditions, can be performed by means of a method that can be attributed, of course, to criminal methods, which describes the training of the nervous system of an organism, which is subjected, in a sense, to sadistic actions, with the subsequent preservation in the memory of the "victim" of actions that, in the future, can be caused by "predators" in order to reduce the quality of life of the "victim";

while the course of action of which, possibly, is as follows: the central nervous system of the "victim" is subject to influence, including, with the help of the phenomenon of telepathy, in order to disrupt the quality of metabolism – close, to impotence of the CNS and peripheral NS (PNS), parts of the brain (B); then, probably, by actions that are similar to the previous ones, the "predator" introduces the required information – probably, usually, aggression, which is not subject to its own control; then, when restoring, to a certain level, the quality of the work of the metabolism of substances and B parts, this information is reproduced.

The results of the methods can be achieved if the "victim" has a small number of contacts – accordingly, low energy.

Homeostasis in "parasitism" or "vampirism" effects.

The homeostasis of the organism can change, as well as the energy of the "victim's" organism, with trust in a separate object.

With such an effect as "parasitism" there should be a violation of the quality of work of most substances and B parts. This should probably be connected with the effect of "drug addiction", too.

One of the ways behind such an effect, which can also be considered as a criminal type method, is one in which the system of the "victim", which has undergone partial impotence – disruption of the work of dopamine, B, can be "led" with the help of information that is transmitted through hallucinations (hypnosis), through the work of the unconscious state.

Methods of protecting the organism's health.

Methods of protecting the health of the organism, which can receive violations due to the influence of the actions of offenders for the methods that are given, above, in the text, the following can be distinguished.

Since the quality of the work of the metabolism of the system, probably, has a low value, which can also be defined as impotence (depression) of the body – the CNS and the PNS, respectively, to restore and/or maintain the state of health, it is necessary to use means, the actions of which are aimed at replenishing the insufficient amount of substances in the organism.

However, first of all, the method that is able to maintain homeostasis of the organism is stimulation of individual actions that are aimed at maintaining the required mode of operation of the system.

This has already been indicated in the work [7]. Here, the information is presented, somewhat, in greater quantity.

In addition, actions that are aimed at the emergence of connections between organisms in society can lead to the replenishment of energy that was probably lost – the work that is disrupted, substances.

Conclusion.

According to the information that was given as hypotheses, the following conclusion can be made – the system cannot exist in a single copy, since, after a certain period of time, this leads to the loss of control over the actions of one's own consciousness – as the development of mental disorders – such as, for example, schizophrenia, therefore, such systems must exist in two copies, at least.

This means that the model of the ACNS must be formed with the inclusion of this knowledge.

However, how will this be accomplished?

The system, according to the model, is able to interact with the outside world using 6 senses, where 6 is the phenomenon of telepathy. Together, two or more systems are able to exchange information using these.

Changes in the quality of the metabolism of each organism contribute to a change in homeostasis in society. So, if the health of one of the organisms (a separate copy – an object, with an ACNS), which had a large number of substances, somewhat worsened, then another could replace it according to the principle of leadership in the group.

Development is facilitated by the correct operation of the system, which includes separate B parts and separate substances in the correct proportions – one of the main substances of development is probably dopamine (in large quantities). A decrease in the quality of cognitive abilities is facilitated by a disruption in the work of these parts and substances.

Darwin's theory can be described in this way, taking into account that deoxyribonucleic acid was subject to mutations, which improved the cognitive abilities of future generations of organisms. It, probably, made sense in the general group of ancient primates (in the future, "homo sapiens"), to use some individual primates for certain purposes with the aim of development and survival of the group, in general.

Information sources

1. Cheng-Tek Tai M. The Impact of Artificial Intelligence on Human Society and Bioethics / M. Cheng-Tek Tai // Tzu Chi Medical Journal. – 2020. – Vol. 32. – Is. 4. – 339-343 pp. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_71_20
2. Rawas S. AI: The Future of Humanity / S. Rawas // Discover Artificial Intelligence. – 2024. – Vol. 4. – 25. DOI: 10.1007/s44163-024-00118-3
3. Advancements in Humanoid Robots: A Comprehensive Review and Future Prospects / Y. Tong, H. Liu and Z. Zhang // IEEE/CAA Journal of Automatica Sinica. – 2024. – Vol. 11. – Is. 2. – 301-328 pp. DOI: 10.1109/JAS.2023.124140
4. Tomashuk A. Information for Forming a Model of Artificial Intelligence, Which Describes Work of the Human Central Nervous System / A. Tomashuk // Colloquium-journal. – 2022. – Vol. 17. – Is. 140. – 30-45 pp. DOI: 10.24412/2520-6990-2022-17140-30-45
5. Tomashuk A. Some Information about a Structure of Parts of the Central Nervous System / A. Tomashuk // Colloquium-journal. – 2023. – Vol. 27. – Is. 186. – 44-72 pp. DOI: 10.24412/2520-6990-2023-27186-44-72
6. Tomashuk A. Hypothesis Regarding a Principle of Work of the Phenomenon of Telepathy / A. Tomashuk // Colloquium-journal. – 2024. – Vol. 29. – Is. 222. – 46-53 pp. DOI: 10.5281/zenodo.13969436
7. Tomashuk A. 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 / A. Tomashuk // Colloquium-journal. – 2024. – Vol. 31. – Is. 224. – 50-53 pp. DOI: 10.5281/zenodo.14098612

Ibragimov Elshad Agaveli,
Doctor of Philosophy in Biology, Assistant
Department of Pediatric Dentistry
Huseynova Çeshmə Bahadır qızı,
Doctor of Philosophy in Medicine, Assistant
, Department of Orthopedic Dentistry
Gurskaya Narmina Azad
Doctor of Philosophy in Medicine Assistant
Department of Orthopedics Dentistry
Azerbaijan Medical University,
Baku, Azerbaijan
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14910034>

ALGORITHMS FOR DIAGNOSTICS IN THE TREATMENT OF DENTAL CARIES IN CHILDREN

Abstract.

In modern pediatric therapeutic dentistry, the treatment of caries complications is one of the most challenging areas [3]. In this context, the quality of endodontic treatment plays a critical role, as it determines the positive prognosis for the long-term functionality of the tooth [2].

Keywords: *diagnostics, endodontic treatment, complications of caries.*

Errors in treating caries complications occur at all stages—from opening the tooth cavity to obturating the root canal system—and lead to serious complications in adjacent anatomical and topographical areas of the maxillofacial region [7]. Even with ideal filling of the root canal with sealing material, endodontic complications arise in at least 5% of cases. These complications are caused by root perforation, excessive extrusion of filling material, instrument breakage in the canal, and root apex resorption [5]. The overall frequency of such complications ranges from 15% to 60% [1], with molars accounting for 96% of cases [4]. Satisfactory filling of all root canals is achieved in only 5.4% to 13.4% of teeth [6]. Ineffective and low-quality initial endodontic treatment becomes the reason for tooth extraction in 6% of patients with chronic periodontitis [8].

Perforations of the hard tissues of teeth account for 3% to 12% of all complications in the therapeutic treatment of pulpitis and periodontitis. These often occur during the mechanical preparation of the tooth cavity and root canals. In the United States, up to 2,400,000 cases of endodontic perforations are recorded annually [9].

The emergence of a communication between the periodontal ligament and the tooth cavity leads to an inflammatory process at the perforation site and causes pathological changes in periodontal tissues. This occurs due to the loss of seal in the root canal system and bacterial invasion through the connection between the endodontic space and the oral cavity. In 85.3% of affected teeth, this results in resorption of bone and cementum, ultimately leading to tooth loss in the long term. Therefore, perforations should be considered a significant factor that limits the potential of endodontic treatment and significantly worsens its prognosis [11], although it should not be considered an absolute indication for tooth extraction in cases of caries complications.

However, in dentistry, tooth extractions are unjustifiably common in cases of hard tissue perforation [10, 12].

Thus, the high prevalence of caries complications among dental diseases, the often unsatisfactory outcomes of endodontic treatment due to low-quality perforation closure, the lack of clear guidelines for selecting methods to close perforations, and the challenges of rehabilitating patients with such pathology have formed the basis for further research.

The aim of the study is to improve endodontic treatment of caries complications in children by developing and implementing a diagnostic algorithm for selecting methods and materials to close perforations in the hard tissues of teeth.

Materials and Methods

The study was conducted in several sequential stages:

Identifying adverse outcomes of endodontic treatment and their causes based on the analysis of radiological data.

Investigating the topographical and etiological characteristics of root perforations in the hard tissues of teeth.

Conducting a retrospective analysis of cases involving re-endodontic treatment of teeth with hard tissue perforations and developing a prognostic criterion for evaluating the outcomes of endodontic treatment of such teeth.

Refining the classification of hard tissue perforations of teeth for clinical use and creating algorithms for selecting methods to close perforation openings in hard tissues, as well as for re-endodontic treatment of teeth with perforations.

Determining the clinical efficacy of endodontic treatment for teeth with root perforations using the proposed algorithms.

Study Materials

Imaging: Computerized tomography (CT) scans and intraoral targeted radiographs of 1,000 teeth were used to evaluate the quality of filling based on CT scans.

Teeth with Perforations: Teeth with hard tissue perforations were analyzed to study the localization and etiology of the perforations.

Medical Records: Medical charts of dental patients with records of root perforation treatment.

Diagnoses: Teeth diagnosed with K04.5 (62.7) periodontitis with hard tissue perforations were evaluated for treatment quality over both short- and long-term periods.

Chronic Apical Periodontitis: Teeth diagnosed with K04.5 (62.7) chronic apical periodontitis, complicated by root perforation, were treated according to developed algorithms, including perforation closure, and followed by regular check-ups.

Clinical Phase

The clinical phase involved 66 patients aged 10 to 18 years (39 girls and 27 boys) without significant systemic pathology. All patients were diagnosed with periodontitis (K04.5 (62.7)) and required re-endodontic treatment due to a defect in the hard tissues of the tooth in the form of a root perforation.

The selection criteria for teeth included in the study groups were standardized by diagnosis, the level and size of the perforation opening, and the size of the bone tissue destruction focus. This ensured comparability of the results obtained. A total of 72 teeth underwent re-endodontic treatment with perforation closure. The distribution of teeth with root perforations into study groups was based on the methods of treatment used.

Methods of Research

The study employed radiological, analytical, clinical, and statistical research methods. Perforations were classified using a "comprehensive clinical classification of hard tissue perforations," developed and adapted for clinical application and outcome prediction.

Evaluation of Treatment Quality

The quality of re-endodontic treatment was assessed at several stages:

Immediately After Treatment: The quality of perforation closure and root canal obturation was evaluated. Assessment criteria included the presence of radiopaque material matching the shape and size of the perforation and remaining within the contours of the tooth.

Short-Term Follow-Up: Clinical symptoms were monitored immediately after treatment and two weeks later.

Long-Term Follow-Up: Radiological examinations of treated teeth were conducted at 6, 12, and 18 months.

Results and Discussion

The findings indicate that high-quality endodontic treatment occurs in less than 42% of cases. The quality is notably lower in teeth with complex anatomy, such as the first molars of the maxilla and mandible (16.67%–32.82% of cases), compared to teeth with simpler anatomical structures, like the lateral incisors and first premolars of the mandible (73.33%–78.48%). The primary cause of unsuccessful endodontic treatment in 10.89% of cases was identified as perforations of the hard tissues of teeth (Table 2). This highlights the relevance of further research, given the high frequency of this complication and the inconsistent success rates in addressing it.

Timely diagnosis of perforations was lacking in 47.78% of cases. A significant number of cases involved apical resorption, necessitating re-endodontic treatment (46.84% of all perforations), as well as apical widening (19.30%). The high failure rate in endodontic treatment correlates with various types of perforations, emphasizing the insufficient exploration of methods and materials for resolving these defects.

More than 70% of root canal wall perforations occurred in the maxilla, whereas apical widening was more frequently observed in the first molars of the mandible (37%) and maxilla (20%). The results underscore the role of root canal curvature as a major etiological factor in perforations; 83% of perforations were associated with canal curvature. Most perforations occurred either before or at the curvature:

- Coronal third: 93% of cases
- Middle third: 85% of cases
- Apical third: 61% of perforations located distal to the curve

Perforation localization strongly correlated with the canal's direction and curvature angle. Common sites included canal bends with the following curvature angles:

- Medial bends: $>22^\circ$
- Distal and vestibular bends: $>26^\circ$ – 30°
- Oral bends: $>30^\circ$

These findings suggest that access challenges contribute to perforation occurrence. The majority (81%) of perforations occurred along the canal's outer curvature.

A predictive method for conservative treatment outcomes of teeth with root perforations was developed based on a retrospective study of re-endodontic treatment cases. This study included 86 clinical cases that met the data completeness criteria. Successful treatment outcomes were achieved in only 46.23% of perforation cases. Failure rates varied by perforation location, ranging from 38% to 69%.

- Resorptive perforations: 58.06% failure rate
- Iatrogenic perforations: 52.00% failure rate

Retrospective analysis revealed that clinical symptoms often persisted for extended periods after addressing furcal perforations and apical widening. Perforations in other locations tended to resolve more quickly, with symptoms subsiding immediately after treatment in 50% of cases.

Symptom Intensity and Perforation Size

The diameter of the perforation significantly influenced symptom resolution:

- Diameter <1 mm: Symptoms resolved immediately in 45% of cases.
- Diameter 1–2 mm: Symptoms resolved in 17.39% of cases.
- Diameter >2 mm: Discomfort resolved immediately in 66.67% of cases.

Bone tissue destruction sites recovered at varying rates depending on the perforation's location:

- Slower recovery for apical widening and middle-third canal wall perforations (6–12 months predominating).
- Full recovery observed within 6 months in 50%–57% of other locations.

Resorptive perforations required longer recovery periods (over 18 months) compared to iatrogenic perforations, which exhibited faster bone pattern restoration.

Development and Validation of a Diagnostic Algorithm

Based on extensive experience and research findings, a diagnostic algorithm for caries-related complications was developed and scientifically substantiated. Comparing the results of clinical and retrospective studies, it was established that the proposed algorithm improves the effectiveness of treating teeth with root perforations by 48.21%.

Higher treatment success rates were observed in the 2nd, 3rd, and 4th study groups compared to the retrospective analysis.

Conclusions

The anatomical and topographical features of the root canal system structure are among the etiological factors of perforation and determine their localization, size, and shape. At the same time, a number of etiological factors have been identified that most frequently contribute to the occurrence of perforations: the curvature of the root canal, the presence of a dentinal shoulder, root post, filling material, or a fragment of an instrument in the root canal, as well as obliteration of the root canal or pulp chamber. The identified features of the topography of hard tissue perforations of teeth, which are not included in existing classifications, must be considered when choosing the method and approach for their closure.

The use of the developed diagnostic algorithm increases the effectiveness of treating teeth with hard tissue perforations.

References

1. Abramova N.E., Leonova E.V. Experience in repeated endodontic treatment of teeth with a poor prognosis for success // *Endodontia Today*. 2003. No. 1-2. P. 60-65.
2. Alyamovsky V.V., Kurochkin V.N. Improving the protocol for referring patients for endodontic treatment using a dental microscope // *Endodontia Today*. 2010. No. 3. P. 54-57.
3. Barer G.M., Antanyan A.A. Comparative evaluation of the accuracy and reliability of apex locator indications: endoestapex (RUSSIA), root zx (JAPAN), and apex finder (USA): an in vitro study // *Endodontia Today*. 2003. No. 1-2. P. 12-18.
4. Bolyachin A.V. Basic principles and methods of irrigation of the root canal system in endodontics // *Endodontia*. 2008. No. 1-2. P. 45-51.
5. Borovsky E.V. The state of endodontics in numbers and facts // *Clinical Dentistry*. 2003. No. 1. P. 38-40.
6. Gazhva S.I. Errors and complications of endodontic treatment of different groups of teeth // *Ural Medical Journal*. 2011. No. 5. P. 17-21.
7. Goryachev N.A. *Conservative Endodontics: A Practical Guide*. Kazan: Medicine, 2002. 140 p.
8. Zoryan A.V. Repeated endodontic treatment: modern standards and technologies // *Endodontia Today*. 2009. No. 4. P. 40-47.

Boiko N.O.,

6th year student of 19 group
Bukovinian State Medical University

Honcharuk L.M.,

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Department of Internal Medicine;

Andrushchak M.O.,

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of
Department of Infectious Diseases and Epidemiology
Bukovinian State Medical University

Lukinchuk Y. M.,

6th year student of 19 group
Bukovinian State Medical University

Zabava S. T.,

6th year student of 19 group
Bukovinian State Medical University

Shakhray V. Y.

6th year student of 19 group
Bukovinian State Medical University

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14910042>

A MODERN VIEW OF THE TREATMENT OF ACUTE GOUT ATTACK (LITERATURE REVIEW)

Abstract.

Gout is a chronic joint disease caused by the deposition of sodium urate crystals in and around the joint tissues. Gout is the most common arthropathy caused by the deposition of salts in the joints. Patients with gout experience a significant negative impact on their quality of life. During an acute attack of gout, patients experience severe joint pain, redness of the skin around the joint, and swelling. Treatment consists of two aspects: lifestyle modification and medical therapy.

Keywords: *gout, acute gout attack, joint, treatment, colchicine*

Materials and Methods: A literature review was conducted based on articles published in PubMed databases over the past 10 years. Information on modern methods of conservative treatment of acute gout attacks was analyzed.

The purpose of the work is to analyze the literature and identify current methods of conservative treatment of acute gout.

Relevance. Gout is an inflammatory disease caused by the accumulation of excess urate crystals (sodium urate) in joint fluid, cartilage, bones, tendons, bursae, and other places [1].

Unlike most mammals, humans do not have an enzyme that can break down uric acid. Humans have much higher concentrations of urate and this is associated with the occurrence of certain clinical conditions, such as gout [2].

In developed high-income countries, the prevalence of gout ranges from 3% to 6% in men and from 1% to 3% in women. In 2015 and 2016, the incidence of gout was 3.9% among US adults (2.7% in women and 5.2% in men) [3].

Risk factors for gout include overweight, obesity, hypertension, excessive alcohol consumption, diuretics, and a diet rich in meat, seafood, and high-fructose foods [1,3].

Consumption of foods rich in purines is a risk factor for gout. These include meat products and certain

types of fish (e.g. anchovies, sardines, scallops, mussels).

Among alcoholic beverages, beer consumption is associated with an increased risk of gout compared to wine or spirits.

The use of a loop diuretic or thiazide diuretic can also lead to the development of gout [3].

There are two important factors that affect the concentration of uric acid in the body. These are the amount of uric acid produced and the excretion of uric acid from the body. Approximately two-thirds is excreted by renal clearance, and one-third by intestinal clearance [2].

Uric acid crystals precipitate faster at lower temperatures, so the fingers, toes, elbows and ears are the main sites of gout exacerbation and deposition of uric acid crystals in soft tissues (gouty tophi). Uric acid crystals can also be deposited in the urinary system (urolithiasis).

Precipitated uric acid crystals lead to the activation of inflammation in monocytes and the subsequent release of various inflammatory mediators, such as interleukin-1.

If untreated, an acute gout attack lasts from 3 days to 2 weeks. In 90% of cases, the first attack of gout in a patient is monoarthritis, most often inflammation of the joint at the base of the big toe (almost 70% of cases) [3,4]. Other joints, including the midfoot (25% to 50%), ankle (18% to 60%), upper limb (13% to 46%), and

interphalangeal joints (6% to 25%) can also be involved in the pathological process [4].

During a gout attack, patients experience swelling and severe joint pain, a condition known as acute gouty arthritis. In some patients, the frequency and duration of acute attacks increase over time and lead to chronic gout [1].

Results and discussion: Treatment of gout includes both lifestyle modification and pharmacological therapy [1]. Lifestyle modification consists of increasing exercise and reducing excess weight [1,4]. Changes in diet and lifestyle can reduce uric acid levels by almost 20%. Drug therapy for acute gout is aimed at the rapid resolution of pain and the disappearance of joint inflammation [4].

The role of nutrition in maintaining adequate serum uric acid levels is well established. However, it is not only the consumption of meat products and alcohol that play a role. It is difficult to clearly identify all the nutrients that play a role in the etiopathogenesis of the disease. However, there are numerous studies in the literature that report a relationship between serum vitamin C concentrations and uric acid.

It has been shown that high serum vitamin C levels have a positive effect on purine metabolism and help reduce uric acid levels, thus reducing the risk of sodium urate crystal deposition in the joints [5].

The treatment of acute gout attacks is mainly based on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine and glucocorticoids.

However, there is refractory gout, which has persistent clinical manifestations, characterised by an inability to reduce serum uric acid concentrations below the target level of 6.0 mg/dl, increased urate deposition and tophi formation, as well as chronic inflammatory arthritis, and persistent symptoms of recurrent flares. Patients with refractory gout often respond poorly to these drugs or have contraindications [6].

Colchicine

Studies have shown that colchicine reduces pain in patients with gout flares. Lower doses of colchicine (initial dose of 1.2 mg, followed by 0.6 mg after 1 hour) have been found to be as effective as higher doses (1.2 mg, followed by 0.6 mg/h for 6 hours), which is important in preventing gastrointestinal complications. Colchicine is also associated with other gastrointestinal side effects, including nausea, vomiting, cramps, and headache [1]. Colchicine in therapeutic doses may cause side effects in patients with certain risk factors. The main ones are the use of concomitant medications and renal dysfunction. Colchicine is a substrate of both CYP3A4 and P-glycoprotein (P-gp). Inhibitors or competing substrates of CYP3A4 or P-gp increase the risk of colchicine toxicity. These include calcium channel blockers, azole antifungals, protease inhibitors, macrolide antimicrobials, tacrolimus, tamoxifen, cyclosporine, and amiodarone. A 1.8 mg dose of colchicine over 1 hour reduced pain compared to placebo [7]. Higher doses of colchicine (4.8 mg for 6 hours or 1 mg followed by 0.5 mg every 2 hours until complete response or no side effects) also improved pain control compared to placebo and resulted in fewer

side effects [8]. The 2012 American College of Rheumatology guidelines for the treatment of gout state that low-dose colchicine is not inferior to NSAIDs and corticosteroids for the treatment of acute gout. In severe acute gout, colchicine can be used with NSAIDs or corticosteroids [9]. The recommended maximum dose of colchicine is 1.2 mg/day for patients with creatinine clearance >50 ml/min and 0.6 mg/day for patients with creatinine clearance from 10 to 50 ml/min [7].

NSAIDs. A study was conducted with the drug tenoxicam, which was taken by gout patients 40 mg once a day. It was shown to reduce pain but was no different from placebo in terms of swelling in patients with acute gout attacks. There are studies that have shown that the use of NSAIDs to prevent gout attacks during urate-reducing therapy has a successful outcome. The main side effect of NSAIDs is gastrointestinal complications, ranging from minor (dyspepsia) to serious (ulcers and bleeding). Long-term use of higher doses can cause chronic renal failure [1].

Corticosteroids. High-quality indirect evidence suggests that systemic corticosteroids reduce pain in patients with acute gout. Although there has been no direct evidence to evaluate the effectiveness of systemic corticosteroids in the treatment of gout, corticosteroids have a proven anti-inflammatory effect. However, long-term use of corticosteroids is associated with side effects such as dysphoria, mood disorders, increased blood glucose levels, immune suppression, and fluid retention [1]. Intra-articular injection of corticosteroids is also recommended as a first-line treatment for acute gout attacks [10].

Allopurinol is a first-line urate-lowering drug. It is a purine analogue that competitively inhibits xanthine oxidase, reducing the production of uric acid. Allopurinol therapy should not be discontinued in the event of an acute gout attack; it can be safely started during an acute attack. In patients with normal renal function, allopurinol should be started at a dose of 100 mg per day for the first month. The daily dose should be increased by 50 mg every 2-4 weeks until the target serum uric acid concentration is reached [2].

The maximum recommended daily dose of allopurinol ranges from 300 to 900 mg, and the daily initial dose recommended for patients with normal renal function ranges from 50 to 200 mg [10].

Conclusion: Thus, the main drugs for the treatment of acute gout attacks are colchicine, NSAIDs and glucocorticoids. When using colchicine, it is necessary to pay attention to its side effects, incompatibility with some other medications and consider the possibility of prescribing small doses to reduce side effects.

Список літератури:

1. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Humphrey LL, Kansagara D, Vijan S, Wilt TJ. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Jan 3;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27802508.

2. Rheumatology AF; clinical pharmacology registrar; Rheumatologist PK; clinical pharmacologist. The management of gout. *Aust Prescr.* 2016 Aug;39(4):119-122. doi: 10.18773/austprescr.2016.047. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27756973; PMCID: PMC4993710.
3. Clebak KT, Morrison A, Croad JR. Gout: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2020 Nov 1;102(9):533-538. PMID: 33118789.
4. Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Mar 31;114(13):215-222. doi: 10.3238/arztebl.2017.0215. PMID: 28434436; PMCID: PMC5624445.
5. Brzezińska O, Styrzyński F, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Prophylaxis and Treatment of Gout-A Literature Review. *Nutrients.* 2021 Feb 22;13(2):701. doi: 10.3390/nu13020701. PMID: 33671646; PMCID: PMC7926958.
6. Shi M, Luo J, Ding L, Duan L. Spontaneous resolution of acute gout: mechanisms and therapeutic targets. *RMD Open.* 2023 Sep;9(3):e003586. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003586. PMID: 37734872; PMCID: PMC10514612.
7. Mullins ME, Ranganathan P, Bailey TC. Comment on "Colchicine for acute gout". *Acad Emerg Med.* 2022 Jun;29(6):811. doi: 10.1111/acem.14505. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35426205.
8. Gottlieb M, Rabah W, Long B. Colchicine for acute gout. *Acad Emerg Med.* 2022 Mar;29(3):387-388. doi: 10.1111/acem.14425. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34856030.
9. Hitzeman N, Stephens R. Colchicine for acute gout. *Am Fam Physician.* 2015 Jun 1;91(11):759-60. PMID: 26034851.
10. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS, Chen H, Li L, Chung SC, Shah A, Chen Y, An Z, Sun X, Hemingway H, Tian H, Li S. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2019 Aug 24;9(8):e026677. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677. PMID: 31446403; PMCID: PMC6720466.

Іванова Л.А.,
Доктор медичних
наук, професор кафедри педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету
Володько М.М.,
Студент 6 курсу
Буковинського державного медичного університету
Москалюк І.С.,
Студент 6 курсу
Буковинського державного медичного університету
Кирильчук А.О.
Студент 6 курсу
Буковинського державного медичного університету

МОНОНУКЛЕОЗОПОДІБНІ СИНДРОМИ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ivanova L.A.,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of the Department of Pediatrics
and Children's Infectious Diseases
of the Bukovinian State Medical University
Volodko M.M.,
6th year student of the
Bukovinian State Medical University,
Moskalyuk I.S.,
6th year student
of the Bukovinian State Medical University,
Kyrylchuk A.O.
6th year student
of the Bukovinian State Medical University

MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROMES IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Анотація.

Герпесвірусні інфекції (ГВІ) є однією з актуальних проблем сучасної інфектології через їхню високу поширеність, здатність до персистенції в організмі та широкий спектр клінічних проявів. Серед них особливе значення має інфекційний мононуклеоз (ІМ), який найчастіше спричиняється вірусом Епіштейна–Барр (EBV), цитомегаловірусом (CMV) або герпесвірусом 6-го типу. Захворюваність на ІМ зростає як серед дітей, так і серед дорослого населення, що пов'язано як із покращенням діагностики, так і з реальним збільшенням випадків інфікування. Високий рівень інфікованості населення, можливість хронізації процесу та зв'язок із імунodefіцитними станами визначають значущість подальшого вивчення епідеміологічних особливостей, клінічного перебігу та методів діагностики інфекційного мононуклеозу, спричиненого різними збудниками та їх асоціаціями у дітей.

Abstract.

Herpesvirus infections (HVI) are one of the pressing issues in modern infectious disease research due to their high prevalence, ability to persist in the body, and wide range of clinical manifestations. Among them, infectious mononucleosis (IM) holds particular significance, most commonly caused by Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), or human herpesvirus type 6. The incidence of IM is rising among both children and adults, attributed to improved diagnostics and an actual increase in infections. The high infection rate, potential for chronic progression, and association with immunodeficiency conditions underscore the need for further study of the epidemiological features, clinical course, and diagnostic methods of IM caused by various pathogens and their associations in children.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, вірус Епіштейн–Барр, цитомегаловірус, гепатоспленомегалія, лімфатичні вузли.

Keywords: infectious mononucleosis, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, hepatosplenomegaly, lymph nodes.

Захворювання, відоме сьогодні як інфекційний мононуклеоз (ІМ), вперше було описане у 1885 році М.Ф. Філатовим під назвою «діопатичне запалення

шийних залоз». Полісимптомний характер хвороби та складність її діагностики зумовили появу понад 60 різних назв у різні періоди досліджень. На даний

час загальноприйнятим терміном є «інфекційний мононуклеоз» [8].

Раніше вважалося, що збудником ІМ є виключно вірус Епштейна–Барр (ВЕБ). Проте вдосконалення методів діагностики дозволило виявити, що це захворювання має поліетіологічну природу. Зокрема, його можуть спричиняти різні представники родини *Herpesviridae*, найчастіше — вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус (ЦМВ) або їх поєднання [12]. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКБ-10), виділяють ІМ, спричинений ВЕБ, цитомегаловірусний мононуклеоз, інші варіанти ІМ та ІМ невідомої етіології [2].

Різні дослідження свідчать, що ВЕБ є причиною від 54,11% до 86,2% випадків інфекційного мононуклеозу, тоді як інші випадки пов'язані з іншими герпесвірусами [14]. Удосконалення діагностичних методів дозволило точніше визначити різні клінічні форми хвороби та її етіологічні чинники. Доведено, що віруси герпесу, особливо ВЕБ та ЦМВ, є основними збудниками мононуклеозного синдрому [2, 3].

Перебіг захворювання значною мірою визначається особливостями імунної відповіді організму [7]. Герпесвіруси, зокрема ВЕБ, здатні уражати імунокомпетентні клітини (лімфоцити, моноцити/макрофаги та нейтрофіли), що безпосередньо впливає на їхню функціональність [2]. Первинна реплікація вірусу відбувається в епітеліальних клітинах ротоглотки та слинних залоз [4]. При цьому самі віруси не спричиняють руйнування клітин, а патологічні зміни зумовлені відповіддю імунної системи та активністю бактеріальної флори ротоглотки [4].

Клінічними ознаками інфекційного мононуклеозу є гарячковий стан, ангіна, висипання, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія. У деяких випадках у пацієнтів із імунодефіцитом спостерігається лейкопакія слизової оболонки ротової порожнини [1]. У всіх дітей, які хворіють на ІМ, розвивається тонзиліт, що пов'язано з активізацією умовно-патогенної мікрофлори ротоглотки на фоні імунодефіцитного стану, викликаного вірусною інфекцією [4]. Серед бактеріальних збудників найчастіше зустрічаються *Streptococcus*, *Staphylococcus* і *Candida* [14].

Віруси мають прямий цитопатогенний вплив на імунні клітини, активують лімфоцити та посилюють їхній апоптоз [7]. Це призводить до формування латентної інфекції, що ускладнює діагностику через нетипові клінічні прояви та підвищує ризик ураження центральної нервової та серцево-судинної систем [6]. Характерною особливістю герпесвірусів є здатність до довічного персистування в організмі, що може спричинити різноманітні клінічні наслідки, включаючи хронічну втоми та аутоімунні патології [6].

Оскільки ІМ може бути викликаний не лише ВЕБ, а й іншими вірусами, такими як ЦМВ або ВІЛ, лабораторне підтвердження має вирішальне значення для точного діагнозу [7]. Важливим критерієм діагностики є зміни у периферійній крові, які

з'являються на першому тижні захворювання і досягають піку в розпал хвороби. Вони включають помірний лейкоцитоз, лімфомоноцитоз, незначне підвищення ШОЕ та наявність атипичних мононуклеарів, які можуть зберігатися до трьох тижнів [9, 3]. У більш ніж 50% випадків спостерігається помірна тромбоцитопенія, хоча іноді може розвинути тромбоцитоз [9, 8].

У дітей із ІМ виявляють морфологічні зміни в лімфоцитах і моноцитах, що можуть зберігатися протягом 16-18 місяців після хвороби [2]. Для підтвердження діагнозу необхідно враховувати анамнестичні, епідеміологічні та клінічні дані, а також результати лабораторних досліджень і ультразвукового обстеження паренхіматозних органів [1].

За різними даними, діти з несприятливим преморбідним фоном, які часто хворіють на ГРВІ, тонзиліти, мають алергічні прояви, пневмонії або перенесли пологові травми, більш схильні до розвитку ІМ [5]. Критичним періодом вважається проміжок між першим і третім місяцем після захворювання, коли може сформуватися імунодефіцитний стан. Це може спричинити рецидивуючий перебіг інфекції, часті респіраторні вірусні захворювання або розвиток хронічних бактеріальних вогнищ [9].

Наслідки ІМ можуть варіюватися від повного одужання до безсимптомного вірусоносійства, латентної інфекції, хронічної форми, онкологічних лімфопроліферативних процесів, аутоімунних патологій, синдрому хронічної втоми або навіть розриву селезінки [7]. Це підтверджує важливість ретельного спостереження за пацієнтами та подальшого вивчення механізмів розвитку хвороби.

Вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) є одним із найрозповсюдженіших інфекційних агентів у світі. Інфікованість серед дітей – від 50% до 80% [8]. Час зараження залежить від соціальних умов: у країнах із низьким рівнем життя більшість дітей інфікується до трьох років, тоді як у розвинених країнах це відбувається пізніше [1, 3, 9]. У більшості випадків первинна інфекція проходить безсимптомно, однак у 16% дітей розвивається інфекційний мононуклеоз (ІМ) [8, 9].

ВЕБ належить до *Herpesviridae*, підродини *Gammaherpesvirinae* (герпесвірус 4-го типу), роду *Lymphocryptovirus*. Основним об'єктом ураження є В-лімфоцити, що після інфікування починають неконтрольовано розмножуватися та виробляти гетерофільні антитіла [5].

Вірус також впливає на клітинний та гуморальний імунітет, порушуючи баланс цитокінів і пригнічуючи природну імунну відповідь [2, 6]. Його тривала персистенція в організмі може сприяти розвитку імунодефіцитних, аутоімунних та проліферативних захворювань [2].

ВЕБ-інфекція може вражати не тільки лімфоцити, а й епітеліальні клітини ротоглотки, слинних залоз, шийки матки, шлунково-кишкового тракту, ендотелію судин та гладком'язових тканин [3].

Основними клінічними проявами є гарячка, інтоксикація, збільшення лімфатичних вузлів більше 3 см, гострий тонзиліт, дрібноплямисті та/або дрібнопапульозні висипання, гепатоспленомегалія. В

аналізі крові спостерігається лейкоцитоз, лімфоцитоз, атипові мононуклеари. [8].

У пацієнтів із ВЕБ-мононуклеозом переважає грампозитивна мікрофлора (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), що може спричинити бактеріальні ускладнення [8]. Можливі ураження печінки у вигляді гепатиту, холециститу та холангіту. У 20% випадків фіксується тривале збільшення печінки, що потребує спостереження [4].

ІМ може ускладнюватися ураженням печінки, нирок, слизової оболонки шлунка та лімфоїдного апарату [1]. Незважаючи на припущення про розвиток цирозу печінки, більшість дослідників вважає, що це нетиповий наслідок ВЕБ-інфекції [2].

Цитомегаловірус (ЦМВ) є одним із найбільш поширених вірусів, що вражає людей по всьому світу. За різними оцінками, рівень інфікованості населення коливається в межах 80–90% [5, 6]. У більшості випадків зараження відбувається ще в дитячому віці, після чого інфекція набуває латентного характеру [7].

ЦМВ належить до родини β -герпесвірусів і є ДНК-вмісним вірусом, що може спричинити серйозні ускладнення, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Він є однією з основних інфекційних причин вроджених вад розвитку [4].

У більш ніж 90% дорослих та дітей ЦМВ-інфекція перебігає безсимптомно, а після завершення активного вірусовиділення переходить у стан латентності [38]. Набута форма ЦМВ-інфекції у більшості випадків проявляється мононуклеозоподібним синдромом, тоді як вроджена може мати генералізований характер [9].

Основна небезпека цитомегаловірусу полягає в тому, що він належить до опортуністичних інфекцій, тобто його клінічні прояви виникають переважно в умовах імунодефіциту [1]. Імунна система не здатна повністю знищити вірус, лише пригнічуючи його активність [5].

ЦМВ володіє унікальними механізмами для уникнення імунної відповіді: він здатний гальмувати синтез РНК, блокувати апоптоз клітин і перешкоджати антигенному розпізнаванню [4]. Це може спричинити реактивацію інфекції, що особливо часто спостерігається у пацієнтів з імуносупресією [3].

Вірус може довільно персистувати в біологічних рідинах організму, таких як кров, слина, сльози, сеча, секреті статевих органів та грудне молоко. Активна реплікація ЦМВ відбувається безперервно, тому у разі ослаблення імунітету можливе повторне загострення інфекції. Це підтверджується частими випадками ЦМВ-інфекції після трансплантації органів та ЦМВ-специфічною Т-клітинною відповіддю [3].

Цитомегаловірус має широкий спектр біологічних ефектів і експресує найбільшу кількість генів серед усіх герпесвірусів, що дозволяє йому впливати на вроджену та адаптивну імунну систему [5].

Основними резервуарами інфекції є моноцити, фібробласти, мієлоїдні клітини, епітеліальні та ендотеліальні клітини.

Після проникнення в клітину реплікація вірусу починається протягом 12–24 годин і супроводжується вираженим цитопатичним ефектом [3].

ЦМВ має високий тропізм до ендотелію судин, що зумовлює порушення кровообігу, ішемію тканин і ризик крововиливів у різні органи. Пошкоджені ендотеліальні клітини постійно виявляються в крові при активній або реактивованій інфекції, що має значення для формування патологічних змін у різних органах [1, 3].

У більшості випадків цитомегаловірусна інфекція не викликає клінічних симптомів, але в окремих пацієнтів може спостерігатися сіалоаденіт (збільшення слинних залоз) або мононуклеозоподібний синдром [8].

Мононуклеозоподібний синдром включає помірне підвищення температури, загальну слабкість, гепатоспленомегалію, збільшення шийних лімфовузлів, у рідкісних випадках – тонзиліт [5].

Дослідження периферичної крові виявляє лімфоцитоз та атипові мононуклеари, але на відміну від інфекційного мононуклеозу, спричиненого вірусом Епштейна-Барр, при ЦМВ-інфекції зазвичай відсутні генералізована лімфаденопатія та яскраво виражений тонзиліт. Також реакції гетероаглотинації зазвичай є негативними [8].

У дітей інфекція може проявлятися поступовим підвищенням температури, болем у горлі, збільшенням шийних лімфатичних вузлів, а також печінки та селезінки. Також можливі головний біль, анорексія, біль у животі, загальна слабкість. Слизова ротоглотки набрякла, мигдалики збільшені, хоча наліт спостерігається рідко [9].

Цитомегаловірусна інфекція відіграє важливу роль у розвитку лімфаденопатії у дітей [4]. У деяких випадках ЦМВ-мононуклеоз може розвиватися як окреме захворювання або супроводжувати загострення вірусу Епштейна-Барр [3].

Висновок

Герпесвірусні інфекції, зокрема інфекційний мононуклеоз (ІМ), мають складну етіологію, часто супроводжуються атиповими проявами та можуть переходити в хронічні форми. Віруси Епштейна-Барр і цитомегаловірус є основними збудниками ІМ, впливаючи на імунну систему та викликаючи довготривалу персистенцію. Точна діагностика вимагає комплексного підходу, що включає серологічні, молекулярно-генетичні та цитологічні методи. Подальше вивчення цих інфекцій допоможе покращити профілактику, діагностику та лікування ІМ у дітей.

Список використаної літератури:

1. Fugl A, Andersen CL. Вірус Епштейна-Барра та його зв'язок із захворюванням — огляд, що має відношення до загальної практики. Сімейна практика ВМС. 2019; 20 (1): 62. doi: 10.1186/s12875-019-0954-3.
2. Hurt C., Tammaro D. Діагностична оцінка мононуклеозоподібних захворювань. Am J Med. 2007;120 911.e1-e8.
3. Інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Ebell MH Epstein-Barr. Am Fam Physician. 2004;70:1279-1287.

4. Lennon P., Crotty M., Fenton J. (2015) Infectious mononucleosis (clinical review). *B*
5. Hadinoto, V., et al. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis // *Blood*. – 111:1420 – 1427.
6. Scherrenburg J. Detailed analysis of Epstein-Barr virusspecific CD4+ and CD8+ T cell responses during infectious mononucleosis / Scherrenburg J., Piriou E. R., Nanlohy N. M., van Baarle D. // *Clin. Exp. Immunol.* - № 153, - P.231-239.
7. Wang et al. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / Xia Wang, Kun Yang, Cong Wei, Yuan Huang, Dongchi Zhao // *Virology Journal*. — 2010. № 7. P. 247.
8. Chan C.W. Epstein — Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / Chan C.W., Chiang A.K., Chan R.H., Lau A.S. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — № 22. — P. 974-978.
9. Леженко Г. О. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика // *Актуальна інфектологія*. – 2013. – № 1. – С. 56–60.

Марусик У. І.,
Доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Кандидат медичних наук
Буковинський державний медичний університет
Кириллова О. В.,
Студент БДМУ
Буковинський державний медичний університет
Дуда К. В.,
Студент БДМУ
Буковинський державний медичний університет
Кіщук Л. І.
Студент БДМУ
Буковинський державний медичний університет

СТРАТЕГІЯ КОНТРОЛЮ ПОЛІОМІЄЛІТУ: РОЛЬ ВАКЦИНАЦІЇ, ЇЇ ПЕРЕВАГИ ТА ОБМЕЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Marusyk U. I.,
Associate Professor of the Department of Pediatrics
and Pediatric Infectious Diseases,
PhD
Kyryllova O. V.,
Student of
Bukovinian State Medical University
Duda K. V.,
Student of
Bukovinian State Medical University
Kischuk L. I.
Student of
Bukovinian State Medical University

POLIOMYELITIS CONTROL STRATEGY: THE ROLE OF VACCINATION, ITS ADVANTAGES AND LIMITATIONS (LITERATURE REVIEW)

Анотація.

Поліомієліт — це високоінфекційне захворювання, спричинене поліовірусом, яке може викликати гострий в'ялий параліч та становити загрозу для життя через ураження дихальної мускулатури. Завдяки Глобальній ініціативі з ліквідації поліомієліту рівень захворюваності значно знизився, проте вірус досі залишається ендемічним у деяких країнах і може рециркулювати через недостатнє охоплення вакцинацією. У статті розглянуто механізми передачі поліовірусу, ефективність і особливості двох основних видів вакцин — інактивованої (ІПВ) та оральної (ОПВ), а також їх вплив на формування імунітету. Особлива увага приділена вакциноасоційованому поліомієліту (ВАП), ризику його виникнення та стратегіям профілактики.

Abstract.

Poliomyelitis is a highly infectious disease caused by the poliovirus that can cause acute flaccid paralysis and be life-threatening due to respiratory muscle damage. The Global Polio Eradication Initiative has significantly reduced the incidence of polio, but the virus still remains endemic in some countries and can recirculate due to insufficient vaccination coverage. The article reviews the mechanisms of poliovirus transmission, the efficacy and characteristics of the two main types of vaccines — inactivated (IPV) and oral (OPV), as well as their impact on the formation of immunity. Particular attention is paid to vaccine-associated poliomyelitis (VAP), the risk of its occurrence and prevention strategies.

Ключові слова: поліомієліт, поліовірус, гострий в'ялий параліч, вакцинація, інактивована поліомієлітна вакцина (ІПВ), оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ), вакциноасоційований поліомієліт (ВАП), імунізація, вірусне захворювання, епідеміологія, антивакцинаторські настрої, рециркуляція вірусу.

Keywords: poliomyelitis, poliovirus, acute flaccid paralysis, vaccination, inactivated polio vaccine (IPV), oral polio vaccine (OPV), vaccine-associated poliomyelitis (VAP), immunization, viral disease, epidemiology, anti-vaccination sentiment, virus recirculation.

Поліомієліт — це високоінфекційне захворювання, спричинене поліовірусом (*Enterovirus* родини *Picornaviridae*), що має три серотипи (PV1, PV2, PV3), з яких PV2 та PV3 офіційно ліквідовані

[1]. Захворювання передається фекально-оральним шляхом і переважно вражає дітей віком до 5 років, викликаючи гострий в'ялий параліч (ГВП) через ураження мотонейронів передніх рогів спинного

мозку. У 5–10% випадків параліч призводить до летального наслідку через ураження дихальної мускулатури [2].

Починаючи з 1988 року, завдяки Глобальній ініціативі з ліквідації поліомієліту (GPEI), рівень захворюваності зменшився на 99% [3]. Однак, поліовірус залишається ендемічним у Пакистані та Афганістані, а також спорадично виявляється у країнах, де раніше вважався ліквідованим. В останні роки проблему загострює зростання антивакцинаторських настроїв, що призводить до зниження рівня охоплення вакцинацією, створюючи ризик рециркуляції вірусу навіть у розвинених країнах [4].

Поліомієлітна вакцинація здійснюється за допомогою двох основних типів вакцин: інактивованої поліомієлітної вакцини (ІПВ) та оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ). ІПВ — це інактивована поліомієлітна вакцина, в основі якої вбитий вірус. Вводиться вона ін'єкційно та запобігає потрапленню дикого поліовірусу до центральної нервової системи, що захищає від паралічу та формує потужний гуморальний імунітет [2]. ІПВ виробляється на основі вибраних штамів ДПВ Mahoney або Brunhilde (тип 1), MEF1 (тип 2) та Saukett (тип 3) або штамів вірусу Себіна, які культивуються в культурі клітин Vero або диплоїдних клітин людини [3]. ІПВ мають значно активніші антигенні властивості, підвищену специфічну активність. Її виробництво ґрунтується на інактивації культивованих вірусів формальдегідом, що дозволяє забезпечити необхідну кількість антигенних частинок для кожного серотипу. Основними перевагами ІПВ є відсутність ризику вакциноасоційованого поліомієліту (ВАП) та ефективний захист від нейроінвазивної форми поліомієліту. Однак ІПВ не забезпечує достатнього кишкового імунітету, що дозволяє поліовірусу продовжувати циркулювати серед населення, незважаючи на ефективний захист від тяжких форм хвороби [5].

Завдяки високій ефективності та безпечності, ІПВ є основною вакциною для проведення планової вакцинації в багатьох країнах, однак для повної ліквідації поліомієліту важливим є застосування комплексного підходу, включаючи використання як ІПВ, так і ОПВ для забезпечення максимального рівня імунітету серед населення [6].

ОПВ — оральна поліомієлітна вакцина, яка складається з живих атенуєваних штамів поліовірусів, отриманих шляхом пасажів штамів дикого поліовірусу (ДПВ) у культурі нелюдських клітин, що дозволяє отримати три вакцинні штами: Себін 1, Себін 2 та Себін 3. Атенуація вірусу в культурі клітин значно знижує його нейровірулентність та трансмісивність, що робить вакцину безпечною для використання в широких масах.

Існує кілька видів ОПВ: моновалентна ОПВ, що захищає від поліовірусів типу 1 або типу 3; бівалентна ОПВ, що містить вакцинні штами вірусів типу 1 та 3; моновалентна ОПВ для типу 2; а також тривалентна вакцина (тОПВ), яка включає вакцинні штами всіх трьох типів вірусів (1, 2, 3) [5].

Послідовне введення ІПВ, за якою слідує ОПВ, знижує або запобігає появі вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП), тоді як підтримання високого рівня місцевого імунітету забезпечується ОПВ [7]. Виникнення вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП) є надзвичайно рідкісним явищем, і ймовірність його виникнення в країнах, що використовують ОПВ, залишається дуже низькою. Це не зменшує значущість цієї проблеми, оскільки навіть одиничні випадки можуть мати серйозні наслідки для здоров'я та підірвати довіру до вакцинації в суспільстві. Враховуючи це, багато країн вирішили поступово замінити ОПВ на ІПВ, щоб зменшити можливість виникнення ВАПП і зберегти ефективність імунізації. ІПВ, на відміну від ОПВ, не містить живих вірусів і не має ризику інфікування вакцинованих осіб або контактуючих з ними, що робить її безпечнішим вибором, особливо в країнах, де поліомієліт вже не циркулює на рівні ендемії [8].

З огляду на ці фактори, більшість світових рекомендацій наразі підтримують стратегію комбінованого використання ІПВ і ОПВ. Спочатку проводиться введення ІПВ для забезпечення базового захисту від нейроінвазивної форми хвороби, а згодом застосовується ОПВ для забезпечення високого рівня колективного імунітету [9]. Такий підхід дозволяє знизити ризик виникнення ВАПП, одночасно підтримуючи ефективність імунізації на рівні популяції.

Висновки.

Отже, вакцинація проти поліомієліту є одним з найбільш успішних досягнень сучасної медицини, завдяки чому вдалося значно знизити рівень захворюваності та ліквідувати хворобу в багатьох країнах. Використання інактивованої поліомієлітної вакцини (ІПВ) та оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) забезпечує різні підходи до профілактики поліомієліту, кожен з яких має свої переваги та обмеження. ІПВ, завдяки своїй безпечності, ефективно запобігає нейроінвазивній формі поліомієліту, але не забезпечує достатнього кишкового імунітету для повної ліквідації вірусу серед населення. ОПВ, в свою чергу, сприяє формуванню кишкового імунітету, що зупиняє циркуляцію вірусу серед людей, але може мати ризик вакциноасоційованого поліомієліту в деяких випадках.

Для досягнення остаточної ліквідації поліомієліту необхідно застосовувати комплексний підхід, що включає не тільки впровадження обох типів вакцин, а й постійну моніторинг і контроль за їх використанням. Незважаючи на успіхи в боротьбі з поліомієлітом, важливість масової вакцинації та підтримка високого рівня охоплення вакциною є критичними для забезпечення глобального захисту від цієї небезпечної хвороби.

Таким чином, поліомієлітна вакцинація залишається основним інструментом у глобальній стратегії ліквідації поліомієліту, і її подальше вдосконалення та широке застосування є запорукою успіху в боротьбі з цією інфекцією.

Список використаної літератури:

1. Bernier R. Some observations on poliomyelitis lameness surveys. *Rev Infect Dis.* 1984; May-Jun;6Suppl 2:S371-375
2. Sutter RW et al. Defining surrogate serologic tests with respect to predicting protective vaccine efficacy: Poliovirus vaccination. Williams JC, Goldenthal KL, Burns D, Lewis BP (eds), in *Combined Vaccines and Simultaneous Administration: Current Issues and Perspectives.* New York Academy Sciences, New York, 1995; 289-299. Sabin AB, et al. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. *J Biol Standardization.* 1973; 1:115-118
3. Bakker WAM, et al. Inactivated polio vaccine development for technology transfer using attenuated Sabin poliovirus strains to shift from Salk-IPV to Sabin-IPV. *Vaccine.* 2011;29(41):7188-7196
4. Platt LR, Estívariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014;210suppl 1:S380-9.
5. World Health Organization (WHO). Poliomyelitis (Polio) Vaccines. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>
6. Roush, S.W., & Murphy, T.V. (2019). Historical Epidemiology of Poliovirus Immunization and the Role of IPV and OPV in Poliomyelitis Eradication. *Emerging Infectious Diseases*, 25(7), 1303-1310.
7. Kohler KA et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in India during 1999: decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. *Bull World Health Organ.* 2002; 80(3):210-216.
8. Hird TR et al. Systematic review of mucosal immunity induced by oral and inactivated poliovirus vaccines against virus shedding following oral poliovirus vaccine challenge. *PLoS Pathogens.* 2012; 8(4)e1002599.
9. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated), TRS 993, Annex 3, 2014 http://who.int/biologicals/vaccines/Annex3_IPV_Recommendations_eng.pdf?ua=1, accessed February 2016.

*Андрусак О.В.,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
Мандрик О.Є.,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
Коваль Х.В.
Студентка 6 курсу
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна*

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПОШИРЕННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Andrusyak O. V.,
associate professor of the Department of Internal Medicine,
Clinical Pharmacology and occupational diseases
Mandrik O. E.,
associate professor of the Department of Internal Medicine,
Clinical Pharmacology and occupational diseases
Koval H. V.
6th year student
Bukovina State Medical University
Chernivtsi, Ukraine*

ACTUAL PROBLEMS OF THE SPREAD OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE (LITERATURE REVIEW)

Анотація.

Алкогольна хвороба печінки це група захворювань спричинена хронічним надмірним вживанням алкоголю. Як відомо, алкоголь має виражену гепатотоксичну дію. Цей комплекс охоплює різні фенотипи, починаючи від стеатозу до розвитку запалення (гепатиту) і в кінцевому рахунку до розвитку цирозу печінки.

Abstract.

Alcoholic liver disease is a group of diseases caused by chronic excessive alcohol consumption. As known, alcohol has a pronounced hepatotoxic effect. This complex encompasses different phenotypes, ranging from steatosis to the development of inflammation (hepatitis) and ultimately to the development of liver cirrhosis.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, алкоголь, алкогольний гепатит, цироз печінки.

Keywords: alcoholic liver disease, alcohol, alcoholic hepatitis, liver cirrhosis.

Матеріали та методи: нами проведений огляд літератури на основі статей, опублікованих у базах даних PubMed за останні 10 років. Аналізувалась інформація щодо сучасних питань поширеності та факторів ризику розвитку алкогольної хвороби печінки.

Мета: проаналізувати літературні джерела та визначати актуальні проблеми поширеності та фактори ризику виникнення алкогольної хвороби печінки.

Розбір теми: Алкогольна хвороба печінки (АХП) - це група захворювань печінки, спричинена хронічним надмірним вживанням алкоголю.

Надмірне вживання передбачає споживання понад 40 г етанолу на день для чоловіків або більше 20 г етанолу на день для жінок. Більше 40 г етанолу міститься в 375 мл 13 об.% вина або в 1 л 5 об.% пива [1].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2018 році небезпечно вживання алкоголю спричинило приблизно 3 мільйони смертей у всьому світі (5,3 % усіх смертей).

Алкоголь є 7 провідним фактором ризику як передчасної смерті, так і інвалідності в усьому світі [2].

Існують значні відмінності шкідливого впливу надмірного споживання алкоголю за статтю. Жінки мають вищий ризик розвитку АГ порівняно з чоловіками. Це пояснюється відмінностями в активності алкогольдегідрогенази, статевих гормонів, розподілі жиру в організмі та об'ємі печінки між чоловіками та жінками. Останніми роками спостерігається збільшення випадків АРХ у жінок. Виявлено збільшення госпіталізації жінок з алкогольним гепатитом (АГ), з 29,1% до 34,1% з 2009 по 2019 роки [3].

У 10-15% пацієнтів, які зловживають алкоголем, розвиваються термінальні стадії АХП [4].

Проблемою АХП є те, що пацієнти крім порушення функції печінки мають алкогольну залежність.

У 97,3% пацієнтів які попередньо отримували фармакотерапію направлену на підтримку функції печінки, при повторному вживанні алкоголю госпіталізовались з гострими декомпенсаціями функції печінки [5].

АХП охоплює спектр захворювань, включаючи стеатоз печінки (СП), АГ, алкогольний цироз печінки (АЦП) [6].

Гостра печінкова недостатність (ГПН), хронічна печінкова недостатність (ХПН) та розвиток цирозу є ускладненнями АХП, які мають найбільш несприятливі наслідки та високий ризик летального кінця [3].

Роль алкоголю в патогенезі АХП є складною і залежить від багатьох факторів, включаючи дозу спожитого алкоголю, тривалість і схему вживання алкоголю (наприклад, запої) та взаємодію з харчуванням [7].

АХП має складний патогенез, який включає взаємодію як генетичних факторів, так і негативного впливу факторів навколишнього середовища [2].

Алкоголь починає всмоктуватися в шлунку (20%) та в основному кишечнику (80%). Менше 10% адсорбованого алкоголю виводиться з диханням, потім та сечею. Понад 90% поглиненого алкоголю циркулює організмом і зрештою транспортується до печінки через ворітну вену.

В печінці алкоголь розщеплюється окислювальним і неокислювальним шляхами.

Окислювальний шлях є основним шляхом метаболізму алкоголю і складається з двох етапів:

1. В першому етапі, алкоголь окислюється до ацетальдегіду за допомогою алкогольдегідрогенази (АДГ). Надмірне споживання алкоголю підвищує експресію та активність цитохрому P450 2E1 (CYP2E1), який сприяє виробленню ацетальдегіду через утворення активних форм кисню.

2. В другому етапі відбувається швидке перетворення ацетальдегіду в ацетат за допомогою альдегіддегідрогенази. Ацетат розщеплюється до вуглекислого газу, жирних кислот (ЖК) та води у периферичних тканинах.

На неокислювальний шлях припадає незначна частина метаболізму алкоголю [8].

СП (колишня назва алкогольна жирова печінка або алкогольна-жирова дистрофія печінки) розвивається у понад 90% осіб, які зловживають алкоголем та характеризується накопиченням жиру в гепатоцитах.

Численні механізми сприяють виникненню стеатозу, включаючи порушення β-окислення мітохондріальних жирних кислот, міграцію ліпідів до печінки з органів і зміну транскрипційних факторів, пов'язаних з метаболізмом ліпідів [9].

СП прогресує у 20–40% пацієнтів, які хронічно вживають алкоголь [1].

АГ є формою АХП та проявляється гострими некротично-запальними змінами в печінці. Ступінь важкості може коливатися від субклінічної до гострої тяжкої хвороби [3].

АГ характеризується різкою жовтяницею, порушенням синтезуючої функції печінки, асцитом, енцефалопатією та портальною гіпертензією, яка часто призводить до кровотеч.

На сьогодні не існує специфічного лікування АГ та методів зупинки прогресування захворювання, тому відмова від алкоголю є найефективнішим методом для покращення самопочуття. Трансплантація печінки є єдиним методом лікування важкого перебігу АХП.

У пацієнтів з важким перебігом АГ прогноз поганий: смертність становить від 20 до 50% через 28 днів і до 70% через 90 днів [2,10].

Діагноз АГ ґрунтується на клінічних проявах, включаючи жовтяницю, біль у правому верхньому квадранті живота, лихоманку, підвищений рівень білірубіну в сироватці крові (>3 мг/дл), помірно підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) (>50, але <400 МО/л), і співвідношення АСТ/аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ) >1,5 [9].

Пацієнти з АГ часто мають дефіцит споживання білків і можуть мати незбалансоване споживання жирів із надлишком омега-6 і низьким споживанням омега-3 жирних кислот.

Пацієнтам з АГ та з супутнім ожирінням мають свої особливості харчування. В поточних рекомендаціях зазначено, що варто призначити гіпокалорійну дієту з високим вмістом білка, щоб зберегти м'язову масу тіла, мобілізувати жирові запаси та мінімізувати ускладнення, пов'язані з перегодовуванням. Проте потреба в білку є високою, зазвичай рекомендоване споживання на рівні 2,0–2,5 г/кг цільової маси тіла на день [7].

АЦП є кінцевою стадією хронічного захворювання печінки різної етіології, включаючи АХП. В тканині печінки відбувається спотворення печінкової архітектури фіброзом та утворенням регенеративних вузликів [11].

При проведенні дослідження, виявлено, що відбулися зміни в етіології цирозу в Індії. У той час як вірус гепатиту В був найпоширенішою причиною цирозу печінки в Індії 30 років тому, алкоголь відіграє найбільшу роль в поширеності цирозу. АЦП становить понад 45% усіх випадків у пацієнтів віком до 50 років [5].

У європейських країнах смертність АЦП в середньому становить 16,0 на 100 000 населення. При проведенні дослідження, країнами з вищими показниками смертності були Фінляндія, Данія, Англія, Швейцарія, Словенія, Угорщина, Чехія, Литва та Естонія. Натомість країнами з нижчими показниками смертності були Швеція, Норвегія, Австрія та Польща [11].

Висновки:

1. На сьогодні проблема надмірного споживання алкоголю залишається актуальною.

2. У пацієнтів з важким перебігом АГ прогноз життя несприятливий. Єдиним на сьогодні лікуванням є трансплантація печінки.

3. Пацієнтам з АХП слід якомога раніше відмовитись від споживання алкоголю, найкраще за допомогою лікуванню алкогольної залежності в спеціалізованих відділеннях.

Список літератури:

1. Dukić M, Radonjić T, Jovanović I, Zdravković M, Todorović Z, Krašnik N, Arandelović B, Mandić O, Popadić V, Nikolić N, Klačnja S, Manojlović A, Divac A, Gačić J, Brajković M, Oprić S, Popović M, Branković M. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 13;24(4):3735. doi: 10.3390/ijms24043735. PMID: 36835145; PMCID: PMC9966185.

2. Hernández-Évole H, Jiménez-Esquivel N, Pose E, Bataller R. Alcohol-associated liver disease: Epidemiology and management. *Ann Hepatol.* 2024 Jan-Feb;29(1):101162. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101162. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37832648.
3. Chaudhry H, Sohal A, Iqbal H, Roytman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol.* 2023 May 7;29(17):2551-2570. doi: 10.3748/wjg.v29.i17.2551. PMID: 37213401; PMCID: PMC10198060.
4. Xie C, Singal AK. Global burden of cirrhosis and liver cancer due to alcohol: the past, present, and the future. *Hepatol Int.* 2023 Aug;17(4):830-832. doi: 10.1007/s12072-023-10534-9. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37101104; PMCID: PMC10132794.
5. Tonon M, Piano S. Alcohol-related cirrhosis: The most challenging etiology of cirrhosis is more burdensome than ever. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jan;27(1):94-96. doi: 10.3350/cmh.2020.0305. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33317236; PMCID: PMC7820200.
6. Wu X, Fan X, Miyata T, Kim A, Cajigas-Du Ross CK, Ray S, Huang E, Taiwo M, Arya R, Wu J, Nagy LE. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *Annu Rev Pathol.* 2023 Jan 24;18:411-438. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270295; PMCID: PMC10060166.
7. McClain CJ, Rios CD, Condon S, Marsano LS. Malnutrition and Alcohol-Associated Hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2021 Aug;25(3):557-570. doi: 10.1016/j.cld.2021.03.002. Epub 2021 May 26. PMID: 34229839; PMCID: PMC8672300.
8. Hyun J, Han J, Lee C, Yoon M, Jung Y. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2021 May 27;22(11):5717. doi: 10.3390/ijms22115717. PMID: 34071962; PMCID: PMC8197869.
9. Mackowiak B, Fu Y, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest.* 2024 Feb 1;134(3):e176345. doi: 10.1172/JCI176345. PMID: 38299591; PMCID: PMC10836812.
10. Rachakonda V, Bataller R, Duarte-Rojo A. Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res.* 2020 Feb 10;9:F1000 Faculty Rev-97. doi: 10.12688/f1000research.20394.1. PMID: 32089834; PMCID: PMC7014576.
11. Yeveerino-Gutiérrez ML, González-González MDR, González-Santiago O. Mortality From Alcohol-Related Liver Cirrhosis in Mexico (2000-2017). *Front Public Health.* 2020 Oct 23;8:524356. doi: 10.3389/fpubh.2020.524356. PMID: 33194939; PMCID: PMC7644839.

Іванова Л.А.,
Анохіна С.І.,
Узінська Д.В.,
Луцьков І.А.,
Зварич О.І.

Буковинський державний медичний університет

СИНДРОМ УОТЕРХАУСА-ФРІДЕРІХСЕНА У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ivanova L.A.,
Anokhina S.I.,
Uzinska D.V.,
Lutskov I.F.,
Zvarych O.I.

Bukovinian State Medical University

WATERHOUSE-FRIEDERIXEN SYNDROME IN CHILDREN. CURRENT STATUS OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

Анотація

Було проведено аналіз новітньої літератури, щодо тактики діагностики та лікування синдрому Уотерхауса-Фрідеріхсена у дітей. Менінгококовий менінгіт є руйнівним захворюванням, яке може спричинити серйозні неврологічні наслідки, якщо його не діагностувати вчасно та не лікувати належним чином.

Прояви бактеріального менінгіту включають: ригідність шиї, лихоманку, блювоту, світлобоязнь, позитивний симптом Керніга та Брудзинського, млявість. Крім того, 80% пацієнтів з менінгококовим менінгітом мають висипання на певній стадії захворювання. Страшним і рідкісним ускладненням важкої менінгококової інфекції є синдром Уотерхауса-Фрідеріхсена (WFS), який призводить до високого рівня смертності 20%. Тому рання діагностика та швидке лікування менінгококової інфекції вкрай необхідні [1].

Abstract

An analysis was conducted reviewed the recent literature on the diagnosis and treatment of Waterhouse-Friedrichsen syndrome in children. Meningococcal meningitis is a devastating disease that can cause serious neurological consequences if not diagnosed and treated promptly.

The manifestations of bacterial meningitis include: stiff neck, fever, vomiting, photophobia, positive Kernig and Brudzinski signs, lethargy. In addition, 80% of patients with meningococcal meningitis have a rash at some stage of the disease. A dreaded and rare complication of severe meningococcal infection is Waterhouse-Friedrichsen syndrome (WFS), which leads to a high mortality rate of 20%. Therefore, early diagnosis and prompt treatment of meningococcal infection are essential [1].

Ключові слова: менінгіт, менінгокок, крововиливи, наднирники, адренокортикотропний гормон.

Keywords: meningitis, meningococcus, hemorrhages, adrenal glands, adrenocorticotrophic hormone.

Синдром Уотерхауса-Фрідеріхсена (СУФ) — рідкісна клінічна головоломка, вперше описана Рупертом Уотерхаусом і Карлом Фрідеріхсеном, як двосторонній крововилив у надниркові залози на тлі бактеріального сепсису у дітей, у першому десятилітті 20 століття. Протягом багатьох років надходили повідомлення про двобічний крововилив у надниркові залози (АГ) у зв'язку з різними етіологіями, включаючи різні системні бактеріальні та вірусні інфекції. Таким чином, СУФ використовувався як ширший клінічний термін для лікування надниркової недостатності, пов'язаної з двостороннім крововиливом у надниркові залози. Хоча недостатність надниркових залоз в основному характерна для тих, хто має двобічний крововилив у надниркові залози, були випадки, коли недостатність виникала при односторонньому крововиливі. У цих

ситуаціях протилежна надниркова залоза була виснажена, тобто кортикальний ліпоїд був зменшений або відсутній [1,2].

Синдром Уотерхауса-Фрідеріхсена вперше був описаний у випадках сепсису, викликаного *Neisseria meningitidis*. Протягом багатьох років корелювали кілька бактеріальних і вірусних причин, серед яких, зокрема, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, бета-гемолітичний стрептокок групи А, *Neisseria gonorrhoeae*, тощо. Двосторонній крововилив у надниркові залози також повідомлялося при *Rickettsia rickettsii*, *Bacillus anthracis*, *Treponema pallidum*, *Legionella pneumophila*, вірусних інфекціях, включаючи цитомегаловірус, парвовірус В19, вірус Епштейна-Барра та вірус *Varicella zoster* [2].

Інші фактори ризику, пов'язані з СУФ, включають використання антикоагулянтів, тромбоцитопенію, стани гіперкоагуляції, такі як: тромбоцитопенія, спричинена гепарином та антифосфоліпідний синдром, травму надниркових залоз, післяопераційний стан.

Детальні статистичні дані щодо частоти синдрому Уотерхауса-Фрідріксена в Україні обмежені. Однак відомо, що в Рівненській області в I кварталі 2019 року було зареєстровано 5 випадків менінгококової інфекції, з яких 4 — серед дітей віком до 18 років, і 1 випадок — серед дорослих. Серед них зафіксовано один летальний випадок у 5-річної дитини з діагнозом “менінгококцемія блискавична форма”, що може бути пов'язано з розвитком синдрому Уотерхауса-Фрідріксена.

Хоча патофізіологія незрозуміла, висуваються різні теорії, які описують крововилив у надниркові залози, який спостерігається при СУФ. З анатомічної точки зору надниркова залоза є вразливим органом. Від 3 основних надниркових артерій відходить 50-60 дрібних надниркових гілок, які утворюють підкапсульне сплетення. Це сплетення впадає в медулярні синусоїди лише через кілька венул. Таким чином, будь-яка причина, що призводить до підвищення венозного тиску надниркових залоз призведе до внутрішньозалозистого крововиливу [3].

У будь-якій стресовій ситуації відбувається посилення синтезу кортизолу, в тому числі адреналіну, наднирковою залозою. Підвищення сироваткового адренокортикотропіну (АКТГ) підвищує кровообіг у надниркових залозах, що підвищує тиск у судинах. Таким чином, ще більше посилюється агрегація тромбоцитів у надниркових венах, спричиненою адреналіном.

Інші теорії, описані для пояснення кровотечі, включають: васкуліт, опосередкований токсинами, і коагулопатію в поєднанні з дисемінованим внутрішньосудинним згортанням (ДВЗ). ДВЗ-синдром може призвести до венозного тромбозу в наднирковій залозі з подальшим крововиливом у залозу. Але було зареєстровано кілька випадків СУФ без супроводу ДВЗ-синдрому [4].

Симптоми можуть з'являтися раптово або на тлі триваючої інфекції з ознаками, що вказують на недостатність надниркових залоз. Основним проявом СУФ є шок. Пацієнти часто мають неспецифічні симптоми, такі як: швидкий головний біль, лихоманка, слабкість, втома, біль у животі або боці, анорексія, нудота або блювання, сплутаність свідомості або дезорієнтація [5].

СУФ, пов'язаний з менінгококцемією, характерно демонструє петехіальний висип, ДВЗ-синдром, блискавичну пурпуру разом із неврологічними проявами, що спостерігаються при менінгіті. Петехіальна висипка зазвичай розвивається на тулубі та нижній частині тіла, але може розвинути на слизових оболонках. Висип може зливатися, утворюючи більшу пурпуру та екхімози. Петехії зазвичай відповідають ступеню тромбоцитопенії.

Діагностувати СУФ складно, особливо в умовах триваючого сепсису, який може маскуватися

під септичний шок. Дивно, що гіпотонія передуює шоку лише приблизно у половині всіх пацієнтів [6].

При підозрі на синдром Уотерхауса-Фрідріксена необхідний повний аналіз крові. Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту свідчить про певну форму прихованої кровотечі. Лейкоцитоз може бути присутнім через основну бактеріальну інфекцію. Низький рівень мінералокортикоїдів призводить до гіпонатріємії та гіперкаліємії [4,5]. Гіпонатріємія також виникає внаслідок синдрому неадекватного діуретичного гормону, викликаного дефіцитом кортизолу. Також, може бути скорочення об'єму з супутньою преренальною азотемією. Однак, відсутність цих електролітних розладів не повинна виключати діагноз. Гіпоглікемія, пов'язана зі зниженням рівня глюкокортикоїдів, зазвичай виникає при СУФ, але не є серйозною та її легко виправити. Аналіз газів артеріальної крові виявляє метаболічний ацидоз [7].

Щоб оцінити функцію надниркових залоз необхідно визначити рівні адренокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу, альдостерону та активності реніну. Спостерігається зниження рівня кортизолу з підвищенням рівня АКТГ, зниження рівня альдостерону та підвищення рівня реніну, ознаки, що відповідають первинній наднирковій недостатності. Якщо діагноз залишається сумнівним, можна ввести косинтропін (АКТГ) для оцінки функції надниркових залоз. КТ часто використовується для оцінки крововиливу в наднирники у стабільних пацієнтів. Нестабільним пацієнтам може знадобитися ультразвукове дослідження. Електрокардіографія необхідна для оцінки будь-яких змін ритму внаслідок гіперкаліємії [5,6].

Лікування цього синдрому потребує негайних та інтенсивних заходів, спрямованих на корекцію гострої надниркової недостатності та боротьбу з інфекційним процесом.

Для дітей лікування синдрому Уотерхауз-Фрідріксена має свої особливості, оскільки дозування медикаментів і терапевтичні підходи відрізняються від дорослих.

Негайна глюкокортикоїдна терапія (замісна терапія через гостру надниркову недостатність): Гідрокортизон в початковій дозі: 50–100 мг/м² внутрішньовенно болюсно. Далі: 50–100 мг/м²/добу внутрішньовенно у 3-4 введеннях. У тяжких випадках – продовжувати у високих дозах до стабілізації стану, потім знижувати поступово. Преднізолон (альтернативно) в початковій дозі: 2-5 мг/кг внутрішньовенно. Далі 1-2 мг/кг кожні 6 годин [7].

Інфузійна терапія спрямована на корекцію гіповолемії та шоку: Розчини для швидкої реанімації: 0,9% NaCl або Рінгер-лактат – 20 мл/кг болюсно (повторювати за потреби). 5-10% глюкоза – у разі гіпоглікемії. Контроль електролітного балансу та кислотно-основного стану.

Антибактеріальна терапія (максимально раннє введення): Цефтріаксон 80-100 мг/кг/добу (1 раз на добу, максимум 4 г) або Цефотаксим 200 мг/кг/добу (поділяється на 4 введення). У тяжких випадках додають ванкоміцин (15 мг/кг кожні 6-12 годин) [8].

Вазопресори (при рефрактерному шоку): Допамін 5-10 мкг/кг/хв. Адреналін 0,1-1 мкг/кг/хв (у критичних випадках).

Симптоматична терапія: Контроль коагулопатій – свіжозаморожена плазма (10-15 мл/кг), кріопреципітат. Підтримка дихання – оксигенотерапія або ШВЛ.

Лікування має розпочатися негайно при підозрі на синдром, навіть без лабораторного підтвердження. Рання інтенсивна терапія значно покращує прогноз, оскільки смертність при пізньому лікуванні сягає 50-60%.

Оперативне лікування у вигляді ангіоемболізації однієї із судин, що живлять надниркові залози, може знадобитися для зупинки кровотечі, що триває.

Прогноз синдрому Уотерхауса-Фрідеріхсена залежить від тяжкості захворювання. Приблизно у 15 % пацієнтів із значною гострою двосторонньою наднирковою кровотечею хвороба закінчується летально. Летальність становить майже 50% у випадках затримки діагностики та відповідного лікування [9].

Список використаної літератури:

1. Karki, Bhesh R., et al. "Waterhouse-Friderichsen Syndrome." StatPearls, StatPearls Publishing, 26 June 2023.

2. Hawi, Nael et al. "Waterhouse-Friderichsen Syndrome in an Infant." Deutsches Arzteblatt international vol. 117,9 (2020): 147. doi:10.3238/arztebl.2020.0147b

3. Kelley, Jonathan, and Amrita Vempati. "Meningococcal Meningitis with Waterhouse-Friderichsen

Syndrome." Journal of education & teaching in emergency medicine vol. 6,3 S1-S32. 15 Jul. 2021, doi:10.21980/J8TH1K

4. Büttner, Louise-Caroline, and Michael Schroth. "Infektiologische Kindernotfälle – vom Fieberkrampf bis zur Purpura fulminans" [Pediatric infectious emergencies-from febrile seizure to purpura fulminans]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin vol. 118,8 (2023): 646-655. doi:10.1007/s00063-023-01031-w

5. Wu, Meng-Yu et al. "Neisseria meningitidis Induced Fatal Waterhouse-Friderichsen Syndrome in a Patient Presenting with Disseminated Intravascular Coagulation and Multiple Organ Failure." Brain sciences vol. 10,3 171. 17 Mar. 2020, doi:10.3390/brainsci10030171

6. Ventura, Francesco et al. "A fatal case of streptococcal and meningococcal meningitis in a 2-years-old child occurring as Waterhouse-Friderichsen Syndrome." Journal of forensic and legal medicine vol. 20,6 (2013): 678-82. doi: 10.1016/j.jflm.2013.04.004

7. Ricci, Susanna et al. "Combined therapy with ceftriaxone and doxycycline does not improve the outcome of meningococcal meningitis in mice compared to ceftriaxone monotherapy." BMC infectious diseases vol. 20,1 505. 13 Jul. 2020, doi:10.1186/s12879-020-05226-w

8. Chiwome, Lawman. "A Rare Case of Waterhouse-Friderichsen Syndrome Without Purpura Secondary to Haemophilus Influenzae." Cureus vol. 12,8 e9621. 9 Aug. 2020, doi:10.7759/cureus.9621

9. Taylor, Haley L et al. "Educational Case: Neisseria Meningitis." Academic pathology vol. 8 23742895211043244. 26 Sep. 2021, doi:10.1177/23742895211043244

Мандрик Ольга Євгенівна,

к.мед.н., доцент

кафедри внутрішньої медицини, клінічної
фармакології та професійних хвороб

Андрюсяк Олександр Васильович,

к.мед.н., доцент

кафедри внутрішньої медицини, клінічної
фармакології та професійних хвороб

Маменко Валерія Олександрівна

студентка 6 курсу

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

АКТУАЛЬНІСТЬ ХВОРОБИ КРОНА

Mandrik Olga Yevgenyevna,

candidate of Medical Sciences, Associate Professor
the Department of Internal Medicine, Clinical

pharmacology and occupational diseases

Andrusyak Alexander Vasilyevich,

candidate of Medical Sciences, Associate Professor
the Department of Internal Medicine, Clinical

pharmacology and occupational diseases

Mamenko Valeria Aleksandrovna

6th year student

Bukovina State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

RELEVANCE OF CROHN'S DISEASE

Анотація.

Хвороба Крона (ХК) — це хронічне запальне захворювання кишечника (ВЗК), що характеризується рецидивуючим і ремітуючим перебігом із трансмуральним запаленням, яке може уражати будь-яку ділянку шлунково-кишкового тракту. Захворюваність на ХК варіюється в різних регіонах світу, зокрема найвищий рівень поширеності спостерігається в Європі, Океанії та Північній Америці. Останнім часом зростання захворюваності відмічено в індустріально розвинених країнах Азії, Африки та Південної Америки, що підкреслює глобальний характер проблеми. Пік захворюваності припадає на вік 20–30 років. Основні симптоми включають діарею, біль у животі, втому та втрату ваги. Частими позакишковими проявами є артропатія, шкірні ураження (вузлувата еритема, гангренозна піодермія) та ураження очей. Монреальська класифікація систематизує фенотипи ХК за віком діагнозу, локалізацією ураження та поведінкою захворювання, що може бути звужуючою, проникаючою або перианальною. Через рецидиви запалення ХК може ускладнитися стриктурами, фістулами та абсцесами.

Abstract.

Crohn's disease (HC) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) characterized by a recurrent and remitting course with transmural inflammation that can affect any part of the gastrointestinal tract. The incidence of HC varies from region to region of the world, with the highest prevalence occurring in Europe, Oceania, and North America. Recently, an increase in the incidence has been observed in the industrialized countries of Asia, Africa and Southern America, which underlines the global nature of the problem. The peak incidence occurs at the age of 20-30 years. The main symptoms include diarrhea, abdominal pain, fatigue, and weight loss. Common extra-intestinal symptoms include arthropathy, skin lesions (erythema nodosum, gangrenous pyoderma), and eye lesions. The Montreal classification systematizes HC phenotypes by age of diagnosis, lesion localization, and disease pattern, which can be narrowing, penetrating, or perianal. Due to relapses, HC inflammation can be complicated by strictures, fistulas, and abscesses.

Ключові слова: хвороба Крона, запальні захворювання кишечника, біопрепарати

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, biologics

Актуальність: Хвороба Крона (ХК) — це хронічне, запальне захворювання кишечника (ВЗК), яке має рецидивуючий та ремітуючий перебіг із трансмуральним (усі шари стінки) запаленням.

Воно може уражати будь-яку ділянку шлунково-кишкового тракту — від ротової порожнини до анального каналу. Захворюваність на ХК значно відрізняється залежно від географічного регіону. Найвищий епідеміологічний тягар спостерігається в

Європі, Океанії та Північній Америці, зокрема в Австралії та Німеччині, але останніми роками відзначено зростання захворюваності в нових індустриальних країнах Азії, Африки та Південної Америки, що свідчить про глобальне поширення цього захворювання. Максимальна захворюваність спостерігається у віковій групі 20-30 років. Основні симптоми включають діарею, біль у животі, втому та втрату ваги. Частими позакишковими проявами є артропатія, шкірні ураження (вузлувата еритема, гангренозна піодермія) та ураження очей.

Для класифікації ХК часто використовують Монреальську класифікаційну систему, яка поділяє фенотип захворювання за віком діагностики (<16, 17-40, >40 років), локалізацією ураження (здухвинна, товстокишкова, ілео-ободова кишка, ізольована верхня частина) та типом ураження (нестриктурне, звужуюче, проникаюче, перианальне). З часом рецидиви запалення можуть спричинити ускладнення, зокрема стриктури, фістули та утворення абсцесів, що вимагають додаткового лікування.

Терапія ХК спрямована на досягнення ремісії, зменшення запалення та підтримку якості життя пацієнтів. Лікування зазвичай включає кортикостероїди для контролю загострень, імуносупресивні та біологічні препарати. При стійких або ускладнених формах захворювання можливе хірургічне втручання, спрямоване на усунення уражених ділянок.

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

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

Результати дослідження: Лікування ХК потребує мультидисциплінарного підходу за участі гастроентерологів, хірургів та лікарів первинної медичної допомоги. ХК залишається хронічним запальним захворюванням з рецидивуючим і ремітуючим перебігом, яке значно впливає на якість життя пацієнтів і має значні соціально-економічні наслідки. Лікарська терапія ХК різнилась залежно від фенотипу хвороби та для різних фаз хвороби [10].

Кортикостероїди, такі як преднізолон, метилпреднізолон і гідрокортизон, ефективні для індукції ремісії при ХК, проте не підходять для підтримки тривалої ремісії та профілактики рецидивів [17]. Тривале застосування цих препаратів пов'язане з підвищеним ризиком розвитку численних мультисистемних побічних ефектів [14]. Для пацієнтів із легким або помірним ступенем тяжкості ХК альтернативою є будесонід з кишковорозчинною оболонкою, який має менше побічних ефектів завдяки швидкому метаболізму в печінці [18,19]. Однак при тяжкому перебігу ілеоцекального або товстокишкового ХК преднізолон ефективніший за будесонід, хоча й викликає більше побічних ефектів [19].

Тіопурини, такі як азатиоприн і 6-меркаптопурин, є основою підтримуючої терапії для ХК, оскільки їхня імуномодуляторна дія допомагає зберегти ремісію та відмовлятися від кортикостероїдів. Через повільну дію (ефект настає через 8-12 тижнів) тіопурини не використовують для індукції ремісії. Перед призначенням важливо перевірити поліморфізм TPMT — ферменту, що впливає на метаболізм тіопуринів, оскільки деякі варіанти можуть підвищувати ризик мієлосупресії. Також варто врахувати поліморфізм NUDT15, який може підвищувати токсичність. Для пацієнтів, що не переносять тіопурини, альтернативою є низькі дози метотрексату, що сприяють ремісії та знижують потребу в стероїдах [13].

Біопрепарати стали важливим досягненням у лікуванні ХК. Анти-TNF агенти, такі як інфліксимаб, адалімумаб, голімумаб і цертолізумаб, пригнічують запалення шляхом блокування фактора некрозу пухлин (TNF), зменшуючи ендотоксичний шок у слизовій оболонці [13]. Інфліксимаб, перший анти-TNF препарат, є ефективним для індукції та підтримки ремісії, особливо у поєднанні з імуномодуляторами, такими як азатиоприн, що знижує ймовірність формування антитіл до препарату та підвищує ефективність [7]. Адалімумаб також довів свою ефективність у досягненні ремісії, особливо при помірному та тяжкому ХК, забезпечуючи загоєння слизової та закриття нориць [13]. У пацієнтів, які втратили реакцію на інфліксимаб, адалімумаб може бути ефективним [21].

Цертолізумаб пегол, анти-TNF агент у вигляді пегільованого Fab'-фрагмента, показав неоднозначні результати в дослідженнях PRECiSE-1 та PRECiSE-2 [13]. Голімумаб, ще один анти-TNF препарат, виявився ефективним для пацієнтів із резистентністю до інших анти-TNF терапій, хоча потребує подальших досліджень [11]. Від 30 до 50% пацієнтів первинно не відповідають на анти-TNF препарати, що зумовлює необхідність у нових біопрепаратах [2]. Ведолізумаб, який блокує міграцію лімфоцитів у стінку кишечника, показав високу ефективність у підтримці ремісії при ХК, особливо в пацієнтів, у яких інші методи терапії були неефективні [20,23].

Уstekінумаб — це моноклональне антитіло, яке блокує субодиниці p40 IL-12 та IL-23, і виявило високу ефективність у лікуванні ХК. За результатами досліджень UNITI-1, UNITI-2 та IM-UNITI, уstekінумаб показав кращі результати порівняно з плацебо щодо індукції та підтримки ремісії у пацієнтів з помірною та тяжкою формою ХК [8]. Пацієнти, які отримували 6 мг/кг або 130 мг уstekінумабу, демонстрували вищі показники ремісії через 6 тижнів, а при підтримуючому лікуванні кожні 8-12 тижнів шанси на досягнення ремісії збільшувались, незалежно від попереднього лікування анти-TNF агентами [8]. Уstekінумаб був схвалений для лікування ХК після неефективності попередніх терапій і є ефективним для лікування перианальних захворювань та загоєння нориць [12].

Інгібітори янус-кінази (JAK) мають значну роль у лікуванні ХК, особливо у пацієнтів, які не

реагують на анти-TNF терапію. У запалених тканинах при ХК активується шлях JAK-STAT, зокрема STAT3, що сприяє прогресуванню захворювання [1]. Дослідження U-EXCEL, U-EXCEED та U-ENDURE показали, що упадацитиніб, маломолекулярний інгібітор, який селективно блокує JAK1, ефективний для досягнення клінічної ремісії, ендоскопічної відповіді та покращення якості життя пацієнтів з помірною та тяжкою ХК при індукційному та підтримуючому лікуванні. Натомість тофацитиніб, який є інгібітором пан-JAK, продемонстрував ефективність при лікуванні виразкового коліту (ВК), але не був корисним для лікування ХК [1,15].

Фістулізуюча форма ХК традиційно була важкою для лікування до появи біологічних препаратів. Дослідження ACCENT-II показало, що інфліксимаб ефективно сприяє закриттю ректовагінальних фістул і продовжує період стійкого закриття на 3 місяці більше, ніж плацебо, при використанні як індукційної та підтримуючої терапії [22]. Адалімумаб також довів свою ефективність у досягненні повного закриття норичь [9]. Враховуючи, що поліморфізми JAK1 асоціюються з фістулізуючими проявами хвороби, вивчення ролі упадацитинібу в лікуванні таких пацієнтів є перспективним напрямом [1].

Фекальна трансплантація (FMT) стала предметом досліджень у контексті все глибшого розуміння ролі кишкового мікробіому як важливого антигенного фактору при ВЗК. Незважаючи на прогрес у цих дослідженнях, застосування багаторазової фекальної трансплантації потребує подальшого вивчення для оцінки її ефективності та безпеки [6].

Хірургічне втручання стає необхідним, коли медикаментозна терапія не дає результатів, а серед поширених показань до хірургії — рефрактерні захворювання, перфорація, непрохідність, абсцеси, що не піддаються дренажу, а також наявність дисплазії або раку. За різними даними, до 75% пацієнтів з ХК можуть потребувати хірургічного втручання протягом життя. Проте останні дослідження показали зменшення потреби в операціях, що пов'язано з покращенням клінічної практики, раннім виявленням захворювання та розвитком біологічної терапії. Післяопераційний рецидив у пацієнтів з ХК може статися в 30-90% випадків протягом 12 місяців після операції, і це може стати постійною проблемою протягом наступних 5 років. Для запобігання рецидивам важливо не тільки проводити хірургічне лікування, а й застосовувати відповідну медикаментозну терапію.

Хірургія показана пацієнтам з обструкцією, фістулами, періанальними ускладненнями, стероїдною залежністю, дисплазією чи раком. Одним з основних ускладнень, що потребує хірургічного втручання, є стриктури, які можуть виникати через 10 років після діагностики. Стриктури поділяються на *de novo* (в термінальному відділі клубової кишки) та стриктури анастомозу після резекції [5].

Лікування стриктур може включати медикаментозну терапію, ендоскопічні методи, такі як балонна дилатація, та хірургічні операції [16]. У 66%

пацієнтів з ХК і стриктурами медикаментозне лікування не ефективне, а у 40% — не допомагає ендоскопічна дилатація, що вимагає хірургії [4].

Модель BACARDI, розроблена у 2018 році, використовується для стратифікації ризику при стриктурах клубової кишки. Вона оцінює пацієнтів за критеріями, такими як класифікація Монреалю, мутація CARD15/NOD2 і рівень CRP. Пацієнти з високим ризиком мають меншу виживаність без операції і можуть отримати користь від раннього хірургічного втручання, а пацієнти з низьким ризиком часто можуть продовжити медикаментозне лікування і ендоскопічну терапію [3].

Лікування ХК залишається складним завданням через різноманітні прояви, подібність до інших запальних розладів, часті позакишкові симптоми та невизначену етіологію. Терапія спрямована на зменшення симптомів і забезпечення стійкої переносимості. Спочатку проводиться «індукційна терапія» для гострих випадків, а потім — «підтримуюча терапія» для підтримки ремісії. Серед ефективних ліків для індукції ремісії — стероїди та інгібітори TNF. Для підтримки ремісії застосовуються препарати 5-аміносаліцилової кислоти, імуномодулятори (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) та інгібітори TNF (інфліксимаб, адалімумаб, цертолізумаб, голімумаб) [10].

Приблизно двом третинам пацієнтів протягом життя потрібне хірургічне втручання (резекція кишки, стриктуропластика чи дренажування абсцесу). Основні показання для хірургії — резистентність до медикаментозної терапії, перфорація, непрохідність, абсцес, кровотеча, дисплазія чи рак. Післяопераційний ендоскопічний рецидив спостерігається у 30–90% пацієнтів у неотермінальній клубовій кишці протягом року та майже у всіх — через 5 років [10].

Висновок: Хвороба Крона є хронічним запальним захворюванням, частота та поширеність якого зростає. Терапевтичні стратегії орієнтовані на швидке та безпечне полегшення симптомів, загоєння тканин та покращення якості життя пацієнтів. Ключовим аспектом у лікуванні є моніторинг відповіді на терапію, що дозволяє індивідуалізувати підхід до кожного пацієнта. Лікування залежить від фенотипу захворювання та вибору самого пацієнта.

Протипухлинні агенти TNF залишаються основним методом лікування фістулізуючої форми ХК, хоча активно досліджуються нові препарати. Хірургічне втручання є важливим компонентом терапії, зокрема при стриктурній формі захворювання. У майбутньому лікування ХК, ймовірно, знає змін завдяки новим підходам, таким як імуномодуляція та маніпуляція кишковими мікробіомами, що дозволить покращити персоналізоване лікування.

Загалом, лікування ХК вимагає комплексного підходу з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та постійного розвитку нових терапевтичних методів.

Список використаних джерел:

1. Abreu MT, Phimister EG. JAK1 Inhibition to Treat Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:2005–2009. doi: 10.1056/NEJMe2301147.
2. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:601–608. doi: 10.1056/NEJMoa020888.
3. Bossuyt P, Debeuckelaere C, Ferrante M. Risk stratification for surgery in stricturing ileal Crohn's disease: the BACARDI risk model. *J Crohns Colitis.* 2018;12:32–38. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx110.
4. Campos C, Perrey A, Lambert C, et al. Medical therapies for stricturing Crohn's disease: efficacy and cross-sectional imaging predictors of therapeutic failure. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1628–1636. doi: 10.1007/s10620-017-4572-4.
5. Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:998–1008. doi: 10.1111/jgh.14119.
6. Cockburn E., Shahed K., Chan A., Vikram R., Tianwei L., Huang J., Segal J.. Crohn's disease: an update. 2023;15;23(6):549–557. doi: 10.7861/clinmed.2023-0493.
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–1395. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
8. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946–1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
9. Fehily SR, Basnayake C, Wright EK, Kamm MA. Fecal microbiota transplantation therapy in Crohn's disease: systematic review. *J Gastroenterol Hepatology.* 2021;36:2672–2686. doi: 10.1111/jgh.15598.
10. Gajendran M., Priyadarshini L., Catinella A., Jana G. Hashash MD. A comprehensive review and update on Crohn's disease. 2018. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
11. Greener T, Boland K, Steinhart H, Silverberg MS. The unfinished symphony: golimumab therapy for anti-tumour necrosis factor refractory crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;12:458–464. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx176.
12. Honap S, Meade S, Ibraheim H, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2022;67:1018–1035. doi: 10.1007/s10620-021-06932-4.
13. Kumar A, Cole A, Segal J, Smith P, Limdi JK. A review of the therapeutic management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15 doi: 10.1177/17562848221078456. 17562848221078456.
14. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, et al. Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor-alpha-directed therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:405–417. doi: 10.1038/ajg.2017.479.
15. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2023;388:1966–1980. doi: 10.1056/NEJMoa2212728.
16. Pokala A, Shen B. Update of endoscopic management of Crohn's disease strictures. *Intest Res.* 2020;18:1–10. doi: 10.5217/ir.2019.09158.
17. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.
18. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.
19. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:842–845. doi: 10.1056/NEJM199409293311304.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
21. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: result of the CLASSIC II Trial. *Gut.* 2007;56:1232–1239. doi: 10.1136/gut.2006.106781.
22. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876–885. doi: 10.1056/NEJMoa030815.
23. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147:618–627. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008.

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

МЕТОДИ РАННЬОЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ АНОМАЛІЙ ПЛОДА

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

METHODS OF EARLY PRENATAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL FETAL ANOMALIES

Анотація.

У статті висвітлено сучасні підходи до ранньої пренатальної діагностики вроджених вад розвитку плода. Розглянуто як неінвазивні методи, зокрема ультразвукове дослідження, біохімічний скринінг та неінвазивне пренатальне тестування (NIPT), так і інвазивні процедури, такі як амніоцентез, біопсія хоріона та кордоцентез. Проаналізовано ефективність кожного з методів у виявленні хромосомних аномалій і структурних вад розвитку на різних термінах вагітності. Особливу увагу приділено питанням ризиків та переваг інвазивних втручань, важливості комплексного підходу до діагностики, міждисциплінарної співпраці та своєчасного консультування вагітних щодо можливих варіантів подальшого ведення вагітності.

Abstract.

The article highlights modern approaches to early prenatal diagnosis of congenital fetal anomalies. Both non-invasive methods, such as ultrasound examination, biochemical screening, and non-invasive prenatal testing (NIPT), as well as invasive procedures, including amniocentesis, chorionic villus sampling, and cordocentesis, are considered. The effectiveness of each method in detecting chromosomal abnormalities and structural anomalies at different stages of pregnancy is analyzed. Special attention is given to the risks and benefits of invasive interventions, the importance of a comprehensive diagnostic approach, interdisciplinary collaboration, and timely counseling of pregnant women regarding possible options for further pregnancy management.

Ключові слова: пренатальна діагностика, вроджені вади розвитку, біохімічний скринінг, NIPT, амніоцентез, біопсія хоріона, кордоцентез.

Keywords: prenatal diagnosis, congenital anomalies, biochemical screening, NIPT, amniocentesis, chorionic villus sampling, cordocentesis.

Вступ. Одним із стратегічних завдань сучасної медицини – є збереження здоров'я майбутнього покоління та зниження рівня смертності матерів та новонароджених. В умовах постійного зростання поширеності генетичних захворювань та вроджених вад розвитку особливої ваги набуває їх виявлення на ранніх стадіях. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 3-5% новонароджених у світі мають ті чи інші вади розвитку, які можуть впливати на їхнє життя та здоров'я, при цьому практично половина, а саме, від 35% до 45% [1, 8] від усіх випадків є летальними.

Зважаючи на вище сказане, з'являється розуміння, чому саме рання пренатальна діагностика являється ключовим інструментом для профілак-

тики та своєчасного виявлення патологій, що в результаті дозволяє знизити малюкову смертність, покращити якість життя новонароджених та надає можливість для підготовки батьків і медичних фахівців до подальшого лікування чи підтримки дитини. Водночас впровадження інноваційних методів діагностики забезпечує розширення можливостей сучасної медицини та індивідуальний підхід до кожної вагітної.

Мета. Метою даного дослідження є аналіз сучасних методів ранньої пренатальної діагностики вроджених вад розвитку, визначення їхньої ефективності та ролі у зниженні перинатальної смертності.

Результати дослідження та обговорення. З стрімким розвитком медицини з'явилося багато різних методів для ранньої пренатальної діагностики. Їх можна поділити на інвазивні та неінвазивні.

До неінвазивних методів належать діагностичні процедури, які не передбачають втручання у тканини чи органи пацієнта, а тому є безпечними для матері та плода. Ультразвукове дослідження (УЗД) – це базовий, високоінформативний та один з найпоширеніших методів, що дозволяє виявити структурні аномалії, до яких відносяться дефекти серця, аномалії нервової трубки чи вади пов'язані з шлунково-кишковим трактом [2, 4]. Термінами для проведення планового скринінгу є: перший триместр вагітності в період з 11 до 13 тижнів + 6 днів, для другого триместру оптимальним є період від 18 до 20 тижнів + 6 днів. За допомогою УЗД оцінюють також об'єм навколоплідних вод та біофізичний профіль плоду.

Наступним методом є біохімічний скринінг материнської крові. Суть цього методу полягає в заборі материнської крові для аналізу, який відображає стан плоду. Це аналіз маркерів, таких як α -фетопротейн (АФП), хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та некон'югованого естріолу. Концентрація яких може свідчити про підвищений ризик хромосомних аномалій, таких як синдром Дауна, синдром Едвардса, дефект нервової трубки (розщеплення хребта і аненцефалія) [1, 4, 5].

Варто зазначити, що біохімічний скринінг у поєднанні з УЗД скринінгом першого триместру дозволяють значно підвищити точність діагностики та встановити необхідність поглибленого обстеження [10].

Неінвазивне пренатальне тестування (НПТ) є аналізом вільної ДНК плода в крові матері, який забезпечує високу точність у діагностиці хромосомних аномалій [3]. Даний метод є доволі новим, хоча він базується на відкритті фетальної позаклітинної ДНК (cell-free fetal DNA, cffDNA), що було зроблене у 1997 році, дане тестування було вперше запропоноване для клінічного використання лише у 2011 році і з того часу постійно вдосконалюється і розширяє свій діагностичний арсенал [3, 6]. Цей метод є безпечним та характеризується високою точністю виявлення хромосомних аномалій, тому його особливо рекомендовано робити жінкам з підвищеним ризиком генетичних патологій. Основним недоліком цього методу є його дороговизна та обмеженість у випадку багатоплідної вагітності.

PRISCA (Prenatal Risk Calculation) - це програмні системи, які відіграють важливу роль, тому що допомагають лікарям розраховувати ризики генетичних патологій у плода на основі результатів біохімічного скринінгу. PRISCA 1 використовується в першому триместрі вагітності (11–13 тижнів+6 днів) для визначення рівнів β -ХГЛ (β -хоріонічного гонадотропіну) і PAPP-A (асоційований із вагітністю білок А), які визначають можливість появи у плода синдрому Дауна, синдрому Едвардса та інших хромосомних аномалій [12].

У другому триместрі вагітності (18–20 тижнів + 6 днів) проводять PRISCA 2 для виявлення таких

маркерів, як α -фетопротейн (АФП), β -ХГЛ та некон'югований естріол, що допомагають виявити не лише хромосомні аномалії, але й дефекти нервової трубки. У цьому обстеженні враховуються такі фактори: вік, маса тіла, етнічна приналежність пацієнтки, наявність шкідливих звичок або хронічних захворювань [12].

На відмінну від вищеописаних методів, інвазивні передбачають проникнення у порожнину матки для отримання біологічного матеріалу плоду з метою подальшого їх аналізу. Ці методи є високоточними, проте супроводжуються певними ризиками, такими як інфекційні ускладнення чи втрата вагітності.

Одним з інвазивних методів є біопсія хоріону. Суть цього методу полягає в заборі клітин хоріону для проведення генетичного аналізу. Забір генетичного матеріалу можливий лише на ранніх стадіях вагітності, оптимальним є період 9 – 12 тижнів, процедура відбувається під контролем ультразвуку [8, 9, 11].

Амніоцентез – це метод забору навколоплідних вод. Проведення даної процедури раніше 14 тижнів пов'язаний із високим ризиком переривання вагітності, а оскільки з 15 тижнів цей ризик зменшується, то 15–20 тижнів є оптимальним часом [9]. Амніоцентез дозволяє діагностувати такі захворювання, як синдром Дауна та Едвардса, а також інші хромосомні або генетичні захворювання, які не піддаються лікуванню, дефекти нервової трубки [8]. Основні переваги методу - його висока точність і інформативність. Проте процедура може супроводжуватися ризиками, такими як інфекції, витік амніотичної рідини, втрата вагітності (від 0,01% до 1% випадків) чи травма плоду [8, 9].

Кордоцентез – це діагностичний метод, що проводиться шляхом забору крові з пуповини плоду через черевну стінку матері. Даний метод застосовують, тоді, коли інші неінвазивні та інвазивні методи не дали вичерпної інформації. Кордоцентез застосовують після 18-го тижня вагітності [8]. Основними показаннями до проведення процедури є діагностика спадкових захворювань, захворювань крові, інфекції плода, обмінні порушення, гемолітична хвороба плода та для оцінки ризиків конфлікту між матір'ю та плодом [11]. Ризики пов'язані з проведенням процедури є зокрема підвищення ризику кровотечі, інфікування, та навіть, втрата вагітності (близько 1–2% випадків).

Неінвазивні методи пренатальної діагностики, такі як ультразвукове дослідження та біохімічний скринінг проводяться для всіх вагітних, але існують групи ризику, до яких відносимо: вік матері понад 35 років, генетичні захворювання в сімейному анамнезі, перенесені інфекції під час вагітності (наприклад, краснуха, токсоплазмоз), наявність попередніх вагітностей із вродженими вадами розвитку, споріднений шлюб, вплив тератогенних факторів (наприклад, іонізуючого випромінювання, токсичних речовин), безпліддя, мимовільні викидні в анамнезі, шкідливі звички, для

яких раннє виявлення патологій є особливо важливим, тоді застосування інвазивних методів є необхідним [11].

Висновок. Рання пренатальна діагностика вроджених вад розвитку є важливим інструментом для своєчасного виявлення патологій плоду та їх профілактики. Ефективність цих методів залежить від професійного рівня медичного персоналу та їх доступності. Важливим завданням є розвиток технічних можливостей діагностики, впровадження нових неінвазивних технологій та підвищення обізнаності пацієнтів, щодо доступних варіантів діагностики вроджених аномалій плода в медичних установах України. Застосування цих новітніх методів, дозволить забезпечити високий рівень медичної допомоги, знизити дитячу смертність, а також зменшить кількість необґрунтованих втручань в процесі вагітності. Отримавши вичерпну інформацію на основі отриманих результатів досліджень жінка зможе прийняти свідоме, обґрунтоване рішення щодо подальшої вагітності (прийняття рішення про переривання вагітності чи підготуватися до народження дитини з особливими потребами).

Список літератури

- Zhang J, Li J, Saucier JB, Feng Y, Jiang Y, Sinson J, et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA. *Nat Med* 2019; 25: 439–447, doi: 10.1038/s41591-018-0334-x.
- Liang D, Cram DS, Tan H, Linpeng S, Liu Y, Sun H, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes. *Genet Med* 2019; 21: 1998–2006, doi: 10.1038/s41436-019-0467-4.
- Hayata K, Hiramatsu Y, Masuyama H, Eto E, Mitsui T, Tamada S. Discrepancy between Non-invasive Prenatal Genetic Testing (NIPT) and Amniotic Chromosomal Test due to Placental Mosaicism: a case report and literature review. *Acta Med Okayama* 2017; 71:181–185.
- Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, and Pageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(4):429-441.
- Cuckle H and Maymon R. Development of prenatal screening - A historical overview. *Semin Perinatol* 2016; 40(1):12-22.
- Supriyatningsih Wenang, Lidia Febrianti, Riken Nur Diaz, Fajar Hafiz Sandiawan, Diyah Nahdiyati, Franz Bahlmann. The Importance of Prenatal Diagnosis for the Early Detection of Fetal Abnormalities in Rural Areas, Indonesia: A Mixed-Method Study. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2024, 51(11), 255. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5111255>
- Dominic-Gabriel I, Roxana-Cristina D. Prenatal Diagnosis of Down Syndrome [Internet]. *Advances in Research on Down Syndrome*. InTech; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71064>
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics. Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice bulletin No. 162: prenatal diagnostic testing for genetic disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):e108–22. doi: 10.1097/AOG.0000000000001405.
- Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD003252. doi: 10.1002/14651858.CD003252.pub2
- Allred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012600. doi: 10.1002/14651858.CD012600.
- Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(2):256–268. doi: 10.1002/uog.15945.
- Durković J, Ubavić M, Durković M, Kis T. Prenatal Screening Markers for Down Syndrome: Sensitivity, Specificity, Positive and Negative Expected Value Method. *J Med Biochem.* 2018 Jan 1;37(1):62-66. doi: 10.1515/jomb-2017-0022.

Рева Володимир Борисович,
доцент, кандидат медичних наук,
доцент закладу вищої освіти кафедри хірургії №2
Боднарюк Наталія Іванівна
студентка 5 курсу, спеціальності 222 «Медицина»
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14910049>

ВРОДЖЕНІ ДІАФРАГМАЛЬНІ ГРИЖІ: ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ВИНИКНЕННЯ, ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Reva Volodymyr Borisovich,
PhD MD, Associate Professor of the Department of Surgery №2
Bodnaryuk Natalia Ivanivna
5th year student
Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIAS: PATHOPHYSIOLOGY OF OCCURRENCE, PRENATAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

Анотація.

Вроджена діафрагмальна грижа (ВДГ) — це небезпечна патологія, що характеризується наявністю структурного дефекту діафрагми, через який відбувається переміщення органів черевної порожнини у грудну порожнину, що призводить до гіпоплазії легеневої тканини та легеневої гіпертензії, у подальшому до важких серцево-судинних ускладнень. Стаття розглядає сучасні підходи до пренатальної діагностики ВДГ. Особливу увагу приділено ролі фетальної хірургії, зокрема методу фетальної ендоскопічної трахеальної оклюзії (ФЕТО). Також обговорюються сучасні стратегії ведення новонароджених з ВДГ, зокрема використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО).

Abstract.

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a dangerous pathology characterized by the presence of a structural defect of the diaphragm, which causes the movement of abdominal organs into the thoracic cavity, leading to lung tissue hypoplasia and pulmonary hypertension, and subsequently to severe cardiovascular complications. The article reviews modern approaches to prenatal diagnosis of VDH, with special attention paid to the role of fetal surgery, in particular the method of fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). Modern strategies for the management of newborns with VDH, including the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), are also discussed.

Ключові слова: вроджені діафрагмальні грижі, легенева гіпертензія, пренатальна діагностика, фетальна хірургія, ФЕТО, ЕКМО, неонатальна хірургія.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia, pulmonary hypertension, prenatal diagnosis, fetal surgery, FETO, ECMO, neonatal surgery.

Вроджена діафрагмальна грижа (ВДГ) — це структурна патологія діафрагми, яка виникає внаслідок порушення розвитку діафрагми плода під час вагітності, що дозволяє органам черевної порожнини проникати в грудну порожнину, зумовлюючи аномалії розвитку легень та легеневу гіпертензію [1].

Знання етапів ембріогенезу діафрагми полегшує розуміння патофізіології виникнення ВДГ. У формуванні діафрагми беруть участь чотири основні ембріональні структури: поперечна перегородка та брижа стравоходу, розвиток яких починається на четвертому гестаційному тижні, дві парні плевроперитонеальні оболонки, що розвиваються на п'ятому тижні вагітності та м'язові структури грудної стінки, що формуються протягом восьмого

гестаційного тижня та зумовлюють повне розділення грудної і черевної порожнин. Недотримання цих етапів розвитку та неповне зрощення між сусідніми структурами може призвести до ВДГ [2, 3].

Етіологія ВДГ багатофакторна: значну роль відіграють генетичні аномалії, які проявляються під дією факторів навколишнього середовища. Найчастіші генетичні патології, що пов'язані із ВДГ, включають синдроми Едвардса, Патау, Дауна, рідше синдроми Шерешевського-Тернера, Паллістера-Кіліана, Фрінса та синдром Корнелії де Ланге. Також встановлено, що вплив тератогенних речовин під час вагітності, таких як мікофенолату мофетил, алопуринол та літій, також асоційований із ВДГ [4].

Зареєстрована частота ВДГ становить від 0,8 до 5 випадків на 10 000 живонароджених і відрізняється у різних популяціях, із однаковою частотою у

хлопчиків та у дівчаток, проте у деяких популяціях у хлопчиків зустрічається частіше [5].

Легенева гіпертензія (ЛГ) є ключовим фактором у патофізіології ВДГ, яка характеризується стійким аномально високим тиском у легеневій артерії. Дослідження показали, що у 70% немовлят, народжених із ВДГ, розвивається ЛГ, і з них 38% зрештою потребують екстракорпоральної підтримки життя. Це доводить, що ЛГ є фактором високого ризику [6].

ВДГ є переважно гострою патологією, проте також спричиняє і віддалені наслідки, включаючи затримку нервового розвитку, що впливає на когнітивні, рухові та поведінкові функції. Вважається, що ця затримка викликана пренатальною та постнатальною гіпоксією, яка порушує нормальний ріст мозку.

Дослідження виявило відмінності в розвитку нервової системи у дітей із ВДГ, особливо у тих, які потребували ЕКМО-терапії [7].

Великі діафрагмальні грижі зазвичай проявляються при народженні респіраторним дистресом, ціанозом, ослабленням дихальних шумів на стороні ураження, зміщенням серцевих тонів і човноподібним черевцем. Невеликі грижі можуть проявлятися віддалено легким респіраторним дистресом та/або проблемами з харчуванням. Залежно від локалізації дефекту діафрагми грижі можна класифікувати на різні види. Грижі Бохдалека є наслідком дефекту в задньо-латеральній частині діафрагми і є найпоширенішим типом (70% до 75%), причому більшість виникає зліва і рідше з правого боку. Грижі Моргані виникають внаслідок дефекту передньо-медіальної частини діафрагми (20-25%), а центральні грижі становлять 2-5%. Двосторонні дефекти зустрічаються дуже рідко і мають поганий прогноз [8].

Діагностичні заходи при ВДГ поділяються на пренатальну та післяпологову діагностику. Завдяки антенатальній діагностиці та покращеному неонатальному догляду виживаність значно підвищилася, але залишається значний ризик захворюваності та смертності у немовлят із вродженою діафрагмальною грижею. Більше половини випадків ВДГ підозрюють пренатально під час планового скринінгу, яке виконується між 18 і 24 тижнями вагітності. Візуалізація абдомінального вмісту в грудній клітці та зміщення середостіння в контралатеральний бік дефекту діафрагми при ультразвуковому дослідженні (УЗД) є характерними ознаками ВДГ. Однак невеликі дефекти можуть бути виявлені пізніше [8, 9, 10].

Лівобічна ВДГ характеризується гетерогенним ураженням лівої половини грудної клітки та зміщенням середостіння вправо. Неоднорідне утворення говорить про грижу кишківника. Рідина всередині згаданого утворення і, що більш важливо, перистальтика допомагають диференціювати ВДГ. Іншим діагностичним маркером лівосторонньої ВДГ є відсутність шлунка в черевній порожнині. Зміщений шлунок зазвичай виявляють поблизу лівої межі перикарда або заднього відділу серця [11].

Правосторонню ВДГ із грижею печінки важко діагностувати, оскільки ехогенність печінки подібна до ехогенності легеневої тканини на УЗД. У таких випадках УЗ-доплерівське дослідження допомагає визначити наявність венозної протоки та внутрішньопечінкових судин у грудній порожнині. Зсув серця вліво є надійним маркером для диференціації правобічної вродженої діафрагмальної грижі. Магнітно-резонансна томографія плода (МРТ) все частіше використовується для оцінки тяжкості ВДГ [12].

У той час як постнатальні втручання значно покращили результати для тих, хто має менш тяжку ВДГ, рівень виживаності немовлят із важкою ВДГ залишається близько 50%, що підкреслює потребу в альтернативних методах лікування. Одним з перспективних антенатальних втручань є фетальна ендоскопічна оклюзія трахеї (ФЕТО). Під час цієї терапії трахея плода закупорюється надутою кулею під ендоскопічною візуалізацією на 26-30 тижні вагітності. Було встановлено, що оклюзія трахеї впливає на вироблення сурфактанту шляхом зменшення кількості пневмоцитів 2 типу. Повітряна куля виймається приблизно на 33-34 тижні вагітності. Існує підвищений ризик передчасних пологів, пов'язаний із цією терапією, але дослідження показали кращий рівень виживаності в групі фетальної хірургії порівняно з контрольною групою [13, 14].

Не рекомендується народжувати немовлят із ВДГ до завершення 37 тижнів вагітності. Смертність немовлят із ВДГ, народжених на 40-му тижні, була значно нижчою, ніж у тих, хто народився на 37-му тижні. Заплановані пологи після 39 тижнів вагітності у високооб'ємному третинному центрі із досвідом лікування ВДГ і легким доступом до екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) шляхом кесаревого розтину або природних пологів забезпечують найкращі результати, не залежно від виду пологорозршення. Після народження початкова стабілізація передбачає вимірювання частоти серцевих скорочень і пре- та постдуктальної сатурації [15, 16].

У випадках пренатально діагностованої ВДГ рекомендується встановити назогастральний зонд незабаром після пологів для декомпресії шлунка та кишківника. Якщо у немовляти респіраторний дистрес, слід уникати штучної вентиляції легень за допомогою маски та негайно провести інтубацію. Новою областю досліджень є ведення цих немовлят із інтактною пуповиною припускаючи, що це забезпечить кращий серцево-легеневий перехід. Реанімація немовлят із ВДГ з інтактною пуповиною є безпечною та можливою [17, 18].

Слід виключити ВДГ в будь-яких доношених новонароджених із симптомами респіраторного дистресу. Діагноз можна підтвердити за допомогою рентгенографії, яка вказує на грижі органів черевної порожнини, як правило, кишківника, з мінімальною видимою аерацією легень на стороні ураження [19].

ВДГ лікували протягом багатьох років як невідкладний хірургічний стан, але рівень смертності

був високим, спричинений ЛГ. Практика послішнього транспортування немовлят безпосередньо з пологової кімнати до операційної була поставлена під сумнів. Сьогодні хірургічне втручання зазвичай відкладається принаймні на 48-72 години після народження, щоб дати час для адаптації легенево-судинній системі та покращення ЛГ. Для дітей, у яких ЛГ є тяжкою, операцію відкладають, доки ЛГ не буде належним чином контрольована. Рівень виживання немовлят із ВДГ знижується приблизно до 50%, якщо потрібна ЕКМО [20, 21].

Хірургічний доступ історично був через підберберний розріз живота. Проте мінімально інвазивна хірургія стає все більш популярною, і тепер операції виконуються переважно торакаоскопічно. Малоінвазивні методики допомагають зменшити післяопераційний біль і уникнути ускладнень [22].

Завдяки прогресу в стратегіях вентиляції легень, лікуванню ЛГ та вдосконаленню хірургічних методик результати лікування немовлят із ВДГ покращилися за останні кілька років. Повідомляється, що загальна виживаність коливається від 60% до 70% [23].

Висновки. ВДГ залишається серйозною проблемою неонатальної хірургії через свою складну патофізіологію та високий ризик смертності і ускладнень. Сучасні досягнення у пренатальній діагностиці, включаючи УЗД та МРТ, дозволяють своєчасно виявити патологію та сформулювати прогноз для плода. Особливе значення має розвиток фетальної хірургії, зокрема методу ФЕТО, який демонструє обнадійливі результати. Разом із тим, післяпологове ведення новонароджених з ВДГ вимагає мультидисциплінарного підходу, який включає використання сучасних технологій, таких як ЕКМО, для стабілізації стану пацієнтів. Подальші дослідження в галузі генетики, фетальної і неонатальної хірургії є ключовими для підвищення виживаності та покращення якості життя пацієнтів із ВДГ.

Список літератури:

1. Feng Z, Wei Y, Wang Y, Liu C, Qu D, Li J, Ma L, Niu W. Development of a prediction nomogram for 1-month mortality in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *BMC Surg.* 2024 Jun 27;24(1):198. doi: 10.1186/s12893-024-02479-z. PMID: 38937726; PMCID: PMC11210016.
2. Bains KNS, Kashyap S, Lappin SL. *Anatomy, Thorax, Diaphragm.* 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30137842.
3. Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesth Analg.* 2020 Sep;131(3):808-821. doi: 10.1213/ANE.0000000000004324. PMID: 31335403.
4. Kosiński P, Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. *Ginekol Pol.* 2017;88(1):24-30. doi: 10.5603/GP.a2017.0005. PMID: 28157247.

5. Spellar K, Lotfollahzadeh S, Gupta N. *Diaphragmatic Hernia.* 2024 Jul 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30725637.

6. Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol.* 2020 Feb;44(1):151167. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.006. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31519366.

7. Mohamed SA, Götz L, Saase V, Elrod J, Endlein J, Weis M, Neumaier-Probst E. Assessment of Brain Development in Children With Congenital Diaphragmatic Hernia - an Automated Brain Segmentation Approach. *In Vivo.* 2025 Jan-Feb;39(1):302-310. doi: 10.21873/invivo.13828. PMID: 39740909; PMCID: PMC11705146.

8. Dumpa V, Chandrasekharan P. Congenital Diaphragmatic Hernia. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32310536.

9. Zahid A, Nawaz FA, Duvuru R, Alabrach YS, Ahmed A. Congenital Diaphragmatic Hernia With Kidney and Spleen Herniation in the United Arab Emirates: A Case Report. *Cureus.* 2022 Jul 11;14(7):e26732. doi: 10.7759/cureus.26732. PMID: 35967164; PMCID: PMC9364273.

10. Díaz Candelas DA, de la Plaza Llamas R, Arteaga Peralta V, Ramia JM. Complicated diaphragmatic hernia. *Cir Esp (Engl Ed).* 2020 Apr;98(4):238. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.04.016. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31164215.

11. Pelizzo G, Finazzo F, Vitaliti MS, Bellieni CV, Calcaterra V. Left-sided congenital diaphragmatic hernia and liver-up: time to revise simplistic views? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Dec;34(23):4005-4007. doi: 10.1080/14767058.2019.1702948. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31875733.

12. Iqbal CW, Derderian SC, Lusk L, Basta A, Filly RA, Lee H, Hirose S. Outcomes for Prenatally Diagnosed Right Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(1):1-6. doi: 10.1159/000369385. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25765922.

13. Tsao K, Johnson A. Fetal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2020 Feb;44(1):151164. doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.003. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31451196.

14. Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, Deprest JA, Keijzer R. Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival. *Ann Surg.* 2016 Dec;264(6):929-933. doi: 10.1097/SLA.0000000000001675. PMID: 26910202.

15. Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, Marquette GP, Mayer C, Skoll A, Joseph KS. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2010 Dec;117(13):1658-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02738.x. PMID: 21125710.

16. Holden KI, Harting MT. Recent advances in the treatment of complex congenital diaphragmatic hernia-a narrative review. *Transl Pediatr.* 2023 Jul

31;12(7):1403-1415. doi: 10.21037/tp-23-240. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37575897; PMCID: PMC10416132.

17. Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Mur S, Storme L; French CDH Study Group. Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation*. 2017 Nov;120:20-25. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.08.233. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28860014.

18. Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, Gebb J, Serletti B, Chaudhary A, Weinberg DD, Napolitano N, Fraga MV, Ratcliffe SJ. Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot feasibility trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 May;105(3):322-326. doi: 10.1136/archdischild-2019-317477. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31462406; PMCID: PMC7047568.

19. Arahamian A, Nouyrigat V, Grévent D, Hervieux E, Chéron G. Diagnostic post-natal d'un volvulus gastrique révélant une hernie diaphragmatique congénitale [Postnatal diagnosis of gastric volvulus revealing congenital diaphragmatic hernia]. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5):464-467. French. doi: 10.1016/j.arcped.2017.02.028. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28336004.

20. Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M, Williams RF, Graziano K, Dasgupta R, McKee M, Lopez ME, Jancelewicz

T, Goldin A, Downard CD, Islam S. Management of congenital diaphragmatic hernia: A systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. *J Pediatr Surg*. 2015 Nov;50(11):1958-70. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.09.010. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26463502.

21. Kays DW. ECMO in CDH: Is there a role? *Semin Pediatr Surg*. 2017 Jun;26(3):166-170. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.04.006. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28641755.

22. Tsao K, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2011 Jun;46(6):1158-64. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.050. PMID: 21683215; PMCID: PMC3146304.

23. Barrière F, Michel F, Loundou AD, Fouquet V, Kermorvant E, Blanc S, Carricaburu E, Desrumaux A, Pidoux O, Arnaud A, Berte N, Blanc T, Lavrand F, Levard G, Rayet I, Samperiz S, Schneider A, Marcoux MO, Winer N, Chaussy Y, Datin-Dorriere V, Balouhey Q, Binet A, Muszynski C, Breaud J, Garenne A, Storme L, Boubnova J; Center for Rare Diseases for Congenital Diaphragmatic Hernia. One-Year Outcome for Congenital Diaphragmatic Hernia: Results From the French National Register. *J Pediatr*. 2018 Feb;193:204-210. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.074. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29212620.

*Shakhova O.O.,
Tarnavska S.I.,
Kostiv S.I.,
Hryhorenko Y.R.,
Dymchenko D.Y.,
Snihur A.A.,
Varvaruk A.A.,*

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

JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract.

Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is a chronic systemic autoimmune disorder of the connective tissue of children under 16 years of age, accompanied by damage to large joints with the development of erosive and destructive changes in them, as well as pathology of other organs and tissues with the formation of multiorgan failure of varying severity. JRA is the most common chronic inflammatory rheumatic disease of childhood. The relevance of the topic is determined by the clinical significance of the disease due to the severity of the lesions of the "target" organs, which are targeted by the autoimmune process.

***Objective:** to review the main causes, symptoms, diagnostic methods and modern approaches to the treatment of JRA. Also to highlight the impact of the disease on the quality of life of patients and the importance of early detection for effective therapy.*

***Keywords:** juvenile rheumatoid arthritis, etiology, pathogenesis, clinical symptoms.*

Introduction.

JRA is a systemic inflammatory disease of connective tissue with predominant localization of the process in the musculoskeletal system, which is based on dysfunction of the immune system, severe autoaggression, leading to the development of pathological immune reactions. The disease debuts before the age of 16. Despite significant advances in the treatment of rheumatic diseases, many young people with JRA have an insufficient response to treatment with synthetic basic antirheumatic drugs (SBADs) and glucocorticoids. Prescribing higher doses of DMARDs and glucocorticoids in childhood causes many side effects: not only does it change the musculoskeletal system (growth retardation, joint destruction), but also affects the psycho-emotional level (social maladjustment, lifestyle and quality of life).

Etiology.

There is no single etiologic factor, and the onset of the pathological process is associated with various factors:

Genetic predisposition. Children who have close relatives with this or other autoimmune diseases are more likely to get sick.

Female gender: girls are more likely to get rheumatoid arthritis than boys.

Psychological stress: severe emotional stress can worsen symptoms or cause exacerbation of rheumatoid arthritis.

Bacterial or viral infections: it is believed that bacterial or viral infections (e.g., measles, mumps, rubella, enterovirus infection) can be a trigger for the development of JRA. They lead to the production of substances by the cells of the immune system that can damage healthy tissue, causing inflammation and pain.

Pathogenesis.

The main pathogenetic feature of JRA is a disorder of the innate immune system, the pathogenesis of

which is dominated by autoinflammatory mechanisms caused by innate immune reactions, rather than autoimmune processes, as in RA in adult patients. During active inflammation in children with various forms of the disease, almost all components of the immune system are involved, with activation of both cellular and humoral immunity.

Activated CD4+ T-helper cells play a central role in the pathogenesis of this disease. One of the characteristic features of their activation is the polarization of the immune response by the Th2 type, which is accompanied by increased production of proinflammatory cytokines and their predominance over anti-inflammatory interleukins (ILs).

The onset of the pathological process is associated with etiologic factors that manifest a genetically determined inadequacy of the immune response, primarily a decrease in the "censor" function of the T-cell population of lymphocytes, with the development of autoimmune reactions with the direction of autoantibodies against immunoglobulins. The nosological affiliation of the disease is determined not so much by the peculiarities of pathogenesis as by the target organs to which the autoimmune process is directed. Given the uncontrolled proliferation of immunocompetent cells, these diseases are prone to recurrence and progression.

Classification.

The most up-to-date classification of juvenile rheumatoid arthritis was developed by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR). It divides the disease into 3 main variants: systemic; polyarticular; oligoarticular.

Clinical picture.

The clinical picture of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) depends on its form and severity. The main symptoms include:

Joint syndrome: pain, swelling, hyperemia and stiffness of the affected joints, especially in the morning (morning stiffness), rheumatoid nodules. The lesion can be either oligoarthritic (up to 4 joints) or polyarthritic (5 or more joints).

Systemic manifestations: fever, skin rashes, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly (in the systemic form of JRA), serositis involving the pericardium, pleura, and lung tissue damage.

Ophthalmologic disorders: anterior uveitis (iridocyclitis) is an inflammatory process in the anterior parts of the eye. Most often it has a subclinical course, but in some cases it causes visual acuity disorders and pupil constriction.

Common symptoms: weakness, fatigue, decreased appetite, growth and physical development retardation.

Diagnosis.

Criteria for early diagnosis of JRA:

1. Arthritis lasting more than 3 weeks (mandatory).
2. Affection of 3 joints during the first 3 weeks of the disease.
3. Symmetrical lesions of small joints.
4. Lesions of the cervical spine.
5. Effusion into the joint cavity.
6. Morning stiffness.
7. Tenosynovitis or bursitis.
8. Uveitis.
9. Rheumatoid nodules.
10. Epiphyseal osteoporosis.
11. Narrowing of the joint gap.
12. Signs of joint effusion.
13. Periarticular tissue compression.
14. Increase in ESR over 35 mm/h.
15. Detection of rheumatoid factor in the blood serum.
16. Characteristic data of synovial membrane biopsy.

In the presence of 3 criteria, the diagnosis is considered probable; 4 - detected; 7 - classic.

Laboratory tests: leukocytosis, in case of prolonged course - leukopenia, hypochromic or normochromic anemia. Acceleration of ESR. Determination of rheumatoid factor (RF). Dysproteinemia, decreased albumin content, hyperglobulinemia. Increased content of Ig A, G, M. Decreased T-lymphocytes (CD4, CD8, CD19), changes in the helper-suppressor ratio (CD4:CD8). Determination of antinuclear antibodies in an elevated titer. Examination of the synovial fluid (neutrophils, reduced secretion viscosity, fragile mucin clot, horny cells are detected in the cytoplasm of leukocytes), decreased complement or several of its components (C3C4), increased levels of cytokines, CEC.

Radiographic signs of JRA:

I - pineal osteoporosis, which manifests itself as a decrease in bone density in the pineal glands of the bones that form the joint (an early sign of the inflammatory process);

II - against the background of increasing severity of epiphyseal osteoporosis, the process of cartilage tissue liquefaction begins. It is accompanied by a gradual narrowing of the joint gap, which indicates progressive cartilage degradation. At this stage, single erosions may appear - small foci of bone destruction on the joint surface;

III - destructive processes prevail - pronounced destruction of cartilage and bone tissue. Multiple bone and cartilage erosions are formed, which are wider areas of damage to the articular surfaces. At stage III, sublaxations may develop in the joints, indicating a violation of their normal anatomy and function;

IV - fibrous or bone ankylosis develops - complete or partial fusion of the articular surfaces with significant limitation of mobility or complete immobility of the joint.

Conclusions:

Juvenile rheumatoid arthritis is a serious chronic disease that affects the joints and overall health of children. An analysis of various literature sources shows the importance of early diagnosis and careful monitoring of patients to minimize complications. The disease can have various clinical forms and systemic manifestations, which requires a comprehensive approach to its study. Further research will help to better understand the mechanisms of JRA development and its impact on the body.

References:

1. Eisenstein E.M., Berkun Y. (2014) Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J. Autoimmun.* 48-49: 31-3.
2. Packham J.C., Hall M.A. (2002) Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: Functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*, 41(12): 1428-1435.
3. Kovalenko VM, Bortkevych OO, YU. Bilyavskaya. Discussion issues of substantiation of the status of the diagnosis "Juvenile rheumatoid arthritis" in the adult population in cases of disease debut in childhood and adolescence.
4. Horton DB, Shenoi S. A review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2019; 11: 253-267. doi: 10.2147/OARRR.S165916.
5. Davies K., Cleary G., Foster H. et al. (2010) BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 49(7): 1406-1408.

Tarnavska S.I.*PhD, Associate Professor of the Department of the
Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases***Shakhova O.O.,***PhD, Associate Professor of the Department of the
Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases***Bulik O.M.,****Buniak T.S.,****Hryenko A.N.,****Yuzko A.D.***Students of the 6th year, specialty "Medicine"
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.14910054>

RISK FACTORS AND PATHOGENETIC MECHANISMS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Abstract.

Childhood asthma is a common and multifaceted respiratory disease that is most often characterized by periodic wheezing and coughing. The article provides an overview of risk factors and pathogenetic mechanisms of bronchial asthma in children, the knowledge of which will allow optimizing the individualized approach of prescribing basic anti-inflammatory therapy.

Keywords: *bronchial asthma, children, respiratory diseases.*

Pediatric asthma is characterized by variable expiratory airway restriction and persistent respiratory symptoms, including wheezing, coughing, shortness of breath, and chest tightness. Asthma often begins in childhood, which is why almost half of all babies wheeze during the first year of life, and the rest develop persistent asthma by the age of 6. The complex relationship between genetic disease and environmental factors underscores its prevalence and severity. In addition, patients usually experience hypersensitivity of the respiratory tract and enough. The degree of severity varies from periodic symptoms to a clearly life-threatening respiratory tract disorder, which requires a comprehensive diagnostic approach.

A complex interaction between genetic and environmental factors influences the development of asthma. The genetic component of asthma is multifaceted, different genes can contribute to the emergence of a single phenotype. Also, in some people, several genes can work together to create a phenotype. Some genes also influence the development of asthma, while others influence its severity or the patient's response to treatment. Interactions between genetic and environmental factors add complexity. Researchers suggest that epigenetics, which involves chemical modifications of DNA that regulate gene activity, is a mechanism by which the environment interacts with the genome, leading to changes in gene expression.

Genetic studies have linked childhood-onset asthma to specific genetic markers near ORMDL-regulator of sphingolipid biosynthesis 3 (ORMDL3) and gasdermin B (GSDMB) on chromosome 17q21. [3] Other genes associated with asthma include interleukin-33 (IL33), IL1R1, and interferon-induced protein X (PYHIN1), which are predominantly affected in individuals of African descent. The EVE consortium also identified a genetic locus associated with thymic stromal lymphopoietin (TSLP), a cytokine involved in

asthma-related events. People with asthma often show elevated levels of TSLP expression in their airways in contrast to those without the disease.

Other genetic loci implicated in asthma susceptibility include major histocompatibility complex class II, DQ α 1 (HLA-DQA1), Toll-like receptor 1 (TLR1), IL-6 receptor (IL6R), envelope-binding protein 2 envelopes (ZBP2), and gasdermin A (GSDMA). [2] Different rates of concordance between monozygotic twins indicate that the influence of environmental factors plays a decisive role in the development of asthma. Specific alleles can have different effects depending on environmental exposure. Because of this complex interaction, genetic testing for asthma currently has no clinical utility.

Risk factors for the development of asthma affect throughout the patient's life, including the perinatal period. However, the effects of mitigating these risks and their long-term effects on asthma remain unclear. The most significant risk factor is atopy, which is characterized by a genetic predisposition to produce specific immunoglobulin E (IgE) antibodies in response to common environmental allergens. Almost a third of children with atopy develop asthma later in life.

Prematurity is the most consistent and significant risk factor for asthma in the perinatal period, as preterm birth before 36 weeks is associated with an increased risk of asthma from childhood to adulthood due to impaired lung development. Maternal smoking during pregnancy is associated with reduced lung function in newborns and other adverse pregnancy outcomes, including preterm birth, which increases the likelihood of childhood asthma. Maternal age younger than 20 years correlated with higher rates of childhood asthma, while maternal age 30 years or older was associated with lower rates. Vitamin D deficiency during pregnancy may contribute to the early development of wheezing and asthma through effects on fetal immune function

and lung development. Although some studies show conflicting results, a meta-analysis suggests that maternal vitamin D intake may protect against wheezing or asthma in children under 3 years of age. [4]

The Copenhagen Prospective Study of Asthma in Childhood (COPSAC 2010) shows that children whose mothers had a diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids had a 17% chance of developing persistent wheezing or asthma in the first 3 years of life, compared with a 24% chance of those who follow a diet high in omega-6 polyunsaturated fatty acids. [3] In addition, vitamins E and C and zinc may have a protective effect. Supplementing pregnant mothers with vitamin C at a dose of 500 mg/day appears to moderate the harmful effects of tobacco exposure, as infants of mothers who received supplementation showed a 28% incidence of wheezing compared to 48% in those who did not receive vitamin C supplementation.

Risk factors in infancy and childhood include male gender before age 20, when incidence levels off, abnormal neonatal lung function, atopy, sensitization and exposure to common allergens, obesity, and early puberty. Some studies suggest that the microbiome may also play a role. Exposure to certain bacteria and common allergens during the first year of life may reduce the incidence of asthma, while exposure later increases the risk.

Viral respiratory infections in childhood, especially those caused by respiratory syncytial virus and human rhinovirus, are predictors of subsequent asthma in childhood and adulthood. In addition, it remains unclear whether specific infections directly cause asthma or whether wheezing during infections is predictive of future asthma. In addition, exposure to air pollution at an early age, such as combustion products from gas appliances and indoor fires, obesity, and early puberty also increase the risk of developing asthma.

Patterns of childhood asthma are strong predictors of long-term outcomes. Episodic asthma tends to lead to better outcomes for adults, whereas persistent asthma

in childhood often results in persistent symptoms and moderate lung impairment in adulthood. Studies show that 30% to 70% of children with asthma experience significant improvement or resolution of their symptoms by early adulthood. [1] However, nearly 75% of those who experience asthma and wheezing in adolescence continue to experience symptoms in adulthood. Persistent asthma is associated with factors such as atopy, low lung function, and increased airway hyper-responsiveness, with sensitization and exposure to indoor allergens conferring a 3-fold increased risk.

Conclusions. Pediatric asthma is a complex, multifactorial disease, the interaction of genetic factors, epigenetics and environmental influences significantly affects the development and severity of the disease, which must be taken into account when prescribing individual anti-inflammatory treatment.

Literature:

1. Bui D.S., Lodge C.J., Perret J.L., Lowe A., Hamilton G.S., Thompson B. et al. Trajectories of asthma and allergies from 7 years to 53 years and associations with lung function and extrapulmonary comorbidity profiles: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021. 9(4):387-396.

2. Moffatt M.F., Ober C., Nicolae D.L. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018.50(1):42-53.

3. Stein M.M., Thompson E.E., Schoettler N., Helling B.A., Magnaye K.M., Stanhope C. et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. 142(3):749-764.

4. Venter C., Agostoni C., Arshad S.H., Ben-Abdallah M., Du Toit G., Fleischer D.M. et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. 31(8):889-912.

Марусик Уляна Іванівна,
к.мед.н., доцент закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна
Унгурян Іван
Стрела Захар
Стрельчук Олександр
Студенти Буковинського державного медичного університету

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Marusik Ulyana Ivanovna,
candidate of Medical Sciences, Associate Professor of higher education institutions
the Department of Pediatrics and pediatric infectious diseases
Bukovina State Medical University
Chernivtsi, Ukraine
Unguryan Ivan
Strela Zakhar
Strelchuk Alexander
Students of Bukovina State Medical University

FEATURES OF THE COURSE OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN DURING MARTIAL LAW (LITERATURE REVIEW)

Анотація.

Менінгококова інфекція є однією з найбільш небезпечних бактеріальних інфекцій, яка здатна швидко прогресувати та призводити до тяжких ускладнень, включаючи менінгіт, сепсис та летальні випадки. В умовах військового стану в Україні епідеміологічна ситуація щодо менінгококової інфекції стає ще більш загрозливою через низку факторів. Масове переміщення населення, скучення людей у тимчасових критичних та погіршення умов гігієни сприяють підвищенню ризику передачі інфекції. Додатково, обмежений доступ до медичних послуг, труднощі у проведенні планової вакцинації та низька обізнаність населення щодо профілактики створюють критичні умови для поширення хвороби. Вивчення особливостей перебігу менінгококової інфекції у дітей у цих екстремальних умовах є важливим для визначення основних змін у клінічному перебігу захворювання, його ускладнень та розробки нових підходів до лікування і профілактики. Це дозволить знизити рівень захворюваності, смертності та поліпшити якість медичної допомоги дитячому населенню в умовах війни.

Abstract.

Meningococcal infection is one of the most dangerous bacterial infections that can progress rapidly and lead to serious complications, including meningitis, sepsis, and death. Under martial law in Ukraine, the epidemiological situation of meningococcal infection is becoming even more threatening due to a number of factors. Mass displacement of the population, crowding of people in temporary shelters and poor hygiene conditions contribute to an increased risk of transmission of infection. In addition, limited access to health services, difficulties in routine vaccination, and low awareness of prevention create critical conditions for the spread of the disease. The study of the features of the course of meningococcal infection in children under these extreme conditions is important for determining the main changes in the clinical course of the disease, its complications and developing new approaches to treatment and Prevention. This will reduce the level of morbidity, mortality and improve the quality of medical care for children in war conditions.

Ключові слова: менінгококова інфекція, військовий стан, діти, епідеміологія, профілактика.

Keywords: meningococcal infection, martial law, children, epidemiology, prevention.

Менінгококова інфекція – це інфекція, спричинена бактерією *Neisseria meningitidis*. Менінгококова інфекція вражає людей різного віку, включаючи здорових молодих людей. *N meningitidis* є основною причиною бактеріального менінгіту у дітей і молодих людей і другою за значимістю причиною позалікарняного бактеріального менінгіту у дорослих. Хоча менінгіт і менінгокоцемія є класичними проявами менінгококової інфекції, існує широкий

спектр клінічних проявів, що охоплюють від безсимптомної колонізації носоглотки до блискавичного захворювання [1]. Швидко виявлення пацієнтів з менінгококовою інфекцією, початок лікування та профілактика для тих, хто контактував з ними, є критично важливими, оскільки менінгококова інфекція може швидко прогресувати та спричинити тяжкі ускладнення або смерть. Менінгококова ін-

фекція належить до найбільш небезпечних бактеріальних захворювань, які вражають переважно дітей та молодь, характеризуючись гострим перебігом, високою летальністю та ризиком тяжких ускладнень [2].

На основі полісахаридної капсули ідентифіковано 13 капсульних груп НМ. З них лише шість (А, В, С, W, X та Y) найчастіше асоціюються із захворюваннями у людей. Люди є єдиним резервуаром для бактерії, яка мешкає в основному в носоглотці безсимптомних суб'єктів і може передаватися при тісному контакті через дихальні краплі [3].

Носійство найвище у підлітків і молодих людей, особливо через те, що їхній спосіб життя передбачає більш тісний контакт, у той час як показники носійства нижчі у немовлят і літніх людей. Назофарингеальна колонізація охоплює приблизно 10% дорослих із збільшенням до 24% у підлітковому віці [4]. Менінгококова інфекція виникає, коли збудник потрапляє в кров, що призводить до системної інфекції, включаючи менінгіт, сепсис (менінгококцемію) або обидва [5].

Як правило, менінгококова інфекція характеризується швидким розвитком і тяжкістю і вимагає швидкого розпізнавання та лікування. Однак, навіть якщо розпочато адекватне лікування, воно пов'язане з негативним прогнозом, оскільки від 10% до 15% пацієнтів помирають, а до 60% мають віддалені наслідки [6].

Військовий стан в Україні, спричинений російською агресією, суттєво вплинув на санітарно-гігієнічні умови життя населення, доступність медичної допомоги та профілактичних заходів, зокрема вакцинації. Масове переміщення внутрішньо переміщених осіб, скупчення людей у тимчасових укриттях, обмежений доступ до чистої води, харчування та медикаментів створюють сприятливе середовище для поширення інфекцій, серед яких менінгококова займає особливе місце через високу контагіозність і тяжкість перебігу. Додатковим викликом є обмеження діагностичних можливостей через руйнування медичної інфраструктури та дефіцит фахівців у зоні активних бойових дій і прилеглих територіях [7].

У цих умовах вивчення особливостей перебігу менінгококової інфекції у дітей набуває особливого значення, оскільки саме дитяче населення є найуразливішою групою щодо інфекційних захворювань. Аналіз клінічних проявів, діагностичних підходів, ускладнень і результатів лікування є важливим для формування ефективної стратегії боротьби із захворюванням. Розуміння змін у епідеміологічному процесі дозволить не лише мінімізувати рівень смертності та ускладнень, але й розробити заходи для покращення профілактики інфекцій у складних соціально-економічних і політичних умовах [8].

Метою цього дослідження є виявлення закономірностей перебігу менінгококової інфекції у дітей під час військового стану в Україні, аналіз факторів, які впливають на її поширення, та розробка рекомендацій щодо вдосконалення діагностики, лікування і профілактики. Застосування отриманих результатів сприятиме покращенню

епідеміологічного нагляду, оптимізації ресурсів системи охорони здоров'я та зменшенню соціальних і медичних наслідків цього небезпечного захворювання [9].

Статистика захворюваності на менінгококову інфекцію серед дітей в Україні до та після початку військового стану. Менінгококова інфекція (МІ) є серйозним захворюванням, яке особливо небезпечне для дітей. Аналіз статистичних даних дозволяє оцінити вплив військового стану на поширення цієї інфекції серед дитячого населення України.

До початку військового стану (до 2022 року): У 2019 році в Україні було зареєстровано 299 випадків менінгококової інфекції, з яких 50 припадали на дітей віком до 1 року. Згідно з даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», більше 50% від загальної кількості хворих становили діти до 5 років.

Після початку військового стану (з 2022 року): Станом на вересень 2022 року в Україні було зареєстровано 250 випадків менінгококової інфекції; найвищий рівень захворюваності спостерігався серед дітей віком від 6 місяців до 3 років. У 2023 році в Україні зареєстровано 154 випадки менінгококової інфекції, порівняно з 98 випадками у 2022 році. За перші три місяці 2024 року зафіксовано 60 випадків, що на 6 випадків більше, ніж за аналогічний період 2022 року [10].

Аналіз цих даних свідчить про зміну епідеміологічної ситуації щодо менінгококової інфекції серед дітей в Україні після початку військового стану. Зростання кількості випадків у 2023 та на початку 2024 років може бути пов'язане з погіршенням санітарно-гігієнічних умов, обмеженим доступом до медичної допомоги та профілактичних заходів, що підкреслює необхідність посилення епідеміологічного нагляду та профілактичних заходів у цей період [11].

Рекомендації щодо вдосконалення діагностики, лікування і профілактики менінгококової інфекції у дітей в умовах військового стану в Україні включають наступні заходи:

У діагностиці важливим є впровадження скринінгових програм у місцях масового перебування дітей, таких як тимчасові прихистки, навчальні заклади та дитячі садки, для раннього виявлення симптомів менінгококової інфекції. Застосування швидких тестів на виявлення менінгококової бактерії у клінічно підозрілих випадках підвищить ефективність діагностики. Необхідно підвищувати кваліфікацію медичних працівників через проведення тренінгів для лікарів первинної ланки та педіатрів щодо клінічних проявів та ранньої діагностики інфекції, а також розробляти адаптовані клінічні протоколи. Посилення лабораторної діагностики передбачає забезпечення медичних установ обладнанням для молекулярно-генетичних методів (ПЛР) та організацію мобільних лабораторій у зонах активних бойових дій і прилеглих територіях [12].

У лікуванні необхідно вдосконалювати протоколи антибактеріальної терапії, враховуючи зміну

чутливості менінгококів до антибіотиків, та забезпечити ранню емпіричну терапію цефалоспоринами 3-го покоління (цефтріаксон, цефотаксим) у підозрілих випадках. Організація системи екстреної допомоги включає забезпечення дитячих лікарень достатньою кількістю антибактеріальних препаратів та реанімаційного обладнання, а також створення ефективної системи евакуації хворих дітей до спеціалізованих медичних центрів. Контроль ускладнень має охоплювати моніторинг стану дітей із генералізованими формами інфекції для запобігання розвитку сепсису та поліорганної недостатності, а також реабілітацію дітей, які перенесли тяжкі форми захворювання, із застосуванням фізіотерапії та психосоціальної підтримки [13].

Профілактичні заходи повинні зосереджуватись на організації кампаній із вакцинації проти менінгокової інфекції, особливо серед дітей віком до 5 років і підлітків, та забезпеченні доступності полівалентних вакцин, що захищають від кількох серогруп менінгокока (A, C, W, Y). Санітарно-гігієнічні заходи передбачають покращення умов гігієни у тимчасових прихистках, забезпечення чистою водою та санітарними засобами, а також інформування батьків про важливість миття рук, уникнення контактів із хворими та своєчасного звернення до лікаря [14]. Епідеміологічний нагляд включає створення системи моніторингу захворюваності у регіонах із високим ризиком поширення інфекції та швидке реагування на спалахи через ізоляцію хворих, профілактичну обробку контактних осіб антибіотиками (рифампіцин, ципрофлоксацин). Освітні програми повинні поширювати інформаційні матеріали серед батьків і педагогів про симптоми менінгокової інфекції та заходи профілактики, а також передбачати проведення лекцій і семінарів у школах та інших закладах освіти [15].

Висновки.

Менінгокова інфекція є одним із найнебезпечніших бактеріальних захворювань, що особливо гостро впливає на дитяче населення. В умовах військового стану в Україні епідеміологічна ситуація щодо цієї інфекції ускладнюється через масове переміщення населення, погіршення санітарно-гігієнічних умов, обмежений доступ до медичних послуг та вакцинації. Аналіз статистичних даних свідчить про зміну показників захворюваності: до війни фіксувалась відносно стабільна кількість випадків, натомість після початку військового конфлікту спостерігається зростання частоти захворювання, особливо серед дітей раннього віку.

Виявлення закономірностей перебігу менінгокової інфекції у дітей в цих складних умовах дозволило визначити ключові фактори, які впливають на поширення захворювання, та сформулювати практичні рекомендації. Запропоновано удосконалити діагностику шляхом впровадження сучасних лабораторних методів та покращення навчання медичних працівників. Рекомендовано забезпечити ефективну антибактеріальну терапію відповідно до новітніх клінічних протоколів. Профілактика є од-

ним із найважливіших напрямків у боротьбі з менінгоковою інфекцією. Масова вакцинація, підвищення обізнаності населення, дотримання санітарно-гігієнічних норм, а також епідеміологічний моніторинг є основними заходами, які дозволять знизити рівень захворюваності та смертності.

Таким чином, розробка та впровадження ефективних стратегій діагностики, лікування і профілактики менінгокової інфекції є важливим кроком для подолання наслідків цієї небезпечної хвороби, особливо в умовах військового стану в Україні. Реалізація запропонованих рекомендацій сприятиме захисту здоров'я дитячого населення та покращенню загальної епідеміологічної ситуації в країні.

Список використаної літератури:

1. National Center for Biotechnology Information. Meningitis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>.
2. Mshana S.E., Matee M.I., Lyamuya E.F. Public Health Aspects of Meningococcal Disease // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Т. 19, №7. – С. 4035.
3. World Health Organization. Meningitis Fact Sheet..
4. Shawky A., et al. Management and Prevention of Meningococcal Disease: A Review // The Egyptian Journal of Internal Medicine. – 2023. – №4. – С. 249–256.
5. National Center for Biotechnology Information. Bacterial Meningitis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560591/>.
6. Green E., et al. Advances in Vaccine Strategies for Meningococcal Disease // Current Research in Microbial Sciences. – 2021. – Т. 2, №1. – С. 45–51.
7. University of Rochester Medical Center. Meningococcal Infection Overview. <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content?contenttypeid=90&contentid=p02529>.
8. Merck Manuals. Meningococcal Diseases <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-negative-cocci-and-coccobacilli/meningococcal-diseases>.
9. Державний експертний центр України. Вакцинація проти менінгокової інфекції в Україні. <https://www.dec.gov.ua/news/v-ukrayini-zyavylas-vakczynna-dlya-profilaktyky-meningokokovoyi-infekcziyi-grupy-v>.
10. Центр громадського здоров'я України. Менінгокова інфекція: основні аспекти профілактики та діагностики. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/krapelni-infekcii/meningokokova-infekciya>.
11. ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Статистичний бюлетень щодо захворюваності на менінгокову інфекцію в Україні https://library.dmed.org.ua/uploads/files/2023-06/1687345005_348-article-text-554-1-10-20220511.pdf.
12. Vaccine.org.ua. Менінгокова інфекція: особливості поширення та вакцинації. <https://vaccine.org.ua/infections/meningokokova-infekcziya/>.

13. Суспільне Новини. Менінгококова інфекція: як захиститися – пояснення лікаря. <https://suspilne.media/kropyvnytskyi/753291-meningokokova-infekcia-ak-zahistitis-poasnenna-kropivnickoi-sanlikarki/>.
14. ВООЗ (World Health Organization). Менінгококова інфекція: глобальні дані та рекомендації // WHO Reports. – 2023. – Т. 8, №12. – С. 18–23.
15. Генералізовані форми менінгококової інфекції у дітей: особливості діагностики та лікування // Український медичний журнал. – 2023. – №4. – С. 45–51.

Марусик У.І.,
Доцент кафедри педіатрії та дитячих
інфекційних хвороб
Кандидат медичних наук
Буковинський державний медичний університет
Навроцька Д.В.,
Студент БДМУ
Буковинський державний медичний університет
Ніцуляк А.С.,
Студент БДМУ
Буковинський державний медичний університет
Філіпчук М.Т.
Студент БДМУ
Буковинський державний медичний університет
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14910058>

СИНДРОМ КАВАСАКІ: ВІД ПЕРШИХ СИМПТОМІВ ДО УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Marusyk U. I.,
Associate Professor of the Department of Pediatrics
and Pediatric Infectious Diseases,
PhD
Navrotska D.V.,
Student of
Bukovinian State Medical University
Nitsuliak A.S.,
Student of
Bukovinian State Medical University
Filipchuk M.T.
Student of
Bukovinian State Medical University

KAWASAKI SYNDROME: FROM FIRST SYMPTOMS TO COMPLICATIONS (LITERATURE REVIEW)

Анотація.

Хвороба Кавасаки – це системний васкуліт, який може призвести до ураження коронарних артерій, якщо його не лікувати. Хворобу Кавасаки можна клінічно діагностувати за класичними симптомами (кон'юнктивіт, висип, лімфаденопатія, мукозит, набряк рук і ніг), але прогнозування ризику розвитку аневризми коронарної артерії залишається складним. Коронарні наслідки хвороби Кавасаки мають значну захворюваність і смертність, та є другою за поширеністю причиною набутих захворювань серця у дітей. У статті розглядаються сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики ускладнень патології [1].

Abstract.

Kawasaki disease is a systemic vasculitis that can lead to coronary artery disease if left untreated. Kawasaki disease can be clinically diagnosed by classic symptoms (conjunctivitis, rash, lymphadenopathy, mucositis, edema of the hands and feet), but predicting the risk of developing coronary artery aneurysms remains challenging. The coronary sequelae of Kawasaki disease have significant morbidity and mortality, and are the second most common cause of acquired heart disease in children. This article reviews current approaches to the diagnosis, treatment, and prevention of complications of the disease [1].

Ключові слова: синдром Кавасаки, васкуліт, діти, коронарні ускладнення, лихоманка, аневризми коронарних артерій.

Keywords: Kawasaki syndrome, vasculitis, children, coronary complications, fever, coronary artery aneurysms.

Синдром Кавасаки (СК) — це гострий фебрильний васкуліт невідомої етіології, що вражає дітей переважно віком до 5 років. Захворювання є найчастішою причиною набутих хвороб серця у дітей

у розвинених країнах. Вперше його описав японський педіатр Томісаку Кавасаки у 1967 році, проте точна причина розвитку досі не встановлена. Найбільшу небезпеку становлять серцево-судинні

ускладнення, зокрема аневризми коронарних артерій, які можуть призводити до інфаркту міокарда навіть у дитячому віці [1,2].

На жаль, офіційна статистика, щодо захворюваності на синдром Кавасаки в Україні за останні 5 років є обмеженою. Згідно з наявними даними, захворювання переважно вражає дітей віком до 5 років, з піком у 18-24 місяці. Співвідношення хлопчиків до дівчаток становить приблизно 1,4:1.

Кілька додаткових знахідок підтверджують генетичний компонент сприйнятливості СК, зокрема: ризик конкордантності в однойцевих близнюків на рівні ~ 13%, підвищення частоти СК у дітей, батьки яких мають цей синдром в анамнезі [2].

Схоже, що СК не відповідає менделівській моделі успадкування. Однак сімейна агрегація добре відома, як і моделі прогнозування тяжкості, засновані на генетичних відмінностях. Кілька однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) у різних генах і генних регіонах були залучені в дослідження сімейних зв'язків і асоціацій геномів: каспаза 3, інозитол 1,4,5-трифосфаткіназа-С, CD40, FCGR2a і В-клітинна лімфоїдна кіназа. Цікаво, що багато ОНП, пов'язаних із СК, були ідентифіковані при інших запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, виразковий коліт, системний червоний вовчак і системна склеродермія. Ці знахідки можуть вказувати на загальний шлях у запальній імунній відповіді [3].

Хвороба Кавасаки може призводити до серйозних ускладнень, зокрема до аневризм коронарних артерій і розвитку ішемічної хвороби серця. Дослідження показали, що в цьому процесі важливу роль відіграють білки, які впливають на запальні та згортальні механізми в організмі.

Зокрема, було ідентифіковано п'ять ключових білків: лектин 2, що зв'язує манозу (MBL2), фактор комплементу Н (CFH), кініноген 1 (KNG1), серпін С1 (SERPINC1) і фібрoneктин 1 (FN1). Два з них – фактор комплементу Н і лектин 2, що зв'язує манозу – відіграють важливу роль у регулюванні імунної відповіді. Якщо їх рівень знижується, активність імунної системи зростає, що може викликати запалення та пошкодження коронарних судин [3,4].

На відміну від ішемічної хвороби серця, при якій судини звужуються через атеросклероз, при хворобі Кавасаки аневризми утворюються через запалення та порушення процесів згортання крові. Білки кініноген 1 і серпін С1 мають протизапальні та антикоагулянтні властивості, а їх дефіцит сприяє пошкодженню судин і розвитку аневризм. Фібрoneктин 1, який необхідний для відновлення тканин, також виявився зниженим у пацієнтів із хворобою Кавасаки, що може погіршувати загоєння пошкоджених судин. Таким чином, саме дисбаланс цих білків може бути однією з причин, чому при хворобі Кавасаки відбуваються ураження коронарних судин [4].

У 2014 році Американська кардіологічна асоціація (АНА) опублікувала критерії, необхідні для встановлення діагнозу. Однак важливо зазна-

чити, що діти, які не відповідають повним критеріям, але мають аномалії серця на ехокардіограмі, мають діагноз СК. Пацієнт повинен мати лихоманку протягом п'яти або більше днів за принаймні чотирьом із наведених нижче критеріїв (одразу або протягом кількох днів):

1. Двостороння безболісна бульбарна ін'єкція кон'юнктиви без ексудату,
2. Еритематоз рота та глотки, полуничний язик або червоні, потріскані губи,
3. Поліморфна екзантема (морбілліформна, плямисто-папульозна або скарлатиноподібна),
4. набряк рук і ніг з еритемою долонь і підшов,
5. Шийна лімфаденопатія (понад 1,5 см в діаметрі) [5].

Пацієнти, як правило, мають плямисті генералізовані плямисто-еритематозні висипання на тулубі та кінцівках, які з'являються протягом 5 днів після лихоманки, імітують вірусну екзантему або висипання від ліків, але свербіж відсутній. Також, зазвичай, спостерігається лущення шкіри в навколонігтьовій області, яке починається приблизно через 2-3 тижні після початку лихоманки, що є характерним для синдрому Кавасаки. Зміни нігтів, як правило, поперечні западини (лінії Бо), спостерігаються у понад 75% пацієнтів із захворюванням, які з'являються приблизно через 5-8 днів після початку гарячки та можуть тривати від 2-4 тижнів [6].

Оскільки специфічних лабораторних тестів для СК немає, діагноз ґрунтується на клінічних проявах та результатах додаткових досліджень. Лабораторні показники включають ознаки системної запальної відповіді організму: підвищення ШОЕ та СРБ, лейкоцитоз із зсувом вліво, можливий тромбоцитоз (на 2-3 тиждень хвороби), гіпоальбумінемія, підвищення рівня трансаміназ.

Ехокардіографія відіграє важливу роль у виявленні серцевих ускладнень при хворобі Кавасаки. Критерії Міністерства охорони здоров'я Японії вперше запропонували початкові ехокардіографічні критерії в 2004 році, які були змінені в 2008 році, які класифікували аневризми як малі аневризми, середні аневризми та великі аневризми. ЕКГ – може демонструвати ознаки ішемії міокарда. Можливе використання МРТ серця, якщо є підозра на міокардит [7].

Аспірин і внутрішньовенні імуноглобуліни – це два препарати, які зазвичай використовуються для лікування хвороби Кавасаки. Початкове лікування хвороби Кавасаки поєднує аміносаліцилову кислоту з внутрішньовенними імуноглобулінами. Під час терапії аспірином слід спостерігати за дитиною на предмет розвитку синдрому Рея, особливо при застосуванні високих доз аспірину протягом тривалого періоду часу. Діти з ризиком розвитку резистентності до лікування внутрішньовенним імуноглобуліном лікуються кортикостероїдами як додаткова терапія. Найважливішою частиною лікування хвороби Кавасаки є раннє виявлення та профілактика серцевих ускладнень, особливо аневризм коронарних артерій [6,7,8]. Для виявлення ризику

розвитку аневризми коронарної артерії було розроблено декілька систем оцінки. Система оцінки Харада була першою системою оцінки, використаною для виявлення аневризм коронарних артерій. Факторами, включеними в систему оцінки, є кількість лейкоцитів 12 000/мм³, кількість тромбоцитів 350 000/мм³, С-реактивний білок, гематокрит 35%, альбумін 3,5 г/дл, вік ≤ 12 місяців і чоловіча стать. Припустимо, що протягом 10 днів після хвороби дитина має будь-які чотири із зазначених вище лабораторних показників. У цьому випадку у пацієнта є ризик розвитку ураження коронарних артерій і показання до введення імуноглобулінів. Введення внутрішньовенних імуноглобулінів протягом 10 днів від початку захворювання може знизити ризик розвитку аневризм коронарних артерій, та пригнічує продукцію цитокінів і запальних маркерів [8].

Аневризми коронарних артерій є одним із тригерів розвитку гострого коронарного синдрому, як ускладнення хвороби Кавасаки. Пошкодження ендотелію судин викликає утворення тромбу і може протікати як гострий інфаркт міокарда. Щоб запобігти цьому, пацієнтів слід періодично контролювати за допомогою ЕКГ, ехокардіографії та КТ/МР-ангіографії на основі оцінки ризику [9].

Список використаної літератури:

1. Rife, Eileen, and Abraham Gedalia. "Kawasaki Disease: An Update." *Current rheumatology reports* vol. 22,10 75. 13 Sep. 2020, doi:10.1007/s11926-020-00941-4

2. Kuo, Ho-Chang. "Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease." *International journal of molecular sciences* vol. 24,18 13948. 11 Sep. 2023, doi:10.3390/ijms241813948

3. Noval Rivas, Magali, and Moshe Arditi. "Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 16,7 (2020): 391-405. doi:10.1038/s41584-020-0426-0

4. Lianza, Alessandro Cavalcanti et al. "Kawasaki Disease: A Never-ending Story?" *European cardiology* vol. 18 e47. 27 Jul. 2023, doi:10.15420/ecr.2023.15

5. Sharma, Kaushal et al. "Epigenetics in Kawasaki Disease." *Frontiers in pediatrics* vol. 9 673294. 25 Jun. 2021, doi:10.3389/fped.2021.673294

6. Abraham, Deepu et al. "Refractory Kawasaki Disease-a Challenge for the Pediatrician." *SN comprehensive clinical medicine* vol. 3,3 (2021): 855-860. doi:10.1007/s42399-021-00775-w

7. Lei, Wei-Te et al. "Pharmacologic interventions for Kawasaki disease in children: A network meta-analysis of 56 randomized controlled trials." *EBioMedicine* vol. 78 (2022): 103946. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103946

8. Akca, Ummusen Kaya et al. "Kawasaki-like disease in children with COVID-19." *Rheumatology international* vol. 40,12 (2020): 2105-2115. doi:10.1007/s00296-020-04701-6

9. Owens, Angeline M. and Michael C. Plewa. "Kawasaki Disease." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 26 June 2023.

*Шахова О.О., Тарнавська С.І., Форманюк Д.Р.,
Вакарюк Е.І., Пшенична-Вознюк М.І., Ткачук І.І.
Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна*

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

*Shakhova O.O., Tarnavska S.I., Formaniuk D.R.,
Vakariuk E.I., Pshenychna-Vozniuk M.I., Tkachuk I.I.
Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

ACTUAL QUESTIONS OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS

Анотація.

Вентилятор-асоційована пневмонія є актуальною проблемою у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, яка спричинена потраплянням патогенних збудників з ротової порожнини у нижні дихальні шляхи під час проведення штучної вентиляції легень. На сьогодні відсутні чіткі критерії діагностики та методи специфічного лікування вентилятор-асоційованої пневмонії. Широко вивчаються причини виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії та методи запобігання її виникнення.

Abstract.

Ventilator-associated pneumonia is a current problem in the neonatal intensive care unit, which is caused by the entry of pathogens from the oral cavity into the lower respiratory tract during mechanical ventilation. Currently, there are no clear diagnostic criteria and specific treatment methods for ventilator-associated pneumonia. The causes of ventilator-associated pneumonia and methods for preventing its occurrence are widely studied.

Ключові слова: *вентилятор-асоційована пневмонія, новонароджені, штучна вентиляція легень, інтенсивна терапія.*

Keywords: *ventilator-associated pneumonia, newborns, mechanical ventilation, intensive care.*

Немовлята з надзвичайно низькою масою тіла при народженні часто потребують ендотрахеальної інтубації та інвазивної механічної вентиляції легень після народження через дефіцит сурфактанту, респіраторний дистрес синдром новонароджених та дихальну недостатність [1].

Інвазивна механічна вентиляція через ендотрахеальну трубку має широке поширення в інтенсивній терапії новонароджених. Натомість, її проведення включає в себе ризик виникнення травм легень, таких як волютравма, баротравма та ателектотравма.

Ендотрахеальна інтубація сприяє руйнуванню природної захисної системи очищення слизу. Під час інтубації відбувається з'єднання легень з ротовою частиною глотки, що призводить до усунування природного бар'єру голосової щілини та переходу мікроорганізмів ротової порожнини у нижні дихальні шляхи [2].

Є певні фізіологічні особливості будови та функції дихальної системи у новонароджених, такі як малий калібр дихальних шляхів, невелика кількість колатеральних дихальних шляхів, податлива грудна стінка, низька стабільність дихальних шляхів та низька функціональна залишкова ємність [3].

Інвазивна вентиляція легень пов'язана з високим ризиком вентилятор-асоційованої пневмонії

(ВАП), яка впливає на розвиток бронхолегеневої дисплазії [1].

Поширеність ВАП сягає майже 7% у дітей на штучній вентиляції легень (ШВЛ) [4]. Симптомами ВАП у немовлят віком до 1 року є тахіпноє, свистяче дихання, кашель та брадикардія [1].

Важливі аспекти, які слід враховувати під час вентиляції новонароджених, включають використання ендотрахеальної трубки правильного розміру для мінімізації опору дихальних шляхів та роботи дихання, положення пацієнта, догляд, респіраторну кінезіотерапію, седацію та аналгезію, а також профілактику інфекцій та лікування ускладнень [3].

У двох дослідженнях було виявлено 11 факторів ризику ВАП у немовлят: велика тривалість ШВЛ, малий постнатальний вік, мала вага при народженні, недоношеність, чоловіча стать новонародженого, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, супутній діагноз, малий гестаційний вік, багато повторних інтубацій, асфіксія при народженні та застосування назогастрального зонда [5].

Досліджено, що ШВЛ є найбільшим прогностичним фактором ВАП серед пацієнтів інтенсивної терапії новонароджених.

Оптимізація протоколів седації та скорочення тривалості ШВЛ є важливими механізмами, що можуть зменшити ризик виникнення ВАП.

Пацієнти з ВАП мають більшу тривалість ШВЛ та більш тривалий термін перебування у відділенні інтенсивної терапії [4].

Попри те, що докладається все можливе, щоб досягти найшвидшої екстубації немовлят до неінвазивних методів вентиляції легень, деяким передчасно новонародженим немовлятам не вдається провести екстубацію та виникає необхідність залишатися на інвазивній вентиляції легень від кількох днів до тижнів [1].

Тривалість інвазивної вентиляції легень є незалежним фактором ризику виникнення ВАП у новонароджених. Ротоглотка і легеневі дихальні шляхи колонізовані непатогенними бактеріями, які рідко викликають захворювання. Застосування антибіотиків та супутні захворювання призводять до порушення мікробіому в організмі, що призводить до втрати нормальної флори та надмірного росту патогенних бактерій. Ці фактори в сукупності сприяють розвитку інфекцій нижніх дихальних шляхів у передчасно новонароджених.

Staphylococcus та *Ureaplasma* є одними з найбільш ранніх колонізаторів верхніх дихальних шляхів, які з'являються протягом перших п'яти днів життя у недоношених новонароджених на ШВЛ [2].

При проведенні дослідження в Китаї, де брало участь 16 587 новонароджених захворюваність та летальність ВАП становили 42,8% і 16,4% відповідно. При аналізі мокротиння, грамнегативні бактерії були виявлені в 77,6%, грампозитивні бактерії у 18,8% та грибові збудники у 3,7%.

Грампозитивні бактерії були резистентними до меропенему, іміпенему та ципрофлоксацину у частоті 1,5–25,0%, 4,9–29,0% та 8,5–24,7% відповідно. Грампозитивні бактерії мають 80,3–91,9% резистентності до оксациліну [6].

Однак також слід уникати непотрібного та тривалого застосування антибіотиків відповідно до заходів щодо ефективного використання антибіотиків. На жаль, встановлення точного діагнозу ВАП у інтубованих недоношених немовлят є надзвичайно складним через відсутність золотого стандарту визначення випадку та діагностичного тесту на ВАП у інтубованих новонароджених [1].

Також досліджувалась роль захворюваності на COVID-19 серед вагітних жінок. В дослідженні брало участь 7 вагітних, які захворіли на коронавірусну пневмонію у третьому триместрі вагітності. Жодна з вагітних не померла. Один із семи новонароджених мав низьку вагу при народженні (<2500 г) та дистрес плода (новонароджений 1). Троє із семи новонароджених (42,8%) були передчасно народжені та мали респіраторний дистрес-синдром новонароджених. Двоє новонароджених

(28,5%) були переведені до відділення інтенсивної терапії новонароджених та їм було призначено неінвазивну вентиляцію [7].

Висновок: ВАП є серйозною проблемою в інтенсивній терапії новонароджених, адже часто у недоношених новонароджених є проблеми з диханням та їм необхідно проводити вентиляцію легень, частіше апаратом ШВЛ. Методами, які можуть допомогти запобігти ВАП є скорочення перебування на ШВЛ, дотримання гігієни ротової порожнини та раціональне використання антибіотикотерапії.

Список літератури:

1. Ergenekon E, Çataltepe S. Ventilator-associated pneumonia in the NICU: time to boost diagnostics? *Pediatr Res.* 2020 Jun;87(7):1143-1144. doi: 10.1038/s41390-019-0672-5. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31711069; PMCID: PMC7248596.

2. Bondarev DJ, Ryan RM, Mukherjee D. The spectrum of pneumonia among intubated neonates in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2024 Sep;44(9):1235-1243. doi: 10.1038/s41372-024-01973-9. Epub 2024 May 2. PMID: 38698211; PMCID: PMC11379627.

3. Rocha G, Soares P, Gonçalves A, Silva AI, Almeida D, Figueiredo S, Pissarra S, Costa S, Soares H, Flôr-de-Lima F, Guimarães H. Respiratory Care for the Ventilated Neonate. *Can Respir J.* 2018 Aug 13;2018:7472964. doi: 10.1155/2018/7472964. PMID: 30186538; PMCID: PMC6110042.

4. Albert BD, Zurakowski D, Bechard LJ, Priebe GP, Duggan CP, Heyland DK, Mehta NM. Enteral Nutrition and Acid-Suppressive Therapy in the PICU: Impact on the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Oct;17(10):924-929. doi: 10.1097/PCC.0000000000000915. PMID: 27509362; PMCID: PMC5052100.

5. Nair NS, Lewis LE, Dhyani VS, Murthy S, Godinho M, Lakiang T, Venkatesh BT. Factors Associated With Neonatal Pneumonia and its Mortality in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Pediatr.* 2021 Nov 15;58(11):1059-1061. doi: 10.1007/s13312-021-2374-4. PMID: 34837367; PMCID: PMC8639407.

6. Silva ARAD, Silva TCD, Bom GJT, Vasconcelos RMB, Junior RS. Ventilator-associated pneumonia agents in Brazilian Neonatal Intensive Care Units - a systematic review. *Braz J Infect Dis.* 2018 Jul-Aug;22(4):338-344. doi: 10.1016/j.bjid.2018.06.002. Epub 2018 Jul 5. PMID: 30278872; PMCID: PMC9427972.

7. Nawsherwan, Khan S, Nabi G, Fan C, Wang S. Impact of COVID-19 Pneumonia on Neonatal Birth Outcomes. *Indian J Pediatr.* 2020 Aug;87(8):645-646. doi: 10.1007/s12098-020-03372-2. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572692; PMCID: PMC7306649.

Шахова О.О.,
Тарнавська С.І.,
Шудровська В.В.,
Амброз'як А.М.,
Дейнека Н.О.,
Дирів М.О.

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

ПЕРИНАТАЛЬНІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Shakhova O.O.,
Tarnavska S.I.,
Shudrovska V.V.,
Ambroziak A.M.,
Deineka N.O.,
Dyriv M.O.

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

PERINATAL LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM OF NEWBORNS

Анотація.

Збільшення перинатальних розладів центральної нервової системи, які складають понад 60% усіх патологій нервової системи новонароджених, викликає значний інтерес науковців до цієї проблеми, що робить її актуальною і на сьогодні. Важливість патологічних змін ЦНС у новонароджених, спричинених різними негативними факторами під час антенатального, інтра- та раннього постнатального періоду, важко переоцінити.

Гіпоксія, яка є одним із основних чинників пошкодження мозку плода та новонародженого, є однією з головних причин перинатальної патології нервової системи. Поширеність перинатальної гіпоксії (ПГ) у розвинутих країнах становить близько 1,5 випадку на 1000 живонароджених, тоді як у країнах з низьким і середнім рівнем доходу ця цифра значно вища і складає від 10 до 20 випадків на 1000 живонароджених.

Abstract.

The increase in perinatal disorders of the central nervous system, which account for more than 60% of all pathologies of the nervous system of newborns, arouses considerable interest of scientists in this problem, which makes it relevant today. The importance of pathological changes in the central nervous system in newborns caused by various negative factors during the antenatal, intra- and early postnatal periods cannot be overestimated.

Hypoxia, which is one of the main factors of fetal and neonatal brain damage, is one of the main causes of perinatal nervous system pathology. The prevalence of perinatal hypoxia (PH) in developed countries is about 1.5 cases per 1000 live births, while in low- and middle-income countries this figure is much higher and ranges from 10 to 20 cases per 1000 live births.

Ключові слова: гіпоксія, ішемія, перинатальна патологія нервової системи, новонароджені

Keywords: hypoxia, ischemia, perinatal pathology of the nervous system, newborns

Перинатальні ураження центральної нервової системи характеризуються поліетіологічним і поліпатогенетичним походженням. У період ембріогенезу плід піддається впливу ряду негативних чинників, таких як гестози вагітності, інфекції та інтоксикації матері, захворювання, що супроводжуються імунopatологічними процесами, що може призвести до розвитку гіпоксії, яка має суттєвий вплив на розвиток мозку ембріону.

До численних факторів, що негативно впливають на плід у періоді інтранатального розвитку, належать вузький таз матері, зтяжні або стрімкі пологи, передчасне відходження навколоплідних вод, передчасне відшарування плаценти, обвиття пуповиною шиї плода, неправильне передлежання плода, а також некоректні акушерські маніпуляції,

що можуть спричинити пошкодження головки дитини, включаючи ушкодження головного мозку та судинної системи. [2]

Гіпоксія та аноксія, що проявляються через недостатнє постачання кисню в церебральні структури, ведуть до порушень метаболізму нервової системи плода та новонародженого. Вона ініціює зміни в кальцій-калієвому та кальцій-натрієвому балансах, що спричиняє накопичення кальцію в клітинах (нейронах) та зменшення рівня калію й натрію. Цей дисбаланс призводить до порушення електротранспортної функції нейронів, що може підвищувати активність окислювальних і прооксидантних систем. Як наслідок, спостерігається збільшення швидкості перекисного окислення ліпідів, накопичення вільних радикалів і ін-

ших недоокислених продуктів метаболізму, активних форм кисню та оксиду азоту, що стимулює синтез патологічних ферментів. [2] Надмірна кількість кислих і недоокислених продуктів метаболізму, що асоційовані з наявністю патологічних ферментів, веде до надмірного синтезу збудливих амінокислот (глутамату, аспартату) та подальшого розвитку токсичного пошкодження клітинних і мітохондріальних мембран. [3] Ці негативні процеси призводять до інгібування механізмів синаптогенезу, що може спричинити порушення дозрівання нервової системи новонародженого та виникнення різноманітних неврологічних симптомокомплексів. В подальшому, це веде до ішемії, набряку та набухання нейронів, що порушує їх функціональну діяльність і подальше дозрівання нервової системи. [2]

Клінічні прояви рухових порушень, які є зворотними, включають нейро-моторний синдром (легкий монопарез, парапарез), нейро-м'язовий синдром (кривошия), синдром пірамідної недостатності (гіперрефлексія, анізорефлексія, патологічні симптоми, зміни м'язового тону з тенденцією до м'язової спастичної гіпертонії). Наявність резидуальних симптомів, таких як анізорефлексія, зміни м'язового тону і м'язова слабкість, що спостерігаються в дітей на другому році життя, може вказувати на незначні структурні зміни в еферентній системі мозку, що вимагає подальших терапевтичних заходів. [2]

Клінічна картина гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку у новонароджених має особливості, зокрема в складнощях визначення різниці між фізіологічними адаптаційними станами новонародженості та клінікою ГЕ (наприклад, тремор, збудження або пригнічення). Клінічна діагностика гіпоксично-ішемічних ушкоджень базується на класифікації та виявленні клінічних синдромів, серед яких:

- Синдром церебрального пригнічення: зниження або відсутність комунікабельності, реакції на огляд, спонтанної рухової активності, парез зору, м'язова гіпотонія, відсутність чи зниження рефлексів новонароджених.
- Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості: тремор, спонтанний рефлекс Моро, неспокій, горизонтальний ністагм, підвищена рухова активність.
- Гіпертензійний і гідроцефальний синдроми: здригання, тремор, протрузія очних яблук, симптом Грефе, симптом "сідання сонця", блювота, нерегулярне дихання.
- Судомний синдром: тонічні, клонічні, фрагментарні та міоклонічні судоми.
- Синдроми порушення м'язового тону: гіпо- та гіпертонія, м'язова дистонія, патологічні пози типу "декорикаційної ригідності".
- Бульбарний та псевдобульбарний синдроми: порушення ковтання, фонації, поперхування.
- Синдроми вегетативних дисфункцій: порушення серцево-судинної та респіраторної функцій, зміни терморегуляції, ціаноз. [1]

Задля підтвердження клінічного діагнозу та для проведення адекватної терапії необхідно застосувати параклінічні методи дослідження.

Лікворологічне дослідження є важливим при важких формах перинатального ураження ЦНС, таких як судомний синдром, синдром пригнічення ЦНС та коматозний синдром, спричинені тяжкими черепно-мозковими травмами, нейроінфекціями або пухлинами головного мозку. Зміни складу ліквору можуть свідчити про абсцес, пухлини мозку або гострі важкі нейроінфекції, такі як менінгіт чи менінгоенцефаліт.

Рентгенографія черепа новонародженого дозволяє виявити травми, вроджені вади або патології кісток черепа, а рентгенографія хребта — виключити травматичні ушкодження шийного відділу, що може спричинити неврологічні порушення, такі як синдром кривоший або плечова плексопатія.

Ультразвукове дослідження головного мозку (нейросонографія) є доступним та інформативним методом для виявлення перивентрикулярних кроволивів, змін шлуночкової системи та осередків лейко- і поліомаліяцій. УЗДГ дозволяє оцінити стан кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах, що може виявити порушення гемодинаміки при перинатальних ураженнях.

Біохімічна діагностика включає визначення рівня кисневого голодування та ацидозу, а також пошук маркерів гіпоксичного ураження мозку, таких як креатинфосфокіназа, нейрон-специфічна енолаза. [2]

Лікування передбачає корекцію основних патогенетичних механізмів, що призводять до церебральних порушень, таких як стабілізація гемодинаміки, нормалізація метаболічних процесів та вентиляція легень. [1] Для боротьби із судомами застосовують фенобарбітал. В Україні також реалізується програма ранньої реабілітації дітей з ураженням нервової системи «Тандем – партнерство», що передбачає індивідуальне коригування неврологічного дефіциту. [3]

Висновок: Основною причиною неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії є недостатнє постачання кисню до тканин мозку через поєднання гіпоксемії та ішемії. Важливо відзначити, що цей гіпоксичний фактор, який має негативний вплив на різних етапах розвитку, включаючи антенатальний, інтра- та ранній постнатальний періоди, є основним і часто взаємодіє з іншими шкідливими чинниками, що значно посилює його шкідливий ефект на незрілий мозок новонародженого.

Зважаючи на високу значущість цих негативних факторів, необхідно проводити диференційоване лікування, спрямоване на їх інгібування. Це допоможе запобігти перинатальній патології ЦНС новонародженого та сприятиме нормалізації процесів дозрівання його нервової системи.

Список літератури:

1. <http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/5231/1/%D0%97%D0%B0%D1%85%D0%B2%D0%BE%D1%80%D1%8E%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%97%>

20%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%B8%20%D1%83%20%D0%B4%D1%96%D1%82%D0%B5%D0%B9.pdf

2. http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/12171/1/%D0%9F%D0%BE%D1%81_%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%20%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F.pdf

3. <https://health-ua.com/neurology/xronicni-encefalopatiyi/73141-gpoksichnoshemchna-entcefalopatya-unovonarodzhениh-dtej-rannogo-vkusuchasn#:~:text=%D0%93%D1%96%D0%BF%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D1%87%D0%BD>

%D0%BE%2D%D1%96%D1%88%D0%B5%D0%BC%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0%20%D0%B5%D0%BD%D1%86%D0%B5%D1%84%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D1%96%D1%8F%20(%D0%93%D0%86%D0%95), %D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B5%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D0%BE%D0%B1%D0%BC%D1%96%D0%BD%D1%83%20%D0%B2%20%D0%BD%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%D0%BA%D0%BB%D1%96%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%85.

*Tarnavska Svitlana Ivanivna,
Shakhova Olga Oleksandrivna,
Borets Tetiana Olehivna,
Kuharchuk Vitalina Ihorivna,
Yakovenko Kateryna Vladyslavivna,
Antonov Dmytro Oleksandrovykh*

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

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14910066>

FEATURES OF CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VIRAL PNEUMONIA IN YOUNG CHILDREN

Abstract.

Pneumonia is a serious medical problem with a high morbidity rate. Among hospitalized children with acute bronchopulmonary diseases, the proportion of pneumonia patients under the age of 1 is 25-30%, and among children aged 1-5 years - 50%. Mortality from pneumonia in different regions of Ukraine ranges from 1.5 to 6.0 per 10,000 children, which is reflected in the mortality structure of children in the first year of life, as respiratory diseases account for 3-5% of it. It should be noted that this figure is much higher in the pediatric population than in adults.

***Objective:** based on the generalization of modern literature data, to present clinical and paraclinical features and treatment of pneumonia caused by common viral pathogens in preschool children.*

Etiology and pathogenesis

Viruses cause pneumonia in 14-35% of cases. Pneumonia of viral etiology most often occurs in children under 5 years of age. MS virus is the most common cause of pneumonia in children under 3 years of age. In younger age groups, parainfluenza, influenza, and adenoviruses can be the etiologic factor. A significant number of pneumonia cases are caused by mixed infection (8-40%). The occurrence, development, course and consequences of pneumonia depend on the virulent properties of the pathogen and the degree of the macroorganism's immune response to the infection.

The development of viral pneumonia is based on interstitial inflammation. The penetration of viruses into the alveoli leads to their destruction and loss of surfactant. Pathologic hyperhydration of the lung interstitium develops, which prevents the diffusion of gases in the lungs. There is a violation of the diffusion properties of the alveolar-capillary membrane, which leads to an increase in the difference between the partial pressure in the alveolar gas and its tension in the end part of the pulmonary capillaries, a disorder of the ventilation-perfusion ratio and arterial hypoxemia. [1]

Features of the clinical course

Pneumonia caused by adenovirus. Adenovirus is tropic not only to the mucous membrane of the respiratory tract, but also to lymphoid tissue (lymph nodes). Typical clinical manifestations of pneumonia are fever above 39°C, which lasts up to 8 days. The presence of both dry and wet cough, rhinitis, sinusitis, and regional lymphadenitis is characteristic. Fatigue or muscle pain, neurological symptoms are not typical.

Pneumonia caused by influenza A and B viruses.

The incidence of pneumonia increases significantly in accordance with the epidemic season of influenza and acute respiratory viral infections (December - February). The disease is acute, with common clinical symp-

oms of influenza infection: sore throat, rhinitis, fatigue, muscle pain, headache, fever (febrile body temperature for 2.5-6 days), and a logical cough. Respiratory manifestations (shortness of breath, wheezing, decreased SaO₂ ≤ 95%) are rare.

Pneumonia caused by the parainfluenza virus. It occurs throughout the year, with a peak from October to April. The main clinical manifestations of this disease are cough with sputum production and rhinitis. There are no symptoms of intoxication, and the body temperature of most patients remains within normal limits. There are isolated cases of respiratory disorders.

Pneumonia caused by RSV. The disease peaks in early winter and spring. The main clinical manifestations of pneumonia are febrile fever for 2-5 days, cough with sputum, rhinitis, wheezing, shortness of breath. [2]

Features of the diagnosis of pneumonia of viral etiology

Chest radiography remains the standard for the standard diagnosis of pneumonia. X-ray examination does not allow to differentiate the type of viral pneumonia, but a negative radiograph excludes pneumonia. In recent years, lung ultrasonography has been widely used to diagnose pneumonia in children, which has demonstrated high sensitivity, specificity and reliability in detecting lung consolidation. Computed tomography should be considered in difficult situations when the results of radiography indicate the presence of nodular infiltrates, destruction, moderate and large effusions that require additional parameters. The main radiological sign of viral pneumonia on CT images was consolidation, which was detected in 88.9% of children with pneumonia caused by influenza A and B viruses, and in almost half of children with pneumonia caused by parainfluenza virus. Thus, the informative signs of visual examination are the presence of bilateral lung lesions in adenovirus pneumonia and consolidation in pneumonia caused by influenza A and B viruses.

Laboratory diagnostics: Rapid tests, polymerase chain reaction (PCR), serologic analysis. The PCR method allows to identify viruses in 80% of children with pneumonia and to determine the atypical flora. Given the risks of complications, invasive diagnostic methods (direct lung tissue sampling, bronchoscopy) are used in some cases in severe patients. In the main cohort of children, regardless of the type of viral pneumonia, the number of leukocytes remained in the range of $5.7-14.3 \times 10^9/L$, leukopenia with neutropenia was more typical for pneumonia caused by influenza A and B viruses. There were no significant differences between the indicators in children with viral pneumonia caused by RSV, parainfluenza virus and adenovirus. There are isolated cases of thrombocytopenia in viral pneumonia, regardless of the type of pathogen. [3,4]

Treatment

In case of pneumonia caused by influenza virus, targeted antiviral therapy with neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir) is used.

When conducting targeted antiviral therapy, it should be borne in mind that:

- treatment should be started as early as possible: within 48 hours of the onset of the disease;
- before prescribing antiviral drugs, do not wait for laboratory confirmation of influenza, as this delays the start of therapy, and a negative rapid test does not refute the diagnosis of influenza;
- patients with severe or progressive disease should be prescribed antiviral drugs at a later date

Despite the fact that most preschool children with viral pneumonia have concomitant mycoplasma infection or bacterial complications, most of them require

antibiotic therapy. Macrolides (azithromycin, clarithromycin) are the first-line antibiotics in the treatment of mycoplasma pneumonia. [5,6]

Conclusions :

1. Thus, viral pneumonia remains one of the leading pathologies of childhood.

2. Based on the analysis of the paraclinical results of pneumonia screening, it can be argued that PCR testing helps in diagnosis and verification of the diagnosis.

List of references

1. Freeman AM, Leigh, Jr TR. Viral pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
2. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2020 Oct 5;12:11. doi: 10.1186/s41479-020-00074-3.
3. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Apr 8;7(1):25. doi: 10.1038/s41572-021-00259-0.
4. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Feb 14;15(2):e0228056. doi: 10.1371/journal.pone.0228056.
5. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022 Mar 31;22(1):169. doi: 10.1186/s12887-022-03235-z.
6. Mauro C, Reynolds CF, Maercker A, et al. Prolonged grief disorder: clinical utility of ICD-11 diagnostic guidelines. *Psychol Med*. 2019 Apr;49(5):861-867. doi: 10.1017/S0033291718001563.

Гулюк С.А.,

кандидат медичних наук,

Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м.

Одеса, Україна, індекс 65082

Шнайдер С.А.,

доктор медичних наук, професор,

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

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

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15853799>

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ БАКТЕРІАЛЬНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ, АНТИМІКРОБНОГО ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ГОМОГЕНАТАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ТА ДИСБІОЗУ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

Guliuk S.A.,

Candidate of Medical Sciences,

Odesa National Medical University, 2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine,

postal code 65082

Shneider S.A.,

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

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

ANALYSIS OF BACTERIAL CONTAMINATION, ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT DEFENCE INDICES IN RAT LIVER HOMOGENATES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTALLY INDUCED IMMUNODEFICIENCY AND DYSBIOSIS AND THEIR THERAPEUTIC-PROPHYLACTIC CORRECTION

Анотація

Імунодефіцитні стани та дисбіоз кишечника призводять до системних порушень гомеостазу, з розвитком запалення і оксидативного стресу. Характерними є підвищення маркерів мікробної контамінації та зниження антибактеріального й антиоксидантного захисту організму. Для таких умов перспективним є застосування комплексів препаратів з імуностимулювальними й антиоксидантними властивостями.

Мета дослідження. Оцінити вплив лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) з антиоксидантною, імуностимулювальною, ранозагоювальною та протизапальною дією на показники бактеріальної контамінації, неспецифічного антимікробного та антиоксидантного захисту у печінці щурів за умов експериментального імунодефіциту та дисбіозу кишечника

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 30 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar, розподілених на три групи: інтактну (n=10), групу з моделюванням імунодефіциту та дисбіозу (n=10) та групу з поєднаною патологією, якій вводили ЛПК протягом 30 діб (n=10). Імунодефіцит моделювали циклофосфаном (50 мг/кг, дві внутрішньом'язові ін'єкції з інтервалом 2 доби), дисбіоз – п'ятидобовим додаванням до питної води антибіотика лінкоміцину (70 мг/кг). У гомогенатах печінки визначали активність лізоциму (маркер неспецифічного імунітету), уреазу (маркер мікробної контамінації) та каталази (ключового антиоксидантного ферменту); розраховували ступінь дисбіозу (відношення активності уреазу до лізоциму) та антиоксидантно-прооксидантний індекс (співвідношення загальної антиоксидантної та прооксидантної активності).

Результати дослідження. В групі щурів з імунодефіцитом і дисбіозом відзначено різке пригнічення антибактеріального і антиоксидантного захисту печінки: активність лізоциму зменшилась у 3,15 раза, активність каталази – на 25%, значення АПІ – у 3,9 раза відносно інтактного контролю. Одночасно активність уреазу зросла приблизно вдвічі, а ступінь дисбіозу – у 6,4 рази, що підтверджує розвиток вираженого дисбіозу печінкової тканини та надмірне розмноження умовно-патогенних бактерій за умов імуносупресії. Застосування ЛПК сприяло нормалізації показників: активність лізоциму в печінці зросла на

132 % відносно нелікованих тварин, наблизившись до норми, тоді як активність уреаз та ступінь дисбіозу достовірно знизилась на 43% та 76 % відповідно. Активність каталази мала тенденцію до підвищення, а АПІ зріс більш ніж у 2,5 рази порівняно з групою без лікування.

Висновки. Поєднання експериментального імунodefіциту та дисбіозу призводить до різкого зниження антибактеріального та антиоксидантного захисту печінки і розвитку дисбіозу органа. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс значно коригує ці порушення, гальмуючи надмірне розмноження патогенної мікрофлори та оксидативно-запальні ушкодження печінки, що підтверджує доцільність його подальшого дослідження як засобу профілактики ускладнень при поєднаній патології.

Abstract

Immunodeficiency states and intestinal dysbiosis disrupt systemic homeostasis, triggering inflammation and oxidative stress. These conditions are characterised by elevated markers of microbial contamination and diminished antibacterial and antioxidant protection. Multicomponent preparations possessing immunostimulatory and antioxidant properties are therefore regarded as a promising means of correction.

The purpose of the study to evaluate the effect of a therapeutic-prophylactic complex (TPC) exhibiting antioxidant, immunostimulatory, wound-healing and anti-inflammatory activity on indices of bacterial contamination as well as non-specific antimicrobial and antioxidant defence in rat liver homogenates under experimentally induced immunodeficiency and intestinal dysbiosis.

Materials and methods. Thirty sexually mature male Wistar rats were allocated into three groups ($n = 10$ each): an intact control; a group with combined immunodeficiency and dysbiosis; and a pathology + TPC group treated with the complex for 30 days. Immunodeficiency was induced by intramuscular cyclophosphamide (50 mg kg^{-1} ; two injections 48 h apart). Dysbiosis was produced by administering lincomycin in drinking water for five days (70 mg kg^{-1}). Liver homogenates were assayed for lysozyme activity (non-specific immunity marker), urease activity (microbial contamination marker) and catalase activity (key antioxidant enzyme). The dysbiosis degree (urease-to-lysozyme activity ratio) and the antioxidant-prooxidant index (API) were calculated.

Research results. In rats with immunodeficiency and dysbiosis, hepatic antibacterial and antioxidant protection was markedly suppressed: lysozyme activity decreased 3.15-fold, catalase activity by 25 %, and API 3.9-fold versus the intact control. Conversely, urease activity doubled and the dysbiosis degree increased 6.4-fold, confirming pronounced dysbiosis of the liver parenchyma and overgrowth of conditionally pathogenic bacteria under immunosuppression. TPC administration normalised these parameters: hepatic lysozyme activity rose by 132 % relative to untreated animals, approaching baseline values, whereas urease activity and the dysbiosis degree fell by 43 % and 76 %, respectively. Catalase activity showed an upward trend, and API increased more than 2.5-fold compared with the untreated pathology group.

Conclusions. Experimental immunodeficiency combined with dysbiosis sharply reduces hepatic antibacterial and antioxidant defences and provokes organ dysbiosis. The proposed therapeutic-prophylactic complex effectively mitigates these disturbances, curbing excessive microbial proliferation and oxidative-inflammatory liver injury, which supports further investigation of the complex as a prophylactic agent against complications arising from combined pathology.

Ключові слова: імунodefіцит, дисбіоз, печінка, експеримент, щури.

Key words: immunodeficiency, dysbiosis, liver, experiment, rats.

За даними літератури застосування протипухлинної хіміотерапії супроводжується побічними ефектами, що зумовлені токсичним впливом цитостатиків на клітини з високою проліферативною активністю; майже всі такі препарати виявляють виражену гематологічну токсичність [1-3]. Імунна недостатність та порушення балансу кишкової мікробіоти (дисбіоз) – тісно взаємопов'язані стани, що призводять до виразних системних розладів. Імуносупресія, зумовлена захворюванням або цитостатичною терапією (напр., циклофосфамідом), послаблює захисні механізми та підвищує вразливість до інфекцій, часто супроводжуючись запальними ускладненнями. Водночас встановлено, що циклофосфамід здатний ушкоджувати слизовий бар'єр кишечника і змінювати склад кишкової мікрофлори, спричиняючи транслокацію грам-позитивних бактерій до лімфоїдних органів [4]. Дисбіоз – патологічна зміна складу кишкової флори – нині розглядається як важливий фактор розвитку низки захво-

рювань. Зрушення мікробіоти асоціюються з алергічними й автоімунними розладами, а також з підвищенням поширеності хронічних неінфекційних хвороб (метаболічного синдрому, серцево-судинної патології, ожиріння та ін.) [5]. Накопичено дані, що дисбіоз не лише сприяє виникненню і прогресуванню таких захворювань, але й може знижувати ефективність терапії. Поширеною причиною розвитку дисбіозу є антибіотики: препарати широкого спектра різко зменшують різноманіття та кількість корисних мікроорганізмів у кишечнику [6], порушуючи мікробний гомеостаз. Така антибіотико-індукована дисбіоза часто призводить до системного запалення та підвищеної проникності кишкового бар'єру – зокрема, надлишковий перехід ліпополісахариду (ендотоксину) з кишечника в кров веде до хронічної активації імунної системи [5] – а також пов'язана з довгостроковим ризиком розвитку хронічних захворювань [7].

На тлі імунодефіциту та дисбіозу в організмі розвиваються оксидативний стрес і запальна реакція, обумовлені надмірним утворенням активних форм кисню та медіаторів запалення. Пероксидне окиснення ліпідів у клітинах супроводжується накопиченням токсичних продуктів, таких як малоновий діальдегід (МДА) – загально визнаного маркера оксидативного стресу [8]. Підвищення рівня МДА в крові вказує на інтенсивне ушкодження клітин вільними радикалами і є показником ендогенної інтоксикації. Іншим індикатором нейтрофільної запальної деструкції є нейтрофільна еластаза – протеолітичний фермент, що вивільняється активованими нейтрофілами. Надмірне накопичення еластази спричиняє пошкодження сполучної тканини та корелює з важкістю перебігу ряду хронічних запальних процесів. В умовах оксидативного стресу нейтрофільні протеази (еластаза тощо) роблять вагомий внесок у тканинну деструкцію, посилюючи запальні ушкодження.

Окрім генералізованого запалення, імуносупресивні стани – особливо застосування цитостатиків – негативно впливають на печінку та жовчовивідну систему. Пошкодження гепатоцитів і порушення жовчовідтоку зумовлюють холестази – накопичення жовчних кислот та токсичних метаболітів у печінці. Біохімічним маркером холестази є зростання активності ферменту лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці. Підвищення рівня ЛФ спостерігається більш ніж у 90% пацієнтів з обструкцією жовчних шляхів або холестатичними ураженнями печінки. В онкологічній практиці відомо, що багато хіміопрепаратів викликають саме холестатичний тип гепатотоксичності – у таких хворих під час системної хімотерапії хронічно підвищуються ЛФ та білірубін. В експериментальних тварин імуносупресор циклофосфамід також спричиняє пошкодження печінки: встановлено, що введення циклофосфану призводить до оксидативного стресу в гепатоцитах та підвищення активності трансаміназ, ЛФ і рівня МДА, а зменшення цих показників під впливом гепатопротекторів супроводжується покращенням функції печінки [1-3, 9].

Зважаючи на тісний взаємозв'язок імунної системи, мікробіоти кишечника та печінки, перспективним напрямком є розробка комплексних засобів для корекції поєднаних порушень при імунодефіциті й дисбіозі. Попередні дослідження показали, що введення імуностимулювальних і антиоксидантних препаратів здатне суттєво послабити негативні ефекти циклофосфану. Зокрема, застосування природних полісахаридів і пептидів у моделях імуносупресії приводило до відновлення маси і функції імунних органів, зниження рівня прозапальних цитокінів, нормалізації показників оксидативного стресу та проникності кишкового бар'єру [10]. Отже, поєднання кількох фармакологічних компонентів з різними механізмами дії може забезпечити синергічний терапевтичний ефект у разі множинних патологічних зрушень.

Метою даного дослідження була оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на рі-

вень показників бактеріальної контамінації, антимікробного та антиоксидантного захисту в гомогенатах печінки щурів на тлі моделювання імунодефіциту та дисбіозу.

Матеріал та методи дослідження.

Експериментальні дослідження були проведені на 30-ти статево зрілих самцях щурів лінії Wistar стадного розведення, чотирьох місячного віку із середньою масою тіла 280 ± 10 г. Досліджуваних щурів утримували у звичайних умовах віварію – при природному 12 годинному освітленні та із вільним доступом до води й їжі. В ході проведення досліджень у віварії були дотримані мікрокліматичні умови навколишнього середовища – температура повітря складала у середньому – ($19-22^\circ\text{C}$), а вологість – ($55-75\%$). Також, у віварії проводились регулярні щоденні, щотижневі й генеральні прибирання. Експериментальні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепнолицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [11, 12].

Тварин розподілили на 3 групи наступним чином:

- 1 – інтактна, $n=10$;
- 2 – моделювання імунодефіциту та дисбіозу (сукупна патологія), $n=10$;
- 3 – сукупна патологія + комплекс препаратів, $n=10$.

Тварини інтактної групи отримували збалансований корм, який повністю покривав добові потреби в поживних речовинах, вітамінах, мінералах та мікроелементах, а також незаражену і фільтровану за допомогою зворотного осмосу воду при вільному доступі. Щурам інтактної групи вводили внутрішньом'язово 0,9 % стерильний фізіологічний розчин у такому об'ємі, як щурам дослідних груп.

Тривалість експерименту склала 37 діб. Моделювання імунодефіциту та дисбіозу проводили по методу А.П. Левицького, (2016р): модель імунодефіциту – циклофосфан (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) щурам вводили внутрішньом'язово в дозі 50 мг/кг по дві ін'єкції розчину з інтервалом 2 доби, перед застосуванням препарат у флаконі 0,2 г. розводили у 10 мл стерильного 0,9 % розчину NaCl; модель дисбіозу – щурам із питною водою давали антибіотик лінкоміцин (АТ Фармфірма «Дарниця», Україна) у дозі 70 мг/кг живої ваги упродовж 5 діб, який пригнічує зростання пробіотичної мікрофлори: біфідумбактерій та лактобацил. Розрахунок дози лінкоміцину проводили із урахуванням обсягу води що випивається та живої маси тварин. [13].

Через 7 діб після моделювання патології вводили лікувально-профілактичний комплекс

упродовж 30 діб. Комплекс включав препарати з антиоксидантною, імуностимулювальною, ранозагоювальною та протизапальною дією. Забір крові та проведення евтаназії у щурів усіх дослідних груп здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі, при вільному доступі до води. Евтаназію тваринам здійснювали під тіопенталовим наркозом, який вводили внутрішньочеревно у дозі 40 мг/кг.

У гомогенатах печінки щурів, який готували із розрахунку (50 мг/мл 0,05 М тріс-НСІ буфера рН 7,5) визначали активність лізоциму (маркера неспецифічного імунітету), активність уреазы (маркера мікробної контамінації), активність каталази (показника антиоксидантного захисту). Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, а за співвідношенням відносних активностей уреазы до лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом А.П. Левицького. [14]

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 $p < 0,01$ [15, с. 124].

Результати та їх обговорення.

У гомогенатах печінки дослідних щурів крім маркерів запалення був проведений аналіз визначення активності антиоксидантного ферменту – каталази, активності лізоциму, що відображає рівень неспецифічного антимікробного захисту, активність уреазы, яка показує ступінь мікробної контамінації. Найбільш чітко ці зміни віддзеркалює ступінь дисбіозу розрахований за співвідношення відносної активності уреазы до відносної активності лізоциму. Дані результатів цих показників представлені у таблиці.

Таблиця

Показники бактеріальної контамінації, антимікробного та антиоксидантного захисту в гомогенатах печінки щурів за умов сукупної патології імунodefіциту та дисбіозу на тлі застосування ЛПК, М±m

Показники Групи	Активність лізоциму од/кг	Активність уреазы, мккат/кг	Активність каталази, мкат/кг	Ступінь дисбіозу, ум/од	АПІ, ум/од
1. Інтактна група, n=10	117,3±10,2	1,52±0,13	5,23±0,24	1,0±0,1	3,55±0,30
2. Сукупна патологія, n=10	37,2±0,21 p<0,001	3,10±0,21 p<0,001	3,91±0,28 p<0,001	6,43±0,47 p<0,001	0,92±0,06 p<0,001
3. Сукупна патологія +комплекс препаратів, n=10	86,33±6,30 p<0,02 p ₁ <0,001	1,75±0,12 p>0,2 p ₁ <0,001	4,72±0,37 p<0,001 p ₁ >0,1	1,56±0,36 p>0,1 p ₁ <0,001	2,32±0,20 p<0,002 p ₁ <0,001

Примітка: p - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;
p₁ - достовірність відмінностей до показника в групі «сукупна патологія».

Ймовірно, що розвиток імунodefіциту, дисбіозу та гепатиту в тварин, які отримували цитостатик – циклофосфан та антибіотик – лінкоміцин, є результатом істотного зниження неспецифічного імунітету у 3,1 рази (p < 0,001), про що говорять дані визначення активності лізоциму в гомогенатах печінки дослідних щурів.

Слід відзначити, що експериментальний імунodefіцит та дисбіоз призводив до суттєвого збільшення активності уреазы в гомогенаті печінки щурів у 2,0 рази (p < 0,001, що свідчить про значне розмноження та зростання кількості умовно-патогенної й патогенної мікробіоти. Отже, підвищення мікробного обсіменіння печінки за умов імунodefіциту та дисбіозу свідчить про можливість зниження її імунного захисту.

Ступінь дисбіозу у тканині печінки тварин 2-ої групи із модельованим імунodefіцитом та дисбіозом мав збільшення у 6,4 рази (p < 0,001; табл.), що свідчить про розвиток дисбіозу за умов сукупної патології. Істотне збільшення ступеня дисбіозу на тлі імунodefіциту та дисбіозу може бути патогенетичною основою розвитку гепатиту. Із представ-

лених даних таблиці концентрація загального білірубину та трансаміназ (АлАТ та АсАТ), вірогідно зростають у сироватці крові щурів.

Тривале застосування коригуючих чинників, що входять до лікувального комплексу супроводжувалось нормалізацією виявлених порушень у гомогенаті печінки щурів на тлі сукупної патології. При цьому, у щурів 3-ої групи фіксували статистично значуще збільшення активності лізоциму у 2,3 рази (p < 0,02; p₁ < 0,001), зниження активності уреазы у 1,8 рази (p > 0,2; p₁ < 0,001) та зниження ступеня дисбіозу у 4,12 рази (p > 0,1; p₁ < 0,001). Варто зазначити, що визначені показники були наближеними до даних 1-ої контрольної групи, що свідчить про ефективність лікувального комплексу.

У таблиці представлені результати визначення активності антиоксидантного ферменту каталази та розрахунок антиоксидантно-прооксидантного індексу у гомогенатах печінки дослідних щурів. Експериментальний імунodefіцит та дисбіоз у щурів 3-ої групи призводить до зниження антиоксидантного захисту – активності каталази на 25,2 % (p < 0,001) та АПІ у 3,9 рази (p < 0,001). Зміни цих пока-

зників свідчать про порушення оксидативного балансу клітин у тканині печінки та зниження антиоксидантного захисту.

Пероральне введення лікувального комплексу протягом 30 діб на фоні сукупної патології у гомогенатах печінки щурів 3-ої дослідної групи підвищувало антиоксидантний захист у тварин: активність каталази мала тенденцію до збільшення на 20,7 % ($p_1 > 0,1$), а АПІ мав вірогідне підвищення у 2,5 рази ($p_1 < 0,001$) у порівнянні з показниками 2-ої групи (сукупна модель патології).

Встановлене у наших дослідженнях підвищення рівня МДА у тканинах печінки щурів та сироватці крові, що свідчить про розвиток оксидативного стресу, ймовірно ушкоджувало печінку, викликаючи розвиток запалення. Безумовно, що після застосування цитостатика циклофосфану та лінкоміцину вірогідно підвищилась активність ферментів – АлАТ та ЛФ, що є маркерами пошкодження гепатоцитів і жовчовидільної системи. Ці зміни свідчать, про розвиток гепатиту із порушеннями функцій гепатоцитів та відтоку жовчі, а також підтверджуються дослідженнями Скиба В. Я., Шнайдер С. А. 2022 р. [16].

Таким чином, на тлі розвитку імунодефіциту препаратом (циклофосфан) та лінкоміцинового дисбіозу у печінці тварин виявили патологічні зміни – розвиток запального процесу та гепатиту, зниження антиоксидантного та антимікробного захисту, посилене розмноження патогенної мікробіоти й розвиток дисбіозу. Застосований лікувальний комплекс упродовж 30-ти діб призводить до покращення досліджуваних показників.

Висновки:

1. Моделювання імунодефіциту та дисбіозу у щурів зумовлює різке порушення гомеостазу в печінці, що проявляється посиленням мікробної контамінації і послабленням антибактеріального й антиоксидантного захисту. Активність лізоциму у печінці зменшилася приблизно на 68% ($p < 0,001$), активність каталази – на 25,2 % ($p < 0,001$), а антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) знизився майже на 74% ($p < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Одночасно активність уреазі зросла приблизно на 104% ($p < 0,001$), а ступінь дисбіозу – на 543 % (у 6,4 рази, $p < 0,001$), що свідчить про масивне розмноження умовно-патогенних бактерій за умов імунодефіциту. Ці зміни відображають розвиток дисбіозу печінкової тканини, пригнічення неспецифічного імунітету та оксидативний дисбаланс при поєднаній патології імунної та мікробіотичної систем.

2. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу протягом 30 діб сприяло відновленню порушених показників і покращенню антибактеріального й антиоксидантного захисту печінки. Активність лізоциму у печінці щурів достовірно підвищилася на 132 % ($p_1 < 0,001$) відносно тварин без лікування, наближаючись до норми, тоді як активність уреазі зменшилася на 43,5 % ($p_1 < 0,001$). Ступінь дисбіозу печінкової тканини знизився на 75,7 % ($p_1 < 0,001$) порівняно з нелікува-

ною групою, а АПІ зріс на 152 % ($p_1 < 0,001$), що свідчить про суттєве посилення антиоксидантного захисту. Визначені показники наблизилися до значень інтактних тварин, що вказує на високу ефективність комплексу у корекції оксидативно-запальних порушень печінки за умов імунодефіциту та дисбіозу.

Література:

1. Barder EG. Dynamics of haematological parameters in rats under the influence of the cytotoxic drug oxaliplatin and the cytoprotector "Lioliv" [in Ukrainian]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2018;3(1):14-18.
2. Kachur OI, Fira LS, Lykhatskyi PG. Endogenous intoxication in rats with experimental carcinogenesis after administration of a cytostatic agent against the background of sorption therapy [in Ukrainian]. *Med Klin Khim*. 2020;22(2):39-46.
3. Prokopchuk OV, Hospodarskyi IYa. Influence of combined therapy on the progression of liver fibrosis in patients after polychemotherapy [in Ukrainian]. *Zdobutky Klin Eksper Med*. 2023;(2):124-131.
4. Daillère R., Vétizou M., Waldschmitt N., et al. Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity*. 2016;45(4):931-943.
5. Guarner F., Bustos Fernandez L., Cruchet S., et al. Gut dysbiosis mediates the association between antibiotic exposure and chronic disease. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1477882.
6. Ramírez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912.
7. Sherif I.O. The effect of natural antioxidants in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: Role of Nrf2/HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2018;61:29-36.
8. Cui X., Gong J., Han H., et al. Relationship between free and total malondialdehyde, a well-established marker of oxidative stress, in various types of human biospecimens. *J Thorac Dis*. 2018;10(5):3088-3097.
9. Mirea A.M., Toonen E.J., van den Munckhof I., et al. Increased proteinase 3 and neutrophil elastase plasma concentrations are associated with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Mol Med*. 2019;25(1):16.
10. Wang Y., Sun M., Jin H., et al. Effects of Lycium barbarum polysaccharides on immunity and the gut microbiota in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Front Microbiol*. 2021;12:701566.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg. Council of Europe, 1986;123:51.
12. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» // Міністерство освіти і науки України. – 2012. – № 249.
13. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний/ Левицкий А.П., Макаренко О.А., Томила Т.В. та

др.//Методические рекомендации, Одесса 2016, -
видавництво КП «Одеська міська друкарня» - с.19..

14. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. Довідник / О.А. Макаренко, Л.М. Хромагіна, І.В. Ходаков, Г.В. Майкова, Л.М. Мудрик, В.В. Кіка, Т.В. Могілевська. Одеса: Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, 2022. 81 с

15. 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.

16. Скиба В. Я., Шнайдер С А. Структурно-метаболичні порушення в тканинах порожнини рота при гепатобіліарній патології та їх корекція: монографія. Одеса: КП ОГТ, 2022 р. 270 с.

Пиндус В.Б.,

кандидат медичних наук, доцент,

ВПНЗ «Львівський медичний університет», вул. В.Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

Пиндус Т.О.,

доктор медичних наук, професор,

ВПНЗ «Львівський медичний університет», вул. В.Поліщука, 76, м. Львів, Україна, індекс 79018

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

<https://doi.org/10.5281/zenodo.16933283>**КЛІНІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ ЗМІН СТАНУ ПАРОДОНТУ ТА ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ ПІД ЧАС ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ****Pyndus V.B.**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

PHEI "Lviv Medical University", 76 V.Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

Pyndus T.O.

Doctor of Medical Sciences, Professor,

PHEI "Lviv Medical University", 76 V.Polishchuk street, Lviv, Ukraine, postal code 79018

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

CLINICAL ASSESSMENT OF PERIODONTAL STATUS AND ORAL-HYGIENE DYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS DURING APPLICATION OF A THERAPEUTIC-PREVENTIVE COMPLEX**Анотація.**

Хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) посідає провідне місце серед запальних уражень пародонта, а його рецидивний перебіг часто пов'язують із незадовільною гігієною порожнини рота. Удосконалення профілактичних програм передбачає пошук комплексних підходів, здатних одночасно зменшувати запалення, модулювати мікробіоценоз і покращувати показники гігієни.

Мета дослідження. Оцінити динаміку змін стану пародонта та гігієни порожнини рота у пацієнтів із ХКГ під час застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК).

Матеріали та методи. У відкрите проспективне клінічне дослідження включено 29 пацієнтів із ХКГ. 19 осіб склали основну групу, які двічі на рік отримували ЛПК (Віотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон», зубні пастки «Lacalut Alpin» та «Lacalut Flora»); 10 пацієнтів групи порівняння проходили лише стандартну санацію й професійну гігієну. Оцінювали РМА-індекс, пробу Шиллера-Писарева, кровоточивість ясен (Mulleman), індекси Silness-Löe та Stallard у вихідному стані, через 6 місяців, 1 та 2 роки. Статистичну достовірність змін перевіряли t-критерієм Стьюдента ($p < 0,01$).

Результати дослідження. В основній групі РМА-індекс знизився з $20,17 \pm 2,07$ % до $8,18 \pm 0,76$ % уже через 6 місяців і залишався на рівні $\approx 8,7$ % протягом 2 років, тоді як у групі порівняння показник зростав до $19,92 \pm 2,21$ %. Кровоточивість ясен зменшилася з $0,56 \pm 0,04$ до $0,48 \pm 0,05$ (6 міс.) та утримувалася $\leq 0,55 \pm 0,07$ (2 роки); у контролі – навпаки підвищилася до $1,59 \pm 0,15$. Індекси Silness-Löe та Stallard у головній групі скоротилися більш ніж удвічі вже через півроку та залишалися стабільно низькими протягом усього спостереження, тоді як у групі порівняння вони постійно погіршувалися.

Висновки. Двічі на рік застосування ЛПК забезпечує достовірне довготривале зменшення запальних проявів у яснах і значне покращення гігієнічного статусу порожнини рота у пацієнтів із ХКГ порівняно зі стандартними профілактичними заходами. Отримані дані свідчать про доцільність включення запропонованого комплексу до клінічних протоколів лікування та профілактики ХКГ.

Abstract

Chronic catarrhal gingivitis (CCG) ranks first among inflammatory periodontal lesions, and its recurrent course is often associated with inadequate oral hygiene. Improving preventive programmes therefore requires integrated approaches that can simultaneously suppress inflammation, modulate the oral microbiome and enhance hygiene indicators.

Purpose of the study. To evaluate longitudinal changes in periodontal status and oral hygiene in patients with CCG during administration of a newly developed therapeutic-preventive complex (TPC).

Materials and methods. An open prospective clinical study enrolled 29 CCG patients. Nineteen formed the study group, receiving the TPC twice a year (Biotrit-C, Vitalong, Quertulidon gel, and the toothpastes Lacalut Alpin and Lacalut Flora). Ten comparison-group patients underwent only standard oral sanitation and professional hygiene. The PMA index, Schiller-Pisarev test, gingival bleeding index (Mulleman), and the Silness-Löe and Stallard hygiene indices were determined at baseline and after 6 months, 1 year and 2 years. Statistical significance of changes was tested with Student's t-test ($p < 0.01$).

Research results. In the study group the PMA index decreased from $20.17 \pm 2.07\%$ to $8.18 \pm 0.76\%$ after 6 months and remained at $\approx 8.7\%$ for 2 years, whereas in the comparison group it rose to $19.92 \pm 2.21\%$. Gingival bleeding fell from 0.56 ± 0.04 to 0.48 ± 0.05 (6 months) and stayed $\leq 0.55 \pm 0.07$ (2 years); in controls it increased to 1.59 ± 0.15 . Silness-Löe and Stallard indices in the study group dropped by more than half within six months and remained stably low throughout follow-up, while in the comparison group they deteriorated progressively.

Conclusions. Biannual use of the TPC provides a statistically significant, long-term reduction of gingival inflammation and marked improvement of oral-hygiene status in CCG patients compared with standard preventive measures. The findings support inclusion of the proposed complex in clinical protocols for the treatment and prevention of CCG

Ключові слова: пародонтит; запалення ясен; дорослі пацієнти; ротова порожнина; лікувально-профілактичний комплекс.

Key words: periodontitis; gingival inflammation; adult patients; oral cavity; therapeutic-preventive complex.

Хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) є одним із найбільш поширених запальних захворювань пародонта і нерідко розглядається як початкова стадія генералізованого пародонтиту [1]. На ранніх етапах гінгівіту відбуваються патологічні зміни у всьому пародонтальному комплексі, тому своєчасне виявлення та адекватне лікування цього стану є критично важливими для запобігання прогресуванню до більш тяжких уражень тканин пародонта [2]. Епідеміологічні дослідження підтверджують надзвичайно високу поширеність гінгівіту: фактично майже всі молоді люди до 30-річного віку мають ознаки запалення ясен [5]. Зокрема, наслідком недостатнього догляду за порожниною рота найчастіше стають карієс та гінгівіт, які займають перші місця у структурі стоматологічної захворюваності [2].

Основним етіологічним чинником ХКГ є патогенна мікробна біоплівка (зубний наліт), що накопичується внаслідок незадовільної гігієни порожнини рота [3]. Традиційні профілактичні заходи (професійна чистка зубів, санація порожнини рота, використання стандартних лікувально-профілактичних зубних паст та ополіскувачів) відіграють важливу роль у контролі запалення ясен. Водночас клінічний досвід свідчить, що лише таких заходів часто недостатньо для досягнення стійкої ремісії: у частини пацієнтів гінгівіт продовжує рецидивувати навіть при дотриманні базових рекомендацій [1]. У сучасній стоматології з метою підвищення ефективності лікування ХКГ пропонують комплексні підходи, які поєднують місцеве усунення бактеріальних відкладень із застосуванням додаткових системних засобів – пробіотиків, вітамінно-

антиоксидантних препаратів, рослинних імуномодуляторів тощо [4]. Такі компоненти здатні стимулювати протимікробний захист слизової, зменшувати запальну реакцію та сприяти відновленню нормального мікробіоценозу ротової порожнини [3,4]. Попри обнадійливі результати окремих досліджень, довгострокова ефективність і безпечність новітніх лікувально-профілактичних комплексів потребує подальшого вивчення та доказового підтвердження [4]. Оскільки недостатня гігієна ротової порожнини може призводити до серйозних стоматологічних проблем [5], актуальним є проведення досліджень, спрямованих на оцінку ефективності нових лікувально-профілактичних заходів при ХКГ для запобігання розвитку патологічних станів і покращення якості життя пацієнтів.

Мета дослідження. Оцінка динаміки змін стану пародонту та гігієни порожнини рота у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів було відібрано 29 хворих віку 35-60 років з хронічним катаральним гінгівітом (19 – основна група, 10 – група порівняння).

Лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням 2 рази на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК), що містив препарати, що стимулюють протимікробний ефект, зменшують запалення, виводять токсини з організму, покращують обмін речовин, регулюють мікробіоценоз та підвищують неспецифічну резистентність (табл. 1).

Лікувально-профілактичний комплекс лікування пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом

Препарати	Дозування	Терміни	Механізм дії
Біотрит-С	по 1 таблетці 3 рази на день після їжі	1-30 день	Адаптогенний, імуностимулюючий, антитоксичний, антиоксидантний, антистресовий
Віталонг	по 2 таблетки 3 рази на день до їжі	1-30 день	відновлює клітинні мембрани бере участь в процесі всмоктування жиророзчинних вітамінів антисклеротична захищає і відновлює клітини печінки жовчогітна нормалізує ліпідний обмін є антиоксидантним стимулює імунітет захищає тканини пародонту
«Квергулідон» (Гель)	Аплікації 15 хв. на ніч	1-10 день	Регуляція мікробіоценозу в порожнині рота
«Lacalut Alpin» (Зубна паста)	2 рази на день	1-30 день	Фторування емалі зубів, антибактеріальна дія, профілактика карієсу
«Lacalut Flora» (Зубна паста)	2 рази на день	31-60 день	Очисний, пародонто-протекторний, антигалітозний.

При цьому в обох групах в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювався стан тканин пародонта (ступінь запалення).

Для оцінки стану тканин пародонту використовували наступні індекси [6]:

– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА % для оцінки вираженості запальних змін пародонту. Індекс РМА % розраховують за формулою: $RMA = (\text{сума балів} / 3 \times \text{число зубів}) \times 100 \%$; (0 % – норма, до 30 % – легкий ступінь тяжкості, 31-60 % – середній ступінь тяжкості, 61 % і вище – важкий ступінь тяжкості);

– пробу Шиллера-Писарева (Ш-П) – прижиттєве забарвлення глікогену ясен, кількість якого збільшується при запаленні. За інтенсивністю забарвлення розрізняють негативну пробу (солон'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе), позитивну (темно-буре);

– кровоточивість ясен (індекс Mulleman) визначали за допомогою пародонтального зонда.

Для оцінки стану гігієни порожнини рота використовували наступні індекси [6]:

– рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни порожнини рота

Silness-Loe і Stallard.

Стоматологічний огляд проведено в умовах стоматологічного кабінету на клінічній базі відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонції ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»).

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 $p < 0,01$ [7].

Результати та їх обговорення. У таблиці 2 продемонстровано динаміку змін індексу РМА (цифровий показник запальної реакції в яснах) та рівня кровоточивості ясен у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Стан тканин пародонту у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом в процесі профілактики, $M \pm m$

Група		Показник	PMA %	Кровоточивість
Основна група	Вихідний		20,17±2,07 p>0,1	0,56±0,04 p>0,1
	Через 6 місяців		8,18±0,76 p<0,001	0,48±0,05 p<0,001
	Через 1 рік		8,40±0,94 p<0,001	0,64±0,7 p<0,001
	Через 2 роки		8,69±0,86 p<0,001	0,55±0,07 p<0,001
Група порівняння	Вихідний		20,22±1,95	0,57±0,06
	Через 6 місяців		13,91±1,26	1,05±0,09
	Через 1 рік		18,63±1,75	1,40±0,12
	Через 2 роки		19,92±2,21	1,59±0,15

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

На початку дослідження індекс РМА в обох групах був майже однаковим (20,17±2,07 в основній групі та 20,22±1,95 у групі порівняння). Через 6 місяців в основній групі РМА знизився до 8,18±0,76 (p<0,001), у той час як у групі порівняння, котрі проводили санацію порожнини рота, професійну гігієну та призначали лікувально-профілактичні зубні пасти – лише до 13,91±1,26. Різниця при визначенні індексу РМА стала ще помітнішою через рік і залишалася статистично значущою до кінця другого року спостереження (8,69±0,86 проти 19,92±2,21).

Індекс кровоточивості ясенних сосочків мав аналогічну динаміку: у вихідному стані показники

обох груп були зіставними, проте вже до кінця першого півріччя в основній групі кровоточивість ясенних сосочків знизилася (0,48±0,05), тоді як у групі порівняння, навпаки, зросла (1,05±0,09). До другого року різниця залишалася істотною на користь пацієнтів, які отримували лікувально-профілактичний комплекс.

У таблиці 3 відображено рівень гігієни порожнини рота, визначений за індексами Silness-Loe та Stallard. Ці показники дозволяють вивчити, наскільки ефективно пацієнти здійснюють щоденний догляд за зубами і яснами.

Таблиця 3

Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом в процесі профілактики, $M \pm m$

Група		Показник	Silness-loe	Stallard
Основна група	Вихідний		1,05±0,15 p>0,1	1,03±0,07 p>0,1
	Через 6 місяців		0,49±0,06 p<0,001	0,61±0,04 p<0,001
	Через 1 рік		0,52±0,05 p<0,001	0,68±0,04 p<0,1
	Через 2 роки		0,49±0,05 p<0,001	0,73±0,06 p<0,05
Група порівняння	Вихідний		1,03±0,12	1,01±0,09
	Через 6 місяців		1,07±0,10	1,38±0,13
	Через 1 рік		1,17±0,12	1,53±0,15
	Через 2 роки		1,21±0,18	1,78±0,18

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

На початку дослідження обидві групи мали подібні результати: 1,05±0,15 за Silness-Loe в основній групі проти 1,03±0,12 у групі порівняння, та 1,03±0,07 проти 1,01±0,09 за індексом Stallard відповідно (p>0,1). За півроку застосування лікувально-профілактичного комплексу показники в основній групі знизилися більш ніж удвічі (до 0,49±0,06 за Silness-Loe та 0,61±0,04 за Stallard), тоді як у групі порівняння спостерігали помірне зростання або незначні коливання.

Наприкінці другого року рівень гігієни в основній групі залишався набагато кращим по відношенню до групи порівняння, що свідчить про довготривалу ефективність комплексу заходів.

Висновки:

1. Запропонований ЛПК вже через 6 місяців знижує РМА-індекс у 2,5 раза й підтримує ремісію запалення протягом щонайменше 24 місяців. На тлі використання ЛПК показник кровоточивості знижується в 1,2 раза та залишається стабільно

низьким, тоді як при стандартній терапії спостерігається його прогресивне підвищення.

2. Індекси Silness-Löe і Stallard в основній групі зменшуються більш ніж удвічі й утримуються на рівні $< 0,7$, що вказує на стійку мотивацію пацієнтів до якісного домашнього догляду.

3. Довготривалий профілактичний ефект. ЛПК демонструє пролонговану ефективність без зниження результативності впродовж дворічного спостереження, підтверджуючи доцільність його циклічного призначення двічі на рік.

4. Включення ЛПК до стандартної схеми ведення пацієнтів із ХКГ може знизити частоту рецидивів, покращити показники пародонтального здоров'я та зменшити потребу в інвазивних втручаннях.

Література:

1. Peres M.A., Macpherson L.M., Weyant R.J., *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8

2. Jepsen S., Blanco J., Buchalla W., Carvalho J.C., Dietrich T., Dörfer C., *et al.* Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop. *J Clin Periodontol*. 2017;44(Suppl 18):S85–93. DOI: 10.1111/jcpe.12687

3. Chapple I.L.C., Bouchard P., Cagetti M.G., Campus G., Carra M.C., Cocco F., *et al.* Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop. *J Clin Periodontol*. 2017;44(Suppl 18):S39–51. DOI: 10.1111/jcpe.12684

4. Ballouk M.A.H., Altinawi M., Al-Kafri A., Zeitounlouian T.S., Fudalej P.S. Propolis mouthwashes efficacy in managing gingivitis and periodontitis: a systematic review of the latest findings. *BDJ Open*. 2025;11:5. DOI: 10.1038/s41405-024-00201-y

5. World Health Organization. Oral health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 Mar 17 [cited 2025 Aug 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

6. 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.

7. 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.

Адубецька А.Ю.,

кандидат медичних наук,

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

Шнайдер С.А.,

доктор медичних наук, професор,

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

Деньга А.Е.,

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

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17061430>

ОЦІНКА РІВНЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ В ПОРОЖНИНІ РОТА ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИІМПЛАНТИТОМ ЗА КОЛИВАННЯМИ ВЕЛИЧИНИ pH РОТОВОЇ РІДИНИ

Adebetska A.Yu.,

Candidate of Medical Sciences,

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

Shneider S.A.,

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

Dienga A.E.

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

ASSESSMENT OF FUNCTIONAL RESPONSES IN THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH PERI-IMPLANTITIS BASED ON FLUCTUATIONS IN ORAL FLUID PH

Анотація

Периімплантит – це хронічний інфекційно-запальний процес, що супроводжується резорбцією кісткової тканини навколо дентального імплантату й нестабільністю кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота. Коливання реакції слини (ΔрН) є інтегральним показником функціонального стану місцевих буферних систем та маркером ефективності лікувально-профілактичних втручань.

Метою дослідження було оцінити динаміку ΔрН ротової рідини у пацієнтів з периімплантитом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК).

Матеріали та методи. Обстежено 67 пацієнтів віком 25–55 років, розподілених на групу порівняння (n=28; базова терапія) та основну групу (n=39; базова терапія + ЛПК). Рівень ΔрН визначали п'ятиразовим послідовним вимірюванням рН змішаної слини портативним рН-метром «РНscan 20F» (Bante Instruments, Китай). Статистичний аналіз виконували методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента (p<0,01 вважали достовірним).

Результати дослідження. На початку спостереження ΔрН становило 0,38±0,04 ум. од. в основній групі та 0,36±0,03 ум. од. у групі порівняння (p>0,1). Через 6 місяців ΔрН змінилося до 0,22±0,04 ум. од. у пацієнтів, що отримували ЛПК, тоді як у групі порівняння змін не зафіксовано. Наприкінці першого року ΔрН в основній групі досягло 0,14±0,01 ум. од., що у 2,3 рази нижче, ніж у контролі.

Висновки. Запропонований ЛПК достовірно відновлює кислотно-лужну стабільність слини у пацієнтів з периімплантитом, знижуючи амплітуду ΔрН до значень, близьких до фізіологічної норми. Отримані результати підтверджують доцільність комплексної терапії, спрямованої на корекцію локального гомеостазу та профілактику подальшої деструкції периімплантних тканин.

Abstract

Peri-implantitis is a chronic infectious-inflammatory condition characterised by progressive bone resorption around a dental implant and instability of the oral acid-base homeostasis. Fluctuations in salivary pH (ΔpH) represent an integral indicator of the functional state of local buffering systems and a marker of the effectiveness of therapeutic-preventive interventions.

Aim of the study was to evaluate the dynamics of ΔpH in oral fluid among patients with peri-implantitis during administration of a therapeutic-preventive complex (TPC).

Materials and methods. Sixty-seven patients aged 25–55 years were examined and allocated to a comparison group ($n=28$; standard therapy) and a main group ($n = 39$; standard therapy + TPC). ΔpH was determined by five consecutive measurements of mixed saliva pH with a portable pH-meter “PHscan 20F” (Bante Instruments, China). Statistical processing was performed using variational analysis and Student’s *t*-test; $p < 0.01$ was considered significant.

Results. At baseline, ΔpH was 0.38 ± 0.04 U in the main group and 0.36 ± 0.03 U in the comparison group ($p > 0.1$). After six months, ΔpH decreased to 0.22 ± 0.04 U in patients receiving the TPC, while no change was observed in the comparison group. By the end of the first year, ΔpH in the main group reached 0.14 ± 0.01 U, which was 2.3-fold lower than in the control group.

Conclusions. The proposed TPC reliably restores salivary acid-base stability in peri-implantitis, reducing ΔpH to values close to the physiological norm. The findings support the appropriateness of comprehensive therapy aimed at correcting local homeostasis and preventing further peri-implant tissue destruction.

Ключові слова: імплантати, рН слини, лікувально-профілактичний комплекс, запалення, пацієнти, періімплантит.

Key words: implants, salivary pH, therapeutic-preventive complex, inflammation, patients, peri-implantitis.

Імплантологічне лікування є ефективним методом відновлення зубного ряду, однак з поширенням імплантації зростає кількість ускладнень, зокрема інфекційних уражень навколо імплантів. Періімплантит визначається як запальне ураження періімплантних тканин із поступовою резорбцією альвеолярної кістки [2]. За сучасними даними, ознаки періімплантиту через 5–10 років після встановлення імпланту виявляються приблизно в 10–20 % випадків [2]. Серед чинників ризику цього ускладнення – попередня історія пародонтиту, низький рівень гігієни ротової порожнини, системні хвороби (наприклад, цукровий діабет) та шкідливі звички (паління) [2,3]. Мікробіологічний фактор залишається ключовим – бактеріальний біоплів виробляє прозапальні медіатори, що запускають каскад імунної відповіді й руйнування тканин навколо імплантату [3].

Організм компенсує локальне запалення спеціальними регуляторними механізмами, зокрема через біохімічні функції слини. У нормі слина забезпечує підтримку кислотно-лужного гомеостазу ротової порожнини: її рН зазвичай близький до нейтрального (приблизно 6,2–7,6) завдяки активності бікарбонатних, фосфатних та протеїнових буферів [4,5]. Цей буферний потенціал захищає зуби та м’які тканини від демінералізації й руйнівного впливу кислого середовища [5,6]. Слина адаптивно регулює рН: вона сприяє ремінералізації зубів і гальмує розвиток запалення в пародонті завдяки контролю над кислотністю ротового середовища [3,5]. Наприклад, експериментально показано, що лужна або нейтральна реакція слини підтримує загоєння ясен у запалених ділянках, тоді як підвищена кислотність може спричинювати некротичні зміни слизової оболонки [3].

Навпаки, при хронічному запаленні (як-от періімплантит) рН слини схильний до зсуву в кислую сторону, що створює сприятливе середовище для патогенних бактерій і посилює тканинні ушкодження. При цьому слина залишається цінним джерелом інформації про стан ротової порожнини. Слина є простим для забору, неінвазивним і відносно малозатратним біоматеріалом [1]. Сучасні дослідження демонструють: при періімплантиті у слині підвищуються рівні прозапальних цитокінів

(наприклад, IL-1 β , IL-6, TNF- α) і матричних металопротеїназ у порівнянні з фізіологічним станом [1]. Крім того, хронічне запалення довкола імплантату супроводжується ознаками оксидативного стресу: відзначається зростання маркерів перекисного окиснення ліпідів (зокрема MDA, 8-OHdG) та зміни активності антиоксидантних ферментів (SOD, GPx) в слині пацієнтів з періімплантитом [7].

Комплексний вплив багатокомпонентних лікувально-профілактичних комплексів на функціональних реакцій в порожнині рота при періімплантиті вивчений недостатньо. Отже, оцінка динаміки рН ротової рідини – зокрема амплітуди її коливань (ΔpH) – у пацієнтів із періімплантитом на тлі комплексного лікувально-профілактичного втручання є актуальним завданням сучасної стоматології.

Мета даного дослідження. Оцінка функціональних реакцій в порожнині рота пацієнтів з періімплантитом за коливаннями величини рН ротової рідини під час застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні приймало участь 67 пацієнтів з періімплантитом в динаміці лікування віку 25–55 років. Пацієнти були із періімплантитом, які мали в анамнезі супутню патологію – пародонтит та атеросклероз. Біофізичні дослідження проводили у секторі біофізики і функціональної діагностики відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонції ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»).

Пацієнтів було поділено на 2 групи:

– 1 група – порівняння, (пацієнти з періімплантитом, які отримували тільки базову терапію за протоколом $n=28$);

– 2 група – основна, (пацієнти з періімплантитом, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, $n=39$).

Пацієнти групи порівняння отримували базову терапію згідно з протоколом, тоді як пацієнти основної групи, окрім базової терапії, отримували лікувально-профілактичний комплекс, до складу якого

входили препарати з антиоксидантною, протизапальною дією, засоби для відновлення мікробіоценозу та мікроциркуляції, а також препарати з остеотропним механізмом дії. Застосування цього комплексу повторювали через 6 місяців після початку лікування.

У роботі використовували метод оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини в окремих її пробах [8]. Метод заснований на тому, що коливання величини рН (Δ рН) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеостазу і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. Вимірювання рН проводилися безпосередньо після забору змішаної слини за допомогою рН-метра з плоским електродом «РНscan 20F» (Bante Instruments Limited, Китай), як мінімум на п'яти зборах слини, взятих у пацієнта

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2016. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали

методами варіаційного аналізу з використанням t-критерію Стьюдента, при цьому різницю вважали статистично вірогідною за умови $p < 0,01$ [11, с. 124].

Результати та їх обговорення. Величина Δ рН розглядається як інтегральний індикатор стабільності кислотно-лужного гомеостазу в порожнині рота, адже відображає межу коливань реакції слини між послідовними зборами протягом короткого проміжку часу. За даними численних фізіолого-біохімічних досліджень [8-10], у здорових осіб із високою неспецифічною резистентністю амплітуда таких коливань рідко перевищує 0,10 ум. од., тоді як значення вище 0,20 ум. од. традиційно вважають маркером дисбалансу буферної системи слини, активації запальних каскадів і метаболічної напруги тканин пародонту.

В таблиці представлені дані коливань величини рН (Δ рН) в п'яти вимірюваннях, отримані в результаті динамічного спостереження за пацієнтами основної та порівняльної груп в процесі профілактичних заходів.

Таблиця

Динаміка показника Δ рН у пацієнтів з перимплантатом в процесі профілактичних заходів, ум. од. ($M \pm m$)

Терміни	Група	Основна група n=39	Група порівняння n=28
Вихідний		0,38±0,04 p>0,1	0,36±0,03
Через 6 міс.		0,22±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001	0,33±0,02 p ₁ >0,1
Через 1 рік		0,14±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,32±0,03 p ₁ >0,05

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

У вихідному зрізі спостереження як пацієнти основної, так і групи порівняння демонстрували клінічно значиму нестабільність ротового рН (0,38±0,04 і 0,36±0,03 відповідно), що суттєво перевищувало фізіологічний діапазон і вказувало на глибокі порушення локальної буферної системи, типової для активного перимплантату. Відсутність статистичної різниці між групами (p>0,1) підтверджує їхню початкову порівняльність за тяжкістю патологічного процесу та дозволяє надалі об'єктивно оцінювати ефективність профілактичних втручань.

Через шість місяців у групі, де було застосовано лікувально-профілактичний комплекс, Δ рН знизилася до 0,22±0,04. Зміна є не лише високодостовірною відносно вихідного рівня (p<0,001), а й статистично переконливою порівняно з контрольною групою (p<0,001), у якій показник практично не змінився (0,33±0,02; p₁>0,1). Така динаміка свідчить, що цілеспрямована профілактика сприяє відновленню кислотно-лужної рівноваги шляхом повнення слиновиділення, оптимізації карбонатно-фосфатного буферу та гальмування продукції кис-

лих метаболітів пери-імплантною патогенною мікрофлорою. Поряд із цим зниження Δ рН можна інтерпретувати як маркер посилення місцевої проти-запальної відповіді та нормалізації діяльності кальцієзалежних протеаз, що опосередковують ремоделювання кісткової тканини альвеоли.

Наприкінці першого року спостереження тренд до стабілізації ще більш виразний: у пацієнтів основної групи Δ рН складало лише 0,14±0,01, тобто майже втричі нижче за вихідну величину та більш ніж удвічі нижче, ніж у пацієнтів порівняльної групи (0,32±0,03; p<0,001). У межах фізіології такий інтервал коливань уже наближається до стану фізіологічної норми, характерної для осіб без проявів запалення.

У групі порівняння суттєвих позитивних зрушень за той самий період не спостерігалось (p₁>0,05), а збереження високого Δ рН підтверджує недостатність базової терапії без багатофакторної корекції локальних і системних тригерів запалення.

Результати таблиці демонструють, що лікувально-профілактичний комплекс здатен відновити

кислотно-лужну стабільність слини до значень, характерних для фізіологічної норми.

Висновки:

1. Періімплантит супроводжується вираженою нестабільністю кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота, про що свідчить підвищена амплітуда Δ pH слини ($\approx 0,37$ ум. од.) у вихідному стані.

2. Додавання багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії забезпечує достовірне зниження Δ pH вже через 6 місяців лікування та подальшу нормалізацію показника до кінця першого року спостереження.

3. Відсутність істотної позитивної динаміки Δ pH у групі лише з базовою терапією підтверджує недостатність стандартного протоколу для відновлення місцевого гомеостазу при періімплантиті.

4. Комплексна корекція, що поєднує антиоксидантні, протизапальні, пробіотичні та остеотропні компоненти, є ефективною стратегією стабілізації pH-середовища та може розглядатися як перспективний напрям профілактики прогресування періімплантних уражень.

Література:

1. Lumbikananda S., Suphanantachat Srithanyarat S., Mattheos N., Osathanon T. Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis: A Scoping Review. *Int Dent J.* – 2024. – №74(3). P. 387-402. DOI: 10.1016/j.identj.2023.11.005.

2. Fragkioudakis I., Doufexi A.E., Sakellari D. Current concepts on the pathogenesis of peri-implantitis: a narrative review. *Eur J Dent.* – 2021. – №15(2). P. 216-223. DOI: 10.1055/s-0040-1721903.

3. Pallos D., Sousa V., Feres M, Retamal-Valdes B., Chen T., Curtis M., et al. Salivary microbial dysbiosis is associated with peri-implantitis: a case-control study in a Brazilian population. *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – №11. – P. 696432. DOI: 10.3389/fcimb.2021.696432.

4. Popescu F., Tudor A., Stef L., Negru A.G., Mihăilă R., Lăzureanu P.C., et al. Saliva pH and flow

rate in patients with periodontal disease and associated cardiovascular disease. *Med Sci Monit.* – 2021. – №27. – P. e930785. DOI: 10.12659/MSM.931362.

5. Matzeu G., Naveh G.R.S., Agarwal S., Roshko J.A.R., Ostrovsky-Snyder N.A., Napier B.S., et al. Functionalized Mouth-Conformable Interfaces for pH Evaluation of the Oral Cavity. *Adv Sci (Weinh).* – 2021. – №8(12). – P. e2003416. DOI: 10.1002/advs.202003416.

6. Bechir F., Pacurar M., Tohati A.D., Bataga S.M. Comparative Study of Salivary pH, Buffer Capacity, and Flow in Patients with and without Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – №18(3). – P. 1369. DOI: 10.3390/ijerph19010201.

7. Özkan Karasu Y., Maden O., Çanakçı C.F., et al. Oxidative damage biomarkers and antioxidant enzymes in saliva of patients with peri-implant diseases. *Int J Implant Dent.* – 2024. – №10(1). – P. 43. DOI: 10.1186/s40729-024-00562-x.

8. Деньга О.В. Адаптогенна профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей [автореф. дис. д-ра мед. наук]. Київ; 2001. – 32 с.

9. Деньга О.В., Деньга Е.М. Інтегральна експрес-оцінка рівня функціональних реакцій у порожнині рота у дітей. *Вісник стоматології.* – 2003. №5(спец. вип.). – С.130-148.

10. Деньга О.В., Деньга Е.М., Левицький А.П. Модифікований рН-тест змішаної слини для експрес-оцінки карієсогенної ситуації: інформаційний листок. – Одеса: РГАСНТИ, 1996. – 10 с.

11. 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 №41 (234), 2025

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. *нотатки*

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/>