

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ХВОРОБ ІЗ ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

*Науково-практичний журнал
для педіатрів та лікарів загальної практики –
сімейної медицини*

№ 4 (54) 2021

Ужгород – 2021

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра дитячих хвороб із дитячими інфекціями

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Білоусова О.Ю. (Харків), Болджар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 21.12.2021 р. протокол №12.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.
Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

Адреса редакції: м.Ужгород, вул. Капітульна, 21
Тел.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Сайт: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Усі статті рецензовані. Розмноження матеріалів журналу, опублікованих у виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 24.12.2021 р.
Зам. № 0123. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".
м. Ужгород, вул. Митрака, 25
www.lira-print.com

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475. 2021.54

Ministry of Education and Science of Ukraine
State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»
Medical Faculty
Department of Children's Diseases with Children's Infections

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

*Scientific and practical journal for pediatricians and
general practitioners - family medicine*

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.
Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.
Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod),
Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmariski Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659IP dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 21.12.2021 p., №12.

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine №1-05/5 dated 18 November 2009
Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine
№ 747 dated 13 July 2015

The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Editorial office address: Uzhhorod, Kapitulna St., 21
Tel.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Site: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Frequency – quarterly

The authors are responsible for the selection and presentation of the facts in the articles.

All articles are reviewed. Reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission
of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 24.12.2021.
Order №0123. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lira Ltd. ".
Uzhhorod, street. Mitrak, 25
www.lira-print.com



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значення олігосахаридів грудного молока у вигодовуванні немовлят (огляд літератури)

Горленко О.М., Переста М.І., Ленченко А.В., Лукашук С.В., Томей А.І. 6

Генетично-детерміновані механізми запалення у дітей з бронхіальною астмою

Банадига Н. В. 13

Особливості структури збудників бактеріальних фарингітів та тонзилітів

Михалко Я.О., Понзель Н.І., Кіш П.П., Коваль В.Ю. 21

Узагальнююче уявлення про механізми диференціації епітелію та особливості мікроцеркуляції слизової оболонки порожнини рота

Попович І. Ю. 28

Вплив COVID-19 на менструальний цикл

Корчинська О. О., Созанська М. А., Штефанія Андрашчікова, Сільвія Жултакова, Алена Шлоссерова 35

Сучасні підходи до хірургічного лікування гострого варикотромбофлебіту

Гаджега І.І. 42

Опис клінічного випадку гострого вірусного гепатиту Е

Гема-Багіна Н. М., Горленко О. М. 53

Особливості перебігу вагітності на фоні хронічного гепатиту В та SARS COV2-19, та прееклампсії середнього ступеню тяжкості

Корчинська О.О., Балого О.А., Цмур О.В. 61

Фактори ризику функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку

Коссей Г.Б., Чухран Ю.Ю., Вайс В.В., Іваськевич В.З. 67

Моніторинг якості води з сільських водогонів Закарпатської області в динаміці протягом 2016 – 2020 років

Микита Х.І., Рогач І.М. 70

Місцеве знеболення на дитячому стоматологічному прийомі

Клітинська О.В., Лайош Н.В., Зорівчак Т.І., Станко Петер, Пруц Галина, Дунець Р.О., Дячук Й.В. 77

Оцінка ураження гепатобіліарної системи при пневмонії у дітей раннього віку

Дудник В. М., Пасік В. Ю. 81



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

The importance of breast milk oligosaccharides in the feeding of infant (literature review)

Horlenko O.M., Peresta M.I., Lenchenko A.V., Lukashchuk S.V., Tomey A.I. 6

Genetically determined mechanisms of inflammation in children with bronchial asthma

Banadyha N.V. 13

Features of the bacterial pharyngitis and tonsillitis pathogens structure

Mykhalko Y.O., Ponzel N.I., Kish P.P., Koval V.Y. 21

General overview of the epithelial differentiation mechanisms and features of the oral mucosa microcirculation

Popovych I.Yu. 28

Effect of COVID-19 on the menstrual cycle

*Korchynska O.O., Sozanska M.A., Stefania Andrashchikova, Sylvia Zhultakova,
Alena Shlosserova 35*

Modern approaches to surgical treatment of acute varicothrombophlebitis

Hadzheha I.I. 42

Description of clinical case of acute viral hepatitis E

Hema-Bahyna N.M., Horlenko O.M. 53

Features of pregnancy on the background of chronic hepatitis b and sars-COV2-19 and preeclampsia of moderate severity

Oksana O. Korchynska, Olha A. Baloha, Olha. V. Tsmur 61

Risk factors of functional gastrointestinal disorders in infancy

Kossei G. B., Chukhran Yu. Yu., Vais V. V., Ivaskevych V. Z. 67

Water quality monitoring from rural water supplies of the Transcarpathian region in dynamics during 2016 – 2020

Mykyta Kh., Rohach I.M. 70

Local anesthesia in children's dental receptions

*Oksana V. Klitynska, Natalia V. Layosh, Tetiana I. Zorivchak, Peter Stanko, Halyna Pruts,
Roman O. Dunets, Joseph V. Dyachuk 77*

Assessment of lesions of the hepatobiliary system children with community-acquired pneumonia

Dudnyk Veronica, Pasik Valentyna 81



УДК 616-053:[613.287.1/4:613.263]
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.6-12

ЗНАЧЕННЯ ОЛІГОСАХАРИДІВ ГРУДНОГО МОЛОКА У ВИГОДОВУВАННІ НЕМОВЛЯТ (огляд літератури)

Горленко О. М.¹, Переста М. І.¹, Ленченко А. В.¹, Лукашук С. В.^{1,2}, Томей А. І.¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

²КНП «Закарпатський обласний дитячий санаторій «Малютко» Закарпатської обласної ради, с. Оноківці, Ужгородський р-н

Резюме. Вступ. Грудне молоко матері є унікальним натуральним продуктом харчування для новонароджених. Воно містить усі поживні речовини, які необхідні для розвитку та росту дитини протягом перших місяців життя. Одним із важливих компонентів грудного молока є олігосахариди.

Мета дослідження. Збір і аналіз сучасних літературних даних щодо властивостей олігосахаридів та їх впливу на стан здоров'я дитини.

Матеріали та методи. Проведений аналітичний огляд зарубіжної літератури, що висвітлює питання значення олігосахаридів грудного молока.

Результати досліджень. Олігосахариди грудного молока мають важливе значення для стану здоров'я немовляти, адже володіють захисними властивостями. Вони перешкоджають адгезії патогенів і токсинів на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів і попереджає порушення цілісності стінки кишківника. Олігосахариди мають також імуномодулюючу дію, яка здійснюється за допомогою складних механізмів зв'язку олігосахаридів із рецепторами – лектинами.

Висновки. Олігосахариди є унікальним компонентом грудного молока. Завдяки особливостям своєї будови вони здатні стимулювати імунну систему дитини та захищати її організм від бактеріальних і вірусних інфекцій.

Ключові слова: грудне молоко, олігосахариди, захисні функції, кишкова мікробіота.

The importance of breast milk oligosaccharides in the feeding of infant (literature review)

Horlenko O.M., Peresta M.I., Lenchenko A.V., Lukashchuk S.V., Tomey A.I.

Abstract. *Introduction.* Breast milk is a unique natural food for newborns. It contains all the nutrients necessary for the development and growth of the child during the first months of life. Oligosaccharides are one of the important components of breast milk.

The aim. Collection and analysis of modern literature data on the properties of oligosaccharides and their impact in the child's health.

Materials and methods. An analytical review of foreign literature, which highlights the importance of oligosaccharides in breast milk was conducted.

Results. Breast milk oligosaccharides are important for the baby's health because they have protective properties. They prevent the adhesion of pathogens and toxins to the gastrointestinal tract mucous, which reduces the level of pro-inflammatory cytokines and prevents disruption of the intestinal wall integrity. Oligosaccharides have an immunomodulatory effect also, which is carried out by complex mechanisms of oligosaccharides communication with lectin receptors

Conclusions. Thus, oligosaccharides are a unique component of breast milk. They are able to stimulate the child's immune system and protect its body from bacterial and viral infections due to their structural features

Key words: breast milk, oligosaccharides, protective functions, intestinal microbiota.

Вступ

Грудне молоко – це продукт, склад якого формувався в ході багатоміліардної еволюції [14, 18]. Наявність у ньому неперетравлюва-

них компонентів, що не несуть нутритивної функції, є парадоксальним і вже багато років привертає увагу вчених і дослідників. Основними з таких неперетравлюваних компо-



нентів є олігосахариди. Олігосахариди грудного молока (ОГМ) мають численні позитивні ефекти щодо здоров'я дитини, які включають підтримання процесів становлення імунної відповіді, покращення бар'єрної функції кишечника, захист від патогенів [1, 8, 15, 17].

Мета дослідження

Збір і аналіз сучасних літературних даних щодо властивостей олігосахаридів та їх впливу на стан здоров'я дитини.

Матеріали та методи

Проведений аналітичний огляд зарубіжної літератури, що висвітлює питання значення олігосахаридів грудного молока.

Результати досліджень

Вуглеводнева складова грудного молока представлена лактозою та ОГМ. Останні є некон'югованими гліканами, які не пектретравляються і не мають нутритивної цінності. Відомо, що фракція ОГМ – це третій за величиною компонент грудного молока після лактози та жирів. Їх вміст варіює від 20–25 г/л у молозиві до 10–15 г/л у зрілому молоці. Грудне молоко людини – найбагатше джерело олігосахаридів серед усіх ссавців. Так, наприклад, їх вміст у коров'ячому молоці приблизно в 1000 разів нижчий ніж у жіночому. Відомо, що в період лактації жінка витрачає для секреції молока до 500 калорій щодня, з них 10 % використовуються на синтез великої кількості олігосахаридів. ОГМ не мають нутритивної ролі, але відіграють важливу роль для здоров'я дитини [1, 15-18].

Структура ОГМ

Основу ОГМ складають 5 моноцукорів: глюкоза (Glc), галактоза (Gal), N-ацетилглюкозамін (GlcNAc), фукоза (Fuc), сіалова кислота (Sia) (N-ацетил-нейрамінова кислота (Neu5Ac)). Біосинтез цих сполук відбувається за певною схемою. Усі ОГМ містять лактозне ядро, яке елонгується одним або декількома моносахаридами. Лактоза може бути фукозована в області галактози по $\alpha 1-2$ у зв'язку з утворенням 2'-фукозиллактози (2'-FL) або в області глюкози за $\alpha 1-3$ у зв'язку з утворенням 3'-фукозиллактози (3'-FL). У разі приєднання сіалової кислоти по $\alpha 2-3$ або $\alpha 2-6$ зв'язках відбувається утворення 3'-сіалілактози (3'-SL) або 6'-сіалілактози (6'-SL) відповідно [3]. Крім того, лактоза може елонгуватися лакто-N-біозою або N-ацетилглюкозаміном

по $\alpha 1-3$ або $\alpha 1-6$ зв'язку. У грудному молоці ідентифіковані складні ОГМ, у яких спостерігається 10 і більше таких дисхаридних повторів. Усі ОГМ відповідно до їх хімічної структури можна розділити на три групи: нейтральні фуколізовані (наприклад, 2'-FL), нейтральні нефуколізовані (наприклад, лакто-N-неотетраозу (LNnT)) і кислі сіалізовані (наприклад, 3'-SL). Пропорції вмісту нейтральних фуколізованих, нейтральних нефуколізованих та сіалізованих ОГМ у зрілому молоці при доношеній вагітності складають 35–50 %, 42–55 % та 12–14 % відповідно. Таким чином, нейтральні ОГМ становлять близько 75 % від усіх олігосахаридів [2, 14, 18, 26]. Незважаючи на велику різноманітність ОГМ, виділяють 12 основних представників. Серед них найбільш поширеним є 2'-FL (2'-фукозиллактоза), її частка становить близько 30 %. До десятки найпоширеніших входить і LNnT (лакто-N-неотетраоза), що становить 2–3 % від усіх ОГМ [1, 15, 26]. Саме ці два олігосахариди є найбільш привабливими з точки зору введення їх до складу дитячих молочних сумішей.

Захисні функції ОГМ

На цей час з'явилося багато доказів впливу ОГМ на імунну функцію. Опосередкований вплив проявляється за допомогою покращення складу кишкової мікробіоти. Відомо, що у дітей протягом перших днів і тижнів після народження, які перебувають на грудному вигодовуванні, у кишковому мікробіоценозі домінують біфідобактерії. І на думку деяких авторів, саме ОГМ сприяють зростанню кількості біфідофлори [25]. Біфідобактерії містять ферменти глікозид-гідролази, а саме: α -фукозідази, α -сіалідази, β -галактозидази, β -N-гексозамінідази, що сприяють більш повній утилізації ОГМ. Біфідобактерії мають безпосередній позитивний вплив на імунну функцію, адже сприяють продукції проти-запальних цитокінів і зберігають цілісність кишкової стінки [8, 24, 29]. На відміну від патогенів та інших бактерій саме біфідобактерії є найбільш активними у перемиканні поляризації Th-клітин з напрямку Th2, що характерний для внутрішньоутробного періоду, в напрямок Th1, який збалансовує імунну відповідь [19].

Прямий вплив ОГМ на функціонування імунної системи немовляти та забезпечення його максимального захисту здійснюється за рахунок таких властивостей ОГМ, як ан-



тиадгезивна та антимікробна дія щодо низки патогенів, збереження цілісності кишкового бар'єру, зниження продукції прозапальних цитокінів, дія на імунні клітини за допомогою лігандів і вплив на експресію генів [6, 13, 27, 28]. Так, експериментальними дослідженнями (Xiao L, 2018) було доведено специфічні протизапальні властивості 2'-фукозиллактози [30]. Це перший олігосахарид грудного моло-

ка, який вченим вдалося вивчити і відтворити, і масова частка якого в грудному молоці є найбільшою серед ОГМ – 30 %. Виявлено, що дотація його до раціону викликала достовірне збільшення експресії мРНК таких проти-запальних цитокінів, як IL-10 та TGF- β і зменшення експресії мРНК прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , TNF- α і CXCL-10, за винятком CXCL-9 (рис. 1) [30].

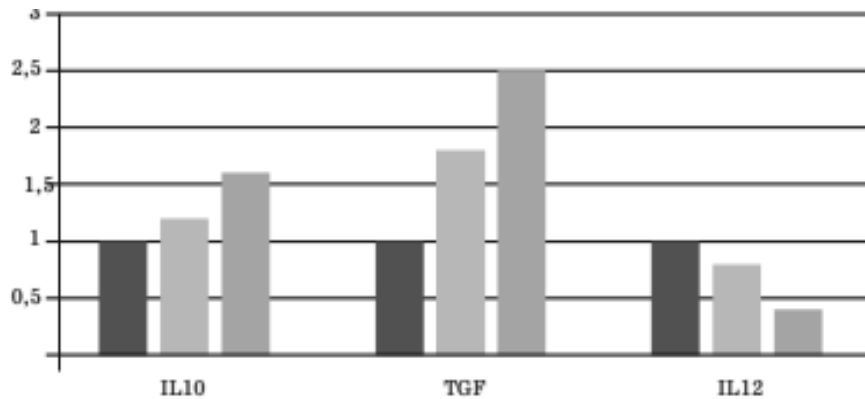


Рис. 1. Експресія mRNA про- і протизапальних цитокінів (за даними Xiao, 2018). Дозозалежна дія 2'-FL: синій колір – контроль, жовтий – 0,5 % 2'-FL, зелений – 1 % 2'-FL.

Адгезії патогенів запобігають переважно фукозилзовані ОГМ, які близькі за структурою до клітинних рецепторів і можуть зв'язуватися з рецепторами на поверхні епітеліоцитів, захищаючи дане місце від адгезії патогенів. Другий механізм дії полягає у поєднанні ОГМ з рецепторами і на самих бактеріях чи вірусах [9, 10, 12, 20, 24].

Протимікробна дія ОГМ стосується переважно умовно-патогенних мікробів та патогенів. Такий ефект обумовлений особливостями структурної будови ОГМ та наявністю в їх складі фукози, сілової кислоти або N-ацетилглюкозаміну. На сьогоднішній

день доведена інгібуюча дія олігосахаридів щодо низки патогенів (рис. 2). Відомо також, що олігосахариди гальмують розмноження стрептокока групи В і адгезію *Campylobacter jejuni* [1, 2]. За даними S. Weichart і співавт., ОГМ інгібують адгезію *Ps. aeruginosa* та інших кишкових патогенів до інтестинальних і респіраторних клітин (рис. 3, 4) [28]. Доведено, що частота інфекційного гастроентериту достовірно нижча у дітей на ГВ, ніж у тих, що годувалися сумішшю. Більш того, зниження рівня ОГМ збільшує частоту захворюваності у немовлят, зокрема, гострими кишковими інфекціями [2, 20, 21, 28].

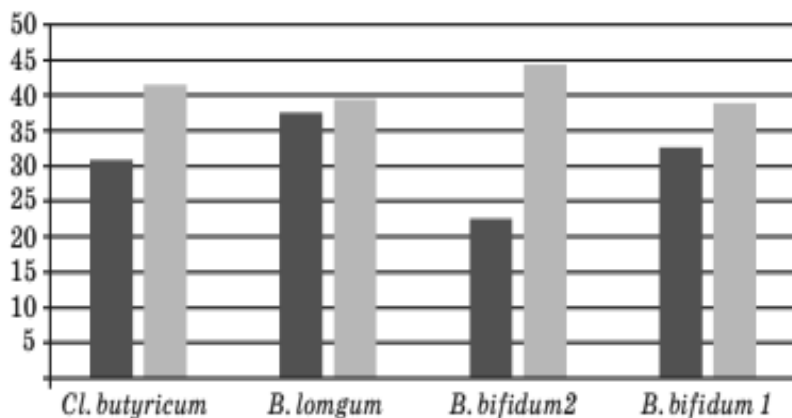


Рис. 2. Адгезивна здатність різних штамів при наявності або відсутності ОГМ (за даними S. Musilova, 2017), синій колір – наявність ОГМ, жовтий – відсутність ОГМ.

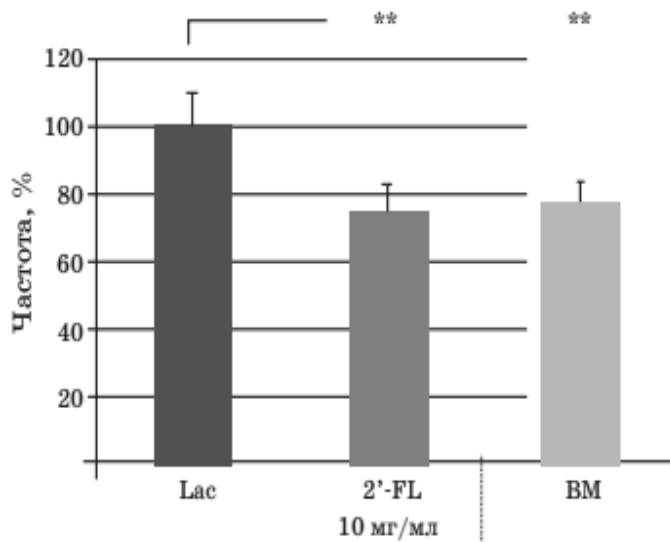


Рис. 3. Адгезія *Campylobacter jejuni* до Caco-2 клітин (human intestinal cell line). Вплив на адгезію патогенів 2FL і ГМ у % (відносна адгезія) порівняно з лактозою (за даними S. Weichart та співавт., 2013). Лас – лактоза, 2'-FL - 2-фукозилактоза, ВМ – грудне молоко.

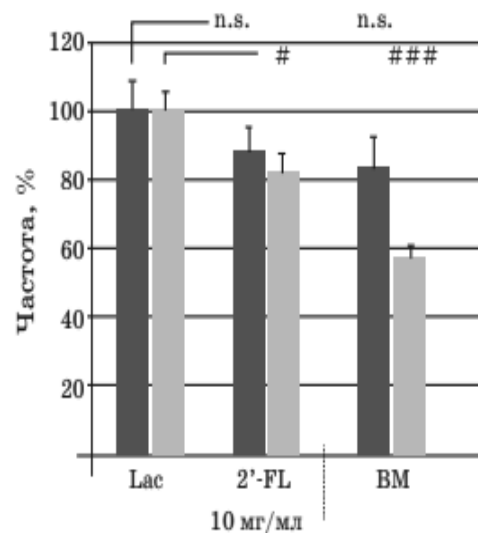


Рис. 4. Адгезія *Salmonella fytis* і EPEC (*Enteropathogenic E. coli*) до Caco-2 клітин (human intestinal cell line). Вплив на адгезію патогенів 2FL і ГМ у % (відносна адгезія) порівняно з лактозою (за даними S. Weichart та співавт., 2013). Лас – лактоза, 2'-FL - 2-фукозилактоза, ВМ – грудне молоко.

У літературі з'являються дані і щодо противірусної дії ОГМ. У експериментальних дослідженнях S. Hester (2015) показано, що ОГМ знижують експресію вірусної реплікази (білок NSP4) і таким чином зупиняють розвиток вірусної інфекції [9].

Відомо також, що використання ОГМ або сумішей, які включають до свого складу окремі олігосахариди – 2'-фукозилактозу та лакто-N-неотетраозу, знижують частоту та ризик розвитку інфекційних захворювань у дітей грудного віку, а також знижують частоту використання різних медикаментів, у т.ч. антибіотиків [11, 12, 23, 30].

Імуномодуюча дія ОГМ

Імуномодуючі властивості ОГМ реалізуються за допомогою їх зв'язку з лігандами – лектинами, які мають здатність високоспецифічно зв'язувати залишки вуглеводів на поверхні клітин, зокрема, викликаючи їх аглютинацію. Лектини нерідко беруть участь у клітинному розпізнаванні, наприклад, деякі патогенні мікроорганізми використовують лектини для прикріплення до клітин ураженого організму. Залежно від їхнього зв'язку з молекулами вуглеводів вони діляться на кілька видів:

- С-лектини (селектини) – їх рецептори розташовані на поверхні дендритних клітин, визначають індукцію толе-

рантності або активацію лімфоцитів, мають CRD (вуглевод-розпізнавальний домен) специфічний для фукози; експресуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) немовлят;

- Siglecs – лектини, що пов'язують сіалову кислоту; знаходяться на поверхні імунних клітин (16 видів);
- галектини – β -галактозид, що зв'язують лектини (15 галектинів), експресуються в епітеліальні клітини кишечника;
- F-типу лектини – специфічні для фукози [5-7].

Не всі види лектинів описані та вивчені, але особливий інтерес представляють галектини, які є рецепторами олігосахаридів і мають тропність до β -галактозовмісних ОГМ. Галектини продукуються епітеліальними клітинами кишечника, мають 1, 2 або кілька вуглевод-розпізнаючих доменів. Оцінка зв'язку різних галектинів з ОГМ проводилася в оригінальному дослідженні A. Noll (2016). Встановлено, що майже всі галектини здатні зв'язуватися з ОГМ у різних відділах ШКТ дитини, причому галектини експресуються анатомічно в тих ділянках ШКТ, де вони можуть краще контактувати з ОГМ [22].

Кожен галектин виконує свою функцію і має вплив на імунну систему. Наприклад, га-



лектин 1 має вплив на вроджений та набутий імунітет – індукує толерогенні дендритні клітини, пригнічує процеси запалення, інгібує дегрануляцію опасистих клітин, знижує активність макрофагів, індукує апоптоз Т-клітин, інгібує секрецію прозапальних цитокінів і селективно видаляє Th1/Th17. Таким чином, галектин 1 має здатність знижувати активність запалення і формувати толерогенний напрямок імунної відповіді [4]. Галектин 3 також впливає на вроджений та набутий імунітет, але дія його протилежна дії галектину 1 [27]. Галектин 3 посилює інтенсивність процесів запалення, активує транспорт нейтрофілів та дегрануляцію опасистих клітин, а також підвищує секрецію прозапальних цитокінів.

Властивості інших галектинів і їх роль при зв'язку з різними олігоцукрами активно досліджуються, проте на сьогоднішній день вони не є вивченими в повній мірі, що унеможлиблює спрямування всіх їхніх властивостей у потрібному напрямку.

Враховуючи важливу роль ОГМ у створенні здорової кишкової мікробіоти та модуляції імунітету, ще у 80-х роках минулого століття були створені пребіотики (GOS і FOS), які, як передбачалося, здатні селективно стимулювати зростання біфідофлори і, можливо, впливати на імунні функції.

ОГМ та бар'єрна функція кишечника

Доведено, що у новонароджених дітей на грудному вигодовуванні більш повноцінно формується цілісність кишкового бар'єру в порівнянні з дітьми, що не одержують грудне молоко. Багато в чому це явище пов'язане з характером кишкового мікробіоценозу у дітей на грудному вигодовуванні, оскільки коментальна мікробіота і, зокрема, біфідобактерії посилюють експресію генів, відповідальних за продукцію білків, що забезпечують міцний зв'язок ОГМ з рецепторами ентероцитів, а при грудному вигодовуванні, як відомо, забезпечується оптимальний склад кишкової мікробіоти із домінуванням біфідофлори [2, 7, 13, 29].

За даними літератури, у грудному молоці багато компонентів, що впливають на склад кишкової мікробіоти, і одним із найважливіших є ОГМ. Зокрема, експериментальні дослідження дії ОГМ на дозрівання кишкової стінки довели, що інкубування клітин кишківника з окремими олігосахаридами (2'-FL та/або

LNNt) збільшувало диференціацію клітин кишківника та активність ферментів. Активність каспази (показника апоптозу) у цьому дослідженні також підвищувалась, що свідчить про активність процесів зростання та оновлення ентероцитів. Параметри трансепітеліальної резистентності при інкубації клітин з лакто-N-неотетраозою показали підвищену щільність кишкового бар'єру (меншу проникність). А високі дози окремих олігосахаридів або комбінації різних ОГМ у даному дослідженні активували диференціацію клітин кишківника [10].

На думку деяких дослідників, додатковим фактором дозрівання кишкової стінки є транскрипційна активність ОГМ [16]. Цей процес вивчався на культурі клітин кишківника, де транскриптом оцінювався до і після інкубації клітин із ОГМ. Виявлено зміну експресії генів декількох біологічних процесів, включаючи відповідь клітин на стимуляцію, клітинні сигнали, а також дозрівання кишкової стінки та сигнали імунної системи. Транскрипційна активність ОГМ також впливає на експресію генів глікопротеїнів епітеліальних клітин. Модуляція гліканів клітини господаря може бути одним із механізмів для запобігання адгезії патогенів до клітини господаря, і підвищення стійкості до інфекції. Цей ефект є структурно-специфічним і не є характерним для всіх видів олігосахаридів [16, 20, 28].

Висновки

ОГМ є ще одним унікальним і цінним компонентом грудного молока. Різні групи ОГМ, завдяки особливостям будови, мають різний вплив на формування здоров'я дитини. ОГМ є тонкими модуляторами імунної відповіді, здатними стимулювати імунну систему дитини, покращувати стан кишкової мікробіоти, захищати від бактеріальних і вірусних інфекцій, знижувати рівень прозапальних цитокінів.

Складність будови, варіабельність складу та структурна різноманітність не дозволяють на сьогоднішній день повністю відтворити склад ОГМ у дитячих молочних сумішах. Досягнуті успіхи в технологічному виробництві інгредієнтів дозволили створити всього два олігосахариди, структурно повністю ідентичні тим, що є в грудному молоці – 2'-фукозилактозу та лакто-N-неотетраозу.



ЛІТЕРАТУРА

1. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22 (9): 1147–1162. Doi: 10.1093/glycob/cws074.
2. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Dev.* 2015; 91 (11): 619–622. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.001.
3. Buck R. Similar to those who breastfed infants fed a formula containing 2-Fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in randomized controlled trial. *J. of Nutr.* 2016; 146: 2559–2566. Doi: 10.3945/n.116.236919.
4. De Leila S, Sundblud V, Cerliani J, Guardia C, Estrin D, Vasta G, Rabinovich G. When galectins recognize glycan: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry*. 2011; 50 (27): 7842–7857. Doi: 10.1021/bi201121m.
5. Dewulf E, Cani P, Claus S, Fuentes S, Puylaert P, Neyrinck A, Bindels L, M de Vos W, Gibson G, Thissen JP, Delzenne N. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013; 62 (8): 1112–1121. Doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
6. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann. Nutr. Metab.* 2016; 69 (Suppl. 2): 42–51. Doi: 10.1159/000452818.
7. Dotz V, Adam R, Lochnit G, Schrotten H, Kunz C. Neutral oligosaccharides in feces of breastfed and formula-fed infants at different ages. *Glycobiology*. 2016; 26 (12): 1308–1316. Doi: 10.1093/glycob/cww087.
8. He Y, Liu S, Kling D, Leone S, Lawlor N, Huang Y, Feinberg S, Hill D, Newburg D. The human milk oligosaccharide 2-fucosyllactose modulate CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut*. 2016; 55: 33–46. Doi: 10.1136/gutjnl-2014-307544.
9. Hester S, Chen X, Li M, Mpnaco M, Comstock S, Kuhlenschmidt M, Donovan S. Human milk oligosaccharides inhibit rotavirus infectivity in vitro and in acutely infected piglets. *Br. J. of Nutrition*. 2015; 110: 1233–1242. Doi: 10.1017/800071145130000391.
10. Holscher H, Bode L, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence intestinal epithelia; cell maturation in vitro. *JPGN*. 2017; 64 (2): 296–301. Doi: 10.1097/MPG.0000000000001274.
11. Holscher H, Davis S, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence maturation of human intestinal Cac2Bbe and HT-29 cell lines. *J. of Nutrition*. 2014; 144: 586–591. Doi: 10.3945/n.113.189704.
12. Hung T, Suzuki T. Short-chain fatty acids suppress inflammatory reaction in Caco-2 cells and mouse colons. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66: 108–117. DOI: 10.1021/acs.jaf.7b04233.
13. Kulinich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: the role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carboh. Res.* 2016; 432: 62–70. Doi: 10.1016/j.carres.2016.07.009.
14. Kunz C. Historical Aspects of Human Milk Oligosaccharides. *Adv. Nutr.* 2012; 3 (3): 430S–439S. Doi: 10.3945/an.111.001776.
15. Kunz C, Kuntz S, Rudloff S. Bioactivity of human milk oligosaccharides. *Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity*. 2014; 3: 1–20.
16. Lane J, O'Callaghan J, Carrington S, Hickey R. Transcriptional response of HT-29 intestinal epithelial cells to human and bovine milk oligosaccharides. *Br. J. of Nutrition*. 2013; 110: 2127–2137. Doi: 10.1017/S0007114513001591.
17. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj P. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of infant microbiota and immunity. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: article 361. Doi: 3389/fimmu.2018.00361.
18. Makarova E.G., Netrobenko O.K., Ukraintsev S.E. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 152–160.
19. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial. Microbes*. 2010; 1 (4): 367–382. Doi: 10.3920/BM2010.0027.
20. Morrow A, Ruiz-Palacios G, Jiang X, Newburg D. Human milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* 2005; 135: 1304–1307.
21. Musilova S, Modrackova N, Dorskocil I, Svestil R. Influence of human milk oligosaccharides on adherence of bifidobacteria and clostridia to cell lines. *Acta Microbiol. And Immunologica Hungaria*. 2017; 64 (4): 415–422. Doi: 10.1556/030.64.2017.029.
22. Noll A, Courdine J, Yu Y, Lasanajak Y, Smith D, Cummings R. Galectins are human milk glycan receptors. *Glycobiology*. 2016; 28: 655–669. Doi: 10.1093/glycob/cww002.



23. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Jansses E, Coresello G, Sprenger N, Wernimont S, Egli D, Gosoni L, Steenhaut P. Effect of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *JPGN*. 2017; 64 (4): 624–630. Doi: 10.1097/mpg.00000000001520.
24. Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria – insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiological. Res.* 2016; 192: 159–171. Doi: 10.1016/j.micres.2016.07.001.
25. Sjogren Y, Tomicic S, Lundber A, Bottcher M, Bjorksten B, Sverrmark-Ekstrom E, Jenmalm M. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clinical and Experimental Allergy*. 2009; 39: 1842–1851. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x.
26. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 143–169. Doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
27. Sundblad V, Quintar A, Morosi L, Niveloni S, Cabanne A, Smecuol E, Maurino E, Marino K, Bai J, Maldonado C, Rabinovich G. Galectines in intestinal inflammation: Galectin-1 expression delineates response to treatment in celiac disease patients. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 379.
28. Weichert S, Jennewien S, Hufner E, Weiss C, Borkowski J, Putze J, Schroten H. Bioengineered 2-fucosyllactose and 3-fucisyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell line. *Nutr. Res.* 2013; 33 (10): 831–838. Doi: 10.1016/j.nutr.2013.07.009.
29. Wickramasinghe S, Pacheco A, Lemay D, Mills D. Bifidobacteria grown on human milk oligosaccharides downregulate the expression of inflammation-related genes in Caco-2 cells. *BMC Microbiology*. 2015; 15: 172–184. Doi: 10.1186/s12866-015-0508-3.
30. Xiao L, Leusink-Muis T, Kettelarij N, Ark I, Blijenberg B, A. Hesens N, Stahl B, Saskia A. Overbeek, Garssen J, Folkerts G. Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose Improves Innate and Adaptive Immunity in an Influenza-Specific Murine Vaccination Model. *Front. Immunol.* 2018; 9: 452. Published online 2018 Mar 9. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00452.

Отримано 27.11.2021 р.



УДК 616.248:575.113]-053.2
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.13-20

ГЕНЕТИЧНО-ДЕТЕРМІНОВАНІ МЕХАНІЗМИ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Банадига Н. В.

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль*

Резюме. Вступ. Бронхіальна астма (БА) уже впродовж тривалого часу залишається поширеною алергічною патологією, яка в сучасних умовах характеризується високою поширеністю, раннім клінічним дебютом у дитячому віці, а також коморбідністю. БА розглядається як мультифакторіальне захворювання, при якому генетична компонента є однією з провідних. Серед широкого кола генів-кандидатів нашу увагу привернули ті, які кодують саме активність запалення – фактор некрозу пухлин (TNF- α), що має функції регулятора імунної та запальної реакції; здійснює імуномодулюючу, цитотоксичну, протизапальну дію.

Мета дослідження. Дослідити поліморфізм гена TNF- 308 G/A, рівень сироваткового TNF α та їх значення у тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 111 дітей шкільного віку, серед яких: 101 дитина зі встановленим діагнозом БА та 10 – контрольної групи. Для визначення поліморфних варіантів гена TNF α (G308A) rs1800629 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Визначення вмісту TNF α в сироватці крові хворих проводилось методом імуноферментного аналізу.

Результати досліджень. За результатами даної роботи алергеніндукований та змішаний фенотипи БА найчастіше дебютували в ранньому дитячому віці (відповідно: 44,90 %; 52,17 %), дещо рідше – в дошкільному (відповідно: 23,53 %; 43,48 %). При алергеніндукованому фенотипі рівень TNF α в сироватці крові в переважній більшості хворих (67,35 %) був нормальний, лише в третини пацієнтів встановлені підвищені показники (4,08 \pm 0,37) пг/мл, P<0,05. Серед хворих із вірусіндукованим фенотипом спостерігалась найвища активність TNF α , зокрема у 68,75 % випадків був підвищений рівень до (4,27 \pm 0,56) пг/мл, P<0,05.

Аналіз заміни G308A гена TNF α у дітей із БА залежно від даних спадкового анамнезу, встановив, що незалежно від фенотипових особливостей і обтяженого спадкового анамнезу, переважав гомозиготний GG варіант. Встановили достовірне переважання генотипу GG ($\chi^2=4,05$, OR=8,57 95%CI (1,00-73,58), p=0,048) серед осіб із контрольованим перебігом, у разі неконтрольованого та частково контрольованого перебігу БА зростає частка генотипів GA (відповідно: 21,74 % і 41,03 %).

Висновки. 1. Активність синтезу сироваткового TNF α у дітей із БА є неоднорідною залежно від тяжкості перебігу та рівня контролю. Встановлений фізіологічний вміст TNF α у сироватці крові дітей із загостренням БА, не залежно від тяжкості перебігу, мотивують потребу посилення складу базисної терапії, що забезпечить добрий контроль за перебігом.

2. Молекулярно-генетичне дослідження із визначення генотипу G308A гена TNF α та діагностований гомозиготний варіант GG у дітей може слугувати прогностичним критерієм щодо досягнення контролю над перебігом БА. Водночас, присутність варіанту GA або AA гена TNF α потребує динамічного відстеження ефективності базисної терапії та своєчасного її перегляду.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, запалення, фактор некрозу пухлин, поліморфізм генів.

Genetically determined mechanisms of inflammation in children with bronchial asthma

Banadyha N.V.

Abstract. Introduction. Bronchial asthma (BA) has been a common allergic pathology for a long time and in modern circumstances it is characterized by high prevalence, early clinical onset in childhood, as well as comorbidity. Asthma is considered a multifactorial disease in which the genetic component is one of the leading. Among a wide range of candidate genes, our attention was drawn to those that encode inflammatory activity - tumor necrosis factor (TNF- α), which has the function of a regulator of immune and inflammatory responses; has an immunomodulatory, cytotoxic, anti-inflammatory effect.



The purpose of the study. To investigate the polymorphism of the TNF-308 G / A gene, the level of serum TNF α and their importance in the severity of bronchial asthma in children.

Materials and methods. 111 school-age children were examined, including: 101 children diagnosed with asthma and 10 children in the control group. Modified protocols with oligonucleotide primers using polymerase chain reaction (PCR) and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis were used to determine polymorphic variants of the TNF α (G308A) rs1800629 gene. Determination of TNF α content in the serum of patients was performed by enzyme-linked immunosorbent assay.

Research results. According to the results of this work, allergen-induced and mixed phenotypes of asthma most often debuted in early childhood (respectively: 44.90%; 52.17%), less often - in preschool (respectively: 23.53%; 43.48%). In the allergen-induced phenotype, the level of TNF α in the serum in the vast majority of patients (67.35%) was normal, only a third of patients had elevated values (4.08 ± 0.37) pg / ml, $P < 0.05$. Among patients with virus-induced phenotype, the highest activity of TNF α was observed, in particular in 68.75% of cases the level was increased to (4.27 ± 0.56) pg / ml, $P < 0.05$.

Analysis of G308A replacement of the TNF α gene in children with asthma, depending on the data of hereditary history, found that regardless of phenotypic characteristics and burdened hereditary history, homozygous GG variant prevailed. There was a significant predominance of the GG genotype ($\chi^2 = 4.05$, OR = 8.57 95% CI (1.00-73.58), $p = 0.048$) among persons with a controlled course, in the case of uncontrolled and partially controlled course of asthma, the share increases GA genotypes (respectively: 21.74% and 41.03%).

Conclusions. 1. The activity of serum TNF α synthesis in children with asthma is heterogeneous depending on the severity and level of control. The established physiological content of TNF α in the serum of children with exacerbation of asthma, regardless of the severity of the course, motivate the need to strengthen the composition of basic therapy, which will provide good control over the course.

2. Molecular genetic testing to determine the G308A genotype of the TNF α gene and the diagnosed homozygous variant of GG in children can serve as a prognostic criterion for achieving control over the course of asthma. At the same time, the presence of a variant of GA or AA of the TNF α gene requires dynamic monitoring of the effectiveness of basic therapy and its timely review.

Key words: bronchial asthma, children, inflammation, tumor necrosis factor, gene polymorphism.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) уже впродовж тривалого часу залишається поширеною алергічною патологією, яка в сучасних умовах характеризується високою поширеністю, раннім клінічним дебютом у дитячому віці, а також коморбідністю. Водночас різні фенотипи астми вирізняють потребу персоналізованої терапії, запровадження інформативних критеріїв контролю хвороби. БА є вдалою клінічною моделлю, при якій очевидними є генетично-детерміновані механізми реалізації. Чисельні дослідження, узгоджені думки експертів єдині у тому, що саме контроль за запаленням є ключовою позицією у досягненні успіху в лікуванні. З огляду на клінічний досвід можна стверджувати, що саме активність запального процесу визначає тяжкість перебігу та потребує індивідуального підходу до вибору лікувального комплексу (переважного чи альтернативного).

БА розглядається як мультифакторіальне захворювання, при якому генетична компонента є однією з провідних. Дослідження генів – кандидатів астми сьогодні розглядають, як шлях до напрацювання профілактичних заходів, які спроможні відтермінувати або попередити формування патології [1, 6]. Серед широкого кола генів-кандидатів нашу увагу при-

вернули ті, які кодують саме активність запалення [2]. Адже саме виразність запального компоненту бронхоконстрикції має значення і для вибору адекватної базисної терапії, і визначає ймовірність хронізації бронхолегеневого процесу. Вищенаведене мотивувало інтерес до вивчення фактору некрозу пухлин. Фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) - один з основних прозапальних цитокінів з широким спектром біологічних функцій, залучений в патогенез системних запальних реакцій організму, сепсису, васкулярної деменції, інфекційного ендокардиту, ревматоїдного артриту, хронічних обструктивних захворювань легенів, бронхів, коронарного атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інших захворювань [6,7].

TNF- α має функції регулятора імунної та запальної реакції; здійснює імуномодулюючу, цитотоксичну, протизапальну дію; бере участь у протівірусному, протипухлинному імунітеті. Попри широкий спектр біологічних властивостей TNF- α , привертають увагу його прямі (стимулює хемотаксис нейтрофілів у вогнище запалення) та непрямі (індукція синтезу прозапальних медіаторів) ефекти на механізми запалення. Досліджень, присвячених бронхолегеневій патології та ролі в їх перебігу TNF- α , обмаль, однак є окремі дослідження, присвячені БА [3,4,8]. Водночас доведено,



TNF- α індукує гостре запалення та сприяє хронізації запалення прямим та опосередкованим чином. З огляду на складності у виборі базисної терапії БА, видається важливим вивчення поліморфізму гена TNF- α -308 G/A. Значення TNF- α у реалізації гострого запалення доволі детально вивчене при окремих патологіях, однак він бере участь і в формуванні хронічного запалення, зокрема, за рахунок підвищення адгезії макрофагів і за рахунок індукції синтезу NO. Однак результати досліджень є неоднорідними [8]. Зокрема, вивчення поліморфізму TNF- α -308 G/A при хронічних обструктивних захворюваннях легень завершилося кардинально відмінними результатами.

Щодо аналогічних досліджень у дітей та при бронхіальній астмі, зокрема вдалося віднайти окремі [3-5,7] клінічні дослідження серед дітей із БА Саудівської Аравії встановили, що діагностуючи генотип TNF- α , можна прогнозувати тяжкість астми. Наприклад, тяжкі форми спостерігалися у хворих із генотипом AA (80 %), водночас легкий перебіг астми був у хворих із генотипом GG [3]. Саме тому клінічний інтерес викликає поліморфізм гена TNF- α , можливо це матиме конкретне клінічне застосування.

Фактор некрозу пухлини регулює спектр запальних реакцій у дихальній системі, в тому числі реакції на забруднювачі повітря [8]. Оскільки озон викликає окислювальний стрес, збільшення TNF- α дихальних шляхів і запалення, асоціації поліморфізму – 308 TNF можуть бути різними залежно від частки озону в місцевості, де проживають пацієнти. Тому в кожному окремому дослідженні необхідно брати до уваги відповідність клінічних та параклінічних критеріїв перебігу бронхіальної астми.

Дослідження впливу генотипів G308 / A308 поліморфізму гена TNF- α на його вміст у сироватці хворих з БА нечисленні і суперечливі, орієнтовані на аналіз малоінформативних сироваткових концентрацій, без урахування спонтанної і стимульованої *in vitro* продукції TNF- α мононуклеарними клітинами крові. Загострення БА може бути обумовленим неадекватним об'ємом базисної протизапальної терапії внаслідок недооцінки тяжкості перебігу захворювання або впливом причинно-значимих алергенів [6]. Тому своєчасна та ефективна діагностика тяжкості клінічного перебігу та вираженості алергічного запалення може слугувати критерієм вибору обсягу

терапії, що забезпечить добрий контроль над БА і підвищить якість життя хворого [1, 7].

Мета дослідження

Дослідити поліморфізм гена TNF 308 G/A, рівень сироваткового TNF α та їх значення у тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

Матеріали та методи

Проведено поглиблене клініко-інструментальне й генетично-молекулярне обстеження 111 дітей шкільного віку, серед яких: 101 дитина зі встановленим діагнозом БА та 10 – контрольної групи. Верифікація діагнозу БА проводилася у відповідності до наказу № 868 МОЗ України від 08.10.2013 р. і міжнародних рекомендацій (GINA – 2018-2020 рр.). Згідно з рекомендаціями експертів GINA, виділялися фенотипи БА [1]. Критерієм включення дітей до групи контролю були: вік – від 6 до 17 років (середній вік (9,7 \pm 0,83) року), відсутність обтяжених генетичного й алергологічного анамнезів, хронічної та гострої патології, відсутність змін у загальноклінічних лабораторних обстеженнях.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи "innuPREP Blood DNA Mini Kit" (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена TNF α (G308A) rs1800629 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами [1] із застосуванням методу ПЛП і наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Вміст TNF α в сироватці крові визначали імуноферментним аналізом [7].

Статистична обробка отриманих результатів проведена у відділі системних досліджень Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Середні значення подавали у вигляді (M \pm m), для порівняння використовували критерій Стьюдента, проводили також кореляційний аналіз. Статистично достовірними вважали відмінності при P<0,05.

Результати досліджень

Серед обстежених хворих та дітей контрольної групи переважали хлопчики (70,30%).



У віковій структурі хворих (табл. 1) більшість становили діти молодшого шкільного віку (57,43 %). Середній вік пацієнтів залежно від статі був приблизно однаковим (хлопчики $11,15 \pm 0,48$ року, дівчатка – $10,63 \pm 0,70$ року). У 29 (28,71 %) хворих встановлено інтермітуючий перебіг БА, у 72 (71,29 %) осіб – персистуючий перебіг. Зокрема, у 23 (22,77 %) дітей діагностовано легкий персистуючий перебіг БА, у 29 (28,71 %) – середньотяжкий перебіг, а у 20 (19,80 %) хворих – персистуючий перебіг тяжкого ступеня. Беручи до уваги фенотипові особливості проведено аналіз віку мані-

фестації симптомів БА, за результатами якого алергеніндукований фенотип найчастіше дебютував у ранньому дитячому віці (44,90 %), дещо рідше – в дошкільному (23,53 %) та молодшому шкільному (28,57 %) віці. Такі ж закономірності виявлено і при змішаному фенотипі (в ранньому дитячому – 52,17 % та в дошкільному – 43,48 %), проте значно рідше даний фенотип дебютував у молодшому шкільному віці – 4,35 %. Схожа тенденція раннього дебюту спостерігалась і при фенотипах БА асоційованої з ожирінням та БА фізичного навантаження (відповідно: 75,00 % та 40,00 %).

Таблиця 1

Характеристика дітей із БА залежно від віку та статі

Вік	Хлопчики		Дівчатка	
	абс	%	абс	%
6-12 років	39	38,62	19	18,81
13-17 років	32	31,68	11	10,89
Разом	71	70,30	30	29,70

Зважаючи на те, що TNF α впливає на патогенетичні аспекти хронічного запалення, бере участь у ремодулюванні бронхів і визначає їх гіперреактивність [6, 7], підвищений інтерес викликає рівень даного цитокіну залежно від періоду та тяжкості перебігу БА. Особливу увагу привернуло питання чи існує залежність рівня сироваткового TNF α від періоду хвороби. Діагностовано, що при загостренні БА у 62,69 % даний показник знаходився в межах норми ($0,25 \pm 0,06$) пг/мл і лише у третини хворих був підвищений ($3,63 \pm 0,69$) пг/мл.

У пацієнтів, що перебували у періоді ремісії у 52,17 % випадках і в 45,45 % дітей з контрольованим перебігом було істотне підвищення TNF α (табл. 2). За таких обставин, коли загострення БА (а це ініціація хронічного алергічного запалення) не супроводжується підвищеним синтезом TNF α , викликає стурбованість склад медикаментозної терапії. Діагностований фізіологічний вміст TNF α у сироватці крові дітей із загостренням БА, мотивують потребу посилення складу базисної терапії, що забезпечить добрий контроль за перебігом.

Таблиця 2

Вміст рівня TNF α в сироватці крові дітей із БА в різні періоди захворювання, пг/мл

Період БА Показник TNF α	Загострення	Контроль	Ремісія
	підвищений рівень (n=25)	підвищений рівень (n=5)	підвищений рівень (n=12)
TNF α у пацієнтів із БА (n=101)	$3,63 \pm 0,69^*$	$3,76 \pm 0,78^*$	$4,90 \pm 0,56^*$
TNF α у осіб контрольної групи (n=10)	$1,03 \pm 0,55$		

Примітка: * - $p < 0,05$ достовірність порівняно з показниками контрольної групи.

Для клініциста важливо належно оцінити тяжкість перебігу БА та підібрати адекватну терапію. Надалі встановлено у більшій половині осіб (58,62 %) з інтермітуючим пере-

бігом кількісне підвищення TNF α ($4,14 \pm 0,50$) пг/мл, $p < 0,05$) в сироватці крові. Водночас серед дітей із персистуючим перебігом рівень прозапального цитокіну частіше знаходив-

ся в межах норми (63,89 %), лише у третини обстежених (36,11 %) діагностовано зростання рівня даного показника (рис. 1). Зокрема, у 39,13 % пацієнтів із легким персистоючим перебігом рівень сироваткового $TNF\alpha$ визначений на рівні $(3,97\pm 0,47)$ пг/мл, $p < 0,05$, при середньотяжкому перебігу БА – $(2,71\pm 0,32)$ пг/мл, $p < 0,05$, проте в 62,07 % залишався фізіологічним, а при тяжкому перебігу рівень $TNF\alpha$ був максимально підвищеним $(6,50\pm 3,21)$ пг/мл, але знову ж таки у 75,00 % випадків показники $TNF\alpha$ не перевищували контрольні величини. Визначення кількісних показників $TNF\alpha$ засвідчило підвищення рівня у 42,25 % хлопчиків $(3,65\pm 0,32)$ пг/мл і в 40,00 % дівчаток $(4,92\pm 1,37)$ пг/мл, що дає підстави припустити про відсутність зв'язку між рівнем $TNF\alpha$ в сироватці крові та статтю хворого із БА.

При алергеніндукованому фенотипі рівень $TNF\alpha$ в сироватці крові в переважній більшості хворих (67,35 %) був нормальний, лише в третини пацієнтів встановлені підвищені показники $(4,08\pm 0,37)$ пг/мл, $P < 0,05$. Схожа тенденція визначалась серед осіб із фенотипом БА асоційованою із ожирінням, у 37,50 % випадків рівень $TNF\alpha$ перевищував контрольні величини $(8,30\pm 5,50)$ пг/мл та при змішаному фенотипі у 47,83 % $TNF\alpha$ сягав $(2,60\pm 0,30)$ пг/мл, $P < 0,05$. У пацієнтів із фенотипом БА фізичного навантаження в основній більшості (80,00 %) були нормальні показники. Серед хворих із вірусіндукованим фенотипом спостерігалась найвища активність $TNF\alpha$, зокрема у 68,75 % випадків був підвищений рівень до $(4,27\pm 0,56)$ пг/мл, $P < 0,05$.

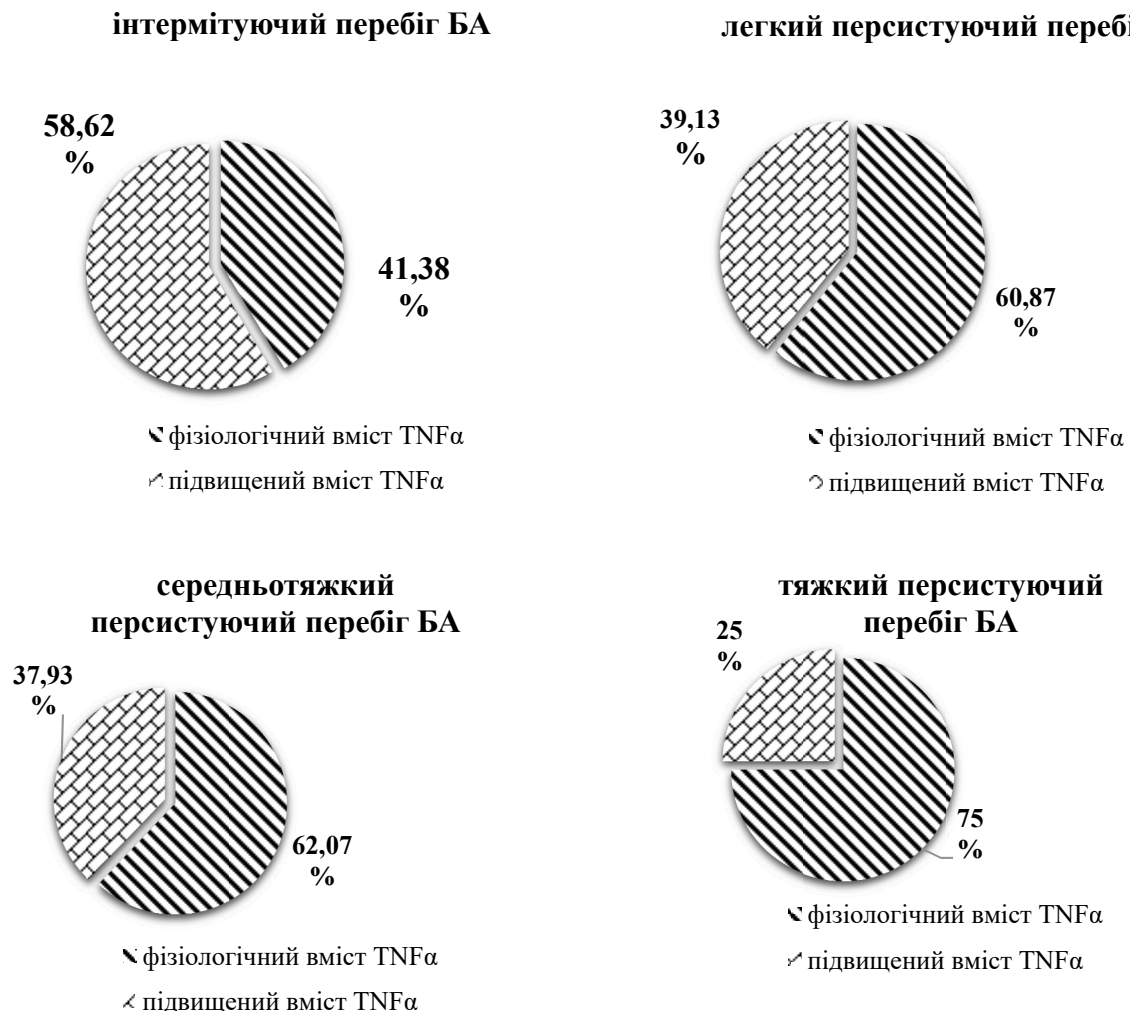


Рис. 1. Показник $TNF\alpha$ залежно від тяжкості перебігу БА.

Вбачалося доцільним проаналізувати поліморфізм G308A гена $TNF\alpha$ у дітей з різними клінічними варіантами перебігу БА. Встанов-

лено асоціацію гомозиготного варіанту GG по основній алелі із фенотипом БА асоційованою із ожирінням (табл. 3). Даний генотип пере-



важав і при інших варіантах перебігу БА, проте при алергеніндукованому, змішаному, вірусіндукованому фенотипах зростає вплив гетерозиготного генотипу GA гена TNF α . Гомозиготний варіант по рецесивній алелі траплявся в поодиноких випадках при алергеніндукованому фенотипі та БА фізичного навантаження. Аналіз заміни G308A гена TNF α у ді-

тей із БА залежно від даних спадкового анамнезу, встановив, що незалежно від фенотипових особливостей і обтяженого спадкового анамнезу, переважав гомозиготний GG варіант. Лише при відсутності алергічних захворювань серед родичів зростала роль гетерозиготного генотипу GA при алергеніндукованому та змішаному фенотипах.

Таблиця 3

Частота заміни G308A гена TNF α залежно від фенотипових особливостей

Генотип Фенотип	G308A гена TNF α									
	308GG		308GA		308AA		G		A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Алергеніндукований (n=49)	32	65,31	15	30,61	2	4,08	79	80,61	19	19,39
Вірусіндукований (n=16)	12	75,00	4	25,00	0	0,00	28	87,5	4	12,5
Змішаний (n=23)	14	60,87	9	39,13	0	0,00	37	80,43	9	19,57
БА асоційована із ожирінням (n=8)	8	100,00	0	0,00	0	0,00	16	100	0	0
БА фізичного навантаження (n=5)	3	60,00	1	20,00	1	20,00	7	70	3	30

При порівняльному аналізі заміни G308A гена TNF α залежно від перебігу БА (табл. 4) вдалось виявити значне переважання гомозиготного GG варіанту за основною алелю, рідше траплявся GA варіант заміни (генотипи GG та GA ($\chi^2=0,18$, $p=0,671$). За результатами подальшого аналізу груп із контрольованим перебігом і частково контрольованим перебігом БА діагностованих генотипів заміни G308A гена TNF α вдалось встановити достовірне переважання генотипу GG ($\chi^2=4,05$, OR=8,57 95%CI (1,00-73,58), $p=0,048$) се-

ред осіб із контрольованим перебігом, у той час як генотипи GA ($\chi^2=2,61$, OR=0,14 95%CI (0,02-1,24), $p=0,106$) та AA генотип ($\chi^2=0,01$, $p=0,917$) траплялися з меншою частотою та без статистично достовірної різниці. Привернуло увагу те, що в разі неконтрольованого та частково контрольованого перебігу БА зростає частка генотипів GA (відповідно: 21,74 % і 41,03 %). Генотип AA встановлений лише при частково контрольованій БА в поодиноких випадках.

Таблиця 4

Поліморфізм G308A гена TNF α при БА в дітей у різні періоди

Генотип Період БА	G308A гена TNF α									
	308GG		308GA		308AA		G		A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Загострення (n=67)	43	64,18	21	31,34	3	4,48	107	79,85	27	20,15
Контроль (n=11)	10	90,91	1	9,09	0	0,00	21	95,45	1	4,55
Ремісія (n=23)	16	69,57	7	30,43	0	0,00	39	84,78	7	15,22



Зважаючи на окремі повідомлення про те, що місце проживання здатне впливати на синтез і генетичну неоднорідність синтезу TNF α [8], відстежили ці фактори у групі спостережених. Встановлено переважання гомозиготної заміни по домінантній алелі GG гена TNF α серед виокремлених фенотипів незалежно від місця проживання. Зокрема, у випадку алергеніндукованого фенотипу БА: міські жителі - 63,3%, сільські мешканці - 68,42% із генотипом GG гена TNF α . Лише серед мешканців міста зростала асоціація гетерозиготної заміни GA гена TNF α серед пацієнтів зі змішаним фенотипом (50,0%).

Висновки

1. Активність синтезу сироваткового TNF α у дітей із БА є неоднорідною залеж-

но від тяжкості перебігу та рівня контролю. Встановлений фізіологічний вміст TNF α у сироватці крові дітей із загостренням БА, незалежно від тяжкості перебігу, мотивують потребу посилення складу базисної терапії, що забезпечить добрий контроль за перебігом.

2. Молекулярно-генетичне дослідження із визначення генотипу G308A гена TNF α та діагностований гомозиготний варіант GG у дітей може слугувати прогностичним критерієм щодо досягнення контролю над перебігом БА. Водночас, присутність варіанту GA або AA гена TNF α потребує динамічного відстеження ефективності базисної терапії та своєчасного її перегляду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банадига НВ. Роль поліморфізму окремих генів у формуванні бронхіальної астми у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства, гінекології. 2020;1:5-9.
2. Воронина ЕВ, Лобанова НВ, Яхин ИР, Романова НА, Серегин ЮА. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммуногенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. Медицинская иммунология. 2018; 20(6):797–806.
3. Jiffri EH, Elhawary NA, Saudi J. Association between necrosis factor polymorphism and asthma in western Saudi children. Biol Sci. 2011 Jan;18(1):107-11. doi: 10.1016/j.sjbs.2010.10.006.
4. Shaker OG, Sadik NA, El-Hamid NA. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-alpha gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. Hum Immunol. 2013 Jun;74(6):796-802. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.004.
5. Türe M, Yildiz M, Karkucak M, Gülten ET, Siğirli D, Özmen AT, Yakut T. Investigation of TNF-alpha gene (G308A) and GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphisms in Turkish patients with retinopathy of prematurity. Turk. J. Med. Sci. 2015; 45: 164–9.
6. Sang Wook Kang, Su Kang Kim, Young Rok Han, DongWhan Hong, Jinmann Chon, Joo-Ho Chung et al. Promoter polymorphism (-308G/A) of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene and asthma risk: An updated meta-analysis. Genet. Test Mol. Biomarkers. 2019; 23 (6): 363–72.
7. TNF- α -induced protein 3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection / Krusche J., Twardziok M., Rehbach K. Bock A., Tsang M S, Schroder PS et al. Allergy Clin. Immunol. 2019; 144 (6): 1684–96.
8. Tsai CH, Tung KY, Chen CH, Lee YL. Tumour necrosis factor G-308A polymorphism modifies the effect of home dampness on childhood asthma. Occup Environ Med. 2011 Oct;68(10):771-6. doi: 10.1136/oem.2010.060970.

REFERENCES

1. Banadyha NV. Rol' polimorfizmu okremykh heniv u formuvanni bronkhial'noyi astmy u ditey. [The role of polymorphism of individual genes in the formation of bronchial asthma in children] Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva, hinekologiyi. 2020;1:5-9. [in Ukrainian]
2. Voronyina EV, Lobanova NV, Yakhyn YR, Romanova NA, Serehyn YUA. Rol' faktora nekroza opukholey-al'fa v ymmunoheneze zabolevanyy razlychnoy étyolohyy y eho znachymost' v razvytyy antytsytokynovoy terapiyy monoklonal'nymy antytelamy. [The role of tumor necrosis factor-alpha in the immunogenesis of diseases of various etiologies and its significance in the development of anti-cytokine therapy with monoclonal antibodies] Medytsynskaya ymmunologiya. 2018; 20(6):797–806. [in Russian].
3. Jiffri EH, Elhawary NA, Saudi J. Association between necrosis factor polymorphism and asthma in western Saudi children. Biol Sci. 2011 Jan;18(1):107-11. doi: 10.1016/j.sjbs.2010.10.006.



4. Shaker OG, Sadik NA, El-Hamid NA. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor-alpha gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants. *Hum Immunol.* 2013 Jun;74(6):796-802. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.004.
5. Türe M, Yildiz M, Karkucak M, Gülten ET, Siğirli D, Özmen AT, Yakut T. Investigation of TNF-alpha gene (G308A) and GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphisms in Turkish patients with retinopathy of prematurity. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 164-9.
6. Sang Wook Kang, Su Kang Kim, Young Rok Han, DongWhan Hong, Jinmann Chon, Joo-Ho Chung et al. Promoter polymorphism (-308G/A) of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene and asthma risk: An updated meta-analysis. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2019; 23 (6): 363-72.
7. TNF- α -induced protein 3 is a key player in childhood asthma development and environment-mediated protection / Krusche J., Twardziok M., Rehbach K. Bock A., Tsang M S, Schroder PS et al. *Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (6): 1684-96.
8. Tsai CH, Tung KY, Chen CH, Lee YL. Tumour necrosis factor G-308A polymorphism modifies the effect of home dampness on childhood asthma. *Occup Environ Med.* 2011 Oct;68(10):771-6. doi: 10.1136/oem.2010.060970.

Отримано 06.12.2021 р.



УДК 616.321/.322-002-022
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.21-27

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ЗБУДНИКІВ БАКТЕРІАЛЬНИХ ФАРИНГІТІВ І ТОНЗИЛІТІВ

Михалко Я. О.¹, Понзель Н. І.¹, Кіш П. П.², Коваль В. Ю.²

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини;

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найбільш частою причиною звернень за медичною допомогою до лікарів і посідають провідне місце серед усіх хвороб у дітей і дорослих та складають до 70-90% всіх інфекційних захворювань.

Мета дослідження. Визначити структуру збудників бактеріальних інфекцій орофарингеальної зони в м. Ужгород.

Матеріали та методи. У роботі було проаналізовано результати мікробіологічного дослідження 2452 мазків із ротоглотки, взятих у пацієнтів, що лікувалися з приводу тонзиліту та фарингіту в лікувальних закладах м. Ужгород протягом 2015 – 2020 рр. Виділення, посів та ідентифікація збудників проводилися за загально прийнятими методиками.

Результати досліджень. Упродовж досліджуваного періоду *S. pneumoniae* траплявся найчастіше при бактеріально зумовлених тонзилітах та фарингітах (30,42% випадків). Дещо рідше траплялися *S. aureus* (25,77% випадків), *Str. pyogenes* (19,41%) та *Str. agalactiae* (17,01%). При порівнянні частоти виявлення збудників серед дорослих пацієнтів і хворих дитячого віку статистично достовірної різниці між цими показниками майже не спостерігалось. Простежувалося зростання частоти трапляння *S. pneumoniae* на фоні зниження частоти *S. aureus* та *Str. agalactiae*. Частота виявлення *Str. pyogenes* залишалася майже на однаковому рівні протягом усього досліджуваного періоду.

Висновки. Вивчення структури збудників бактеріальних тонзилітів і фарингітів у популяції дозволяє оптимізувати вибір емпіричної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: тонзиліт, фарингіт, бактеріальні збудники.

Features of the bacterial pharyngitis and tonsillitis pathogens structure

Mykhalko Y.O., Ponzel N.I., Kish P.P., Koval V.Y.

Abstract. *The aim.* To determine the structure of pathogens of oropharyngeal zone bacterial-caused infections in Uzhgorod.

Materials and methods. The results of microbiological examination of 2452 oropharyngeal swabs taken from patients treated for tonsillitis and pharyngitis in Uzhgorod medical institutions during 2015-2020 were analyzed. Isolation, culture and identification of pathogens were performed according to generally accepted methods.

Results. During the study period, *S. pneumoniae* occurred most often in bacterial tonsillitis and pharyngitis (30.42% of cases). *S. aureus*, *Str. Pyogenes* and *Str. agalactiae* were less common (25.77%, 19.41% and 17.01% of cases respectively). When comparing the frequency of detection of pathogens among adult patients and pediatric patients, a statistically significant difference between these indicators was almost not observed. There was an increase in the frequency of *S. pneumoniae* at the background of a decrease in *S. aureus* and *Str. agalactiae* frequency. *Str. pyogenes* detection frequency remained almost at the same level throughout the study period.

Conclusions. The study of the structure of pathogens of bacterial tonsillitis and pharyngitis in the population allows to optimize the choice of empirical antibacterial therapy.

Key words: tonsillitis, pharyngitis, bacterial pathogens.

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є найбільш частою причиною звернень за ме-

дичною допомогою до лікарів і посідають провідне місце серед усіх хвороб у дітей і дорослих та складають до 70-90% всіх інфекцій-



них захворювань [3]. Етіологічними чинниками є віруси, бактерії та грибки, однак у більшості випадків основною причиною цих захворювань є віруси [11, 8].

Серед бактерійних збудників захворювань верхніх дихальних шляхів найчастіше трапляється *S. pneumoniae*, дещо рідше – *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*. У частини пацієнтів (від 27,2% до 39,5%) виявляють поєднання двох і більше патогенів [11, 8, 13, 7].

У клінічній структурі третину ГРЗ становлять фарингіти та тонзиліти [3]. Розвиток тонзилофарингітів асоціюються з риновірусами, аденовірусами, вірусами грипу та парагрипу. Серед специфічних збудників важливе місце займає вірус Епштейн-Барр, віруси Коксаки та цитомегаловіруси [1]. Бактеріальні тонзиліти та фарингіти найчастіше викликані *Str. Pyogenes* – від 5-15% випадків захворювання в дорослій популяції до 20-30% у дітей [2]. Важливе місце посідає грам-негативний анаероб *F. necrophorum*, що викликає некробацилхоз глотки. За результатами досліджень, у підлітків та молодих людей до 20% випадків гострого нестрептококового фарингіту були спричинені саме цією бактерією [4]. *F. necrophorum*-асоційований фарингіт характеризується важкими, часто смертельними ускладненнями з формуванням перитонзиллярного абсцесу чи розвитку синдрому Лем'єра [6].

Також збудниками бактеріальних тонзилофарингітів можуть бути стрептококи групи В та С, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Candida*, *N. meningitidis*, *N. Gonorrhoeae* та ін. [5, 12].

Структура збудників хронічних та рецидивуючих тонзилітів дещо відрізняється від такої при гострих процесах. Так, у цих пацієнтів частіше виявляють патогенних та умовно-патогенних представників родів *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, та *Prevonella*, *Dialister*, *Bacteroidales*, що може бути зумовлено тривалішим перебігом патологічного процесу та зміною імунної відповіді організму [10].

Загалом за результатами багатьох досліджень було виявлено велику різноманітність бактеріальних збудників тонзилітів та фарингітів. При цьому особливості етіологічної структури суттєво залежать від географічних, кліматичних, соціальних умов, наявності шкідливих звичок та, звичайно ж, віку пацієнтів [9].

Мета дослідження

Визначити структуру збудників бактеріальних інфекцій орофарингеальної зони в м. Ужгород.

Матеріали та методи

У роботі було проаналізовано результати мікробіологічного дослідження 2452 мазків із ротоглотки, взятих у дорослих пацієнтів (1410 зразків) та хворих дитячого віку (1042 зразки), котрі лікувалися з приводу тонзиліту та фарингіту в лікувальних закладах м. Ужгород упродовж 2015 – 2020 рр. Виділення та посів чистої культури збудників здійснювався на загально прийняті поживні середовища: 5% кров'яний агар, шоколадний агар, середовище Сабуро та Ендо (*Biolife Italiana*) з урахуванням культуральних особливостей мікроорганізмів. Ідентифікація мікроорганізмів проводилася за допомогою морфологічного, культурального та біохімічного методів.

Результати досліджень

При дослідженні структури збудників бактеріально-зумовлених захворювань орофарингеальної ділянки (тонзилітів та фарингітів) протягом досліджуваного періоду, встановлено, що найчастішим збудником був *S. pneumoniae* – 30,42% випадків. Дещо рідше траплявся *S. aureus* (25,77% випадків). Частка *Str. pyogenes* та *Str. agalactiae* була порівняно низькою – 19,41% та 17,01% випадків відповідно. Сумарна частка інших збудників (*K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *Candida albicans* та ін.) була значно нижчою – 7,38% випадків (рис. 1).

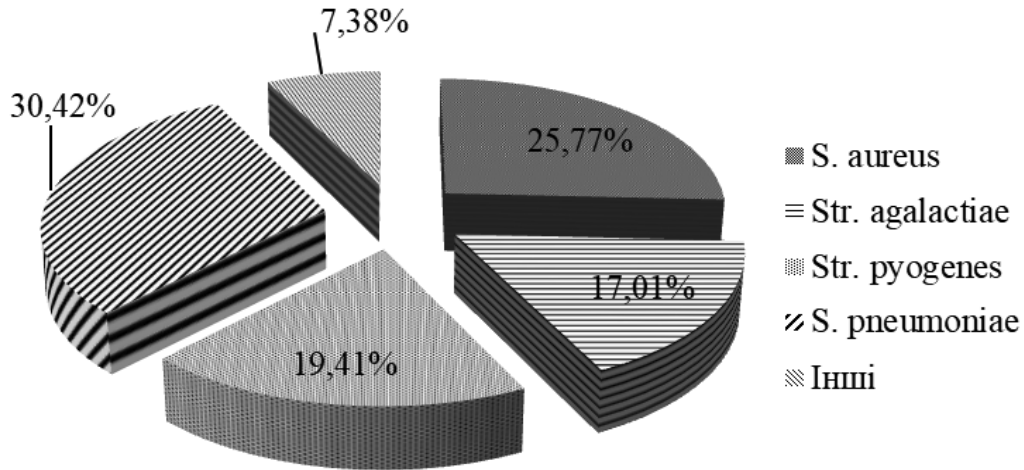


Рис. 1. Структура збудників бактеріальних тонзилітів і фарингітів у 2015 – 2020 рр.

Аналіз структури бактеріальних збудників інфекцій ротоглотки серед дорослих пацієнтів показав, що *S. pneumoniae* траплявся найчастіше (30,07% випадків). Дещо рідше спостерігався *S. aureus* – 25,18% випадків. Час-

тота виявлення *Str. pyogenes* і *Str. agalactiae* була майже однаковою – 20,43% та 17,16% випадків відповідно. Частка інших збудників була незначною (рис. 2).

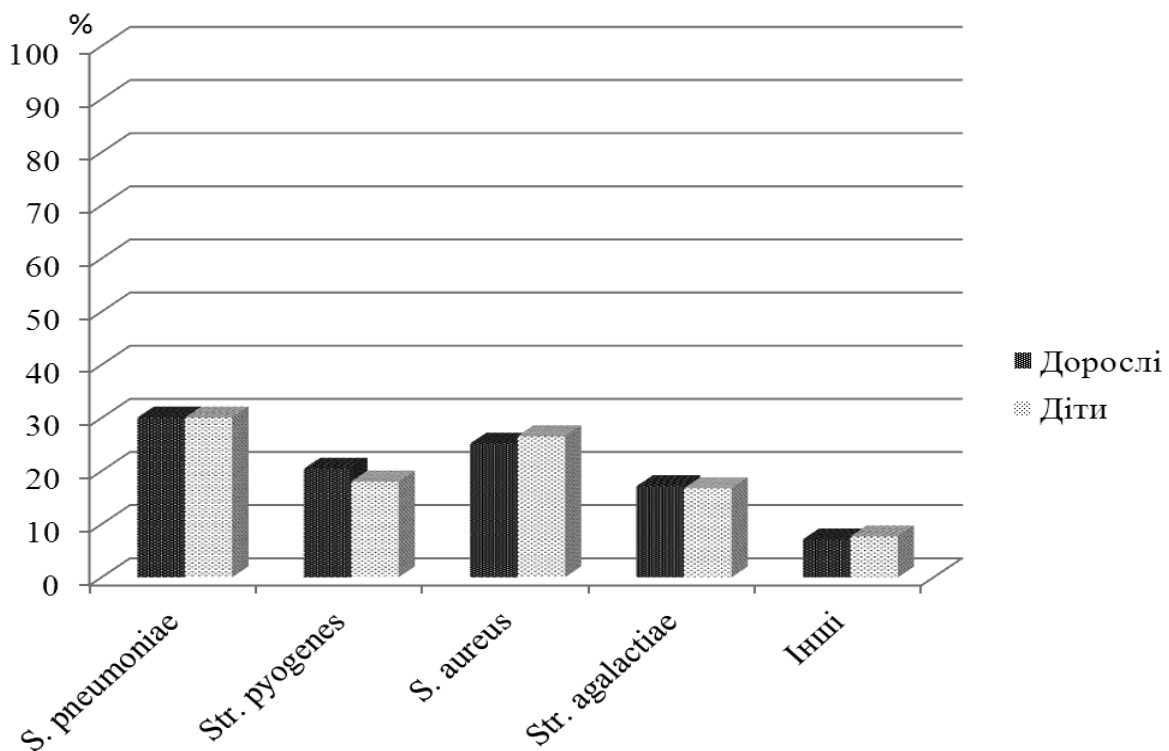


Рис. 2. Структура збудників бактеріальних тонзилітів та фарингітів у 2015 – 2020 рр. серед дорослого та дитячого населення.

При вивченні особливостей структури збудників бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів (ВДШ) серед пацієнтів дитячого віку було встановлено, що вона майже не відрізнялася від такої в дорослих.

Так, пневмокок був домінуючим збудником і траплявся у 30,09% випадків. Час-

тота *S. aureus*, *Str. pyogenes* та *Str. agalactiae* була нижчою, проте частка *S. aureus* у дітей була дещо вищою, порівняно з дорослими, хоча різниця не була статистично достовірною ($p > 0,05$). Інші збудники, основним з яких була *C. albicans*, траплялися з частотою 7,68%.



Аналіз динаміки структури бактеріальних збудників інфекцій ВДШ протягом досліджуваного періоду показав, що у 2015–2016 роках найчастішим збудником був *S. aureus* (34,37% та 35,82% відповідно), тоді як частка пневмокока була дещо нижчою – 22,54% та 20,43% відповідно (табл. 1). Проте, по-

чинаючи з 2017 року, простежувалося зростання частоти *S. pneumoniae*, в той час як частота трапляння *S. aureus* була в межах 19,05–23,22%. Причому вже у 2017 році частка *S. pneumoniae* була статистично достовірно більшою, порівняно з цим показником у 2015 році ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Динаміка частоти збудників бактеріальних тонзилітів і фарингітів у 2015 – 2020 рр.

Збудник \ Рік	2015, n=355	2016, n=416	2017, n=435	2018, n=441	2019, n=401	2020, n=404
<i>S. pneumoniae</i> , %	22,54	20,43	31,95*	33,79	36,41	36,39*
<i>S. aureus</i> , %	34,37	35,82	23,22*	19,05	22,94	20,79*
<i>Str. pyogenes</i> , %	13,52	20,43*	19,08	23,13	18,95	20,30*
<i>Str. agalactiae</i> , %	20,00	15,87	17,93	17,69	14,46	16,34
Інші, %	9,58	7,45	7,82	6,35	7,23	6,19

Примітка: * - різниця статистично достовірна порівняно з показниками 2015 року ($p < 0,05$).

Разом із тим, частота інших бактеріальних збудників, зокрема *Str. pyogenes* та *Str. agalactiae*, коливалася в незначному діапазоні та не перевищувала 20,43%. Лише у 2018 році *Str. pyogenes* зустрічався на 4,08% частіше за *S. aureus*. Доля інших збудників не перевищувала 10 % протягом всього досліджуваного періоду.

Вивчення структури збудників тонзилофарингітів серед дорослих пацієнтів показало її відповідність загальній тенденції (табл. 2).

Так, у 2015 – 2016 рр. *S. aureus* траплявся дещо частіше, порівняно з іншими збудниками. Проте, починаючи з 2017 року, в структурі почав домінувати пневмокок, причому його частка з року в рік зростала і в 2020 році даний збудник траплявся достовірно частіше, порівняно з 2015 роком ($p < 0,05$). Частота *Str. pyogenes* протягом досліджуваного періоду коливалася в межах 17,62-23,22%.

Таблиця 2

Динаміка частоти збудників бактеріальних тонзилітів і фарингітів серед дорослого населення у 2015 – 2020 рр.

Збудник \ Рік	2015, n=210	2016, n=262	2017, n=248	2018, n=267	2019, n=201	2020, n=222
<i>S. pneumoniae</i> , %	21,90	21,76	29,84	30,34	38,31	40,09*
<i>S. aureus</i> , %	30,95	31,68	23,79	19,85	21,89	22,97
<i>Str. pyogenes</i> , %	17,62	21,37	20,56	23,22	19,90	18,92
<i>Str. agalactiae</i> , %	21,43	17,56	20,16	19,48	12,44	10,81*
<i>C. albicans</i> , %	7,14	5,73	5,65	5,62	5,47	4,50
Інші, %	0,95	1,91	0,00	1,50	1,99	2,70

Примітка: * - різниця статистично достовірна порівняно з показниками 2015 року ($p < 0,05$).

У той же час необхідно звернути увагу на поступове зменшення частки *Str. agalactiae*, особливо виражене у 2019 – 2020 рр. Визначення трендів частоти трапляння збудників протягом досліджуваного періоду показало, що відбувається зростання частоти *S. pneumoniae* ($R^2=0,94$) на фоні зниження частот *S. aureus* ($R^2=0,80$) і *Str. agalactiae* ($R^2=0,81$).

При аналізі структури етіологічних чинників бактеріального ураження рото-

глотки серед пацієнтів дитячого віку, виявилось, що провідним збудником у 2015 – 2016 рр. також був *S. aureus*, який траплявся з частотою 39,31% та 42,86% відповідно, в той час як пневмокок виявлявся дещо рідше (табл. 3). Варто відзначити, що у 2016 році *S. aureus* у дітей траплявся достовірно частіше, порівняно з дорослими пацієнтами ($p=0,022$).

Таблиця 3

Динаміка частоти збудників бактеріальних тонзилітів і фарингітів серед дитячого населення у 2015 – 2020 рр.

Рік Збудник	2015, n=145	2016, n=154	2017, n=187	2018, n=174	2019, n=200	2020, n=182
<i>S. pneumoniae</i> , %	23,45	18,18	34,76*	39,08	34,50	31,87
<i>S. aureus</i> , %	39,31	42,86	22,46	17,82	24,00	18,13*
<i>Str. pyogenes</i> , %	7,59	18,83	17,11	22,99	18,00	21,98*
<i>Str. agalactiae</i> , %	17,93	12,99	14,97	14,94	16,50	23,08
Інші, %	11,72	7,14	10,70	4,02	5,50	4,40*

Примітка: * - різниця статистично достовірна порівняно з показниками 2015 року ($p<0,05$).

Варто відзначити, що у 2016 році *S. aureus* у дітей траплявся достовірно частіше, порівняно з дорослими пацієнтами ($p=0,022$). Проте простежувалося поступове зменшення частки даного мікроорганізму в структурі бактеріально зумовлених тонзилофарингітів. Із 2017 року в структурі збудників почав домінувати *S. pneumoniae*, частота якого зростала до 2018 р., після чого намітилася зворотна тенденція. Не можна оминати увагою і таких збудників, як *Str. pyogenes* та *Str. agalactiae*, адже частота їх трапляння протягом деяких років навіть перевищувала поширеність провідних збудників.

Так, у 2015 р. *Str. pyogenes* у дітей траплявся достовірно рідше, порівняно з дорослими ($p=0,007$). У 2018 році даний збудник був причиною майже 23% випадків захворювання, тоді як *S. aureus* – усього 17,82%. При цьому частота *Str. pyogenes* поступово зростала, і у 2020 р. він траплявся достовірно частіше, порівняно з 2015 р. *Str. agalactiae* був виявлений у 23,08% випадків ураження орофарингеальної ділянки у 2020 році, що було статис-

тично достовірно частіше, порівняно з частотою виявлення цього збудника у дорослих у цьому ж році ($p=0,001$). Частка інших збудників була найвищою у 2015 і 2017 роках і становила 11,72% та 10,70% відповідно, а найнижчою – упродовж 2018 та 2020 років (4,02 та 4,4% відповідно). Аналіз трендів частоти трапляння збудників бактеріальних інфекцій ВДШ у дітей показав, що впродовж досліджуваного періоду відбувалося зниження частоти *S. aureus* на фоні зростання частки *Str. agalactiae*. При цьому варто відзначити, що частоти *S. pneumoniae* та *Str. agalactiae* знаходилися в протифазі – зростання частоти одного збудника супроводжувалося зниженням частоти трапляння іншого.

Висновки

Найчастішим збудником бактеріальних тонзилітів і фарингітів упродовж останніх років як у дорослих, так і у дітей, був *S. pneumoniae*. Етіологічна структура бактеріальних інфекцій ВДШ у дорослих і дітей відрізнялася незначно. Виявлені тренди дозволяють пев-



ною мірою прогнозувати структуру бактеріальних збудників у майбутньому. Вивчення структури збудників бактеріальних тонзилі-

тів та фарингітів у популяції дозволяє оптимізувати вибір емпіричної антибактеріальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гострий тонзилофарингіт у дітей. Сучасний стан проблем / С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко, Л.А. Іванова та ін. // *Актуальна інфектологія*. 2019. Т. 7(5-6). С. 236-242.
2. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Куликова Е.В. Острый тонзиллит в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019. №2. С. 113-119.
3. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Боль в горле. Современные подходы к лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2020. Т. 85(4). С. 35-39.
4. Analysis of the tonsillar microbiome in young adults with sore throat reveals a high relative abundance of *Fusobacterium necrophorum* with low diversity / T.P. Atkinson, R.M. Centor, L. Xiao [et al.] // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13(1). P. 1-13.
5. Johnston J.J., Douglas R. Adenotonsillar microbiome: an update. *Postgraduate Medical Journal*. 2018. №94. P. 398-403.
6. Malmberg S., Petrén S., Gunnarsson R., Hedin K., Sundvall PD. Acute sore throat and *Fusobacterium necrophorum* in primary healthcare: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11(6). P. 1-9.
7. Pichichero M.E., Chapman T.J., Bajorski P. Pneumonia, sinusitis, influenza and other respiratory illnesses in acute otitis media-prone children // *Pediatr Infect Dis J*. 2021. Vol. 40(11). P.975-980.
8. The epidemiology and estimated etiology of pathogens detected from the upper respiratory tract of adults with severe acute respiratory infections in multiple countries, 2014-2015 / J. Milucky, T. Pondo, C.J. Gregory [et al.] // *PLoS One*. 2020. Vol. 15(10). P. 1-20
9. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease / Kumpitsch, C., Koskinen, K., Schöpf, V. [et al.] // *BMC Biol*. 2019. Vol. 17(87). P. 1-20.
10. Tonsillar Microbiota: a Cross-Sectional Study of Patients with Chronic Tonsillitis or Tonsillar Hypertrophy / S. Wu, L. Hammarstedt-Nordenvall, M. Jangard [et al.] // *mSystems*. 2021. Vol. 6(2).
11. Upper respiratory infections in a rural area with reduced malaria transmission in Senegal: a pathogens community study. / R.C. Tine, L.A. Ndiaye, M.N. Niang [et al.] // *BMC Infect Dis*. 2018. Vol. 18(1):459.
12. Wolford R.W., Goyal A., Belgam Syed S.Y., et al. Pharyngitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
13. Xu Q., Wischmeyer J., Gonzalez E., Pichichero M.E. Nasopharyngeal polymicrobial colonization during health, viral upper respiratory infection and upper respiratory bacterial infection // *J Infect*. 2017. Vol. 75(1). P.26-34.

REFERENCES

1. Gostriy tonzilofaringit u ditey. Suchasniy stan problem [Acute tonsillopharyngitis in children. The current state of the problem] / S.O. Kramar'ov, V.V. Èvtushenko, L.A. Ívanova ta ín. // *Aktual'na infektologiya*. 2019. T. 7(5-6). С. 236-242. [in Ukrainian]
2. Zaytseva S.V., Zastrozhina A.K., Kulikova Ye.V. /Ostryy tonzillit v praktike vracha-pediatra. [Acute tonsillitis in a pediatrician's practice. Meditsinskiy sovet] // *Meditsinskiy sovet*. 2019. №2. S. 113-119.[in Russian]
3. Ovchinnikov A.YU., Miroshnichenko N.A., Nikolayeva YU.O./ Bol' v gorle. Sovremennyye podkhody k lecheniyu. [Sore throat. Recent trends in treatment] // *Vestnik otorinolaringologii*. 2020. T. 85(4). S. 35-39. [in Russian]
4. Analysis of the tonsillar microbiome in young adults with sore throat reveals a high relative abundance of *Fusobacterium necrophorum* with low diversity / T.P. Atkinson, R.M. Centor, L. Xiao [et al.] // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13(1). P. 1-13.
5. Johnston J.J., Douglas R.. Adenotonsillar microbiome: an update // *Postgraduate Medical Journal*. 2018. №94. P. 398-403.
6. Malmberg S., Petrén S., Gunnarsson R., Hedin K., Sundvall PD. Acute sore throat and *Fusobacterium necrophorum* in primary healthcare: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11(6). P. 1-9.



7. Pichichero M.E., Chapman T.J., Bajorski P. Pneumonia, sinusitis, influenza and other respiratory illnesses in acute otitis media-prone children // *Pediatr Infect Dis J.* 2021. Vol. 40(11). P.975-980.
8. The epidemiology and estimated etiology of pathogens detected from the upper respiratory tract of adults with severe acute respiratory infections in multiple countries, 2014-2015 / J. Milucky, T. Pondo, C.J. Gregory [et al.] // *PLoS One.* 2020. Vol. 15(10). P. 1-20
9. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease / Kumpitsch, C., Koskinen, K., Schöpf, V. [et al.] // *BMC Biol.* 2019. Vol. 17(87). P. 1-20.
10. Tonsillar Microbiota: a Cross-Sectional Study of Patients with Chronic Tonsillitis or Tonsillar Hypertrophy / S. Wu, L. Hammarstedt-Nordenvall, M. Jangard [et al.] // *mSystems.* 2021. Vol. 6(2).
11. Upper respiratory infections in a rural area with reduced malaria transmission in Senegal: a pathogens community study. / R.C. Tine, L.A. Ndiaye, M.N. Niang [et al.] // *BMC Infect Dis.* 2018. Vol. 18(1):459.
12. Wolford R.W., Goyal A., Belgam Syed S.Y., et al. Pharyngitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
13. Xu Q, Wischmeyer J, Gonzalez E, Pichichero M.E. Nasopharyngeal polymicrobial colonization during health, viral upper respiratory infection and upper respiratory bacterial infection // *J Infect.* 2017. Vol. 75(1). P.26-34.

Отримано 10.12.2021 р.



UDK 316.314.-2

DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.28-34

GENERAL OVERVIEW OF THE EPITHELIAL DIFFERENTIATION MECHANISMS AND FEATURES OF THE ORAL MUCOSA MICROCIRCULATION

Popovych I. Yu.

Poltava State Medical University, Poltava

Abstract. *Introduction.* Aspects of the morphological structure of the gums are currently attracting the general attention of both domestic and foreign scientists. Interest in this problem is due to the need to identify the aetiology and pathogenesis of numerical disorders in this area, such as chronic catarrhal and chronic hyperplastic gingivitis.

Aim of research. To analyse the data of literature sources for the last 10 years with the characteristics of modern views on the mechanisms of the epithelium differentiation of the oral cavity mucous membrane.

Materials and methods. Review and analysis of scientific and medical literature based on databases such as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, the study of which does not exceed 10 years, including literature reviews and clinical trial results.

Results of research. Features of differentiation of the epithelium cellular composition of the oral cavity mucous membrane provide complex mechanisms in maintaining homeostasis processes, initiate new views on the pathogenesis of inflammatory and inflammatory-dystrophic processes of the oral cavity mucous membrane, in the context of cytotoptography of the anatomical area peculiarities, and explain the prevalence of pathological processes of the given localization.

Conclusions. The mechanisms of differentiation of the oral cavity epithelium are closely related to the processes of regeneration, differentiation and desquamation, playing a leading role in ensuring the physiological processes and functions of relevant tissues and in the pathogenesis of diseases of the oral cavity mucous membrane. Therefore, the study of the processes of the epithelium differentiation of the oral cavity mucous membrane with in-depth analysis of cytological features of different anatomical areas in the norm and specific morphofunctional changes in the development of the inflammatory process is a relevant and promising area of research.

Key words: epithelium, gums, tissue basophils, epithelial differentiation.

Узагальнююче уявлення про механізми диференціації епітелію та особливості мікроциркуляції слизової оболонки порожнини рота

Попович І.Ю.

Резюме. *Вступ.* Аспекти морфологічної будови ясен у теперішній час привертають загальну увагу як вітчизняних, так і закордонних вчених. Інтерес до даної проблеми викликаний необхідністю виявлення етіології та патогенезу багаточисельних порушень у даній ділянці, таких як хронічний катаральний та хронічний гіперпластичний гінгівіт.

Мета дослідження. Проаналізувати дані літературних джерел за останні 10 років із характеристикою сучасних поглядів на механізми диференціації епітелію слизової оболонки ротової порожнини.

Матеріали та методи. Огляд та аналіз наукової та медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, вивчення яких не перевищує 10 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних випробувань.

Результати досліджень. Особливості диференціації клітинного складу епітелію слизової оболонки порожнини рота забезпечують складні механізми у підтриманні процесів гомеостазу та ініціюють до нових поглядів на патогенез запальних і запально-дистрофічних процесів СОПР, у контексті особливостей цитотопографії відповідної анатомічної ділянки, і пояснює поширеність патологічних процесів даної локалізації.

Висновки. Механізми диференціації епітелію порожнини рота тісно пов'язані з процесами регенерації, диференціації та десквамації і відіграють одну із провідних ролей у забезпеченні фізіологічних процесів та функцій відповідних тканин та у патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота.



Тому вивчення перебігу процесів диференціації епітелію СОПР із поглибленим аналізом цитологічних особливостей різних анатомічних ділянок в нормі та специфічних морфофункціональних змін за умов розвитку запального процесу є актуальним та перспективним напрямком досліджень.

Ключові слова: епітелій, ясна, тканинні базофіли, диференціація епітелію.

Introduction

Aspects of the oral mucosa and its anatomical components organization, in particular the gums, are currently attracting the general attention of both domestic and foreign scientists. Interest in this problem is caused by the need to clarify and detail the aetiology and pathogenesis of inflammatory and inflammatory-dystrophic diseases in different groups of people [1, 11].

As a chewing mucosa, the gums are constantly subjected to mechanical load in the process of chewing food and the formation of a food lump. The epithelium of the gums protects the underlying connective tissue from the action of microbial factors that can initiate inflammation, as well as provides adaptation to physical activity. Under physiological conditions, the epithelium of the gums acts as a barrier not only to microorganisms, but also to physicochemical and exogenous factors. This process is provided by desquamation of surface layers and compensation due to the subordinate basal and parabasal layers by means of their proliferation [10, 14].

Aim of research

To analyse the data of literature sources for the last 10 years with the characteristics of modern views on the mechanisms of differentiation of the oral mucosa epithelium.

Materials and methods

Review and analysis of scientific and medical literature based on databases such as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, the study of which does not exceed 10 years, including literature reviews and clinical trial results.

Results of research

Anatomically, there are two parts in the gums: free and attached [12]. Histotopographically, there are three zones in the mucous membrane of the free part. The first is the gingival papillae, which are located between the crowns of adjacent teeth. The second is the gingival margin, which zigzag envelops different classes of teeth on the vestibular and lingual sides throughout. The third is adjacent to the cervical surface of the tooth enamel and in physiological conditions has a slight deepening [13, 4].

The cells of the basal layer of the gum epithelium have a faster rate of regeneration than other parts of the oral mucosa. At the same time, only 15% of the gum epithelium is keratinized by means of orthokeratosis, when typical horny scales are formed on its surface. The phenomenon of parakeratosis, in the course of which there is apoptosis of spiny cells and their desquamation is observed, occupies 75% of the entire mucous membrane of the alveolar process. Only 10% of the gum area is covered with multi-layered squamous epithelium without keratinization. It should be noted that according to the literature, the last type of epithelium without a clear boundary passes into the epithelium of the sulcus and the epithelium of the attachment. In contrast to the multi-layered squamous epithelium with keratinization, the thickness of which in the areas of the dental papilla is about 255 μm , the epithelium of the sulcus is represented by only 3-4 layers of cells. The latter are represented by basal cells, which are connected to the basement membrane, spiny and surface cells by means of semi-desmosomes. These cells differ in their ultrastructure from the epitheliocytes of other parts of the gums. In addition, the cytokeratin intermediate filaments of these cells are biochemically different from those of other gingival cells.

This position makes it possible to assert the initial process of keratinization of the epithelium of the gingival sulcus. Due to this process, the intercellular spaces in this epithelium are expanded and occupy about 20% of its volume, and the number of desmosomes that bind epitheliocytes is reduced by 4 times compared to the multi-layered squamous epithelium with keratinization. Due to these features, the epithelium of the gingival sulcus has high permeability and provides transport of substances through it in two directions. Thus, from the saliva and the surface of the mucous membrane is the entry of antigens into the tissues of the internal environment, necessary for adequate stimulation of the immune system. At the same time, a gingival fluid consisting of immunoglobulins, compliment components and antibacterial substances is released from the bloodstream of its own plate [10].

The gums and gingival sulcus are the main source of leukocytes in saliva. According



to the literature, transepithelially in the oral cavity about 3 thousand leukocytes per minute normally migrate. According to other literature sources, the number of the latter in the course of pathology increases by an order of magnitude. Most leukocytes not only remain viable, but also have high phagocytic activity [14].

In addition, in the course of inflammatory processes in the gums, the number of migrating leukocytes increases significantly, due to hemotoxic factors secreted by bacteria. This is the reason for the formation of the mucous membrane barrier against the penetration of bacteria through a relatively thin epithelium without keratinization in the underlying tissues. In this case, epithelial cells secrete cytokines and growth factors, which ensure its differentiation and tissue homeostasis.

Thus, according to the literature, the presence in the mucous membrane of the alveolar process of non-keratinized epithelium with the initial stage of its keratinization creates a special hemato-cellular barrier against the penetration of microorganisms into the underlying connective tissue. The function of this barrier is impaired in inflammatory conditions.

In addition to the above-described mechanism of protection, in the mucous membrane of the alveolar process there is another mechanism due to the presence of the stratum corneum epithelium on the outer surface. It is formed as a result of the differentiation of epithelial cells into horny scales with the simultaneous synthesis of keratohyalin. Various physical and chemical damaging agents acting on the gums determine the protective reaction in the form of thickening and compaction of the stratum corneum, which desquamates in the form of scales together with microorganisms contained in the oral cavity.

The morphological characteristics of keratinization include two interrelated processes: the synthesis of fibrillar elements and their transformation into keratin fibrils, as well as the gradual rearrangement of epithelial cells with the disintegration of the nucleus and intracellular organelles, culminating in the formation of horny scales.

The process of primary keratinization begins in the cells of the basal and prickly layers, by transforming primary tonofilaments into their bundles – tonofibrils; the latter in prickly cells have complex architectonics, and play the role of the intracellular as well as the perinuclear protective-depreciation framework. In granular

cells, this skeleton is destroyed and keratohyalin complexes are formed. The latter are synthesized by special structures of keratinosomes - Odlander granules, which are located in the cytoplasm of epitheliocytes of granular and partially spiny layers of the epithelium [6].

It should be noted that the question of the role and mechanism of keratohyalin formation remains open. Although most authors believe that keratohyalin is re-synthesized by keratosomes in granular cells and deposited on the filaments, forming complex tonofibrillary-keratohyalin complexes in the stratum corneum. As they move from the basal layer to the spiny one, cells complicate their structure in the form of the tonofibrillary system and the specialization of the mechanisms of intercellular desmosomal connections. However, from the granular layer to the appearance of the stratum corneum, the cells enter a stage of regression. There is an expansion of intercellular spaces and the destruction of desmosomes, as well as gradual karyopyknosis with subsequent lysis. Due to necrosis, non-nuclear horny scales are formed in the stratum corneum of the epithelium, which under physiological conditions are desquamated together with microorganisms.

A slightly different process of keratinization occurs in the gums, where the type of keratinization is represented by parakeratosis. Thus, on the surface of the epithelium, there are flat cells that contain keratin, but they include pyknotic nuclei, slightly reduced in volume due to genetically programmed necrosis - apoptosis. In this case, around the nuclei there are apoptotic bodies, as well as the remains of organelles in the vacuolated cytoplasm. In the surface granular layer, single keratohyalin granules can be found, and in parabasal cells - keratohyalin inclusions. Intercellular spaces are expanded, desmosomes are visualized. Given this histostructure of the epithelium, some authors suggest that in the course of parakeratosis the mucous membrane has the ability to reabsorb.

Thus, the mucous membrane of the alveolar process has different properties to keratinization, which determines its special functional barrier - in physiological conditions, along with the peculiarities of the microcirculatory tract.

The blood circulation in the gums is more intense than in other anatomical areas of the oral mucosa, which is due to functional features. It is provided by arteries that run parallel to the surface of the mucous membrane, and give



vertical branches that penetrate in the reticular layer of connective tissue, forming extensive capillary plexuses in the papillary layer. The shape of the capillary loops is determined by the shape of the papillae, and their number - by the volume of the papillae. From the postcapillaries, blood enters the venules, which are located near the arterioles. Between them there are different types of arteriolo-venular anastomoses that regulate the blood supply to the gums under physiological conditions.

Arteriolo-venular anastomoses are connections of vessels that carry arterial blood rich in nutrients and oxygen bypassing the capillary bed, regulating blood flow to the mucous membranes of the gums. The volume of blood circulation in arteriolo-venular anastomoses is quite intense due to the fact that their diameter varies from 30 to 500 μm . At the same time the speed of blood circulation is considerably increased.

Thus, if 1 ml of blood passes through the capillary within 6 hours, the same volume of blood passes through the arteriolo-venular anastomosis in 2 seconds.

There are two groups of anastomoses. In the first group of true arteriolo-venular anastomoses, arterial blood is shunted, and the filling is regulated by the smooth muscle cells of the middle shell of the arteriole itself. In the second group of arteriolo-venular anastomoses, the regulation of blood circulation is carried out by special contractile structures located in the lumen of the shunt, while mixed arterio-venous blood is ejected. It should be noted that arteriolo-venular anastomoses have a high reactive property to external stimuli and rhythmically contract with a frequency of 12 times per minute. However, the frequency of their reduction in the mucosa of the alveolar process may change during the act of chewing [7].

However, according to the literature, there are three main mechanisms of blood vessels regulation: neuromuscular, neuroparacrine and endothelium-dependent.

In the neuromuscular mechanism, the coordinated response of vessels is realized through the efferent chain, which includes monoaminergic and cholinergic axons. A larger part of axons form distant effectors, and a smaller one form typical neuromuscular synapses with smooth muscle cells, mainly arterioles. Some axons contain dense vesicles with norepinephrine, other axons are filled with acetylcholine.

According to the literature, the features of the microcirculatory tract in the norm of various anatomical parts of the oral cavity, including the gums, have been studied very carefully. However, it is of practical interest what morphological changes take place at the level of the microcirculatory tract of inflammatory processes and inflammatory-dystrophic processes. This in turn is of practical importance for the application of pathogenetic and symptomatic treatment.

The neuroparacrine mechanism of the blood vessels regulation is carried out by tissue basophils.

The release of inflammatory mediators - biologically active substances - is considered as a trigger of inflammation, which determines the entire subsequent picture of the inflammatory reaction. Tissue basophils play a leading role in the process of isolating inflammatory mediators.

There are various classifications of tissue basophils in the literature. Akin C. [2] subdivides tissue basophils into small cells with orthochromatic granularity, located in the adventitia of blood vessels (devastated); larger cells with abundant metachromatic granularity, located along the capillaries and in the intercapillary space; mast cells with a pronounced phenomenon of degranulation.

According to Brockow K. [5] tissue basophils are subdivided depending on the stages of secretion synthesis. The first stage - tissue basophils are close to large lymphocytes. In the cytoplasm, there are many Schick-positive granules and a lot of alcian-positive grains, coloured blue (high activity of proteolytic enzymes). At the second stage, part of the granules of tissue basophils is stained with alcian blue, as well as with safranin red, which gives a Schick-positive reaction; the nuclei are spherical, their volumes are reduced, chromatin is accumulated. The third stage - the cytoplasm is filled with safranin-positive granules. There is a direct reaction of the granules in Schick colouring (completion stage of the granules' skeleton formation). The fourth stage - large tissue basophils, stained brick-red when stained with alcian blue and safranin. There is a positive colour for histamine with parabromaniline.

According to the works of Moharamzadeh K, Colley H, Murdoch C et al. [12] tissue basophils are subdivided, depending on the stages of differentiation, into young, maturing, and mature forms. Young forms contain small gamma-metachromatic granules on the periphery of the cytoplasm, and the perinuclear zone is free, due



to a large number of mitochondria. This type of tissue basophils is localized in the surface layer of the dermis near the basement membrane. Maturing forms of tissue basophils are located along the capillaries; there is beta-metachromasia in their granules. Mature forms of tissue basophils are characterized by orthochromasia of granules and pronounced degranulation.

The secretory process in tissue basophils is associated with the synthesis, accumulation, and excretion of biologically active substances (mediators) found in secretory granules. The latter contain electron microscopic formations in the form of laminar (twisted plates), crystal-like structures with fine- or coarse-grained matrix. In some organs, tissue basophils may be dominated by granules of a certain structure that correspond to the specifics of their biochemical composition. Thus, the presence of laminar structures indicates the presence of heparin. According to electron microscopic and immunocytochemical studies, such a neutral protease as chymase is localized mainly in dense amorphous areas of granules, and tryptase - in less dense areas containing crystals [11].

There are three types of secretion of tissue basophils: apo-, mero- and holocrine: apocrine secretion - the release of granules by means of exocytosis with cell preservation; merocrine secretion - the appearance of light vacuoles in the cell and metachromatic halos around the cell. The substance of the granules dissolves in the perigranular space (granulolysis), and then penetrates through the intact cell membrane into the intercellular substance; holocrine secretion - the release of the entire mass of granules and cell death.

Apocrine secretion in the form of exocytosis is developed very quickly after the anaphylactic activation of tissue basophils and is manifested by loosening and swelling of the granules. The latter are connected to the degranulation pores of the outer cell membrane. Hemispherical protrusions are found on the surface of tissue basophils, which are separated from it by fragments of the membrane into the intercellular space [1, 11].

Merocrine secretion is characterized by gradual degranulation of tissue basophils, by means of microvesicular transport, without destruction of the plasmolemma.

In the course of the holocrine type of granules secretion, membranes and the contents of the channels are removed from the cell, which becomes immature and is characterized by a high

content of arginine in the nucleus, and gives a direct Schick reaction.

There is no doubt that the mechanism of the granules secretion by tissue basophils is due to the specific biochemical composition of biologically active substances involved in maintaining tissue homeostasis. The main substances that are accumulated in the secretory granules of tissue basophils are histamine, proteoglycans, and neutral proteases.

Histamine is the only representative of biogenic amines in granules of human tissue basophils. It causes pathological manifestations associated with an anaphylactic reaction due to the presence of H1-, H2- and H3-receptors in connective tissue cells. Thus, due to the presence of H1-receptors, there is a reduction in vascular leiomyocytes and the release of monocytes. H2-receptors in glandulocytes provide mucus secretion, activation of endothelial cells, and the release of neutrophilic leukocytes. Due to the presence of H3-histamine receptors, autoreception of tissue basophils is carried out [9].

Proteoglycans in the granules of human tissue basophils are represented by heparin and chondroitin sulphate E. Their main intracellular function is to ensure the location of synthesized products in granules by blockade of proteases; at the same time, heparin in addition to the known anticoagulant effect has immunomodulatory and antiallergic properties [3].

Neutral proteases include tryptase, chymase, cathepsin. By cleaving fibronectin and increasing the permeability of the wall of the microcirculatory tract, tryptase can promote the migration of tissue basophils in the tissue.

Because of this, determining the level of tryptase in the blood and its blocking can serve as a new direction in the treatment of many allergic diseases. The role of chymase, which destroys the basement membrane of the epithelium, breaks down neuropeptides of the diffuse endocrine system cells and stimulates the secretory activity of the glands, is determined somewhat differently.

Mediators released from tissue basophils are divided into two groups: precursors (histamine, serotonin, eosinophilic chemotactic factor), and newly formed (slow-reacting anaphylaxis substance, prostaglandins, platelet-activating factor, substance contracting smooth muscles). The former are released non-cytotoxicly, the latter are formed in already sensitized cells and are



released by interaction with the antigen and the devastation of the cytoplasm of tissue basophils.

Thus, as the analysis of the literature shows, the study of structural and functional features of tissue basophils opens previously unknown prospects for their targeted impact on the development and course of inflammation, in particular, of chronic gingivitis in the acute stage [8].

A significant achievement of modern theoretical morphology is the formation of the concept of the diffuse endocrine system, which takes an active part in maintaining homeostasis of the digestive system epithelium, through the release of biologically active substances - mediators.

The mediators synthesized by cells of the diffuse endocrine system by biochemical properties belong to Amine Precursore Uptake and Dekarboxilation, as they have a pronounced monoaminergic type of metabolism, which characterizes the main feature of such cells - the ability to accumulate precursors of biogenic amines, decarboxylate them and produce biogenic amines or polypeptide hormones. Due to the widespread use of electron microscopy and immunocytochemistry, significant progress has been made in the study of cells of the diffuse endocrine system, which can be discussed according to accepted international classifications.

S-, P-, D1-cells of the endocrine system were found in the gums. S-cells contain polymorphic secretory granules up to 200 nm in diameter, filled with osmiophilic electron-dense substance. There is no light disk between the contents of the granules and its membrane. The bulk of the granules is concentrated in the basal part of the cytoplasm. In addition to serotonin, these cells synthesize another hormone - melatonin. Serotonin stimulates the secretion of mucus by bacterial cells, but it is an antagonist of histamine and blocks chymotrypsin. Under conditions of inflammation, it causes dilation of arterioles, reduction of myocytes in the venule wall, causes venous stasis. Melatonin is a universal regulator

of changes in the body associated with changes in circadian rhythms.

P-cells are saturated with relatively small neurosecretory granules of oval shape with a diameter of 120 nm, filled with osmiophilic electron-dense substance. They contain localized bombesin and dopamine. P-cells correspond to Merkel cells, which are associated with afferent nerve fibres and perform receptor function. Their body's branchings are connected by desmosomes with epitheliocytes of the basal layer. In the basal part of the cell, there are neurosecretory granules, which during mechanical deformation of the branchings are released into the synaptic cleft and then transported by axo-plasma current.

Dopamine is a mediator of pain. In some areas of the mucous membrane there are clusters of Merkel cells that are not innervated. In such cases, the substance secreted from P-cells is released into its own plate, which can activate tissue basophils with the release of classical mediators of inflammation [15].

D1-cells synthesize a vasoactive interstitial peptide that has a vasodilating effect. It reduces the tone of vascular smooth muscle caused by the action of histamine, kallikrein, and prostaglandin F₂, improves lung ventilation, stimulates chemoreceptors. D1-cells are filled with small neurosecretory granules without a clear membrane.

Conclusions

Analytical review of the literature shows that the mechanisms of epithelial differentiation and features of gum microcirculation are closely related to the processes of regeneration, differentiation and desquamation, playing a leading role in ensuring physiological processes and functions of relevant tissues as well as in the pathogenesis of diseases of this anatomical location. Therefore, the study of the processes of epithelial differentiation with in-depth analysis of cytological features of different anatomical areas in the norm and specific morphofunctional changes in the development of the inflammatory process is a relevant and promising area of research.

REFERENCES

1. Hasiuk N. V. [Tsytolohichni i tsytohenetychni osoblyvosti slyzovoyi obolonky porozhnyny rota lyudyny v normi ta pry zapal'nomu protsesi : avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya doktora med. Nauk] : spets. 14.03.09 Histolohiya, tsytolohiya, embriolohiya. Kyiv, 2015. – 38 s. [in Ukrainian].
2. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):349-355.
3. Babić IM, Marinović B. Autoimmune diseases of oral mucosa. *Acta Med Croatica.* 2013; 67(5): 433-437.



4. Bird L. Oral mucosa atlas. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(8):472-473.
5. Brockow K. Mast cell activation syndrome. *Hautarzt.* 2013;64(2):102-106.
6. Butucescu M, Crăițoiu Ș, Mogoantă L et al. The oral mucosa: Epithelial professional phagocytes, lymphatics, telocytes, and false telocytes. *Ann Anat.* 2020;229:151462. doi: 10.1016/j.aanat.2020.151462.
7. Chen J, Ahmad R, Li W et al. Biomechanics of oral mucosa. *J R Soc Interface.* 2015;12(109):20150325. doi: 10.1098/rsif.2015.0325.
8. Feller L, Altini M, Khammissa RA et al. Oral mucosal immunity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(5):576-583.
9. Goudot P. Pathology of the oral mucosa: 10 key messages. *Rev Prat.* 2019;69(8):871.
10. Ishimaru N. Oral immune system and oral immune disorder. *Clin Calcium.* 2017;27(10):1363-1368.
11. Meng FH, Shao XL, Song Y et al. Advances in Tissue-engineered Oral Mucosa. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2017;39(6):851-856.
12. Moharamzadeh K, Colley H, Murdoch C et al. Tissue-engineered oral mucosa. *J Dent Res.* 2012;91(7):642-650.
13. Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The oral mucosa: A barrier site participating in tissue-specific and systemic immunity. *Oral Dis.* 2018;24(1-2):22-25.
14. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol.* 2017;35(5):477-483.
15. Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA et al. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview. *In Vivo.* 2019;33(2):289-296.

Отримано 13.12.2021 р.



УДК 618.17-008.8:616.89-008.44:616.98COVID-19]-036
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.35-41

ВПЛИВ COVID-19 НА МЕНСТРУАЛЬНИЙ ЦИКЛ

Корчинська О. О.^{1,2}, Созанська М. А.^{2,3}, Штефанія Андрашчікова⁴, Сільвія Жултакова⁴, Алена Шлоссерова⁴

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра акушерства та гінекології;

²КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської ради;

³ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра охорони материнства та дитинства, м. Ужгород;

⁴Пряшівський університет в Пряшеві, м. Пряшів (Словаччина)

Резюме. Вступ. Пандемія COVID-19 глибоко вплинула на життя населення планети. Захворювання мало широкий спектр наслідків на здоров'я людини, в тому числі і на репродуктивну функцію. Ми провели дослідження менструального циклу жінок під час пандемії.

Мета дослідження: оцінити вплив вірусу COVID-19 на менструальний цикл.

Матеріали та методи. На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» нами були обстежені 30 пацієнток репродуктивного віку (основна група), зі скаргами на порушення менструального циклу, в анамнезі перенесено COVID-19 різного ступеня важкості. Дані зібрані за допомогою опитування і аналізу медичної карти стаціонарного хворого Ф003/о. Гінекологічний статус оцінювався на підставі ректо-абдомінального та вагінального досліджень. До контрольної групи увійшли 30 гінекологічно здорових жінок, не інфікованих COVID-19.

Результати досліджень. Під час дослідження спостерігалось порушення менструального циклу у всіх жінок основної групи, які до захворювання не мали ніяких скарг щодо регулярності циклу. Порушення менструального циклу з'явились одразу після перенесення COVID-19 у 9 (30%) жінок, упродовж 3 місяців після захворювання – у 12 (40%), 3-6 місяців – у 5 (16,7%) пацієнток, більше 6 місяців – у 4 (13,3%). У жінок із COVID-19 в анамнезі тривалість менструального циклу складала: при важкому перебігу – 45-50 днів у 15 жінок (50%), середній перебіг – тривалість 41-43 дні у 5 (16,7%) пацієнток, при легкому перебігу тривалість менструального циклу переважно становила 20-22 дні, спостерігалась олігоменорея – 7 (23,3%), аменорея – 3 (10%). Тривалість менструальної кровотечі становила 10-12 днів. Нерегулярний менструальний цикл був у 22 (73,3%) жінок. Міжменструальні кровотечі спостерігали у 8 (26,7%) пацієнток. У 26 (86,7%) жінок було значне збільшення менструального об'єму і лише у 9 (30%) випадках спостерігалось зменшення. Альгодисменорея була присутня у 22 (73,3%) пацієнток. У жінок основної групи спостерігалось значне збільшення поганого настрою – 23 (76,7%), поганий апетит – 16 (53,3%), симптоми тривоги – 21 (70%), поганий сон – 19 (63,3%). Пацієнтки, які перенесли захворювання у середній і легкій формах, повідомляли про нормування менструального циклу протягом 3-6 місяців без лікування, ті, які перенесли важку форму COVID-19, потребували стаціонарного лікування з приводу аномальних маткових кровотеч, підбір гормональних препаратів для корекції менструального циклу.

Висновки. Частота порушень менструального циклу частіше спостерігалася через 3-6 місяців після перенесеної вірусної інфекції COVID-19, як внаслідок аномальних маткових кровотеч, так і за рахунок олігоменореї та аменореї. Врегулювання менструального циклу можливе, проте точний час, необхідний для цього, – невідомий. Необхідно більш детально вивчати вплив COVID-19 на гормональну сферу жінки, а саме – зміни гормонального профілю жінок після перенесеного захворювання, адже це може стати ключем у попередженні аменореї, ановуляції та наступних репродуктивних розладів

Ключові слова: COVID-19, порушення менструального циклу, стрес, репродуктивне здоров'я.

Effect of COVID-19 on the menstrual cycle

Korchynska O.O., Sozanska M.A., Stefania Andrashchikova, Sylvia Zhultakova, Alena Shlosserova

Abstract. Introduction. The COVID-19 pandemic has profoundly affected the lives of the world's population. The disease had a wide range of effects on human health, including reproductive function. We conducted a study of the menstrual cycle of women during a pandemic.

Aim: to evaluate the effect of COVID-19 virus on the menstrual cycle.

Materials and methods of research: On the basis of Uzhhorod City Maternity Hospital we examined 30 patients of reproductive age (main group), with complaints of menstrual irregularities, a history of COVID-19 of



varying severity. The data were collected by questioning and analyzing the medical card of an inpatient F003/o. Gynecological status was assessed on the basis of recto-abdominal and vaginal examinations. The control group included 30 gynecologically healthy women not infected with COVID-19.

Results: During the study, menstrual irregularities were observed in all women of the first group, who before the disease had no complaints about the regularity of the cycle. Menstrual irregularities occurred immediately after COVID-19 transfer in 9 (30%) women, within 3 months after the disease in 12 (40%), 3-6 months - in 5 (16.7%) patients, more than 6 months - 4 (13.3%). In women with a history of COVID-19, the frequency of menstruation was: in severe cases - 45-50 days in 15 women (50%), moderate course - frequency of 41-43 days in 5 (16.7%) patients, in mild cases the frequency of the menstrual cycle was mainly 20-22 days, oligomenorrhea was observed - 7 (23.3%), amenorrhea - 3 (10%). The duration of menstrual bleeding was 10-12 days. Irregular menstrual cycle was in 22 (73.3%) women. Intermenstrual bleeding was observed in 8 (26.7%) patients. In 26 (86.7%) patients there was a significant increase in menstrual volume and only in 9 (30%) cases there was a decrease. Algodysmenorrhea was in 22 (73.3%) women. In the patients of the main group there was a significant increase in bad mood - 23 (76.7%), poor appetite - 16 (53.3%), anxiety symptoms - 21 (70%), poor sleep - 19 (63.3%). Patients who suffered from moderate and mild forms of the disease reported normalization of the menstrual cycle for 3-6 months without treatment, those who suffered a severe form of COVID-19 required inpatient treatment for abnormal uterine bleeding, selection of hormonal drugs to correct the menstrual cycle.

Conclusions. The duration of menstrual irregularities was more common 3-6 months after COVID-19 viral infection, both due to abnormal uterine bleeding and oligomenorrhea and amenorrhea. Adjustment of the menstrual cycle is possible, but the exact time required for this is unknown. The effects of COVID-19 on a woman's hormonal sphere, mainly changes in the hormonal profile of women after the disease, need to be studied in more details, as this may be a key to prevent amenorrhea, anovulation and subsequent reproductive disorders.

Key words: COVID-19, menstrual disorders, stress, reproductive health.

Вступ

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила початок пандемії нової коронавірусної інфекції COVID-19. У світі було виявлено понад 225 мільйонів випадків захворювання, і понад 4,6 мільйона людей втратили життя від цієї хвороби. За захворювання мало широкий спектр наслідків на здоров'я людини, в тому числі й на репродуктивну функцію [2, 7].

Під час пандемії у гінекологічних службах відбулися суттєві зміни – переважно через перепрофілювання медичних закладів на інфекційні стаціонари. Крім перенесення термінів надання планової медичної допомоги, суттєві зміни в роботу акушер-гінекологів принесла захворюваність COVID-19 серед жінок. Незважаючи на те, що за даними статистики, жінки переносять COVID-19 легше, ніж чоловіки, не можна ігнорувати ймовірні наслідки цієї коронавірусної інфекції для репродуктивного здоров'я. Необхідно не лише ретельно спостерігати за показниками зовнішнього дихання пацієнтів із COVID-19, а й оцінювати потенційний вплив нової інфекції на органи репродуктивної системи [1, 9].

Біологічні причини, через які у жінок, порівняно з чоловіками, розвивається більш стійка імунна відповідь проти патогенів, включаючи віруси, пояснюють вияв-

лений захист жінок від смертельних наслідків COVID-19. Одна з них полягає в тому, що особи жіночої статі мають генетичну перевагу двох Х-хромосом, являючи собою мозаїку генів, зчеплених із хромосомою Х (тобто таких, що випадковим чином експресують алелі, успадковані від матері або батька), включаючи понад 60 генів імунної відповіді. Навпаки, в чоловіків є лише одна Х-хромосома, успадкована від матері. Декілька досліджень показують, що генетичні захворювання, пов'язані зі шкідливими Х-зчепленими алелями, частіше спостерігаються в чоловіків. Вплив перенесеного COVID-19 на репродуктивну систему жінки може бути опосередкований токсичними ефектами препаратів, що застосовуються, тривалістю госпіталізації у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, декомпенсацією супутніх хронічних захворювань [6].

Наразі невідомо, які віддалені наслідки для репродуктивного здоров'я жінок можуть бути пов'язані з перенесеним COVID-19. У зв'язку з цим усі жінки, які перенесли COVID-19, особливо у тяжкій формі, повинні бути віднесені до групи високого ризику щодо розвитку ускладнень та піддаватися більш ретельному диспансерному спостереженню протягом 1 року після стаціонарного лікування щодо COVID-19. Це необхідно для визначен-



ня подальшої тактики ведення: відновлення менструального циклу, лікування безпліддя, оперативного лікування гінекологічної патології, підбору методів контрацепції, проведення замісної гормональної терапії та іншої специфічної терапії за гінекологічними показаннями.

На сьогоднішній день вкрай мало інформації про шкідливу дію вірусу на органи жіночої репродуктивної системи. За результатами Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq), з детальним вивченням клітин яєчників дорослих жінок, включаючи текацити, фолікулоцити, ендотеліоцити та імунні клітини, ко-експресія ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2) і Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS-2) визначається на всіх стадіях овофолікулогенезу та збільшується в міру розвитку фолікула, тому вони є потенційними мішенями за наявності віремії, водночас фурін спостерігали тільки в клітинах строми. В епітелії ендометрію концентрація АПФ-2 змінюється залежно від фази менструального циклу: високі значення спостерігаються в секреторній фазі, що може порушувати місцевий гомеостаз ангіотензину II та регенерацію ендометрію і це може перешкоджати нормальній імплантації ембріонів [5, 7].

Регуляція менструального циклу здійснюється за обов'язкової участі п'яти ланок (або рівнів) регуляції, що являють собою сукупність взаємопов'язаних структур: кори головного мозку, гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників, матки. Виражений стрес, зумовлений новою інфекцією, а також надзвичайним станом під час пандемії, може мати значний вплив на репродуктивну систему. Між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю, що забезпечує формування реакції на стрес, та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничковою віссю існує реципрокний зв'язок, при якому активація однієї осі призводить до придушення іншої. Хронічна активація реакцій у відповідь на стрес пригнічує вироблення естрогенів і норепінефрину, що сприяє порушенню менструального циклу та появі ановуляторних циклів. Внутрішньосімейні конфлікти, які можуть посилитися під час пандемії, також потенційно провокують порушення менструального циклу [3].

Мета дослідження

Оцінити вплив вірусу COVID-19 на менструальний цикл.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети на базі гінекологічного відділення Ужгородського міського пологового будинку нами були обстежені 30 пацієнток репродуктивного віку (основна група), які звернулись із скаргами на порушення менструального циклу, в анамнезі перенесено COVID-19 різного ступеня важкості. Дані зібрані за допомогою опитування і аналізу медичної кати стаціонарного хворого Ф003/о. Гінекологічний статус оцінювався на підставі ректо-абдомінального та вагінального досліджень. До контрольної групи увійшли 30 гінекологічно здорових жінок, не інфікованих COVID-19.

Результати досліджень

Середній вік пацієнток основної групи становив $31 \pm 1,5$, контрольної групи – 30 ± 2 . Вік менархе у основній групі в середньому становив $14,6 \pm 1,4$, у контрольній групі – $14,3 \pm 1,7$. Жінок, які в анамнезі мали 1 пологу у основній групі було – 12 (40%), у контрольній – 14 (46,7%), 2 пологів – 10 (30,3%) і 9 (30%) відповідно, 3 і більше – 3 (10%) і 4 (13,3%). Жінки, які не народжували, – 5 (16,7%) і 3 (10%) відповідно. З анамнезу в усіх жінок основної групи до інфікування COVID-19, а також у пацієнток контрольної групи, менструальний цикл був у межах норми, жодної органічної патології з боку матки і додатків не спостерігались.

В оновлених у 2018 р. міжнародних рекомендаціях (клінічні рекомендації Національного інституту здоров'я і якості медичної допомоги Великобританії (UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE) та Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) було запропоновано сучасну характеристику параметрів нормального менструального циклу і менеджменту можливих його порушень, на які в клінічній практиці необхідно звертати особливу увагу (табл. 1).



Таблиця 1

Система визначення параметрів нормальної менструальної кровотечі (FIGO, 2018)

Параметри	Норма	Патологія	
Частота (інтервал між менструаціями), дні	Аменорея		
	Нечасті (> 38 днів)		
	Нормальні ($\geq 24 - \leq 38$ днів)		
	Часті (< 24 дні)		
Тривалість менструальної кровотечі, дні	Нормальна (≤ 8 днів)		
	Тривала (> 8 днів)		
Регулярність	Регулярні (варіабельність МЦ $\leq 7-9$ днів): 18–25 років ≤ 9 днів; 26–41 років ≤ 7 днів; 42–45 років ≤ 9 днів		
	Нерегулярні (варіабельність МЦ $\geq 8-10$ днів)		
Обсяг щомісячної менструальної крововтрати (оцінюється пацієнткою)	Незначний		
	Нормальний		
	Значний		
Міжменструальні кровотечі	Відсутні		
	Рідко		
	Циклічні (передбачувані)	На початку МЦ	
		В середині МЦ	
В кінці МЦ			
Нерегулярні маткові кровотечі на фоні застосування гормональних препаратів (прогестини, комбіновані оральні контрацептиви (КОК), контрацептивне вагінальне кільце, контрацептивний пластир)	Не використовуються (не застосовує препарати статевих стероїдних гормонів)		
	Немає кровотеч (застосовує препарати статевих стероїдних гормонів)		
	Є кровотечі		

У жінок із COVID-19 в анамнезі тривалість менструального циклу складала: при важкому перебігу – 45-50 днів у 15 жінок (50%), середній перебіг – тривалість 41-43 дні у 5 (16,7%) пацієнток, при легкому перебігу тривалість менструального циклу переважно становила 20-22 дні, спостерігалась олігоме-

норея – 7 (23,3%), аменорея – 3 (10%). Тривалість менструальної кровотечі становила 10-12 днів. Нерегулярний менструальний цикл був у 22 (73,3%) жінок. Міжменструальні кровотечі спостерігали у 8 (26,7%) пацієнток. Обсяг менструальної крововтрати оцінювався візуально-аналоговим методом (рис. 1).

Пігієнічна прокладка	Тип	Обсяг, мл	Тампон	Тип	Обсяг, мл	Виділення в туалеті	Тип	Обсяг
	Денна	1		Light	0,25		Незначні	1 мл
	Нічна	1		Medium	0,5			
	Денна	2		Heavy	1,0		Помірні	3 мл
	Нічна	3		Super	1,0			
	Денна	3		Light	0,5			
	Нічна	6		Medium	1,0		Виражені	5 мл
	Денна	3		Heavy	1,5			
	Нічна	6		Super	2,0			
	Денна	4		Light	1,0			
	Нічна	10		Medium	1,5			
	Денна	4		Heavy	3			
	Нічна	10		Super	4			
				Light	3,0			
				Medium	4,0			
				Heavy	8,0			
				Super	12,0			

Рис. 1. Піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації.



У 26 (86,7%) пацієнок було значне збільшення менструального об'єму і лише у 9 (30%) випадках спостерігалось зменшення. Альгодисменорея була присутня у 22 (73,3) жінок. У той час, як у контрольній групі досліджуваних жінок, не інфікованих COVID-19, не повідомляли про зміни в менструальному циклі. Порушення менструального циклу з'явилися одразу після перенесення COVID-19 у 9 (30%) жінок основної групи, протягом 3 місяців після захворювання у 12 (40%), 3-6 місяців – у 5 (16,7%) пацієнок, більше 6 місяці – 4 (13,3%). Загострення передменструального синдрому спостерігалось у 23 (76,7%) жінок, зниження лібідо – 17 (56,7%). Вплив стресу на репродуктивну систему ґрунтується на біології, коли глюкокортикоїди, пов'язані зі стресом, можуть пригнічувати вивільнення гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та естрадіолу (E2) з осі гіпоталамус-гіпофіз-гонад, що спостерігається як вторинна аменорея. Більш тонкі прояви включають затримку овуляції, ановуляцію та зміни тривалості циклу та менструації. Не менш важливий вплив на менструальний цикл мають стрес, астенія та депресія після перенесеного COVID-19. Так, у жінок із порушенням циклу, більш високі показники тривоги та стресу [4]. Згідно з результатами досліджень Mario Gennaro Mazza et al, 2020; Jiawen Deng et al, 2020, у 55% осіб, що переохворіли COVID-19, спостерігалась депресія, інсомнії та тривога. Вираженість тривожно-депресивних розладів корелювала з активністю імунної відповіді. Важкі депресивні стани асоціювались із тяжчим перебігом захворювання та різким підвищенням рівнів інтерлейкіну-6, С-реактивного білку, зниженням рівня лімфоцитів. Також спостерігались зміни згортальної системи у бік гіперкоагуляції (підвищення рівня фібрину, тромбоцитоз). Жінки частіше страждали на тривожно-депресивні розлади, ніж чоловіки, навіть при відносно нижчих показниках системного запалення [8, 10]. Основними проявами порушення функції репродуктивної системи були виражений передменструальний синдром, сексуальні розлади, зниження лібідо, менструальна дисфункція [11]. У пацієнок основної

групи спостерігалось значне збільшення поганого настрою – 23 (76,7%), поганий апетит – 16 (53,3%), симптоми тривоги – 21 (70%), поганий сон – 19 (63,3%). Конкретні стресові фактори, які повідомляли жінки: стрес на роботі – 18 (60%), труднощі з доступом до медичної допомоги – 20 (66,7%), зміна фінансового стану – 23 (76,7%). Пацієнтки, які перенесли захворювання у середній і легкій формах, повідомляли про нормування менструального циклу протягом 3-6 місяців без лікування, ті, які перенесли важку форму COVID-19 потребували стаціонарного лікування з приводу аномальних маткових кровотеч, підбір гормональних препаратів для корекції менструального циклу.

Перспективи подальших досліджень.

Поглиблене вчення впливу COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінки залежно від ступеня важкості перенесеного захворювання. Дослідження віддалених наслідків хвороби на жіноче здоров'я.

Висновки

Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на репродуктивне здоров'я жінок. Таким чином, частота порушень менструального циклу частіше спостерігалась через 3-6 місяців після перенесеної вірусної інфекції COVID-19, як за рахунок аномальних маткових кровотеч так і за рахунок олігоменореї та аменореї. Важливим фактором у формуванні менструальних порушень є постковідна астенія та депресія. Врегулювання менструального циклу можливе, проте точний час, необхідний для цього – невідомий. У зв'язку з потенційно несприятливим впливом стресу на репродуктивне здоров'я дуже важливо звертати увагу на психологічний стан пацієнок під час пандемії. Довгострокові наслідки цього для здоров'я ще не визначені, і майбутні дослідження мають розглянути це питання. Необхідно більш детально вивчати вплив COVID-19 на гормональну сферу жінки, а саме – зміни гормонального профілю жінок після перенесеного захворювання, адже це може стати ключем у попередженні аменореї, ановуляції та наступних репродуктивних розладів

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы) / Азнаурова Я.Б., Филиппов О.С. // Проблемы репродукции. 2020. № 26(2). С. 6-17.
2. Белокриницкая Т.Е. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов / Артымуков Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. // Гинекология. 2020. Т. 22, № 5. С. 6-11.



3. Браян Т. Нгуен. Виявлення коливань овуляції та менструації під час пандемії COVID-19 за допомогою реальних даних мобільних додатків / Райна Д. Панг, Аніта Л. Нельсон, Джек Т. Пірсон, Елеонора Бенхар Ноччолі, Хана Р. Рейснер, Аніта Кракер фон Шварценфельд, Хуан Акуна // 20 жовтня 2021 року <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258314>
4. Гойло Ю.Б. Особливості менструального циклу у жінок асоційованих з COVID-19 / Боришкевич В.С, Юр'єва Л.М // Збірник наукових матеріалів LXXIV міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Сучасні виклики та проблеми науки». 2021. С. 187-192.
5. Демяшкин Г.А. Влияние SARS-CoV-2-инфекции на мужскую и женскую репродуктивную систему (метаанализ) / Коган Е.А., Ходжаян А.Б., Демур Т.А., Гевандова М.Г., Щекин В.И., Зорин И.А., Болдырев Д.В. // Медицинский вестник северного кавказа. 2020. Т. 15. №4 С. 582-586.
6. Жабченко І.А. COVID-19: Гендерні особливості перебігу, перинатальні впливи та можливі шляхи профілактики ускладнень (огляд літератури) / Ліщенко І.С., Геревич Н.В. // Репродуктивна ендокринологія № 3(59)/червень 2021. С. 14-24.
7. Парфёнова Я.А. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин / Шибельгут Н.М., Артымук Н.В. // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №3(86). С. 36-40.
8. Jiawen Deng, Fangwen Zhou, Wenteng Hou, Zachary Silver, Chi Yi Wong, Oswin Chang, Emma Huang, Qi Kang Zuo. (2020). The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID19 patients: a meta-analysis. *Annals of The New York Academy of Sciences*. DOI:10.1111/nyas.14506
9. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients with COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
10. Mario Gennaro Mazza, Rebecca De Lorenzo, Caterina Conte, Sara Poletti, Benedetta Vai, Irene Bollettini, Elisa Maria Teresa Melloni, Roberto Furlan, Fabio Ciceri, Patrizia RovereQuerini.(2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*. DOI:10.1016/j.bbi.2020.07.037
11. Niamh Phelan, Lucy Ann Behan and Lisa Owens. (2021). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Frontiers in Endocrinology*. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755

REFERENCES

1. Adamian L.V., & Aznaurova Ja.B., Fylyppov O.S. (2020). COVID-19 i zhenkoe zdorovia (obzor literatury) [COVID-19 and women's health (literature review)]. *Problemy reprodukcy – Reproduction problems*, 26(2), 6-17 [in Russian].
2. Belokrynytskaia T.E. & Artyumuk N.V., Filipov O.S., Shyfman E.M. (2020). Dynamika epidemicheskoho porotsesa i techenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u beremennyh Dalnevostochnoho I Sybirskoho federalnyh okruhov [Dynamics of the epidemic process and the course of a new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian federal districts]. *Hinecologia – Gynecology*, 5, T.22, 6-11 [in Russian].
3. Braian T. Nhuien & Raina D. Panh, Anita L. Nelson, Dzhek T. Pirson, Eleonora Benkhar Nochcholi, Khana R. Reisner, Anita Kraker fon Shvartsensfeld, Khuan Akuna. (2021). Vyivlennia kolyvan ovuliatsii ta menstruatsii pid chas pandemii COVID-19 za dopomohoiu realnykh danykh mobilnykh dodatkov [Detection of ovulation and menstrual fluctuations during the COVID-19 pandemic using real mobile application data]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258314> [in Ukrainian].
4. Hoilo Yu.B. & Boryshkevych V.S Yurieva L.M (2021). Osoblyvosti menstrualnogo tsyklu u zhinok asotsiovanyh z COVID-19 [Features of the menstrual cycle in women associated with COVID-19]. *Zbirnyk naukovykh internet-konferentsii «Suchasni vyklyky ta problemy nauky» - Proceedings of the LXXIV international scientific and practical internet conference «Modern challenges and problems of science»*, 187-192. [in Ukrainian].
5. Demiashekyn H.A. & Kohan E.A., Khodzhaian A.B. , Demura T.A., Hevandova M.H., Shchekyn V.Y., Zoryn Y.A., Boldyrev D.V. (2021). Vliianie SARS-CoV-2- infektsii na myzhskuiu i zhenskuiu reproductyvnuuu system (metaanaliz) [Effect of SARS-CoV-2 infections on the male and female reproductive system (meta-analysis)]. *Medytsynskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical bulletin of the North Caucasus*, 4, T.15, 582-586 [in Russian].



6. Zhabchenko I.A. & Lishchenko I.S., Herevych N.V. (2021). COVID-19 henderni osoblyvosti perebihy, perynatalni vplyvy ta mozhlyvi shliahy profilaktyky uskladnen (ohliad literatury) [General features, perinatal effects and possible ways to prevent complications (literature review)]. *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive endocrinology*, 14-24 [in Ukrainian].
7. Parfenova Ya.A. & Shybelhut N.M., Artymuk N.V. (2021). Vlyianye novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 na reproduktyvne zdorov'ie zhenshchyn [Impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the reproductive health of women]. *Mat i ditia v Kuzbasse – Mother and child in Kuzbass*, 3(86), 36-40 [in Russian].
8. Jiawen Deng & Fangwen Zhou, Wenteng Hou, Zachary Silver, Chi Yi Wong, Oswin Chang, Emma Huang, Qi Kang Zuo. (2020). [The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis]. *Annals of The New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.14506> [in English].
9. Jin JM & Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender (2020) [Differences in Patients with COVID-19: Focus on Severity and Mortality]. *Frontiers in Public Health*;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152> [in English].
10. Mario Gennaro Mazza & Rebecca De Lorenzo, Caterina Conte, Sara Poletti, Benedetta Vai, Irene Bollettini, Elisa Maria Teresa Melloni, Roberto Furlan, Fabio Ciceri, Patrizia RovereQuerini.(2020). [Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors]. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037> [in English].
11. Niamh Phelan & Lucy Ann Behan and Lisa Owens. (2021). [The Impact of the COVID-19 Pandemic on Womens Reproductive Health]. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642755> [in English].

Отримано 6.12.2021 р.



УДК 616.147.3-002.1-005.6-007.64:612.114]-089
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.42-52

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ВАРИКОТРОМБОФЛЕБІТУ

Гаджега І.І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра загальної хірургії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Гострий варикотромбофлебіт (ГВТФ) є одним із найпоширеніших та найнебезпечніших ускладнень варикозної хвороби нижніх кінцівок, оскільки є частою причиною розвитку тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). ГВТФ розвивається у 30-60% хворих із варикозною хворобою. Захворювання найчастіше розвивається у пацієнтів працездатного віку, що робить дану проблему ще більш актуальною. Відношення ураження великої та малої підшкірних вен варикотромбофлебітом складає 9:1.

Мета дослідження. Для покращення результатів лікування хворих на гострий варикотромбофлебіт провести аналіз сучасних підходів до його хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Основні завдання хірургічного лікування ГВТФ включають: 1) попередження розповсюдження тромбу і запального процесу по поверхневих і пронизних венах; 2) запобігання поширенню тромботичного процесу з поверхневої венозної системи на глибоку, що значно збільшує ризик розвитку тромбофлебіту глибоких вен та ТЕЛА; 3) профілактика можливих повторних тромбозів у системі підшкірних вен; 4) лікування варикозної хвороби.

Результати досліджень. На даний час вже доведено, що незважаючи на проведення консервативного лікування, яке включає гепарин і компресійну терапію, тромботичний процес продовжує прогресувати. Відбувається наростання тромбу в проксимальному напрямку з поширенням на стегнову вену. Тому серед флебологів існує єдина позиція: у разі виявлення проксимальної межі тромбозу на рівні або проксимальніше середньої третини стегна при тромбофлебіті ВПВ або верхньої третини гомілки при тромбозі МПВ, слід виконувати хірургічне лікування в ургентному порядку.

Висновки. Хірургічне лікування ГВТФ передбачає виключення ризику загальних і місцевих ускладнень, максимальну ефективність, мінімальну травматичність, мінімальну технічну складність, мінімальні негативні косметичні наслідки.

Ключові слова: гострий варикотромбофлебіт, венозна гемодинаміка, велика підшкірна вена, венозний рефлюкс.

Modern approaches to surgical treatment of acute varicthrombophlebitis

Hadzheha I.I.

Abstract. *Introduction.* Acute varicthrombophlebitis is one of the most common and dangerous complications of varicose veins of the lower extremities, as it is a common cause of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [1, 2]. Acute varicthrombophlebitis develops in 30-60% of patients with varicose veins [3, 4]. The disease most often develops in patients of working age, which makes this problem even more relevant. The lesions ratio of the great and small subcutaneous veins with varicthrombophlebitis is 9: 1 [4, 5].

Aim To improve the results of treatment of patients with acute varicthrombophlebitis to analyze modern approaches to its surgical treatment.

Materials and methods. The main tasks of surgical treatment of AVTF include: 1) prevention of thrombus spread and inflammatory process in superficial and permeable veins; 2) prevention of the spread of the thrombotic process from the superficial venous system to the deep, which significantly increases the risk of deep vein thrombophlebitis and pulmonary embolism; 3) prevention of possible recurrent thrombosis in the subcutaneous vein system; 4) treatment of varicose veins.

Results. It has now been shown that despite conservative treatment, which includes heparin and compression therapy, the thrombotic process continues to progress. There is an increase in blood clots in the proximal direction with spread to the femoral vein. Therefore, there is a single position among phlebologists - in case of detection of the proximal border of thrombosis at the level or proximal to the middle third of the thigh in thrombophlebitis GSV or the upper third of the leg in thrombosis SSV, surgical treatment should be performed urgently.



Conclusions. Surgical treatment of AVTF involves the elimination of the risk of general and local complications, maximum effectiveness, minimum trauma, minimum technical complexity, minimal negative cosmetic consequences.

Key words: acute varicthrombophlebitis, venous hemodynamics, great saphenous vein, venous reflux.

Вступ

Гострий варикотромбофлебіт (ГВТФ) є одним із найпоширеніших та найнебезпечніших ускладнень варикозної хвороби нижніх кінцівок, оскільки є частою причиною розвитку тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) [1, 2]. ГВТФ розвивається у 30-60% хворих з варикозною хворобою [3, 4]. Захворювання частіше всього розвивається у пацієнтів працездатного віку, що робить дану проблему ще більш актуальною. Відношення ураження великої та малої підшкірних вен варикотромбофлебітом складає 9:1 [4, 5]. Також необхідно відзначити, що на ГВТФ частіше хворіють жінки, що обумовлено такими факторами, як вагітність, пологи, наявність запальних захворювань, використання гормональних контрацептивів, ожиріння та інші причини [4, 6]. Найбільш грізним варіантом перебігу ГВТФ є висхідний варикотромбофлебіт, що є ургентним захворюванням та відноситься до розділу невідкладної хірургії. У 60- 95% хворих процес локалізується у басейні великої підшкірної вени (ВПВ), а в басейні малої підшкірної вени (МПВ) – до 10-20% випадків [7]. Тромботичне ураження обох кінцівок трапляється тільки у 5-10% хворих [8, 9]. Тромботичний процес може переходити на глибокі вени через сафено-феморальне та сафено-підколінне співгирло або через неспроможні пронизні вени. Не випадково гирло ВПВ називають «інкубатором смертельних емболій» [5, 10]. Реальна загроза розвитку ТЕЛА виявляється у більше ніж у 35% хворих на ГВТФ, при цьому безсимптомний перебіг може складати 20-33% випадків [1, 11].

Незважаючи на успіхи, які досягнуті у флебології за останні роки, проблема лікування ГВТФ залишається ще далекою від вирішення та є досить актуальною [1, 3, 12, 13].

Мета дослідження

Для покращення результатів лікування хворих на гострий варикотромбофлебіт провести аналіз сучасних підходів до його хірургічного лікування.

Матеріали та методи

Основні завдання хірургічного лікування ГВТФ включають:

- 1) попередження розповсюдження тромбу і запального процесу по поверхневих і пронизних венах;
- 2) запобігання поширенню тромботичного процесу з поверхневої венозної системи на глибоку, що значно збільшує ризик розвитку тромбофлебіту глибоких вен та ТЕЛА;
- 3) профілактика можливих повторних тромбозів в системі підшкірних вен;
- 4) лікування варикозної хвороби [13].

Результати досліджень

На даний час уже доведено, що незважаючи на проведення консервативного лікування, яке включає гепарин і компресійну терапію, тромботичний процес продовжує прогресувати. Відбувається наростання тромбу в проксимальному напрямку з поширенням на стегнову вену. Тому серед флебологів існує єдина позиція: у разі виявлення проксимальної межі тромбозу на рівні або проксимальніше середньої третини стегна при тромбофлебіті ВПВ або верхньої третини гомілки при тромбозі МПВ, слід виконувати хірургічне лікування в ургентному порядку.

Савелєв В.С. виділяє абсолютні та відносні показання до хірургічного лікування. Абсолютні показання: 1) гострий прогресуючий тромбофлебіт ВПВ та її гілок на рівні стегна; 2) гострий прогресуючий тромбофлебіт МПВ на рівні верхньої третини гомілки; 3) гострий тромбофлебіт варикозно-розширених підшкірних вен стегна і верхньої третини гомілки; 4) гострий тромбофлебіт підшкірних вен при неефективності консервативного лікування. Відносні показання: гострий обмежений тромбофлебіт підшкірних варикозно-розширених вен гомілки [14].

Основним не вирішеним питанням залишається підходи до хірургічного лікування-проводити лікування в один або два етапи. Ряд дослідників пропонують виконувати одноментно радикальну флебектомію на стегні та гомілці. Операція полягає у видаленні тромбованих та не тромбованих вен у поєднанні з перев'язкою неспроможних перфорантних вен доступним у клініці способом. У більшості повідомлень стовбури ВПВ і МПВ пропонують видаляти з допомогою металевих зондів за



Беккоком [15]. При неможливості видалити вену повністю й при наявності тромбованих конгломератів найчастіше видаляють вену частинами-тунельним способом із окремих розрізів за Наратом. Здавалося б, що лампасне висічення тромбованих вен за типом операції Маделунга вже давно не застосовується і має історичне значення, зважаючи на травматичність і велику кількість ускладнень [16]. Проте і зараз можна зустріти повідомлення про використання цього втручання при вираженій інфільтрації підшкірно-жирової клітковини і запальних конгломератах варикозно змінених тромбованих вен. На нашу думку, такий підхід не витримує критики і не є актуальним в еру мініінвазивної хірургії [17, 18].

Серйозною слід вважати ситуацію, коли діагностовано неоклюзійний тромбоз сафено-стегнового або сафено-підколінного сполучення. Дії хірурга досить докладно є описані в багатьох монографіях. Шляхом поперечної флебектомії ВПВ на висоті проби Вальсальви проводять видалення тромбу з сафено-стегнового співгирла, про ефективність тромбектомії свідчить ретроградний кровоплин зі стегнової вени. Аналогічним чином видаляють тромотичні маси зі сафено-підколінного співгирла. При поширенні тромбу в стегнову вену, з метою попередження міграції тромбу, необхідно забезпечити маніпуляції на судинах. Для цього виділяється стегнова вена і береться на турнікет вище головки тромбу. Константинова Г. Д. і ряд інших дослідників пропонують при міграції тромбу в стегнову вену виконувати тромбектомію через - стегновий доступ, після чого завершувати операцію на поверхневих венах [19].

Одномоментне оперативне втручання має переваги у вигляді простоти виконання, можливістю одночасно усунути загрозу розвитку глибокого тромбозу і ТЕЛА, радикально вилікувати хворого із приводу варикотромбофлебіту і варикозної хвороби. Істотним недоліком даного способу є досить велика кількість ускладнень. Часто при тракції вени зондом Беккока пошкоджуються лімфатичні шляхи і чутливі гілки підшкірного нерва на гомілці, що інтимно розташовані у безпосередній близькості із веною. Крім цього, не слід забувати про можливість під час тракції продавлювання тромботичних мас через неспроможні пронизні вени у глибокі. Оскільки діаметр периферичних вен у хворих із варикозною хворобою може досягати 6-7 мм,

загроза легеневої емболії є достатньо великою [20].

Сенс двоетапного лікування полягає у виконанні у гострий період тільки кросектомії, що включає в себе високу пригирлову перев'язку ВПВ з усіма притоками і резекцією її 10-12 см у дистальній частині. Це дозволяє уникнути розповсюдження тромбу на сафено-феморальне сполучення та розвиток емболії легеневої артерії, а дистальна резекція в межах рани перериває поширення запалення по стовбуру вени. Після ущухання запального процесу виконується радикальна сафенектомія з перев'язкою недостатніх перфорантних вен за Лінтоном, Кокетом або використовується методика субфасціальної дисекції перфорантних вен (SEPS). Деякі автори визначають часовий критерій, коли одномоментна флебектомія ще можлива – не пізніше 10-14 днів від початку захворювання [21].

Krause U. тт, а також ряд вітчизняних дослідників пропонують при ГВТФ обмежитись лише виконанням кросектомії і застосуванням проти запальних засобів та антиагрегантів для ліквідації флебіту. Така тактика лікування, на думку інших авторів, є помилковою. Вона лише безпосередньо впливає на перебіг самого тромбофлебіту і попереджає поширення тромбозу на глибоку венозну систему. Подальше консервативне лікування вимагає досить тривалого застосування засобів системної і локальної дії. Але навіть це не може вберегти хворого від повторного епізоду варикотромбофлебіту. За даними літератури, у хворих із варикозною хворобою більше ніж у 60% спостережень варикотромбофлебіт набуває рецидивуючого характеру [1, 3, 22-24].

Недостатньо вивченим залишається питання можливості застосування слерохірургічного лікування ГВТФ. Шулуток А.М. і співавт. [25] повідомляють про можливість тромбектомії з ВПВ у перші п'ять діб від початку тромбозу з подальшим введенням в її просвіт склерозуючих препаратів. На жаль, на практиці переважна кількість хворих поступають у пізні терміни від початку тромбофлебіту з наявністю щільно фіксованого тромбу і паравазальною запальною реакцією, яка не дозволяє виконати адекватну тромбектомію. Крім цього, зазвичай, проведення катетера для тромбекстракції по варикозно зміненій вені значно ускладнено. Проте, за даними більшості дослідників, саме ГВТФ при неусклад-



неній варикозній хворобі є одним із протипоказань до виконання склеротерапії.

Досить гостро стоїть питання про способи лікування хворих, що мають соматичні протипоказання до венектомії. У цю групу слід віднести хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу, ішемічною хворобою, інфарктом міокарда, туберкульозом легень у гострій стадії, абсцесом легень, гіпертонічною хворобою III стадії печінковою і нирковою недостатністю, захворюваннями крові, облітеруючим атеросклерозом. Переважна більшість флебологів вважають, що у цієї категорії хворих необхідно обмежитися виконанням тільки кросектомії, що попереджує можливість поширення тромбозу на глибоку систему. У зв'язку із серйозною хронічною соматичною патологією радикальна флебектомія цим хворим протипоказана. У післяопераційному періоді пропонується лікарська терапія і фізіолікування. Запропонований професором Швальбом П.Г. флебоцентез тромбованих вен дозволяє досить ефективно лікувати запальні явища, проте прояви хронічної венозної недостатності не зменшує. Спосіб полягає у нанесенні проколів очним скальпелем над тромбованою веною. При виконанні інцизії видаляються тромботичні маси і виконують еластичну компресію. Автор зазначає, що процес облітерації відбувається надійніше, ніж при склеротерапії. Хоча за даними інших джерел, реканалізація тромбованої вени відбувається частіше ніж облітерація її просвіту. Безумовно, слабким місцем запропонованої мініінвазивної технології лікування є видалення тромботичних мас через інцизії.

Belcaro G., Nicolaidis A.N. et al. [26] у 6 місячному рандомізованому дослідженні розглядали переваги та недоліки різних методів лікування ГВТФ, компресійної терапії, ранньої операції, підшкірного введення гепарину в малих дозах, пролонгованого гепарину і антиагрегантів. Вони відзначають, що найнижча вартість лікування була при компресійній терапії, а найвища – при використанні гепарину в малих дозах. Рання операція при ГВТФ швидко вирішувала усі проблеми.

З приводу сучасної тактики лікування Кірієнко О.І. і співавтори [20] роблять такі висновки:

1) радикальна одномоментна рекомбінована флебектомія при ГВТФ дає добрий лікувальний і косметичний ефект, що не поступається такому при плановій операції;

2) даний метод лікування зменшує період тимчасової непрацездатності, реабілітації і знижує економічні витрати суспільства.

Perlin M., Gillet J. L. [13, 27] рекомендують таку схему лікування ГВТФ:

- при висхідному тромбозі основного стовбура підшкірної вени або тромбозі, що досягає сафено-фemorального або сафено-підколінного сполучення, є показанням до хірургічного лікування в обсязі високого лігування вени і, за можливості, флебектомії. У післяопераційному періоді призначають низькомолекулярні гепарини на 8 днів;

- при ГВТФ є показаним призначення низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах. Тривалість лікування складає 1-3 тижні залежно від локалізації тромбу, поширеності неспроможних поверзневих вен, наявності поблизу від тромбу великих перфорантних вен, а також наявності хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок;

- протягом найближчого місяця показано лікування неспроможних поверхневих вен. Вибір методу лікування – операція чи склеротерапія – залежить від важкості захворювання і переваг хірурга;

- компресійна терапія показана усім хворим. Вона зменшує біль, перешкоджає подальшому наростанню тромбу. Хворим рекомендується ходити.

Кірієнко О.І. [28] при виявленні ультразвукового ангіосканування тромбозу перфорантних вен інтраопераційно, після завершення етапу кросектомії перед лігування виконує тромбектомію. Технічно цю маніпуляцію можна виконати (діаметр перфоранту більше 4-5 мм, тромб звичайно поширюється на глибоку вену гомілки не більше 1 см). При частковому тромбозі перфорантної вени можливе її лігування і перетин нижче рівня тромбу.

Екстренну операцію Кузнецов Н. А. і співавт. проводили при безпосередній загрозі ТЕЛА: перехід тромбозу на глибокі вени при флотуючих тромбах у верхній третині стегна і загальній стегновій вені й локалізації проксимальної межі тромбофлебиту безпосередньо біля сафено-фemorального співгирла у тих випадках, коли компресійна терапія не ефективна. При виявленні супутнього ембологенного тромбозу глибоких вен стегново-підколінного сегменту виконували тромбектомію з перев'язкою поверхневої стегнової вени, при виявленні флотуючого характеру тромбу в ілеокавальному сегменті імпланту-



вали кава-фільтр. Гавриленко А. В. і співавтор. [29] виконували екстрені операції при висхідному тромбозі ВПВ із флотацією тромбу в глибоку венозну систему, а у інших випадках – термінові.

Аналіз літературних джерел показує, що питання вибору оптимальної тактики лікування хворих із ГВТФ тривалий час залишаються предметом гострих дискусій і до теперішнього часу з певних аспектів цієї проблеми немає єдиної думки. Так, термінова радикальна флебектомія при ГВТФ поки не знайшла широкого застосування. Прихильники радикального вирішення проблеми мотивують свою позицію відсутністю ускладнень при її виконанні, практично однаковим післяопераційним перебігом у порівнянні з плановою радикальною венектомією, рятуванням хворого від повторної госпіталізації та операції, скороченням термінів реабілітації і тимчасової непрацездатності.

Аналіз віддалених результатів лікування на висхідну форму ГВТФ, як зазначають деякі автори, вказує на необхідність виконання не тільки хірургічної профілактики ТЕЛА, а й радикального операційного лікування [30, 31].

Для виконання радикального втручання дуже важливий період часу, протягом якого може бути виконана тромбектомія з глибоких вен. На думку Васюткова В. А. [13], оптимальними термінами для тромбектомії є перші 2-5 днів, на думку Клецкіна А. Е. [13] – 3-7 днів, Шевченко Ю. Л. [3], Стойко Ю. М. [25] – 2-8 діб із моменту появи перших ознак тромбозу. Саме у ці терміни є можливість для виконання ідеальної тромбектомії, а саме: звільнення вени і від тромботичних мас, і відновлення її анатомо-функціонального стану. Фіксація тромбу до стінок судини закінчується до 5-6 доби. Найбільш оптимальними термінами для операційного втручання є перші 5 днів із моменту утворення тромбу.

Не вирішеним залишається проблема радикального хірургічного лікування ГВТФ Доброгаєв О.І. і співавтор. [13] підняли у своїй роботі питання, як бути з паравазальним інфільтратом на гомілці, який супроводжує тромбофлебіт у більшості випадків. Тактика двоступового лікування, що полягає у проведенні операції Троянова-Тренделенбурга з подальшим лікуванням в умовах поліклініки та проведенням радикальної операції через 3-4 місяці привела до скорочення стаціонарного періоду лікування і часу непрацездатності,

покришила підготовку хворих до радикального лікування. При цьому вони вважають, що повинна застосовуватися тільки хірургічна тактика. Консервативна терапія призводить до розвитку хронічної венозної недостатності та інвалідизації.

Кірієнко О.І. [32] відзначає, що радикальну флебектомію доцільно виконувати протягом перших двох тижнів від початку захворювання. Більш пізні терміни щільний запальний інфільтрат у зоні варикотромбофлебіту робить видалення тромбованих вен дуже травматичним. Якщо радикальна операція з певних причин не могла бути виконана у цей період, при наявності показань слід обмежитися кросектомією, а проведення радикального втручання відтермінувати до повної ліквідації запальних явищ (на термін 4-6 місяців).

Marcovic M. D. et al. спочатку виконують кросектомію і виписують хворих, а через 2 тижні повторно госпіталізують і після зняття швів паравазальної інфільтрації виконують комбіновану венектомію [13].

Аналізуючи результати двох підходів хірургічного лікування хворих на ГВТФ, Суковатих Б. С. і співавтор. [33] зробили такі висновки: 1) хірургічне лікування ГВТФ доцільно проводити в два етапи: на першому – переривати поширення тромботичного процесу, на другому – провести радикальне лікування; 2) вибір технології лікування варикозної хвороби повинен визначатися ступенем поширеності тромбофлебітичного процесу. При локальному і поширеному ГВТФ слід поєднувати хірургічні й склеротерапевтичні способи лікування варикозного процесу. При тотальному і субтотальному тромбофлебіті показана венектомія методом «тунелювання».

Крім паравазального інфільтрату на терміновість і радикальність венектомії ГВТФ впливають терміни від початку захворювання і поширеність варикотромбофлебіту. ГВТФ на стегні є показанням до екстреної операції, радикальну операцію виконували в перші 12-14 дні від початку захворювання. Там, де давність тромботичного процесу перевищувала два тижні, виконували тільки кросектомію, а радикальну операцію виконували через 3-4 місяці.

Матюшенко А.А. і співавтор. [34] залежно від поширеності тромботичного ураження проводили таке лікування:

1) первинна консервативна терапія + відстрочена радикальна флебектомія;



- 2) екстрена радикальна флебектомія;
- 3) екстрена операція + тромбектомія з глибоких вен через співгірла;
- 4) екстрена операція + тромбектомія з перфорантів;
- 5) консервативна терапія + при високому розвитку ТЕЛА її хірургічна профілактика (плікація нижньої порожнистої вени й імплантація қава-фільтру).

Існує низка досліджень із приводу застосування склерохірургії у лікуванні хворих на ГВТФ із використанням пункційної, ретроградної і антеградної катетерної стовбурової склеротерапії амбулаторно і стаціонарно, до операції, під час і після неї у комбінації з кросектомією і флебектомією. У всіх дослідженнях дійшли висновку, що це ефективний спосіб лікування ГВТФ, який дозволяє скоротити терміни лікування пацієнтів і створює оптимальні умови для подальшого склерозування у амбулаторних умовах. Також при такій тактиці простежується значний економічний ефект [13].

У низці випадків склеротерапія використовується для виконання відстроченої комбінованої терапії варикозної хвороби. Віддалені результати таких втручань не простежені. При цьому проблема термінового виконання радикального втручання не вирішується.

До сьогодні в оцінці результатів хірургічних втручань при хронічній венозній недостатності відсутня стандартизація, переважають суб'єктивні думки, що заважає оцінці та визначенню переваг чи недоліків тієї чи іншої операції. Значення класифікації CEAP та якості життя хворих з ГВТФ для дослідження термінової радикальної флебектомії не встановлено, а оцінка її ефективності за цими аспектами практично не представлена у літературі.

Бокерія Л.А. [7, 35] зазначає, що віддалені результати лікування різні автори оцінюють

по-різному: за чотирибальною або трибальною системою, наводять оцінку результатів за трибальною системою, що заперечує виділення «відмінних» результатів. Сабельников В.В. і співавт. [25] проводять порівняльну оцінку віддалених результатів лікування хворих з варикозною хворобою МПВ на підставі суб'єктивної оцінки самих хворих, частоти розвитку рецидивів захворювання наявності хронічної венозної недостатності після лікування і функціональних порушень венозної гемодинаміки в терміни від 2 до 10 років.

У наведених вище положеннях сформульовані сучасні вимоги до лікування варикозної хвороби та її ускладнень. Вони відображають сутність малоінвазивних способів лікування варикозу та ГВТФ, проте продовжують залишатися незрозумілими кількісні та якісні оцінки за цими критеріями.

Висновки

Хірургічне лікування ГВТФ передбачає:

1. Виключення ризику загальних і місцевих ускладнень (продовжений тромбоз глибоких вен, ТЕЛА, порушення фізіологічного венозного і лімфатичного відтоку, пошкодження судин і нервів, некроз тканин та ін.).
2. Максимальну ефективність (надійність і стійкість виключенням змінених вен, відновлення клапанного апарату магістральних вен, усунення симптомів хвороби).
3. Мінімальну травматичність (мінімальне і достатнє пересічення судин, розрізів шкіри і тканин, відсутність залишкових гематом).
4. Мінімальну технічну складність (можливість виконання втручання в поліклінічних умовах).
5. Мінімальні негативні косметичні наслідки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богачев В. Ю., Болдин Б. В., Дженина О. В. та ін. Тромбофлебит (тромбоз поверхностных вен): современные стандарты диагностики и лечения. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2016. № 3–4. С. 16–23. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tromboflebit-tromboz-poverhnostnyh-ven-sovremennye-standarty-diagnostiki-i-lecheniya> [in Russian].
2. Frappé P., Buchmuller-Cordier A., Bertolotti L. та ін. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014. Vol. 12, № 6. С. 831–838. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12575>
3. Царев О. А., Анисимов А. Ю., Пронин Ф. Г. та ін. Острый варикотромбофлебит: современное состояние проблемы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. Т. 14, № 1. С. 87–94. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-varikotromboflebit-sovremennoe-sostoyanie-problemy/viewer>



4. Кривошеков Е. П., Посеряев А. В., Ельшин Е. Б. та ін. Оптимизация тактики ведения острого варикотромбофлебита. Вестник медицинского института "Реавиз". 2020. № 4 (46). С. 105–113. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-taktiki-vedeniya-ostrogo-varikotromboflebita/viewer>.
5. Гаибов А. Д., Садриев О. Н., Джуракулов Э. С. та ін. Важнейшие аспекты диагностики и лечения острого варикотромбофлебита. Вестник Авиценны. 2016. № 3 (68). С. 95–102. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vazhneyshie-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya-ostrogo-varikotromboflebita>
6. Богачев В. Ю., Капериз К. А., Лобанов В. Н. Эффективность многокомпонентных топических препаратов у пациентов с острым тромбофлебитом вен нижних конечностей. РМЖ. 2017. Vol. 25, № 28. С. 2035–2038. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32328775>
7. Бокерия Л. А., Михайличенко М. В., Прядко С. И. та ін. Хирургическое лечение больных с варикозной болезнью нижних конечностей. Эволюция проблемы – прошлое и настоящее. Анналы хирургии. 2014. №6. С. 5–12. <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-bolnyh-s-varikoznoy-boleznyu-nizhnih-konechnostey-evolyutsiya-proshloe-i-nastoyashee>
8. Савельев В. С., Кириенко А. И., Андрияшкин В. В. та ін. Территория безопасности от венозных тромбоемболических осложнений: промежуточные итоги второго этапа проекта. Флебология. 2013. Vol. 7, №4. С. 4–8. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2013/4/031997-6976201341>
9. Décousus H., Bertoletti L., Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015. Vol. 13. P. S230–S237. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12925>
10. Wrona M., Jöckel, K.-H., Pannier, F. та ін. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2015. Vol. 50, №3. P. 360–367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.013>
11. Clement D. L. Superficial vein thrombosis: more dangerous than anticipated. Phlebology. 2013. Vol. 20, №4. P. 188–192. URL: <https://www.phlebology.org/superficial-vein-thrombosis-more-dangerous-than-anticipated/>
12. Pryadko S. I., Atuev S. S., Malinin A. A. Acute varicothrombophlebitis: actual questions of diagnostics and treatment. The Bulletin of Bakoulev Center "Cardiovascular Diseases". 2019. Vol. 20, №2. P. 110–118. DOI: <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-2-110-118>
13. Русин В. І., Корсак В. В., Болдіжар П. О. та ін. Варикотромбофлебіт. Монографія: Ужгород: Карпати, 2012. 288 с.
14. Пустовойт А. А., Гаврилов С. Г., Золотухин И. А. Тактика лечения острого восходящего тромбофлебита. Флебология. 2011. Vol. 5, № 3. С. 46–52. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2011/3/031997-6976201138?lang=ru>
15. Popovich Y. M. Evaluation of hemodynamic parameters in patients with trombosis inferior vena cava system dependent on the treatment method. Surgery of Ukraine. 2018. №1. P. 55–61. DOI: 10.30978/SU2018155 URL: <http://surgukraine.com.ua/article/view/SU2018155>
16. Nebylytsyn Y. S., Nazaruk A. A. History of phlebology (Part II). I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2017. Vol. 25, №3. P. 484–500. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173484-500 URL: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/7110>
17. Сипливый В. А., Хабусев В. К., Менкус Б. В. та ін. Особенности применения эндовазальной лазерной коагуляции в хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей. Харківська хірургічна школа. 2015. № 3. С. 53–55. URL: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Khkhsh_2015_3_12.pdf
18. Русин В. І., Корсак В. В., Болдіжар П. О. та ін. Мініінвазивне склерохірургічне лікування гострого варикотромбофлебіту у хворих з соматичними протипоказаннями до венектомії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. Vol. 13, № 1 (41). С. 253-256. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/miniinvazivne-sklerohirurgichne-likuvannya-gostrogo-varikotromboflebitu-u-hvorih-z-somatichnimi-protipokazannyaми-do-venektomiyi>
19. Константинова Г. Д., Кавтеладзе З. А., Донская Е. Д. Радикальные операции при остром восходящем тромбофлебите у больных варикозной болезнью нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2009. Vol. 15. С. 54–56.



20. Золотухин И. А., Гаврилов С. Г., Кириенко А. И. Флебология сегодня. *Анналы хирургии*. 2016. Vol. 21, № 1–2. С. 19–25. DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/flebologiya-segodnya/viewer>
21. Bernardini E., Rango P. De, Piccioli R. та ін. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and hemodynamic data from a 9-year experience. *Annals of vascular surgery*. 2010. Vol. 24, №6. С. 709–720. [in Russian].
21. Bernardini E., Rango P. De, Piccioli R. та ін. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and hemodynamic data from a 9-year experience. *Annals of vascular surgery*. 2010. Vol. 24, №6. С. 709–720. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2010.01.011>
22. Чернуха Л. М., Щукін С. П. Тромботичні ускладнення тяжких форм варикозної хвороби: діагностика, хірургічне лікування з застосуванням мініінвазивних методів. *Клінічна Хірургія*. 2015. №1. С. 35–37. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=KIKh_2015_1_11
23. Кобза І. І., Ткаченко Ю. В., Гаврилів Б. М. Частота тромбозів глибоких вен після оперативних втручань на поверхневих венах нижніх кінцівок. *Клінічна флебологія*. 2009. №. 1. С. 2.
24. Гудз І. М., Гудз О. І. Проблема рецидиву тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у світлі доказової медицини. *Галицький лікарський вісник*. 2016. Т. 23. №3 (1). С. 72–74. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=glv_2016_23_3%281%29_28
25. Стойко Ю. М., Кириенко А. И., Затевахин И. И. та ін. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018. Vol. 12, № 3. С. 146–240. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35451303>
26. Nicolaidis, A., Fareed, J., Kakkar, A. K. та ін. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013. Vol. 19, №2. P. 116–118. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F1076029612474840>
27. Rabe E., Breu F., Cavezzi A. та ін. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2014. Vol. 29, №6. P. 338–354. DOI: 10.1177/0268355513483280 URL: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0268355513483280>
28. Савельев В. С., Кириенко А. И. *Сосудистая хирургия: национальное руководство (краткое издание): Москва*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 464с. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32569682>
29. Савельев В. С., Чазов Е. И., Гусев Е. И. та ін. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. *Флебология*. 2010. Vol. 4, № 2. С. 2–37. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19064392>
30. Венгер И. К., Русин В. И., Костив С. Я. та ін. Гиперкоагуляционный синдром раннего послеоперационного периода-фактор венозного тромбоемболизма. *Новости хирургии*. 2017. Vol. 25, № 3. С. 267–272. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.3.267 URL: <http://www.surgery.by/details.php?PHPSESSID=5af8cbe8fe604e11c2369c92a6cc1f24&lang=en&year=2017&issue=3&number=6>
31. Попович Я. М. Профілактика тромбоемболії легеневої артерії на тлі трансфасціального тромбозу. *Серце і судини*. 2018. № 1. С. 58–64. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=sis_2018_1_10
32. Кириенко А. И., Панченко Е. П., Андрияшкин В. В. *Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга: Москва: Планида, 2012. 336с.* URL: <http://www.noat.ru/docs/tromboz.pdf>
33. Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Мурадян В.Ф., Суковатых М.Б., Азаров А.М., Лапинас А.А., Хачатрян А.Р., Терещенко Р.Н. Применение пероральных антикоагулянтов после хирургических эндоваскулярных вмешательств при остром венозном тромбозе. *РКЖ*. 2019. №3S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-peroralnyh-antikoagulyantov-posle-hirurgicheskikh-endovaskulyarnyh-vmeshatelstv-pri-ostrom-venoznom-tromboze>
34. Кириенко А. И., Матюшенко А. А., Андрияшкин В. В. та ін. *Острый тромбофлебит*. М.: Литтерра. 2006. С. 49. URL: <http://kingmed.info/media/book/1/275.pdf>



35. Бокерия Л. А., Прядко С. И., Сергеев А. В. Современные тенденции диагностики и лечения варикотромбофлебита (обзор литературы). Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. 2008. Vol. 9, № 6. С. 64–69.

REFERENCES

1. Bogachev V. Yu., Boldin B. V., Dzhennina O. V. та in. Tromboflebit (tromboz poverhnostnyih ven): sovremennyye standarty diagnostiki i lecheniya [Thrombophlebitis (superficial vein thrombosis): modern standards of diagnosis and treatment]. Stacionarozameschayushchie tehnologii: Ambulatornaya hirurgiya - Inpatient replacement technologies: Outpatient surgery. 2016. № 3–4. S. 16–23. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tromboflebit-tromboz-poverhnostnyih-ven-sovremennyye-standarty-diagnostiki-i-lecheniya> [in Russian].
2. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L. та ін. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014. Vol. 12, №6. С. 831–838. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12575> [in English].
3. Tsarev O. A., Anisimov A. Yu., Pronin F. G. та in. Ostryiy varikotromboflebit: sovremennoe sostoyanie problemy [Acute varicothrombophlebitis: current state of the problem]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal - Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2018. T. 14, № 1. S. 87–94. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-varikotromboflebit-sovremennoe-sostoyanie-problemy/viewer> [in Russian].
4. Krivoschekov E. P., Poseryaev A. V., Elshin E. B. та In. Optimizatsiya taktiki vedeniya ostrogo varikotromboflebita [Optimization of management tactics for acute varicothrombophlebitis]. Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz" - Bulletin of the Medical Institute «Reaviz». 2020. № 4 (46). S. 105–113. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-taktiki-vedeniya-ostrogo-varikotromboflebita/viewer>. [in Russian].
5. Gaibov A. D., Sadriev O. N., Dzhurakulov E. S. та In. Vazhneyshie aspekty diagnostiki i lecheniya ostrogo varikotromboflebita [The most important aspects of diagnosis and treatment of acute varicothrombophlebitis]. Vestnik Avitsenyyi - Avicenna Bulletin. 2016. №3 (68). S. 95–102. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vazhneyshie-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya-ostrogo-varikotromboflebita> [in Russian].
6. Bogachev V. Yu., Kaperiz K. A., Lobanov V. N. Effektivnost mnogokomponentnyih topicheskikh preparatov u patsientov s ostryim tromboflebitom ven nizhnih konechnostey [Efficiency of multicomponent topical drugs in patients with acute thrombophlebitis of the veins of the lower extremities.]. RMZh - RMJ. 2017. T. 25, № 28. S. 2035–2038. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32328775> [in Russian].
7. Bokeriya L. A., Mihaylichenko M. V., Pryadko S. I. та in. Hirurgicheskoe lechenie bolnyh s varikoznoy boleznju nizhnih konechnostey. Evolyutsiya problemy – proshloe i nastoyashee [Surgical treatment of patients with varicose veins of the lower extremities. The evolution of the problem is past and present]. Annalyi hirurgii - Annals of Surgery. 2014. № 6. S. 5–12. <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-bolnyh-s-varikoznoy-boleznju-nizhnih-konechnostey-evolyutsiya-problemy-proshloe-i-nastoyashee> [in Russian].
8. Savelev V. S., Kirienko A. I., Andriyashkin V. V. та in. Territoriya bezopasnosti ot venoznyh tromboembolicheskikh oslozheniy: promezhutochnyye itogi vtorogo etapa proekta [A safe area from venous thromboembolic complications: interim results of the second stage of the project]. Flebologiya - Phlebology. 2013. T. 7, № 4. S. 4–8. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2013/4/031997-6976201341> [in Russian].
9. Décousus H., Bertoletti L., Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015. Vol. 13. P. S230–S237. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12925> [in English].
10. Wrona M., Jöckel K.-H., Pannier F. та ін. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2015. Vol. 50, №3. P. 360–367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.013> [in English].
11. Clement D. L. Superficial vein thrombosis: more dangerous than anticipated. Phlebology. 2013. Vol. 20, №4. P. 188–192. URL: <https://www.phlebology.org/superficial-vein-thrombosis-more-dangerous-than-anticipated/> [in Russian].
12. Pryadko S. I., Atuev S. S., Malinin A. A. Acute varicothrombophlebitis: actual questions of diagnostics and treatment. The Bulletin of Bakoulev Center "Cardiovascular Diseases". 2019. Vol. 20, №2. P. 110–118. DOI: <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-2-110-118> [in Russian].



13. Rusyn V. I., Korsak V. V., Boldizhar P. O. ta in. Varykotromboflebit. Monohrafiia [Varicothrombophlebitis. Monograph]. Uzhhorod: Karpaty - Uzhgorod: Karpaty, 2012. 288s. [in Ukrainian].
14. Pustovoyt A. A., Gavrilov S. G., Zolotuhin I. A. Taktika lecheniya ostrogo voshodyashego tromboflebita [Tactics of treatment of acute ascending thrombophlebitis]. Flebologiya - Phlebology. 2011. T. 5, № 3. S. 46–52. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2011/3/031997-6976201138?lang=ru> [in Russian].
15. Popovich Y. M. Evaluation of hemodynamic parameters in patients with trombosis inferior vena cava system dependent on the treatment method. Surgery of Ukraine. 2018. №1. P. 55–61. DOI: 10.30978/SU2018155 URL: <http://surgukraine.com.ua/article/view/SU2018155> [in Ukrainian].
16. Nebylitsyn Y. S., Nazaruk A. A. History of phlebology (Part II). I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2017. Vol. 25, №3. P. 484–500. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173484-500 URL: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/7110> [in Russian].
17. Sipliviy V. A., Habusev V. K., Menkus B. V. ta In. Osobennosti primeneniya endovazalnoy lazernoy koagulyatsii v hirurgicheskom lechenii varikoznoy bolezni nizhnih konechnostey [Features of the use of endovasal laser coagulation in the surgical treatment of varicose veins of the lower extremities]. HarkIvska hIurgIchna shkola - Kharkiv surgical school. 2015. № 3. S. 53–55. URL: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Khkhsh_2015_3_12.pdf [in Russian].
18. Rusyn V. I., Korsak V. V., Boldizhar P. O. ta in. Miniinvazyvne sklerokhirurhichne likuvannya hostroho varykotromboflebitu u khvorykh z somatychnymy protypokazanniamy do venektomii [Minimally invasive sclerohirurgical treatment of gross varicothrombophlebitis in ailments with somatic indications prior to venectomy]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii - Actual problems of current medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dentistry Academy. 2013. Vol. 13, № 1 (41). S. 253–256. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/miniinvazyvne-sklerokhirurgichne-likuvannya-gostrogo-varikotromboflebitu-u-hvorih-z-somatichnimi-protipokazanniyami-do-venektomiyi>. [in Ukrainian].
19. Konstantinova G. D., Kavteladze Z. A., Donskaya E. D. Radikalnyie operatsii pri ostrom voshodyaschem tromboflebite u bolnykh varikoznoy boleznyu nizhnih konechnostey [Radical operations in acute ascending thrombophlebitis in patients with varicose veins of the lower extremities]. Angiologiya i sosudistaya hirurgiya - Angiology and Vascular Surgery. 2009. Vol. 15. S. 54–56. [in Russian].
20. Zolotuhin I. A., Gavrilov S. G., Kirienko A. I. Flebologiya segodnya [Phlebology today]. Annalyi hirurgii - Annals of Surgery. 2016. Vol. 21, №. 1–2. C. 19–25. DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/flebologiya-segodnya/viewer> [in Russian].
21. Bernardini E., Rango P. De, Piccioli R. та in. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and hemodynamic data from a 9-year experience. Annals of vascular surgery. 2010. Vol. 24, №6. C. 709–720. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2010.01.011> [in English].
22. Chernukha L. M., Shchukin S. P. Trombotychni uskladnennia tiazhkykh form varykoznoi khvoroby: diahnostyka, khirurhichne likuvannya z zastosuvanniam miniinvazyvnykh metodiv [Thrombotic complications in severe forms of varicose disease: diagnosis, surgical treatment, using miniinvasive methods]. Klinichna khirurhiia - Klinichna khirurhiia. 2015. №. 1. S. 35–37. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=KlKh_2015_1_11 [in Ukrainian].
23. Kobza I. I., Tkachenko Yu. V., Havryliv B. M. Chastota tromboziv hlybokykh ven pislia operatyvnykh vtruchan na poverkhnevyykh venakh nyzhnykh kintsivok. Klinichna flebologhiia. 2009. № S. 2. [in Ukrainian].
24. Hudz I. M., Hudz O. I. Problema retsydyvu trombozu hlybokykh ven nyzhnykh kintsivok u svitli dokazovoi medytsyny. Halytskyi likarskyi visnyk. 2016. Vol. 23, № 3 (1). S. 72–74. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILA=&S21STR=glv_2016_23_3%281%29_28 [in Ukrainian].
25. Stojko Ju. M., Kirienko A. I., Zatevahin I. I. та in. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskikh zabojevanij ven. Flebologija. 2018. Vol. 12, №. 3. S. 146–240. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35451303> [in Russian].



26. Nicolaidis A., Fareed J., Kakkar A. K. та ін. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013. Vol. 19, №2. P. 116–118. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F1076029612474840> [in English].
27. Rabe E., Breu F., Cavezzi A. та ін. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2014. Vol. 29, №6. P. 338–354. DOI: 10.1177/0268355513483280 URL: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0268355513483280> [in English].
28. Savel'ev V. S., Kirienko A. I. *Sosudistaja hirurgija: nacional'noe rukovodstvo (kratkoe izdanie): Moskva [Vascular surgery: national guidelines (short edition): Moscow]*. Moskva: GJeOTAR-Media - Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 464c. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32569682> [in Russian].
29. Savel'ev V. S., Chazov E. I., Gusev E. I. та in. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications]. *Flebologija - Phlebology*. 2010. Vol. 4, № 2. С. 2–37. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19064392> [in Russian].
30. Venger I. K., Rusin V. I., Kostiv S. Ja. та in. Giperkoaguljacionnyj sindrom rannego posleoperacionnogo perioda-faktor venoznogo tromboembolizma [Hypercoagulable syndrome in the early postoperative period is a factor of venous thromboembolism]. *Novosti hirurgii - Novosti Khirurgii*. 2017. Vol. 25, №. 3. S. 267-272 DOI: 10.18484/2305-0047.2017.3.267 URL: <http://www.surgery.by/details.php?PHPSESSID=5af8cbe8fe604e11c2369c92a6cc1f24&lang=en&year=2017&issue=3&number=6> [in Russian].
31. Popovych Ya. M. Profilaktyka tromboembolii lehenevoi arterii na tli transfatsialnoho trombozu [Prevention of thromboembolism of the lung artery on aphids of transfascial thrombosis]. *Sertse i sudyny - Heart and vessels*. 2018. № 1. S. 58–64. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=sis_2018_1_10 [in Ukrainian].
32. Kirienko A. I., Panchenko E. P., Andrijashkin V. V. Venoznyj tromboz v praktike terapevta i hirurga [Venous thrombosis in the practice of a therapist and surgeon]. Moskva: Planida - Moscow: Planida, 2012. 336 S. URL: <http://www.noat.ru/docs/tromboz.pdf> [in Russian].
33. Sukovatyh B.S., Seredickij A.V., Muradjan V.F., Sukovatyh M.B., Azarov A.M., Lapinas A.A., Hachatrjan A.R., Tereshhenko R.N. Primenenie peroral'nyh antikoagulyantov posle hirurgicheskikh jendovaskuljarnyh vmeshatel'stv pri ostrom venoznom tromboze [The use of oral anticoagulants after surgical endovascular interventions for acute venous thrombosis]. *RKZh - RKZh*. 2019. №3S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-peroralnyh-antikoagulyantov-posle-hirurgicheskikh-endovaskulyarnyh-vmeshatelstv-pri-ostrom-venoznom-tromboze> [in Russian].
34. Kirienko A. I., Matjushenko A. A., Andrijashkin V. V. та in. O Acute thrombophlebitis. M.: Litterra - M.: Litterra. 2006. S. 49. URL: <http://kingmed.info/media/book/1/275.pdf> [in Russian].
35. Bokerija L. A., Prjadko S. I., Sergeev A. V. Sovremennye tendencii diagnostiki i lechenija varikotromboflebita (obzor literatury) [Modern trends in the diagnosis and treatment of varicothrombophlebitis (literature review)]. *Bjulleten' NCSSH im. AN Bakuleva RAMN - Bulletin of the N.N. AN Bakuleva RAMS*. 2008. Vol. 9, № 6. S. 64–69. [in Russian].

Отримано 2.12.2021 р.



УДК 616.36-002-022:578.891]
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.53-60

ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ ГОСТРОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ Е

Гема-Багина Н. М.¹, Горленко О. М.²

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет;

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Вірусний гепатит Е (ВГЕ) – захворювання з фекально-оральним шляхом передачі, поширене в основному на території зі спекотним кліматом.

Мета дослідження. На прикладі клінічного випадку у пацієнта з гострим вірусним гепатитом Е продемонструвати особливості перебігу, діагностики та лікування.

Матеріали та методи. Нами був проведений аналіз публікацій із ВГЕ та опрацьована історія хвороби пацієнта, який знаходився на стаціонарному лікуванні у МЦ «Prevention hospital» у листопаді 2021 року.

Результати досліджень. Наведений клінічний випадок показав, що ВГЕ трапляється не тільки в країнах зі спекотним кліматом, але й із помірним.

Висновки. Кожний випадок гострого гепатиту, від безсимптомного носійства до виражених клінічних проявів захворювання, потрібно детально вивчати та аналізувати для прийняття правильної тактики ведення таких хворих. Звертати увагу на повноту обстеження пацієнта, оскільки при попередньому діагнозі клініко-лабораторна картина пацієнта відповідала захворюванням як гепатобіліарної системи, так і інфекційній симптоматичній презентації. Тільки за даними імуноферментного аналізу було ідентифіковано і встановлено заключний діагноз. Даний клінічний випадок акцентує увагу лікарів на клінічному мисленні та параклінічній верифікації.

Ключові слова: гострий вірусний гепатит Е.

Description of clinical case of acute viral hepatitis E

Hema-Bahyna N.M., Horlenko O.M.

Abstract. *Introduction* Viral hepatitis E (HGE) is a disease with fecal-oral transmission, common mainly in hot climates.

The aim of the study. To demonstrate the features of the course, diagnosis and treatment on the example of a clinical case in a patient with acute viral hepatitis E.

Materials and methods. The publications on Acute Viral Hepatitis E were analyzed and the case history of a patient who hospitalized in the MC «Prevention hospital» in November 2021 was processed.

Results. The above clinical case showed that acute viral hepatitis E occurs not only in countries with the hot climates, but also with moderate climate.

Conclusions. Every case of acute hepatitis, from asymptomatic carriers to severe clinical manifestations of the disease, should be studied and analyzed in details for the acceptance and correction of treatment tactics of such patients. Pay attention to the completeness of the patient's examination, since the clinical and laboratory picture of the patient corresponded to diseases of both- the hepatobiliary system and infectious symptomatic presentation in the previous diagnosis. Only according to the ELISA date the final diagnosis was identified and established. This clinical case focuses the attention of physicians on the clinical thinking and paraclinical verification.

Key words: acute viral hepatitis E.

Вступ

Вірусний гепатит Е – захворювання з фекально-оральним шляхом передачі, поширене в основному на території зі спекотним кліматом [45].

Сучасні дослідження показують, що від 2% до 7% здорового дорослого населення мають антитіла до вірусу гепатиту Е. Щоріч-

но на ВГЕ інфікується до 20 млн осіб, з них 3,3 млн мають клінічні прояви [21]. У ендемічних місцевостях епідемічні спалахи ВГЕ регулярно повторюються кожні 5–8 років, а спорадичні випадки реєструють постійно. Поодинокі випадки ВГЕ спостерігають також у високорозвинених країнах світу. В Україні ВГЕ практично не реєструють, але це не ви-



ключає можливого завезення збудника з ендемічних територій унаслідок міграції населення [8]. Гепатит Е вважається ендемічною хворобою у багатьох районах Азії, Африки та Мексики, найбільші спалахи гепатиту Е зареєстровані в Індії та Китаї [3, 9]. На сьогодні простежується збільшення кількості хворих на ВГЕ в країнах Європи, Росії та США [29-31]. ВГЕ присвячена велика кількість вітчизняних і зарубіжних публікацій [46-48]. Безперечно, важливою подією стала публікація Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) [22]. Крім того, на сьогодні вивчення ВГЕ характеризується інтенсивним накопиченням фактичних даних і, як наслідок, робиться спроба отримання нового рівня знань про цю інфекцію [23].

Мета дослідження

На прикладі клінічного випадку у пацієнта з гострим вірусним гепатитом Е продемонструвати особливості перебігу, діагностики та лікування.

Матеріали та методи

Нами був проведений аналіз публікацій із ВГЕ та опрацьована історія хвороби пацієнта, який знаходився на стаціонарному лікуванні у МЦ «Prevention hospital» у листопаді 2021 року.

Результати досліджень

На підставі значної мінливості ізолятів, виділяють 4 основні генотипи ВГЕ: 1-й генотип виявляють у розвинутих країнах Азії та Африки; 2-й генотип описаний у Мексиці й кількох країнах Африки; найпоширенішим є 3-й генотип, який поділяється на підтипи: 3а та 3j, які переважають у Північній Америці; 3b, 3d та 3g в Азії; 3с, 3е, 3f, 3h та 3і в Європі; 3-й генотип є причиною спорадичних випадків гострого ГЕ в людей та/або в домашніх свиней у багатьох країнах світу окрім Африки; 4-й генотип виділений у людей та/або домашніх свиней виключно у країнах Азії [32-34]. Виділяють також 5-й генотип, але він трапляється винятково у птахів [5, 6]. 7 генотип виділений в одногорого верблюда, ним може інфікуватися людина при вживанні м'яса й молока, 8 генотип – у двогоробого верблюда [24-26].

Визначення генотипу вірусу має важливе значення, оскільки корелює з важкістю перебігу хвороби. Накопичені дані дозволяють

припускати, що 1-й генотип є більш патогенним для людини ніж генотипи 3 та 4, чим пояснюються значно важчі випадки інфекції в Індії порівняно з іншими країнами [7].

Механізм інфікування ВГЕ – фекально-оральний [12]. Головним чинником передачі є інфікована ВГЕ вода. Чинниками передачі інфекції теж можуть бути інфіковані ВГЕ харчові продукти (фрукти, овочі, сирі та недостатньо термічно оброблені морські та річкові продукти – молюски, ракоподібні та ін.) [27, 28]. Дикі свині є резервуаром інфекції в природі [36]. У 45% кроликів і зайців у Китаї, Франції, США, Кореї, Білорусі, Росії була виявлена РНК ВГЕ [37-40]. У кіз та корів у Китаї були виявлені генотипи близькі до 4 [41-44]. Також одним із факторів передачі ВГЕ є тісний побутовий контакт. Для нього характерна осінньо-зимова сезонність [35].

Клінічні прояви ВГЕ подібні до таких як при гепатиті А, але існує низка відмінностей. Тривалість інкубаційного періоду при ВГЕ становить від 15 до 45 днів. У більшості хворих присутній астеновегетативний варіант продромального періоду, який зазвичай триває до 5 днів. Підвищення температури в даному періоді наявне лише у 17,1% пацієнтів на відміну від ВГА, при якому цей симптом трапляється більше ніж у 80% осіб. ВГЕ перебігає у вигляді безсимптомних та клінічно виражених форм. Основними симптомами є жовтяниця, загальна слабкість, біль у животі, нудота, блювання, зниження апетиту та потемніння сечі. Рідше трапляються уртикарний висип, артралгії, діарея [1, 2, 11]. На відміну від ВГА, при ВГЕ, з появою жовтяниці стан хворого не покращується. В період жовтяниці виявляють гепатомегалію, підвищення білірубіну, активність трансаміназ і печінкових проб у крові. Характерною ознакою є зниження сулемової проби. Загальна тривалість симптомів не перевищує 14-21 дні, зазвичай одужання настає через місяць після початку захворювання. Важкість перебігу прямо корелює з віком пацієнта [10]. Раніше вважалося, що для ВГЕ типовим є лише гострий перебіг. Проте результати останніх досліджень показали, що на тлі хронічних захворювань печінки та в осіб із вираженою імуносупресією, ВГЕ може прогресувати у хронічну форму, часто з розвитком цирозу печінки [13-15].

ВГЕ – інфекція не забезпечує пожиттєвий імунітет, тому за відповідних умов людина може захворіти на гепатит Е повторно.



Хворіють на ВГЕ переважно молоді люди віком від 15 до 40 років. Зазвичай прогноз у хворих на ВГЕ сприятливий. Летальність становить менше 1%, винятком є вагітні хворі жінки, серед яких смертність реєструється у 15-20%.

Сьогодні найефективнішим методом специфічної діагностики ВГЕ є виявлення анти-тіл до ВГЕ за допомогою ІФА [1, 2, 4]; вірусної РНК та генотипування HEV з використанням ПЛР [16]. Матеріалами для дослідження є кров та фекалії [1, 4, 10].

Стратегія лікування гепатиту Е не відрізняється від лікування інших вірусних гепатитів. У гострій стадії хворі на легкі форми ВГЕ не потребують медикаментозного лікування. У випадку середньо важких та важких форм застосовують патогенетичну терапію. Дані попередніх досліджень показують, що альфа-інтерферон і рибавірин здатні пригнічувати реплікацію ВГЕ [4].

В основу профілактики гепатиту Е покладені санітарно-гігієнічні та санітарно-протиепідемічні заходи. У ендемічних місцевостях такими заходами є: забезпечення населення доброякісною питною водою та постійний контроль за джерелами водопостачання, дотримання населенням правил гігієни та підвищення його санітарної культури. Особи з неендемічних місцевостей, які відвідують ендемічні щодо ВГЕ країни, не повинні вживати воду сумнівної якості та напої з льодом, сирі молюски та ракоподібні, а також немиті сирі овочі та фрукти [11].

Щодо специфічної профілактики, то GlaxoSmith Kline Biologicals (GSKBio) розроблена рекомбінантна вакцина. Дослідження з безпеки та ефективності вакцини на II фазі в Непалі (Катманду), у якому взяли участь 2000 непальських військових, показали, що вона добре переноситься і викликає 96% захисту після 3-кратної імунізації. Подальші дослідження для встановлення тривалості дії вакцини та дослідження її ефективності у жінок тривають [17]. Інша рекомбінантна вакцина була розроблена у Chinese National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases (NIDVD), Xiamen University, China. Завершено II фазу випробовувань її ефективності та безпеки. Встановлена висока ефективність імунізації [18-20].

Клінічний випадок. Хворий N, 1985 року народження, поступив у багатопрофільне відділення МЦ «Prevention hospital» 15.11.21

року на 7 день захворювання з діагнозом: «Гострий лівобічний пієлонефрит? Гострий гепатит? Лептоспіроз?». Скарги при поступленні: підвищення температури тіла до 38°C, виражений біль у поперековій ділянці, більше зліва, біль у литкових м'язах – у горизонтальному положенні, пожовтіння склер, потемніння сечі, зниження апетиту, загальна слабкість. Об'єктивно: свідомість ясна. Менінгеальні знаки від'ємні. Шкіра та видимі слизові бліді, висипка відсутня. Склери субіктеричні. Носове дихання – вільне, виділення з носа відсутні. Язик – вологий, обкладений білим нальоту. Зів – рожевий, спокійний. Аускультативно над легеньми везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються, пальпаторно – без особливостей, перкуторно – ясний легеневий тон. Тони серця – звучні, ритмічні. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Печінка палькується, збільшена, виступає з-під краю реберної дуги на 4 см. Селезінка не збільшена. Симптом Пастернацького слабо позитивний двобічно. Литкові м'язи при пальпації болючі.

На амбулаторному етапі хворому призначено такі обстеження:

13.11.21 р. ЗАК із формулою (лейкоцити – $6,6 \times 10^9$, гемоглобін – 152 г/л, еритроцити – $4,89 \times 10^{12}$, тромбоцити – 135×10^9 , нейтрофіли – 41,76%, моноцити – 13,34%, еозинофіли – 6,31%, базофіли – 1,2%, лімфоцити – 37,39%, ШОЕ – 10 мм/год.

13.11.21 р. ЗАС – колір бурий, слабо мутна, лейкоцити 3-4, еритроцити поодинокі частково змінені, циліндри відсутні, уробіліноген 1+, білірубін 3+, кетонові тіла +, епітелій перехідний 3-4, солі оксалати ++, слиз +++++, всі інші показники в межах норми.

13.11.21 р. Біохімія крові – білірубін загальний – 62,3 мкмоль/л, АЛТ – 2314 Од/л, АСТ – 1266 Од/л, креатинін – 59 мкмоль/л, усі інші показники в межах норми.

15.11.21 р. УЗДОЧП – печінка не збільшена (ККР правої долі 139 мм, лівої – 60 мм). Контури чіткі, рівні. Край загострений. Портальна вена 12 мм. Жовчні протоки не розширені. Лімфатичні вузли не збільшені. Жовчний міхур не збільшений, не деформований. Контури чіткі, рівні. Стінка не потовщена. Холедох не розширений. Підшлункова залоза не збільшена (голівка 27 мм, тіло 17 мм, хвіст 18 мм). Контури чіткі, рівні. Нирки по контуру та структурі не змінені. Розміщені типово. Розміри в межах норми. Контури чіткі, не рів-



ні. ЧМС розширена. Структура однорідна. Селезінка збільшена 144 мм на 50 мм. Контури чіткі, рівні. Структура однорідна. Заключен-

ня: дифузні зміни печінки та підшлункової залози, помірна спленомегалія, лівобічний пієлонефрит.

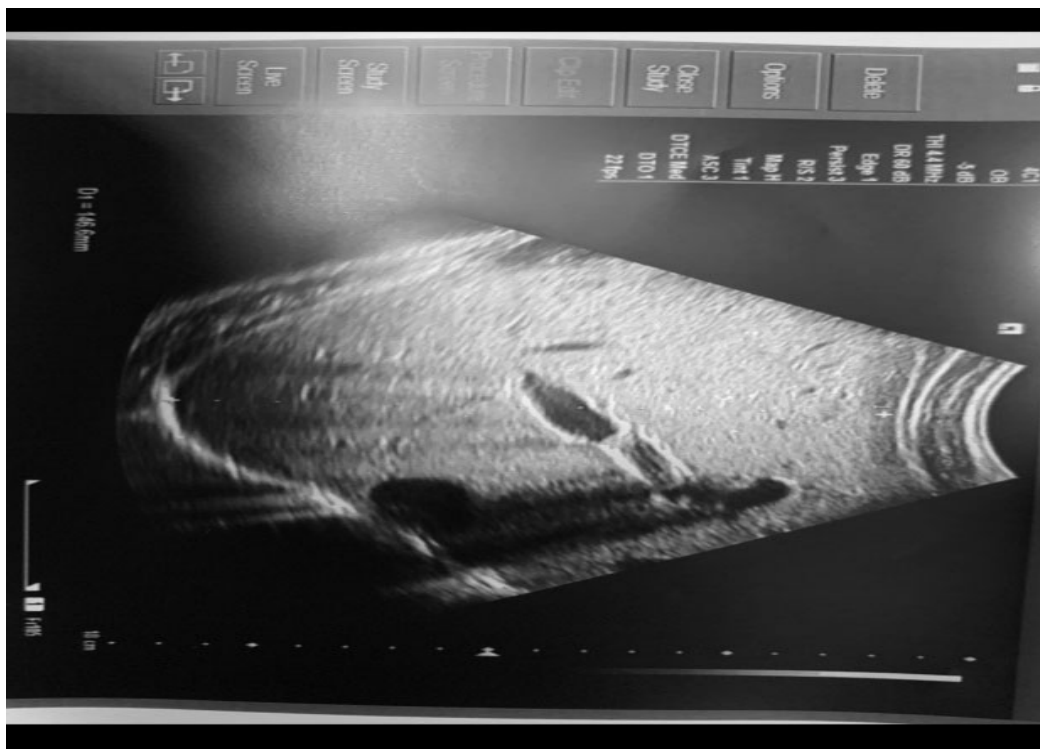


Рис. 1. УЗД печінки пацієнта N з гострим вірусним гепатитом E.

15.11.21 р. Швидкі тести імунохроматографічним методом на гепатит А, В, С – негативні.

15.11.21 р. перед поступленням у відділення виконано швидкий тест на Covid-19 – негативний. КТ органів черевної порожнини (15.11.21 р.), заочеревенного простору та малої миски – заклучення: гепатомегалія, додаткова долька селезінки, проста кіста правої нирки.

16.11.21 р. РМА на лептоспіроз з діагностичним набором лептоспір – негативний. ПЛР – гепатит В, С – не виявлено. Коагулограма та амілаза крові – в межах норми.

18.11.21 р. АЛТ – 1416,7 Од/л, АСТ – 375,4 Од/л, білірубін загальний – 36,9 мкмоль/л, білірубін прямий – 32,9 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 213 Од/л.

18.11.21 р. кров на аутоімунні захворювання – всі показники в межах норми.

20.11.21 р. отримано результат IgM до гепатиту E – 4,04 позитивні.

22.11.21 р. АЛТ – 649 Од/л, АСТ – 83,9 Од/л, білірубін загальний – 14,7 мкмоль/л, білірубін прямий – 12 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 166 Од/л.

Пацієнту було призначено лікування: в/в інфузія NaCl 0,9%, глюкоза 5%, реосорбілакт, тіоктова кислота 755 мг, адеметіонін 1,4-бутандисульфат 760 мг, аскорбінова кислота 200 мг, аргінін глутамат 40 мг, кремній діоксид 2 г. На фоні проведеного лікування стан хворого покращився і на вимогу 17.11.21 р. для подальшого лікування був переведений на денний стаціонар, де знаходився на лікуванні до 23.11.21 р. У задовільному стані, на вимогу, був виписаний додому під подальший нагляд сімейного лікаря.

Висновки

Кожний випадок гострого гепатиту, від безсимптомного носійства до виражених клінічних проявів захворювання, потрібно детально вивчати та аналізувати для прийняття правильної тактики ведення таких хворих. Звертати увагу на повноту обстеження пацієнта, так як при попередньому діагнозі клініко-лабораторна картина пацієнта відповідала захворюванню, як гепатобіліарної системи, так і інфекційній симптоматичній презентації. Тільки за даними імуноферментного аналізу було ідентифіко-



вано і встановлено заключний діагноз. Даний клінічний випадок акцентує увагу лікарів на клінічному мисленні та параклінічній верифікації. Діагностика ВГЕ є актуальною не тільки для наукового обґрунтуван-

ня, але й для вирішення практичних заходів охорони здоров'я на основі аналізу клініко-лабораторних даних пацієнта з подальшим призначенням плану лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Михайлов М.І., Шахгильдян І.В., Онищенко Г.Г. (2007). Энтеральные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 352.
2. Михайлов М.І., Замятіна Н.А., Полещук В.Ф. Вірусний гепатит Е: проблеми вивчення // Гепатологія. 2008, № 1. С. 53-58.
3. Khuroo M.S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* – 1980; 68: P. 818-824.
4. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. К. Фенікс, 2002. 295 с.
5. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. 2006;16: P. 5–36. PubMed DOI
6. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res.* – 2007
7. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003; 13: P. 145-154.
8. Hepatitis E Emerges as Significant Cause of Liver Inflammation Worldwide By Harvey S. Bartnof, MD.
9. Bradley DW. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* – 1990; 46: P. 442-461.
10. Балаян М, Михайлов М. словарь «Вирусный гепатит Е». 2-е изд. Москва, Амипресс, 1999. 348 с.
11. CDC health information for international travel 2010. Yellow book. Chapter 5. Hepatitis E.
12. Hepatitis E / Viral Hepatitis. October – 2009 vol.18. P. 12
13. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, Mishiro S, Shimizu K, Moriyama M. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatology* – 2007; 37(2): P. 113-120.
14. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* – 2008;14(4): P. 547-553.
15. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezani L, Peron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358 (8): P. 811-817.
16. Dawson GJ, Chau KH, Cabol CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Meth* – 2002; 38: P. 175-186.
17. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP Jr, Thapa GB, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* – 2007; 356 (9): P. 895-903.
18. Zhang J, Liu CB, Li RC, Li YM, Zheng YJ, et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine* – 2009; 27 (12): P. 1869-1874.
19. Li RC, Ge SX, Li YP, Zheng YJ, Nong Y, Guo QS, Zhang J, Ng MH, Xia NS. Seroprevalence of hepatitis E virus infection, rural southern People's Republic of China. *Emerg Infect Dis* – 2006; 12 (11): P. 1682-1688.
20. Purcell RH, Emerson SU (2008) Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 48: P. 494–503.
21. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/>
22. European Association for the Study of the Liver et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection // *J. Hepatol*. 2018. Vol. 68, N 6. P. 1256–1271.
23. Wani Z.A. Bibliometric analysis of hepatitis E literature // *Int. J. Information Dissemination Technol*. 2017. Vol. 7, N 4. P. 242.
24. Lee G.H. et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, N 2. P. 355–357.e3.
25. Woo P.C.Y. et al. New hepatitis E virus genotype in bactrian camels, Xinjiang, China, 2013 // *Emerg. Infect. Dis*. 2016. Vol. 22, N 12. P. 2219.



26. Nakano T. et al. Investigating the origin and global dispersal history of hepatitis E virus genotype 4 using phylogeographical analysis // *Liver Int.* 2016. Vol. 36, N 1. P. 31–41.
27. Shi M. et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses // *Nature.* 2018. Vol. 556, N 7700. P. 197.
28. Kelly A.G., Netzler N. E., White P.A. Ancient recombination events and the origins of hepatitis E virus // *BMC Evol. Biol.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 210.
29. Adlhoch C. et al. Hepatitis E virus: assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15 // *J. Clin. Virol.* 2016. Vol. 82. P. 9–16.
30. The L. Growing concerns of hepatitis E in Europe // *Lancet.* 2017. Vol. 390, N 10092. P. 334.
31. Wehmeyer M.H. et al. Time trend of reported cases and publications: hepatitis E in comparison to hepatitis A–D in Germany from 2001 to 2016 // *Z. Gastroenterol.* 2018. Vol. 56, N 1. P. 29–35.
32. Nelson K.E., Labrique A.B., Kmush B.L. Epidemiology of genotype 1 and 2 hepatitis E virus infections // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018 May 7. Article ID a031732.
33. Salines M., Andraud M., Rose N. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review // *Vet. Res.* 2017. Vol. 48, N 1. P. 31.
34. Nantel-Fortier N. et al. Detection and phylogenetic analysis of the hepatitis E virus in a Canadian swine production network // *Food Environ. Virol.* 2016. Vol. 8, N 4. P. 296–304.
35. Rivero-Juarez A. et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in wild boars from Spain: a possible seasonal pattern? // *BMC Vet. Res.* 2018. Vol. 14, N 1. P. 54.
36. Rivero-Juarez A. et al. Familial hepatitis E outbreak linked to wild boar meat consumption // *Zoonoses Public Health.* 2017. Vol. 64, N 7. P. 561–565.
37. Ahn H.S. et al. Prevalence and genetic features of rabbit hepatitis E virus in Korea // *J. Med. Virol.* 2017. Vol. 89, N 11. P. 1995–2002.
38. Xie X.T. et al. Prevalence of lapine rotavirus, astrovirus, and hepatitis E virus in Canadian domestic rabbit populations // *Vet. Microbiol.* 2017. Vol. 208. P. 146–149.
39. Hammerschmidt F. et al. Hepatitis E virus in wild rabbits and European brown hares in Germany // *Zoonoses Public Health.* 2017. Vol. 64, N 8. P. 612–622.
40. Abravanel F. et al. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France // *Emerg. Infect. Dis.* 2017. Vol. 23, N 7. P. 1191.
41. Di Martino B. et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) in goats // *Virus Res.* 2016. Vol. 225. P. 69–72.
42. Long F. et al. High prevalence of hepatitis E virus infection in goats // *J. Med. Virol.* 2017. Vol. 89, N 11. P. 1981–1987.
43. Li S. et al. Detection and characterization of hepatitis E virus in goats at slaughterhouse in Tai'an Region, China // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. Article ID 3723650.
44. Huang F. et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis // *Hepatology.* 2016. Vol. 64, N 2. P. 350–359.
45. Інфекційні хвороби у дітей (Клінічні лекції) / За ред. С.О.Крамарева. – К.: МОПІОН, 2003. – 480 с.
46. Capai L., Charrel R., Falchi A. Hepatitis E in high-income countries: what do we know? And what are the knowledge gaps? // *Viruses.* 2018. Vol. 10, N 6. P. 285.
47. Syed S.F. et al. Past, present and future of hepatitis E virus infection: zoonotic perspectives // *Microb. Pathog.* 2018. Vol. 119. P. 103–108.
48. Dalton H.R., Izopet J. Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 infections // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. Vol. 8, N 11. Article ID a032144.

REFERENCES

1. Mykhaylov M.Y., Shakhhyly'dyan I.V., Onyshchenko H.H. (2007). Ёnteral'nye hepattyty (ёtyolohyya, ёpydemyolohyya, dyahnostyka, proflyaktyka). [Enteral hepatitis (etiology, epidemiology, diagnosis, prevention)] M.: FHO «VUNMTS Roszdrava», 352 [in Russian].
2. Mikhaylov M.I., Zamyatina N.A., Polyeshchuk V.F. Virusnyy hepattyt E: problemy vyvchennyya Viral hepatitis E: problems of study / *Hepatology*, – 2008, N 1. C. 53-58. [in Ukrainian].
3. Khuroo M.S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* – 1980; 68: P. 818-824.
4. Kharchenko N.V., Porokhnyts'kyy V.H., Topol'nyts'kyy V.S. Virusni hepattyty [Viral hepatitis]. K. Feniks, 2002. 456 c. [in Ukrainian].



5. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol.* – 2006;16: P. 5–36. Pub Med DOI
6. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res.* – 2007
7. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003; 13: P. 145-154.
8. Hepatitis E Emerges as Significant Cause of Liver Inflammation Worldwide By Harvey S. Bartnof, MD.
9. Bradley DW. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* – 1990; 46: P. 442-461.
10. Balayan M., Mikhailov M. Dictionary "Viral hepatitis E". - 2nd ed. Moscow, Amipress, 1999. P. 348
11. CDC health information for international travel 2010. Yellow book. Chapter 5. Hepatitis E.
12. Hepatitis E / Viral Hepatitis. October – 2009 vol.18. P. 12
13. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, Mishiro S, Shimizu K, Moriyama M. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res* – 2007; 37(2): P. 113-120.
14. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* – 2008;14(4): P. 547-553.
15. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358 (8): P. 811-817.
16. Dawson GJ, Chau KH, Cabol CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Meth* – 2002; 38: P. 175-186.
17. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP Jr, Thapa GB, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* – 2007; 356 (9): P. 895-903.
18. Zhang J, Liu CB, Li RC, Li YM, Zheng YJ, et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine* – 2009; 27 (12): P. 1869-1874.
19. Li RC, Ge SX, Li YP, Zheng YJ, Nong Y, Guo QS, Zhang J, Ng MH, Xia NS. Seroprevalence of hepatitis E virus infection, rural southern People's Republic of China. *Emerg Infect Dis* – 2006; 12 (11): P. 1682-1688.
20. Purcell RH, Emerson SU (2008) Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 48: P. 494–503.
21. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/>
22. European Association for the Study of the Liver et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 68, N 6. P. 1256–1271.
23. Wani Z.A. Bibliometric analysis of hepatitis E literature // *Int. J. Information Dissemination Technol.* 2017. Vol. 7, N 4. P. 242.
24. Lee G.H. et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk // *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150, N 2. P. 355–357.e3.
25. Woo P.C.Y. et al. New hepatitis E virus genotype in bactrian camels, Xinjiang, China, 2013 // *Emerg. Infect. Dis.* 2016. Vol. 22, N 12. P. 2219.
26. Nakano T. et al. Investigating the origin and global dispersal history of hepatitis E virus genotype 4 using phylogeographical analysis // *Liver Int.* 2016. Vol. 36, N 1. P. 31–41.
27. Shi M. et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses // *Nature.* 2018. Vol. 556, N 7700. P. 197.
28. Kelly A.G., Netzler N. E., White P.A. Ancient recombination events and the origins of hepatitis E virus // *BMC Evol. Biol.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 210.
29. Adlhoch C. et al. Hepatitis E virus: assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15 // *J. Clin. Virol.* 2016. Vol. 82. P. 9–16.
30. The L. Growing concerns of hepatitis E in Europe // *Lancet.* 2017. Vol. 390, N 10092. P. 334.
31. Wehmeyer M.H. et al. Time trend of reported cases and publications: hepatitis E in comparison to hepatitis A–D in Germany from 2001 to 2016 // *Z. Gastroenterol.* 2018. Vol. 56, N 1. P. 29–35.
32. Nelson K.E., Labrique A.B., Kmush B.L. Epidemiology of genotype 1 and 2 hepatitis E virus infections // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018 May 7. Article ID a031732.
33. Salines M., Andraud M., Rose N. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review // *Vet. Res.* 2017. Vol. 48, N 1. P. 31.
34. Nantel-Fortier N. et al. Detection and phylogenetic analysis of the hepatitis E virus in a Canadian swine production network // *Food Environ. Virol.* 2016. Vol. 8, N 4. P. 296–304.



35. Rivero-Juarez A. et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in wild boars from Spain: a possible seasonal pattern? // *BMC Vet. Res.* 2018. Vol. 14, N 1. P. 54.
36. Rivero-Juarez A. et al. Familial hepatitis E outbreak linked to wild boar meat consumption // *Zoonoses Public Health.* 2017. Vol. 64, N 7. P. 561–565.
37. Ahn H.S. et al. Prevalence and genetic features of rabbit hepatitis E virus in Korea // *J. Med. Virol.* 2017. Vol. 89, N 11. P. 1995–2002.
38. Xie X.T. et al. Prevalence of lapine rotavirus, astrovirus, and hepatitis E virus in Canadian domestic rabbit populations // *Vet. Microbiol.* 2017. Vol. 208. P. 146–149.
39. Hammerschmidt F. et al. Hepatitis E virus in wild rabbits and European brown hares in Germany // *Zoonoses Public Health.* 2017. Vol. 64, N 8. P. 612–622.
40. Abravanel F. et al. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France // *Emerg. Infect. Dis.* 2017. Vol. 23, N 7. P. 1191.
41. Di Martino B. et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) in goats // *Virus Res.* 2016. Vol. 225. P. 69–72.
42. Long F. et al. High prevalence of hepatitis E virus infection in goats // *J. Med. Virol.* 2017. Vol. 89, N 11. P. 1981–1987.
43. Li S. et al. Detection and characterization of hepatitis E virus in goats at slaughterhouse in Tai'an Region, China // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. Article ID 3723650.
44. Huang F. et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis // *Hepatology.* 2016. Vol. 64, N 2. P. 350–359.
45. *Infectious diseases in children (Clinical lectures)* / Edited by S.O. Kramarev. - K.: MORION, 2003. – P. 480.
46. Capai L., Charrel R., Falchi A. Hepatitis E in high-income countries: what do we know? And what are the knowledge gaps? // *Viruses.* 2018. Vol. 10, N 6. P. 285.
47. Syed S.F. et al. Past, present and future of hepatitis E virus infection: zoonotic perspectives // *Microb. Pathog.* 2018. Vol. 119. P. 103–108.
48. Dalton H.R., Izopet J. Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 infections // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. Vol. 8, N 11. Article ID a032144.

Отримано 13.12.2021 р.



УДК 618.3-06 : [616.36-002.2 + 578.834.1SARS- COV-2 + 616.12-008.331.1]
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.61-66

FEATURES OF PREGNANCY ON THE BACKGROUND OF CHRONIC HEPATITIS B AND SARS-COV2-19 AND PREECLAMPSIA OF MODERATE SEVERITY

Oksana O. Korchyńska^{1,2}, Olha A. Baloha³, Olha. V. Tsmur^{1,2}

¹PIHE "Uzhhorod National University", medical faculty, obstetric and gynecological department;

²Communal non-profit establishment "Uzhhorod city maternity hospital", women's consultation №1;

³Childhood Protection of faculty of postgraduate and pre-university education PIHE "Uzhhorod National University", Uzhhorod

Abstract. Introduction. The coronavirus (SARS-COV-2), a new strain of coronavirus, was first identified in Wuhan, China. Other coronavirus infections include the common cold (HCoV 229E, NL63, OC43, and HKU1), Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV).

Aim. To analyze the peculiarities of pregnancy in the presence of two active infectious processes caused by coronavirus and hepatitis B virus, to trace the course of acute respiratory viral disease and the peculiarities of complications in this clinical case.

Materials and methods. To demonstrate the description of the clinical case, the medical history of a woman admitted to the Uzhhorod local maternity hospital was taken. The course of pregnancy, childbirth and the postpartum period of a woman is analyzed.

Research results and their discussion. The patient was admitted with complaints of dry cough, shortness of breath, increased pressure to 150/100 mm Hg. and oedema of the lower extremities. She was hospitalized in the Department of Pathology of Pregnancy KNP "Uzhgorod City Maternity Hospital" with a diagnosis of pregnancy I 27 weeks. OAA (infertility I), moderate preeclampsia, COVID - 19. Chronic hepatitis B (HBsAg carrier), minimal stage of activity. In this case, against the background of ineffective therapy, deterioration of the ultrasound picture (slowing of blood flow in the umbilical artery, signs of initial centralization of blood circulation), as well as deterioration of the general condition of the patient (pressure on the sternum, dizziness) A live premature baby weighing 800 grams was born. The Apgar score was 5/6. In the operating room, primary resuscitation of the newborn was performed and later the child was transferred to the intensive care unit for treatment. Postoperative period without complications. The mother was discharged home on the 7th day after delivery in satisfactory condition.

Conclusions. SARS CoV2 - 19 did not activate the chronic process in the liver, but triggered the mechanisms of uncontrolled preeclampsia. Of course, one case is not an evidence base for concluding the course of pregnancy against the background of chronic hepatitis and SARS CoV2-19, but it is an interesting example for further research.

Key words: SARS-CoV2-19, chronic hepatitis b, pregnancy, preeclampsia.

Особливості перебігу вагітності на фоні хронічного гепатиту В та SARS COV2-19, та преєклампсії середнього ступеня тяжкості

Корчинська О.О., Балоба О.А., Цмур О.В.

Резюме. Вступ. Коронавірус (SARS-COV-2) – це новий штам коронавірусу, вперше ідентифікований у місті Ухань, Китай. Інші коронавірусні інфекції включають застуду (HCoV 229E, NL63, OC43 та HKU1), респіраторний синдром Близького Сходу (MERS-CoV) та тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV).

Мета дослідження. Проаналізувати особливості перебігу вагітності за наявності двох активних інфекційних процесів, спричинених коронавірусом і вірусом гепатиту В, прослідкувати перебіг гострого респіраторного вірусного захворювання й особливості розвитку ускладнень у наведеному клінічному випадку.

Матеріали та методи. Для демонстрації опису клінічного випадку взято історію хвороби жінки, що поступила до Ужгородського місцевого пологового будинку. Проаналізовано перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду жінки.

Результати досліджень. Хвора поступила зі скаргами на сухий кашель, задишку, підвищення тиску до 150/100 мм рт. ст. і набряки нижніх кінцівок. Була госпіталізована у відділення патології вагітності КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» з діагнозом: вагітність I 27 тиж. ОАА (непліддя I), преє-



клампсія середнього ступеня, COVID-19. Хронічний гепатит В (носії HBsAg), мінімальна стадія активності. У даному випадку на фоні неефективності терапії, погіршення УЗД-картини (сповільнення кровоплину в пупкової артерії, ознаки початкової централізації кровообігу), а також погіршення загального стану хворої (поява тиснучих болей за грудниною, головокружіння) було вирішено провести кесарів розтин. Народилася жива недоношена дитина вагою 800 г. Оцінка за шкалою Апгар склала 5/6. У операційній проводилася первинна реанімація новонародженого, і в подальшому дитину перевели у відділення інтенсивної терапії для лікування. Післяопераційний період без ускладнень. Породілля виписали додому на 7 добу після пологів у задовільному стані.

Висновки. SARS CoV2-19 не призвів до активації хронічного процесу в печінці, але запустив механізми розвитку неконтрольованої прееклампсії. Звісно, один випадок не є доказовою базою для формування висновків перебігу вагітності на фоні хронічного гепатиту та SARS CoV2-19, але служить цікавим прикладом для подальшого розвитку досліджень.

Ключові слова: SARS-CoV2-19, хронічний гепатит В, вагітність, прееклампсія.

Introduction

The coronavirus (SARS-COV-2), a new strain of coronavirus, was first identified in Wuhan, China. Other coronavirus infections include the common cold (HCoV 229E, NL63, OC43, and HKU1), Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV).

The most common ways of transmission of coronavirus are airborne. There are also data on the air way of transmission.

The pathophysiology of COVID-19 is not fully understood; however, SARS-CoV-2 has been shown to bind to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in humans, suggesting that the pathogenesis is similar to that of SARS. The unique structure of the binding domain of the spiked glycoprotein receptors SARS-CoV-2 (which are responsible for the entry of the virus into host cells) provides a potentially higher binding affinity for ACE inhibitors on host cells compared to SARS-CoV. Mechanistic evidence for other coronaviruses suggests that SARS-CoV-2 may reduce ACE inhibitors, leading to toxic excessive plasma accumulation of angiotensin II, which in turn can lead to acute respiratory distress syndrome and fulminant myocarditis.

Based on the analysis of RNA sequencing data of one cell from large human physiological systems, the organs that are considered more susceptible to SARS-CoV-2 infection due to their ACE2 expression levels are the lungs, heart, oesophagus, kidneys, bladder and ileum. This may explain the extrapulmonary manifestations associated with the infection. Lower ACE-2 expression in the nasal epithelium of children <10 years of age compared to adults may explain why COVID-19 is less common in children; however, further research on this topic is needed.

The virus uses the transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) of the host to prime protein

C and fuses the cell membranes of the virus and the host. Higher TMPRSS2 expression was observed in the nasal epithelium of blacks compared to Asians, Hispanics, whites, and people of mixed race/ethnicity, which may be a contributing factor to the greater burden of infection among blacks.

An unpublished study (not yet reviewed) found that the binding energy between the prickly protein SARS-CoV-2 and ACE inhibitors was the highest in humans of all the samples tested, indicating a unique evolution of the prickly protein SARS-CoV-2 for binding and infection of human cells expressing ACE inhibitors. A furin-like cleavage site was detected in the spiny protein of the virus; this does not exist in other SARS-like coronaviruses.

Autopsies revealed that patients who died of respiratory failure had exudative diffuse alveolar lesions with massive capillary stagnation, often accompanied by microthrombi. The formation of hyaline membranes and atypical pneumocyte hyperplasia are common. Pulmonary artery obstruction by thrombotic material was found at both macroscopic and microscopic levels. Patients also showed signs of generalized thrombotic microangiopathy. Severe endothelial damage is associated with the presence of an intracellular virus, and cell membrane damage has also been observed. Other findings included bronchopneumonia, pulmonary embolism, alveolar haemorrhage, and vasculitis. Significant growth of new blood vessels due to angiogenesis by bifurcation (intussusception) distinguishes pulmonary pathology in the case of COVID-19 from severe influenza infection.

In one autopsy study of patients, histopathological examination of brain samples showed hypoxic changes but did not reveal any encephalitis or other specific changes in the brain caused by the virus. The virus was found



in low levels in brain tissue. Another study found mild neuropathological changes, in addition, the most common finding was pronounced neuroinflammatory changes in the brain stem.

In addition, SARS-CoV-2 autopsy was often detected in the myocardium. The virus, along with inflammatory changes has been reported in the heart tissue of children with childhood inflammatory multisystem syndrome.

Evaluation of the immune infiltrate revealed a marked presence of aggregated neutrophils in the lungs and some other organs. Neutrophilic plaques, which consist of neutrophils with neutrophilic extracellular traps (NPTs) or are aggregates of NPPs and platelets, have been present in the heart, kidneys, liver, and brain. Therefore, NSAIDs may play a role in coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. The disproportionate presence of aggregated neutrophils and NPP compared to the sporadic presence of the virus indicates an autonomous maladaptive immune response.

Other new findings at autopsy include pancreatitis, pericarditis, adrenal microinfarction, secondary disseminated mucormycosis, and microglial activation of the brain.

There is a hypothesis that COVID-19 is an endothelial disease. Endotheliopathy and platelet activation appear to be important features of COVID-19 in hospitalized patients and are likely to be associated with coagulopathy, critical illness, and death. Hyperviscosity has been reported in patients. It is known to damage the endothelium and is a known risk factor for thrombosis.

The potential link between hyperviscosity and thrombotic complications requires further investigation.

It is believed that genetic factors play a role in pathogenesis. A series of cases - four men with severe disease - found rare variants of the TLR7 chromosome, which are likely to cause loss of function associated with impaired interferon response.

The main clinical manifestations of the infectious process include:

- high temperature over 38 ° C (90%);
- cough, dry or with a small amount of sputum (80%); shortness of breath with BPH > 22 per minute (55%);
- myalgia, fatigue, weakness (44%);
- feeling of tightness in the chest (> 20%);
- confusion of consciousness (9%);
- headaches (8%);
- hemoptysis (5%);

- gastrointestinal symptoms, which included anorexia (83.8% of cases), diarrhoea (3 to 29% of cases), vomiting (0.8% of cases) and abdominal pain (0.4% of cases).

Hepatitis B is a viral infectious disease that affects the liver and occurs in acute or chronic form.

In highly endemic areas, hepatitis B is most often transmitted either from mother to child during childbirth (perinatal transmission) or as a result of horizontal transmission (contact with infected blood), especially between infected and uninfected children in the first five years of life. Infants infected by the mother or children infected before the age of 5 often develop a chronic infection.

Hepatitis B is also transmitted by needle pricking, tattooing, piercing, and contact with infected blood and body fluids, including saliva, menstrual and vaginal discharge, and semen. Infection can also occur through the reuse of infected needles and syringes or sharp objects in medical facilities or at home, as well as among injecting drug users. The infection can be transmitted through medical, surgical and dental procedures, tattooing, and the use of shaving blades and similar devices infected with infected blood. In addition, the hepatitis B virus can be sexually transmitted, especially in unvaccinated individuals who have multiple sexual partners.

Chronic hepatitis B develops in less than 5% of people infected in adulthood and about 95% of those infected in childhood and early childhood. The hepatitis B virus can survive outside the human body for at least seven days. During this time, the virus retains the ability to cause infection if an unvaccinated person enters the body. The duration of the incubation period of hepatitis B ranges from 30 to 180 days and averages 75 days. The virus is detected in the blood for 30-60 days after infection and can persist in the body, causing chronic hepatitis B, especially when infected in childhood or childhood.

The leading pathogenetic mechanism in HCV is a violation of the interaction of immune cells with hepatocytes. There is a deficiency of the T-system, depression of macrophages, weakening of the interferonogenesis system, lack of specific antibodygenesis against virus antigens, which ultimately violates the adequate recognition and elimination by the immune system of virus antigens on the surface of hepatocytes. Treatment does not lead to the formation of protective immunity, reinfection is possible).



The most important mechanism of persistence of HCV infection is multivariate, continuously variability of the virus, which avoids humoral and cellular immune response. Mutations in HCV epitopes, which are targets of cytotoxic T lymphocytes, lead to disorders of antigen processing and epitope recognition. The most pronounced variability with a particularly high rate of mutation is inherent in HCV genotype 1, which may explain the refractoriness of interferon therapy.

In the pathogenesis of damage to the liver and other organs in HCV infection is the presence of direct cytopathic action of the virus and the resulting immune reactions, causing not only damage to the liver but also other organs and tissues. The concept of systemic lesions in HVGS was first formulated in 1981 by Professor Aprosina ZG Possible replication of the virus outside the liver, namely in tissues of lymphoid and non-lymphoid origin. Reproduction of the virus in immunocompetent cells (lymphocytes) leads to a violation of their immunological function. Preservation of HCV in monocytes is the main cause of reinfection after liver transplantation in patients with severe hepatitis C.

The role of immunogenetic factors in the development of HCV infection was revealed (Heterozygosity for the hemochromatosis gene and the PiMZ phenotype of alpha-tantrypsin deficiency correlates with the degree of fibrosis). Among the host factors influencing the outcome and during HCV infection is the age at the time of infection, alcohol abuse, co-infection with hepatotropic viruses, lipid metabolism disorders, and others. The development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) is also more frequent and faster than co-infection with human immunodeficiency virus (HIV).

There are several markers for determining the degree of activity of hepatitis, namely:

- antigenic - HBsAg, HbcAg;
 - serological - anti-HBs, anti-HBe, anti-HBs, anti-HBs - IgM, anti-HCV, anti-HCV - IgM;
 - genetic - viral DNA or RNA.
- Biochemical parameters:
- thymol test > 4 UNITS;
 - ALT: at the minimum activity of increase no more than in 3 times; at moderate - from 3 to 10 times; when expressed - more than 10 times);
 - bilirubin > 22 $\mu\text{mol} / \text{l}$;
 - leukocytosis - 10 - 20 · 10⁹ / l;
 - alkaline phosphatase \geq 5 IU;
 - prothrombin < 80%.

Ultrasound signs - focal or diffuse acoustic heterogeneity of liver tissue, changes in the shape, density and distribution of echoes, weakening of the latter in the deep parts of the liver (signs of fibrous parenchymal replacement). Changes in the vascular system of the liver, as well as the spleen, vena cava and superior mesenteric artery.

Aim

To analyze the peculiarities of pregnancy in the presence of two active infectious processes caused by coronavirus and hepatitis B virus, to trace the course of acute respiratory viral disease and the peculiarities of complications in this clinical case.

Materials and methods

To demonstrate the description of the clinical case, the medical history of a woman admitted to the Uzhhorod local maternity hospital was taken. The course of pregnancy, childbirth and the postpartum period of a woman is analyzed.

Research results and their discussion

The patient was admitted with complaints of dry cough, shortness of breath, increased pressure to 150/100 mm Hg. and oedema of the lower extremities. She was hospitalized in the Department of Pathology of Pregnancy KNP "Uzhgorod City Maternity Hospital" with a diagnosis of pregnancy I 27 weeks. OAA (infertility I), moderate preeclampsia, COVID - 19. Chronic hepatitis B (HBsAg carrier), minimal stage of activity. Antihypertensive treatment was prescribed, which did not give a significant effect, there were several jumps in blood pressure to 180/110 mm Hg. Laboratory: General blood sample - anemia. General urine sample - proteinuria, leukocyturia, erythrocyturia (fresh erythrocytes). Coagulogram: thrombocytopenia. Blood biochemistry: proteinemia, in particular, decreased albumin, ALT and AST - within normal limits. According to the protocol of the Ministry of Health "Management of pregnant women with chronic hepatitis", childbirth in chronic hepatitis is carried out through the natural birth canal. Cesarean section is performed according to obstetric indications. In this case, against the background of ineffective therapy, deterioration of the ultrasound picture (slowing of blood flow in the umbilical artery, signs of initial centralization of blood circulation), as well as deterioration of the general condition of the patient (pressure



on the sternum, dizziness) A live premature baby weighing 800 grams was born. The Apgar score was 5/6. In the operating room, primary resuscitation of the newborn was performed and later the child was transferred to the intensive care unit for treatment. Postoperative period without complications. The mother was discharged home on the 7th day after delivery in satisfactory condition.

It is known that underdevelopment of the spiral arterioles of the placenta can reduce uteroplacental blood flow at a later date. Also, the pathogenesis of preeclampsia includes genetic abnormalities of chromosome 13, immune disorders, ischemia or placental infarction. Free radical-induced lipid peroxidation of cell membranes may also contribute to the development of preeclampsia.

One of the leading theories of the development of preeclampsia is the immune theory. It is believed that in the body of a pregnant woman is the formation of antibodies in response to the penetration into the bloodstream of fetal antigens. As a result, there is the formation of circulating immune complexes, the circulation of which in the blood and deposits in the tissues leads to the launch of complex immunological mechanisms with the development of acute endotheliosis and activation of endothelial cells. The increase in the circulation time of immune complexes (IR) leads to the activation

of the adhesive aggregation function of platelets, microthrombosis, increased permeability of the vascular wall. With an excess of antigens and violation of their neutralization, defective IRs are formed. They are the most active mediators of cell damage. As a result of the antigen-antibody interaction, a large number of reactive oxygen species are formed, which are able to oxidize and destroy lipid molecules, induce changes in protein structure, which in turn leads to impaired cell membrane permeability, organ destruction and multiorgan failure.

Therefore, we can say that the pathogenesis of coronavirus infection and preeclampsia is somewhat similar, and therefore there is an assumption that the presence of coronavirus infection during pregnancy and the predisposition of this patient to the development of preeclampsia deepens the development of the latter and leads to uncontrolled control. This explains the course of this obstetric complication in pregnant women.

Conclusions

SARS CoV2 - 19 did not activate the chronic process in the liver, but triggered the mechanisms of uncontrolled preeclampsia. Of course, one case is not an evidence base for concluding the course of pregnancy against the background of chronic hepatitis and SARS CoV2-19, but it is an interesting example for further research.

REFERENCES

1. BMJ Best practice. Coronavirus disease. <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/3000168/aetiology>
2. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 17
3. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions – scientific brief. 2020
4. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):275-8
5. Piplani S, Singh PK, Winkler DA, et al; arXiv. In silico comparison of spike protein-ACE2 binding affinities across species; significance for the possible origin of the SARS-CoV-2 virus. 2020 [internet publication].
6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120-8.
7. Coronavirus infection (COVID-19) during pregnancy. Information for medical professionals. Recommendations of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)
8. VV Rassokhin, AV Samarina, NA Belyakov, TN Trofimova, OV Lukina Lecture: Coronavirus infection COVID-19. Part 2. Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of disease severity. The course of the disease, taking into account the concomitant pathology, in risk groups.
9. W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Andrew Rhodes, MD, PhD; Allen C. Cheng, MD, PhD; et al Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) July 10, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839



10. Hepatitis B. World Health Information Sheet (WHO) <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
11. Order of the Ministry of Health № 676 from 31-12-2004 Management of pregnant women with chronic hepatitis
12. Anisimova I.M. Features of current of pregnancy and condition of a fetus at the women with a HB- virus infection depending on a type of a reproduction HBV. – Manuscript. The dissertation on a competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences in a speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. The Institute of a pedonology, obstetrics and gynecology AMS of Ukraine, Kyiv, 2001.
13. Mateyko H.B., Matvisiv M.V. RISK OF THE FETUS AND NEWBORN INFECTION IN PREGNANT WOMEN WITH HBV- AND HCV-INFECTION 2 (88) 2017 INFECTIOUS DISEASES
14. Gerasun BA, Dutko VV. Perinatal transmission of hepatitis B virus (Literature review) Pediatrics. Obstetrics and gynecology. 1993. № 5-6. P. 13-16.
15. Terence T.Lao Hepatitis B - chronic carrier status and pregnancy outcomes: An obstetric perspective Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020 Oct;68:66-77. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.006. Epub 2020 Mar 16.

Отримано 7.12.2021 р.



УДК 616.3-008.6-053.2-07-08
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.67-69

RISK FACTORS OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN INFANCY

Kossei G. B.¹, Chukhran Yu. Yu.¹, Vais V. V.¹, Ivaskevych V. Z.²

¹“Uzhhorod National University”, Medical faculty;

²“Uzhhorod National University”, Faculty of Dentistry, Uzhhorod

Abstract. *Introduction.* Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs) in infants and toddlers are a group of disorders with a variable combination of often age-dependent, chronic, recurrent symptoms in the absence of recognized organic pathology. These not only affect the well-being of the infant in both the short and long term, but can also cause distress for their families, can have long-term negative consequences, such as formation of chronic organic pathology of the digestive tract.

The aim of the study. To study and analyze the incidence of functional gastrointestinal disorders (FGID's) during infancy in children receiving different types of feeding.

Materials and methods. Examination of 92 patients aged 1-12 months (49 males and 43 females) with clinical manifestations of functional gastrointestinal disorders.

Results. Of the total 92 infants 69 (75,0%) were born at term, 23 (25,0%) infants – before 38 weeks of gestation. The nutritional characteristics of infants were as follows: 25 (27,17%) children were breastfed, 67 (72,83%) – formula fed. It was found that the most common manifestations of functional gastrointestinal disorders were: regurgitation, infant colic and functional constipation.

Conclusions. The study found that preterm birth, low birthweight along with early transition to formula feeding and starting complementary feeding before 6 months of age are risk factors of developing functional gastrointestinal disorders in infants.

Key words: functional gastrointestinal disorders, infants, type of feeding, risk factors.

Фактори ризику функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку

Коссей Г.Б., Чухран Ю.Ю., Вайс В.В., Іваськевич В.З.

Резюме. *Вступ.* Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) у немовлят і дітей раннього віку – це група розладів із різноманітною комбінацією гастроінтестинальних, часто залежних від віку, хронічних, рецидивуючих симптомів за відсутності органічної патології травної системи. Вони не тільки впливають на самопочуття немовляти як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі, але можуть мати довгострокові негативні наслідки у вигляді формування хронічної органічної патології травного тракту.

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати захворюваність функціональними гастроінтестинальними розладами (ФГІР) у дітей раннього віку в залежності від виду вигодовування.

Матеріали та методи. Обстеження 92 дітей віком від 1 до 12 місяців з явищами функціональних гастроінтестинальних розладів.

Результати досліджень. 69 (75,0%) дітей народилися доношеними, 23 (25,0%) – до 38 тижнів вагітності. Харчові характеристики немовлят були такими: 25 (27,17%) дітей перебували на грудному вигодовуванні, 67 (72,83%) – на штучному вигодовуванні.

Встановлено, що найчастішими проявами захворювання були регургітація, кольки та функціональні закрепки.

Висновки. Дослідження показало, що передчасні пологи, низька маса тіла при народженні разом із раннім переходом на штучне вигодовування та початком прикорму до 6-місячного віку є факторами ризику розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у немовлят.

Ключові слова: функціональні гастроінтестинальні розлади, діти раннього віку, вид вигодовування, фактори ризику

Introduction

Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs) in infants and toddlers are a group of disorders with a variable combination of often

age-dependent, chronic, recurrent symptoms in the absence of recognized organic pathology [4,7]. During infancy, the structure and function of the gastrointestinal (GI) tract, the ner-



vous system and microbiota are still maturing and this may cause GI signs and symptoms that have no obvious structural or biochemical cause. [3] The etiology of these disorders remains uncertain and thought to be due to subtle alteration of the normal development or maladaptive behavioral response to a variety of internal or external stimuli [3]. Functional gastrointestinal disorders account for the largest percentage in the structure of pathology of the digestive system in young children. According to Rome IV criteria, reported prevalence rates of FGIDs in neonates and toddlers vary between 27–40.5% with the most prevalent disorders being infant regurgitation and functional constipation [4]. These not only affect the well-being of the infant in both the short and long term, but can also cause distress for their families, can have long-term negative consequences, such as formation of chronic organic pathology of the digestive tract [6].

The aim of the study

To study and analyze the incidence of functional gastrointestinal disorders (FGID's) during infancy in children receiving different types of feeding.

Materials and methods

Examination of 92 patients aged 1-12 months (49 males and 43 females) with clinical manifestations of functional gastrointestinal disorders, who were hospitalized to the early childhood

department of Uzhhorod City Children's Clinical Hospital due to acute respiratory viral infection, deficiency anemia. FGIDs were assessed according to the Rome IV criteria. Anthropometric measurements, physical examination findings, nutritional status, risk factors, and symptoms related to FGIDs were evaluated using questionnaires.

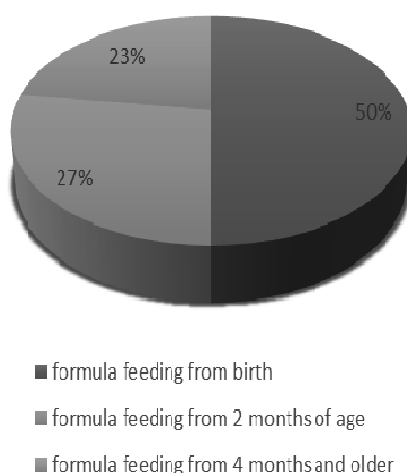
Results

Gestational age, mode of delivery, birth weight, use of antibiotics during the first week of life, and feeding pattern were taken into account in the study.

Of the total 92 infants 69 (75,0%) were born at term, 23 (25,0%) infants – before 38 weeks of gestation.

31 (33,7%) of all infants with FGID had low birth weight (<2500 g), in 5 (5,43%) of patients birth weight was classified as very low (<1500 g).

Nutritional characteristics of infants were as follows: 25 (27,17%) children were breastfed, 67 (72,83%) – formula fed. 33 (49,25%) of formula fed infants received artificial formula from birth and 18 (26,87%) patients were transitioned after the age of 2 months, 15 (22,39%) – at 4 months and older (picture 1). Instead of breast milk, all artificially fed children received modern, adapted, age-appropriate formula: 28 (41,79%) were fed an age-appropriate Hipp supplement, 39 (58,21%) - NAN. In 64 cases (69,56%) complementary feeding was introduced to the diet earlier than 6 months of age.



Picture 1. Nutritional characteristics of infants with functional gastrointestinal disorders.

It was found that the most common manifestations of functional gastrointestinal disorders were: regurgitation - in 52 children (56,52%), infant colic - in 28 children (30,43%), functional constipation - in 18 children (19,56%).

75 (81,52%) of patients were noted to have one functional gastrointestinal disorder; in other infants with more than one FGID the most frequent combination was regurgitation and infant colic (12 patients – 13,04%).



Infant regurgitation (G1) is a common feeding manifestation in infants below the age of 1 year and the frequent reasons of counseling to general practitioners and pediatricians [3].

The European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) regurgitation intensity scale was used to objectively assess the symptoms of regurgitation in infants, taking into account the frequency and volume of regurgitation (Y. Vandenplas et al., 1993). The current study found a 61,95% (57 patients) prevalence of infant regurgitation in the 0–6 months age group which decreased to less than 6,52% (6 patients) at the end of the first year.

Infant colic was diagnosed in patients aged 1-4 months, all cases resolved by the age of 5 months.

Functional constipation affected infants from 1-12 months with no clear prevalence in any age group. Among the factors that could provoke constipation, the main ones were: sudden transition from breastfeeding to formula feeding (18 (19,56%) children), introduction of new products, beginning of supplementary feeding (34 children (36,96%)), in other cases the causes of constipation could not be established.

Conclusions

The current study found that preterm birth, low birthweight along with early transition to formula feeding and starting complementary feeding before 6 months of age are risk factors of developing functional gastrointestinal disorders in infants.

REFERENCES

1. Bellaiche M. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life / Marc Bellaiche, Raish Oozar, Geraldine Gerardi-Temporel, Yvan Vandenplas // *Acta Paediatr.* 2018. Vol.107(7). P.1276–1282.
2. Belousova O. and L. Kazaryan. Functional Gastrointestinal Disorders in Infants: To Treat, Observe or Correct / O. Belousova, L. Kazaryan // *Child's Health.* 2020. Vol.15 (1). P.24–29.
3. Benninga M.A. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler / M.A. Benninga, S. Nurko, C. Faure et al. // *Gastroenterology.* 2016. Vol.150(6). P.1443–1455.
4. Ferreira – Maia A.P. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers: A systematic review / A.P. Maia-Ferreira, A. Matijasecich, Y.P. Wang // *World J Gastroenterol.* 2016. Vol.22(28). P.6547–58.
5. Salvatore S. Neonatal Antibiotics and Prematurity Are Associated with an Increased Risk of Functional Gastrointestinal Disorders in the First Year of Life / Silvia Salvatore, Maria Elisabetta Baldassarre, Antonio Di Mauro // *Journal of Pediatrics.* 2019. Vol.212. P.44–51.
6. Vandenplas Y. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family / Yvan Vandenplas, Bruno Hauser, Silvia Salvatore // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019. Vol.22(3). P.207–216.
7. Zeevenhooven J. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers / J. Zeevenhoven, Ilan J.N. Koppen, Marc A. Benniga // *Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017. Vol.20(1). P.1–13.

Отримано 8.12.2021 р.



УДК 614.777(477.87)

DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.70-76

МОНІТОРИНГ ЯКОСТІ ВОДИ З СІЛЬСЬКИХ ВОДОГОНІВ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ В ДИНАМІЦІ ПРОТЯГОМ 2016 - 2020 РОКІВ

Микита Х. І., Рогач І. М.

ДВНЗ "Ужгородський національний університет", медичний факультет, кафедра соціальної медицини та гігієни, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Вода є одним із найважливіших елементів довкілля, без якого неможливе наше життя. Вода бере участь у всіх фізико-хімічних реакціях, які відбуваються в організмі людини. Без води людина може прожити лише 5-6 днів. Із збільшенням споживання води людиною, промисловістю і сільським господарством зростає і рівень її забрудненості, що є загрозою для здоров'я людини. Статистика ВООЗ свідчить, що майже 3 млрд. населення планети користуються неякісною питною водою, що може сприяти виникненню інфекційних і неінфекційних захворювань. Наявність у воді патогенних мікроорганізмів й отруйних хімічних речовин стає причиною багатьох захворювань.

Мета дослідження – вивчити забруднення води в сільських водогонях Закарпатської області в динаміці протягом 2016 – 2020 років.

Матеріали та методи. Проаналізований статистичний матеріал ДУ «Закарпатський обласний лабораторний центр МОЗ України» щодо забруднення води в сільських водогонях Закарпатської області хімічними домішками та мікроорганізмами у динаміці протягом 2016 – 2020 років. Отримані матеріали оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати досліджень. Протягом 2016 – 2020 років лабораторіями ДУ «Закарпатський лабораторний центр МОЗ України» було досліджено 1321 проба питної води із сільських водогонів на санітарно-хімічні показники та 2929 проб води на бактеріологічні показники. Із досліджених проб питної води сільських водогонів у динаміці протягом 2016 – 2020 років на санітарно-хімічні показники, 111 із них не відповідали санітарно-гігієнічним нормативам, що складає 8,40%. Дослідження питної води сільських водогонів у динаміці досліджуваних років на бактеріологічні показники свідчить, що 429 із них не відповідали санітарно-гігієнічним нормативам, що становить 14,65%.

Висновки. 1. Найбільша кількість сільських водогонів Закарпатської області, що не відповідають санітарно-гігієнічним нормативам через відсутність зон санітарної охорони, спостерігається у 2017 році (88,89%). 2. Найбільша кількість проб питної води з сільських водогонів, що не відповідають санітарно-гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками протягом 2016 – 2020 років, спостерігається у 2017 році (9,88%), а найменша – у 2020 році (6,25%). 3. Найбільша кількість проб питної води з сільських водогонів, що не відповідають санітарно-гігієнічним нормативам за бактеріологічними показниками (протягом 2016 – 2020 років) спостерігається у 2016 році – 20,68%, найменша – у 2017 році (8,06%). 4. Для покращання якості питної води сільських водогонів Закарпатської області рекомендується посилити їх моніторинг, підвищити ефективність управління водним господарством, охороною і захистом вододій від шкідливого антропогенного впливу.

Ключові слова: сільське водопостачання, проби води, забруднення води, профілактичні заходи.

Water quality monitoring from rural water supplies of the Transcarpathian region in dynamics during 2016 – 2020

Mykyta Kh.I., Rohach I.M.

Abstract. *Background* Water is one of the most important elements of the environment, without which our life is impossible. Water is involved in all physicochemical reactions that occur in the human body. Without water a person can live only 5-6 days. As water consumption by humans, industry and agriculture increases, so does the level of water pollution, which is a threat to human health. The world statistics show that almost 3 billion people on the planet use poor quality drinking water, which can contribute to infectious and non-infectious diseases. The presence of pathogenic microorganisms and toxic chemicals in the water causes many diseases.

The goal of the research – to study water pollution in rural water supply systems of Zakarpattia region in the dynamics during 2016-2020.



Materials and methods. The statistical material of the Transcarpathian Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine on water pollution in rural water supply systems of the Transcarpathian region by chemical impurities and microorganisms in the dynamics during 2016-2020 was analyzed. The materials were processed statistically using the computer program Microsoft Excel.

Research results. During 2016-2020, the laboratories of the Transcarpathian Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine tested 1,321 samples of drinking water from rural water mains for sanitary and chemical indicators and 2,929 samples of water for bacteriological indicators.

The studying samples of the drinking water from rural water mains in the dynamics during 2016-2020 for sanitary and chemical indicators, 111 of them were not responded to sanitary and hygienic standards, which is 8.40%. The study of drinking water of rural water mains in the dynamics of the studied years by bacteriological indicators shows (429 of them were not responded to sanitary and hygienic standards, which was 14.65%).

Conclusions. 1. The most number of rural water mains in the Zakarpattia region do not responded sanitary and hygienic standards due to the lack of sanitary protection zones which were observed in 2017 (88.89%).

2. The most number of drinking water samples from rural water mains were not responded sanitary and hygienic standards for sanitary and chemical indicators during 2016-2020 is observed in 2017 (9.88%), and were the smallest - in 2020.

3. The largest number of drinking water samples from rural water mains were not responded to sanitary and hygienic standards by bacteriological indicators (during 2016-2020) were observed in 2016 -20.68%, and the smallest - in 2017 ,(8.06%).

4. To improve the quality of drinking water in rural water mains of Zakarpattia region, it is recommended to strengthen their monitoring, increase the efficiency of water management, protection and protection of water bodies from harmful anthropogenic impact.

Therefore, we recommended to strengthen their monitoring, increase the efficiency of water management, protection from harmful anthropogenic impacts for the improving of drinking water quality in rural water supply systems of Zakarpattia region.

Key words: rural water supply, water samples, water pollution, preventive measures.

Вступ

Вода є одним із найважливіших елементів довкілля, без якого неможливе наше життя. Вода бере участь у всіх фізико-хімічних реакціях, які відбуваються в організмі людини. Без води людина може прожити лише 5-6 днів. Із збільшенням споживання води людиною, промисловістю і сільським господарством зростає і рівень її забрудненості, що є загрозою для здоров'я людини. Статистика ВООЗ свідчить, що майже 3 млрд. населення планети користуються неякісною питною водою, що може сприяти виникненню інфекційних і неінфекційних захворювань. Наявність у воді патогенних мікроорганізмів та отруйних хімічних речовин стає причиною багатьох захворювань [1– 17].

Найбільш масові водні епідемії пов'язані з можливістю поширення з водою збудників кишкових інфекцій, таких як збудники холери, черевного тифу, паратифів А і В, дизентерії, ешеріхіозів, лептоспірозу, туляремії, бруцельозу, гепатиту А, ротавірусного гастроентериту, аденовіруси й ентеровіруси. Але на шляху поширення інфекційних хвороб через воду існує багато перешкод: споруди для очищення для знезаражування стічних вод перед їхнім скиданням у водойми; процеси самоочищення водойм; споруди для очи-

щення та знезаражування води на водопровідних станціях. Однак домогтися ліквідації водного шляху поширення інфекційних захворювань не вдається протягом багатьох років [1–3, 5, 9, 10, 14].

Крім інфекційних захворювань через воду можуть передаватися і ендемічні захворювання, такі як ендемічний флюороз, ендемічний карієс, водно-нітратна метгемоглобінемія, ендемічний зоб та інші, які виникають на відповідних територіях, що пов'язано з нестачею або надлишком тих чи інших елементів у воді поверхневих і підземних джерел [1].

На сьогодні ще загрозливішим для здоров'я людей є техногенне забруднення водойм хімічними речовинами внаслідок скидання неочищених або недостатньо очищених стічних вод промислових підприємств, стоку із сільськогосподарських полів, територій звалищ промислових відходів тощо. Потрапляючи у воду, токсичні речовини можуть призводити до гострих або хронічних отруєнь. Ці речовини можуть мати мутагенну, канцерогенну, ембріотоксичну, тератогенну та сенсibilізувальну дію [1].

Хімічні речовини, які містяться у воді в малих концентраціях, вважаються чинниками малої інтенсивності, і після тривалого надходження з водою мають неспецифічний



вплив, які пригнічують загальну опірність організму до дії інших шкідливих чинників.

Таким чином, важко переоцінити значення води для забезпечення життєдіяльності людини, збереження та зміцнення здоров'я населення, забезпечення високого ступеня санітарного благополуччя населених пунктів, створення санітарних умов для проживання та задоволення народногосподарських потреб суспільства [1–17].

Інтенсивний розвиток промисловості в період науково-технічної революції сприяє значному збільшенню об'ємів промислових стічних вод і концентрації великої кількості населення у містах призвело до утворення значної кількості господарсько-побутових стічних вод. У той же час завдяки науково-технічному прогресу ефективність роботи очисних каналізаційних споруд постійно покращується [2].

Охорона водних об'єктів у нашій країні – конституційний обов'язок кожного громадянина України.

Один із головних законів у галузі санітарної охорони водних об'єктів – «Водний закон України», прийнятий Постановою Верховної Ради України від 06.06.1995 р.

Технологічні заходи із санітарної охорони водних об'єктів полягають у науковому обґрунтуванні, розробленні та впровадженні таких технологій і промисловості та сільськогосподарському виробництві, які б звели до мінімуму чи усунули повністю можливість утворення і скидання у водні об'єкти стічних вод і твердих відходів; мінімізували рівні надходження шкідливих хімічних і біологічних забруднювачів у виробничі стічні води.

Санітарно-технічні заходи полягають у науковому обґрунтуванні, розробленні й впровадженні високоефективних методів і способів збирання, відведення, очищення, знезаражування й знешкодження стічних вод населених пунктів, на промислових підприємствах, окремих житлових і громадських спорудах [1].

Мета дослідження

Вивчити забруднення води в сільських водогонях Закарпатської області в динаміці протягом 2016 – 2020 років.

Матеріали та методи

Проаналізований статистичний матеріал ДУ «Закарпатський обласний лабораторний центр МОЗ України» щодо забруднення води в сільських водогонях Закарпатської області хімічними домішками та мікроорганізмами у динаміці протягом 2016 – 2020 років. Отримані матеріали оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати досліджень

Протягом 2016 – 2020 років обстежено 188 об'єктів сільського водопостачання у різних регіонах Закарпатської області. Із загальної кількості сільських водогонів 27 не відповідали вимогам ДержСанПіН 2.2.4.-170-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», що становить 14,36%, у тому числі 88,89% – через відсутність зон санітарної охорони; 20,83% – через відсутність необхідного комплексу очисних споруд і 48,15% – через відсутність знезаражувальних установок (табл. 1).

Таблиця 1

Сільські водогони Закарпатської області, що не відповідали ДержСанПіН 2,2.4-171-10 впродовж 2016 – 2020 років (у %)

Роки	Кількість об'єктів		Кількість водогонів, що не відповідали санітарним нормам			
	Всього:	%	Всього у %:	Із них через відсутність зон санітарної охорони	Із них через відсутність необхідного комплексу очисних споруд	Із них через відсутність знезаражувальних установок
2016	35	18,62	14,28	80,0	60,0	80,0
2017	44	23,40	22,73	100	-	20,0
2018	35	18,61	14,28	80,0	20,0	40,0
2019	34	18,05	11,76	75,0	25,0	75,0
2020	40	21,28	7,5	100	-	66,67
Всього:	188	99,96	14,36	88,89	20,83	48,15

Найбільша кількість сільських водогонів, що не відповідали санітарно-гігієнічним нормам, спостерігається у 2017 році, де із 44 об'єктів сільського водопостачання, 22,73% з яких не відповідали санітарно-гігієнічним нормам через відсутність зон санітарної охорони, а найменша їх кількість спостерігається у 2020 році, де із 40 об'єктів спостереження, не відповідали санітарно-гігієнічним

нормам всього 7,5% водогонів через відсутність зон санітарної охорони та знезаражуючих установок.

Протягом 2016 – 2020 років лабораторіями ДУ «Закарпатський лабораторний центр МОЗ України» було досліджено 1321 проба питної води із сільських водогонів на санітарно-хімічні показники й 2929 проб води на бактеріологічні показники (рис. 1).

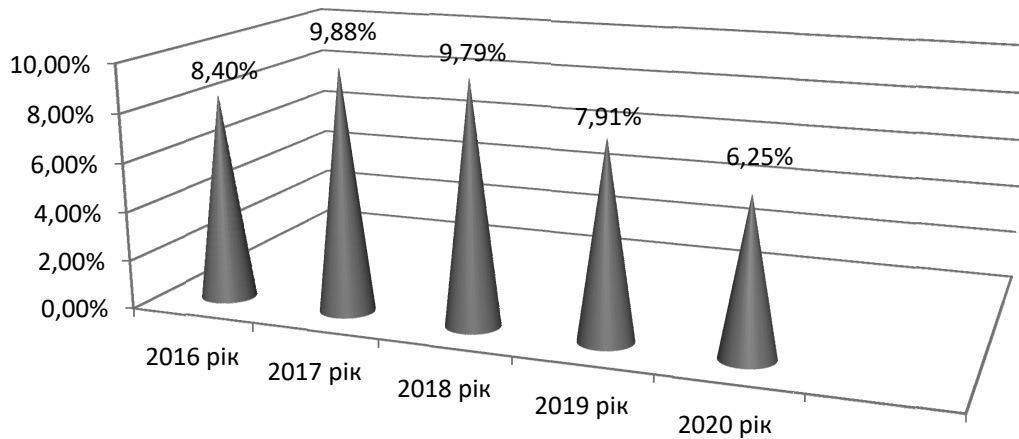


Рис. 1. Дослідження питної води з сільських водогонів населених пунктів Закарпатської області на санітарно-хімічні показники впродовж 2016 – 2020 років (у %).

Із досліджених проб питної води сільських водогонів у динаміці протягом 2016 – 2020 років на санітарно-хімічні показники 111 із них не відповідали санітарно-гігієнічним нормативам, що складає 8,40%. Найбільша кількість проб питної води із сільських водогонів, що не відповідала санітарно-гігієнічним вимогам, спостерігалась у 2017 році, де із 243 досліджень 24 не відповідали санітарно-гігієнічним вимогам за санітарно-хімічними показниками, що складає 9,88%; у 2018 році кількість досліджених проб води, що не відповідає гігієнічним нормативам,

становила дещо менше, а саме – 9,79%; найменший відсоток невідповідності досліджених проб води на санітарно-хімічні показники спостерігається у 2020 році, де із 288 досліджених проб питної води з сільських водогонів на санітарно-хімічні показники, 18 із них не відповідали санітарно-гігієнічним нормативам, що складає 6,25%.

Дослідження питної води сільських водогонів у динаміці протягом 2016 – 2020 років на бактеріологічні показники свідчить, що 429 із них не відповідали санітарно-гігієнічним нормативам, що становить 14,65% (рис. 2).

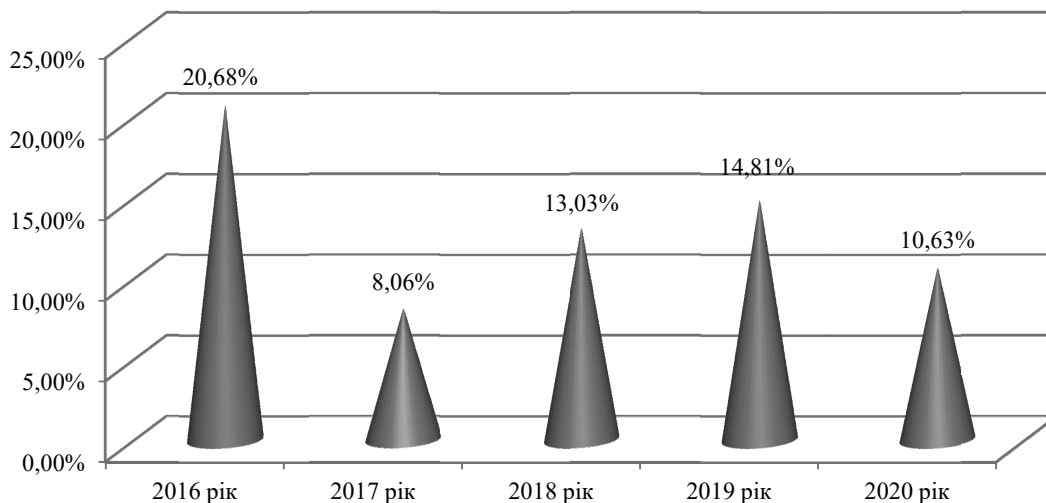


Рис. 2. Дослідження питної води з сільських водогонів населених пунктів Закарпатської області на бактеріологічні показники впродовж 2016 – 2020 років (у %).



Найбільший відсоток невідповідності проб питної води на бактеріологічні показники спостерігається у 2016 році, де із 827 досліджень 171 проба води сільських водогонів не відповідала санітарно-гігієнічним нормативам, що складає 20,68% і, що характерно, що найбільша кількість водогонів, які не відповідають санітарним нормативам через відсутність зон санітарної охорони, необхідного комплексу очисних споруд і знезаражувальних установок, також спостерігається у даному році. Досить значний показник невідповідності питної води сільських водогонів спостерігається у 2019 і 2018 роках, що становить 14,81% і 13,03% відповідно, що також можна пов'язати з водогонами, що не відповідають санітарно-гігієнічним показникам через відсутність зон санітарної охорони, очисних споруд і знезаражувальних установок.

Найменша кількість досліджених проб питної води сільських водогонів на бактеріологічні показники, що не відповідають санітарно-гігієнічним нормам спостерігається у 2017 році, із 360 досліджених проб води, 29 із них не відповідають гігієнічним нормативам, що становить 8,06%.

Для покращення якості води сільських водогонів Закарпатської області систематично проводиться їх моніторинг, здійснюються поточні та капітальні ремонти водогонів та їх очистка й хлорування, реконструкції водозабірних, водоочисних та водогінних мереж і вводів до будинків, заміна деяких водопровідних стояків у будинках, на

деяких водогонів здійснено заміну енергоємних насосних агрегатів з обладнанням нових агрегатів системами автоматичного захисту, модернізація та переобладнання водозаборів тощо.

Висновки

1. Найбільша кількість сільських водогонів Закарпатської області, що не відповідають санітарно-гігієнічним нормативам через відсутність зон санітарної охорони, спостерігається у 2017 році (88,89%); через відсутність необхідного комплексу очисних споруд і знезаражувальних установок у 2016 році (20,83% і 48,15% відповідно).

2. Найбільша кількість проб питної води з сільських водогонів, що не відповідають санітарно-гігієнічним нормативам за санітарно-хімічними показниками протягом 2016 – 2020 років спостерігається у 2017 році (9,88%), а найменша – у 2020 році (6,25%).

3. Найбільша кількість проб питної води з сільських водогонів, що не відповідають санітарно-гігієнічним нормативам за бактеріологічними показниками протягом 2016 – 2020 років спостерігається у 2016 році (20,68%), а найменша – у 2017 році (8,06%).

4. Для покращання якості питної води сільських водогонів Закарпатської області рекомендується посилити їх моніторинг, підвищити ефективність управління водним господарством, охороною і захистом водойм від шкідливого антропогенного впливу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гігієна води та водопостачання населених пунктів / Є.Г. Гончарук, В.Г. Бардов, С.І. Гаркавий [та ін.] / Комунальна гігієна. Київ, 2003. С. 36–203.
2. Гігієнічне обґрунтування необхідності та шляхів модернізації комунальних систем централізованого водопостачання України / К.Ю. Загороднюк, В.Г. Бардов, С.Т. Омельчук [та ін.] // Довкілля та здоров'я. 2016. № 1 (77). С. 48–54.
3. Григоренко Л.В. Вплив якості питної води на стан здоров'я сільського населення / Л.В. Григоренко // Гігієна населених місць. Збірник наукових праць. Київ. 2014. Вип. 64. С. 80–86.
4. Зюман Б.В. Якість питної води з різних джерел водопостачання / Б.В. Зюман, К.В. Котій // Наук. вісн. КУЕІТУ. Нові технології, 2013. № 1–2 (39–40). С.110–113.
5. Іванова О.С. Мікробне забруднення джерел централізованого і децентралізованого водопостачання / О.С. Іванова // Довкілля та здоров'я. 2010. №3. С. 35–37.
6. Крупка Н.О. Стан якості питної води Львівщини протягом 2009 – 2015 років / Н.О. Крупка, УБ. Лотоцька-Дудик // Довкілля та здоров'я. 2016. № 4 (80). С. 23–30.
7. Лотоцька О.В. Гігієнічні проблеми водопостачання у Тернопільській області / О.В. Лотоцька, В.А. Кондратюк, В.О. Паничев // Довкілля та здоров'я. 2018. № 1 (85). С. 36–40.
8. Микита Х.І. Аналіз стану забруднення водних джерел населених пунктів Закарпатської області в динаміці протягом 2010 – 2014 років / Х.І. Микита // Проблеми клінічної педіатрії. 2016. № 2 (31–32). С. 104–111.



9. Микита Х.І. Гігієнічна оцінка джерел децентралізованого водопостачання населених пунктів Закарпатської області в динаміці упродовж 2014 – 2018 років / Х.І. Микита // Проблеми клінічної педіатрії. 2019. № 1 (49). С. 59–65.
10. Моніторинг за станом водозабезпечення міського населення Рівненської області за 1999 – 2015 роки / І.В. Гущук, О.І. Брезецька, В.І. Гущук, Р.Р. Драб // Довкілля та здоров'я. 2017. № 4 (84). С. 31–37.
11. Моніторинг та еколого-гігієнічна оцінка якості питної води із джерел децентралізованого водопостачання Рівненської області за 2004 – 2015 роки / І.В. Гущук, О.І. Брезецька, В.І. Гущук, Р.Р. Драб // Довкілля та здоров'я. 2018. № 1 (85). С. 41–46.
12. Пономаренко Н.П. Оцінка якості господарсько-питного водопостачання районів Чернігівської області / Н.П. Пономаренко, М.М. Коршун // Актуальні питання сучасної медицини. 2014. Т.14. Вип. 2. С. 37–43.
13. Прокопов В.О. Гігієнічні проблеми водопостачання в Україні / В.О. Прокопов // Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики. Київ. 2011. С. 106–132.
14. Прокопов В.О. Оцінка якості питної води з підземних джерел України з погляду впливу на стан здоров'я населення / В.О. Прокопов, О.Б. Липовецька // Наук. вісник НМУ. 2012. Вип. 4. С. 122 – 126.
15. Прокопов В.О. Стан та якість питної води централізованих систем водопостачання України у сучасних умовах (погляд на проблему з позицій гігієни) / В.О. Прокопов // Гігієна населених місць. Збірник наукових праць. Київ. 2014. Вип. 64. С. 56–67.
16. Шевчук Ю.Ф. Сучасний стан і проблеми питного водопостачання населення України / Ю.Ф. Шевчук // Наук. вісник Чернівецького університету. Серія: Географія. 2013. Вип. 665. – С. 90–92.
17. Якість питної води децентралізованих джерел водопостачання мікрорайону Горяни / О.Ю. Сухарева, С.В. Делеган-Кокайко, Т.В. Макарович, С.М. Сухарев, Г.М. Коваль // Наук. вісник Ужгород. ун-ту (серія Хімія). 2017. № 1 (37). С. 79–86.

REFERENCES

1. Hihiiena vody ta vodopostachannia naselenykh punktiv / Ye.H. Honcharuk, V.H. Bardov, S.I. Harkavyy [ta in.] // Komunalna hihiiena. Kyiv. 2003:203-36. [In Ukrainian].
2. Hihiiienichne obgruntuvannia neobkhidnosti ta shliakhiv modernizatsii komunalnykh system tsentralizovanoho vodopostachannia Ukrainy / K.Iu. Zahorodniuk, V.H. Bardov, S.T. Omelchuk [ta in.] // Dovkillia ta zdorovia. 2016; 1 (77):54–48. [In Ukrainian].
3. Hryhorenko L.V. Vplyv yakosti pytnoi vody na stan zdorovia silskoho naseleння / L.V. Hryhorenko // Hihiiena naselenykh mist. Zbirnyk naukovykh prats. Kyiv. 2014;Vyp. 64: 86- 80. [In Ukrainian].
4. Ziuman B.V. Yakist pytnoi vody z riznykh dzherel vodopostachannia / B.V. Ziuman, K.V. Kotii // Nauk.visn. KUEITU. Novi tekhnolohii. 2013; 1–2 (39–40):113–110. [In Ukrainian].
5. Ivanova O.S. Mikrobne zabrudnennia dzherel tsentralizovanoho i detsentralizovanoho vodopostachannia / O.S.Ivanova // Dovkillia ta zdorovia. 2010; 3: 37-35. [In Ukrainian].
6. Krupka N.O. Stan yakosti pytnoi vody Lvivshchyny protiahom 2009-2015 rokiv / N.O. Krupka, U.B. Lototska-Dudyk // Dovkillia ta zdorovia. 2016; 4 (80):30-23. [In Ukrainian].
7. Lototska O.V. Hihiiienichni problemy vodopostachannia u Ternopilskii oblasti / O.V. Lototska, V.A. Kondratiuk, V.O. Panychev // Dovkillia ta zdorov`ia.2018;1 (85):40-36. [In Ukrainian].
8. Mykyta Kh.I. Analiz stanu zabrudnennia vodnykh dzherel naselenykh punktiv Zakarpatskoi oblasti v dynamitsi protiahom 2010-2014 rokiv / Kh.I.Mykyta // Problemy klinichnoi pediatrii. 2016; 2 (31–32):11-104. [In Ukrainian].
9. Mykyta Kh.I. Hihiiienichna otsinka dzherel detsentralizovanoho vodopostachannia naselenykh punktiv Zakarpatskoi oblasti v dynamitsi uprodovzh 2014-2018 rokiv / Kh.I. Mykyta // Problemy klinichnoi pediatrii. 2019; 1 (49):65-59. [In Ukrainian].
10. Monitorynh za stanom vodozabezpechennia miskoho naseleння Rivnenskoii oblasti za 1999–2015 roky / I.V. Hushchuk, O.I. Brezetska, V.I. Hushchuk, R.R. Drab // Dovkillia ta zdorovia. 2017; 4 (84):37-31. [In Ukrainian].



11. Monitoryng ta ekoloho-hihiiienichna otsinka yakosti pytnoi vody iz dzherel detsentralizovanoho vodopostachannia Rivnenskoï oblasti za 2004 – 2015 roky / I.V. Hushchuk, O.I. Brezetska, V.I. Hushchuk, R.R. Drab // *Dovkillia ta zdorovia*. 2018; 1 (85):46-41. [In Ukrainian].
12. Ponomarenko N.P. Otsinka yakosti hospodarsko-pytneho vodopostachannia raioniv Chernihivskoi oblasti / N.P. Ponomarenko, M.M. Korshun // *Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny*. 2014; T.14. Vyp. 2:43-37. [In Ukrainian].
13. Prokopov V.O. Hihiiienichni problemy vodopostachannia v Ukraini / V.O. Prokopov // *Dosvid ta perspektyvy naukovoï suprovodu problem hihiiienichnoi nauky ta praktyky*. Kyiv. 2011:132-106. [In Ukrainian].
14. Prokopov V.O. Otsinka yakosti pytnoi vody z pidzemnykh dzherel Ukrainy z pohliadu vplyvu na stan zdorovia naselennia / V.O. Prokopov, O.B. Lypovetska // *Nauk. visnyk NMU*. 2012; Vyp. 4;126-122. [In Ukrainian].
15. Prokopov V.O. Stan ta yakist pytnoi vody tsentralizovanykh system vodopostachannia Ukrainy u suchasnykh umovakh (pohliad na problemu z pozytsii hihiieny) / V.O. Prokopov // *Hihiiena naselenykh mist*. Zbirnyk naukovykh prats. Kyiv. 2014; Vyp. 64:67-56. [In Ukrainian].
16. Shevchuk Yu.F. Suchasnyi stan i problemy pytneho vodopostachannia naselennia Ukrainy / Yu.F. Shevchuk // *Nauk. visnyk Chernivetskoho universytetu. Serii: Heohrafiia*. 2013; Vyp. 665:92-90. [In Ukrainian].
17. Yakist pytnoi vody detsentralizovanykh dzherel vodopostachannia mikroraionu Horiany / O.Iu. Sukhareva, S.V. Delehan-Kokaiko, T.V. Makarovych, S.M. Sukharev, H.M. Koval // *Nauk. Visnyk Uzhhorod. un-tu (seriia Khimiia)*. 2017; 1 (37):86-79. [In Ukrainian].

Отримано 15.12.2021 р.



UDC 616.31; 617.52-089,616.31-053.2 / 5
DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.77-80

LOCAL ANESTHESIA IN CHILDREN'S DENTAL RECEPTIONS

Oksana V. Klitynska¹, Natalia V. Layosh¹, Tetiana I. Zorivchak¹, Peter Stanko², Halyna Pruts³, Roman O. Dunets¹, Joseph V. Dyachuk¹

¹*Uzhhorod National University, Department of Pediatric Dentistry, Uzhhorod;*

²*Comenius University in Bratislava, Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery;*

³*Comenius University in Bratislava, Faculty of Medicine, Bratislava*

Abstract. Introduction. Pain is an important diagnostic criteria in dentistry. It can be both local and diffuse in nature, and its intensity indicates on the activity of the pathological process. Therefore, local anesthesia is one of the most common procedures at the dentist, and local anesthetics- one of the most commonly used methods in the daily practice of a dentist. In addition, local anesthesia justifies expediency of its application: in the treatment of separate teeth (carious, pulpitis or periodontitis), treatment of oral mucosa, difficult eruption of teeth (retained teeth), orthodontic pathologies, surgical interventions. After all, often without its observance of the majority modern treatment protocols are impossible.

The purpose of the study: To assess the importance and feasibility of application local anesthesia at the pediatric dental clinic, analyzing experience of domestic and foreign researchers. As well as complications which may arouse as a result of inadequate conduct.

Materials and methods: Domestic and foreign scientific sources publications on the effectiveness of local anesthesia on daily dental reception. Used in the study semantic method and structural-logical analysis. Methodical basis research has become a systems approach.

Conclusions. Local anesthesia is indispensable manipulation in pediatric dentistry. The question of improving the methods of anesthesia on children's reception is relevant today and needs constant improvements for the ensure painless dental care interventions taking into account the psycho-emotional state, somatic status, prevention of complications and undesirable results.

Key words: child, dental reception, application anesthesia, infiltrative anesthesia, anesthetic, pain, hematoma.

Місцеве знеболення на дитячому стоматологічному прийомі

Клітинська О.В., Лайош Н.В., Зорівчак Т.І., Станко Петер, Пруц Галина, Дунець Р.О., Дячук Й.В.

Резюме. *Вступ.* У стоматології біль є важливим діагностичним критерієм. Він може мати як локальний, так і розлитий характер, а його інтенсивність вказує на активність патологічного процесу. Тому місцева анестезія є однією з найпоширеніших процедур на стоматологічному прийомі, а місцеві анестетики – одними з найбільш часто використовуваних лікарських препаратів у щоденній практиці лікаря-стоматолога. Крім того, місцеве знеболення виправдовує доцільність свого застосування: при лікуванні окремого зуба (каріозного, пульпітного або періодонтитного), лікуванні захворювань СОПР, утрудненому прорізуванні зубів (ретиновані зуби), ортодонтичних патологіях, необ'ємних хірургічних втручаннях. Адаже часто без її проведення дотримання більшості сучасних протоколів лікування є неможливим.

Мета дослідження. Оцінити значення та доцільність застосування місцевого знеболення на дитячому стоматологічному прийомі, аналізуючи напрацювання вітчизняних і закордонних дослідників, а також ускладнення, які можуть виникати в результаті неадекватного його проведення.

Матеріали та методи. Вітчизняні та зарубіжні джерела наукових публікацій щодо ефективності застосувань місцевого знеболювання на щоденному стоматологічному прийомі. В ході дослідження використано бібліосемантичний метод і структурно-логічний аналіз. Методичною основою дослідження став системний підхід.

Висновки. У дитячій стоматології місцева анестезія є незамінною маніпуляцією, тому питання стосовно вдосконалення методів знеболення на дитячому прийомі є актуальним на сьогоднішній час і потребує постійного вдосконалення для забезпечення безболісного проведення стоматологічних втручань з урахуванням психоемоційного стану, загальносоматичного статусу, попередження виникнення ускладнень та небажаних результатів.

Ключові слова: дитина, стоматологічний прийом, аплікаційне знеболення, інфільтраційне знеболення, анестетик, біль, гематома.



Introduction

Despite the rapid development of medicine, the introduction of new methods in practical health care, in particular in the field of dentistry, for the latter ten years there was a progressive increase in morbidity among children and adolescents with major dental diseases. Results of epidemiological studies conducted in different regions of Ukraine, indicate an increase in the prevalence and intensity of the main manifestations dental diseases. Usually, most dental interventions require local anesthesia, which is the initial manipulation in the treatment of these pathologies. In addition, the development of dentistry and outpatient anesthesiology makes it possible to conduct more and more at once medical manipulations. Therefore, the question of the technique of anesthesia, drugs used as an anesthetic solution, and methods are controversial among dentists and are relevant character [5-7].

The aim of the study

Assess the importance and appropriateness of local anesthesia on pediatric dentistry and complications that may occur in results of its inadequate conduct, analyzing the work domestic and foreign researchers.

Materials and methods

Domestic and foreign sources of scientific publications on effectiveness applications of local anesthesia on a daily dental basis.

In the course of the research the bible semantic method and structural logical analysis. The methodological basis of the study has a systematic approach. This study is a fragment of the research of the Department of Pediatric Dentistry of the Faculty of Dentistry, Uzhhorod National University: Comprehensive justification for providing dental care to children who living in conditions of biogeochemical deficiency of fluorine and iodine (topic code - 616.31; 617.52-089,616.31-053.2 / 5, № state registration 0119U101329).

Research results

Anesthesia is the loss of pain sensitivity that is achieved by the complex measures aimed at temporarily excluding the central or peripheral nervous system. Depending on this, anesthesia is divided into general (anesthesia) and local [1].

Despite significant advances in general anesthesia and application advanced drugs, it should be noted that the main method of anesthesia in the practice of a dentist is still local anesthesia. After

all, in contrast to general anesthesia, during which the patient is immersed in a deep medical sleep and does not respond to external stimuli, local anesthesia - is a way of pain relief blocking innervation at the site of surgery. Given this, the present type of anesthesia is very popular and is widely used in both conditions hospital and clinic, providing anesthesia in the treatment of caries and its complications, local treatment of oral mucosa, orthodontic diseases manipulations in case of anomalies of positions of separate groups of teeth, volume surgical interventions [2, 9, 10].

The peculiarity of local anesthesia is that it eliminates 100% pain, while maintaining sensory perception. That is the patient may experience jolts, vibrations, pressure and so in some cases tactile sensations are perceived by patients as unpleasant. The task of the dentist - use the optimal method of anesthesia that will provide the patient is protected not only from pain but also from discomfort, stress during carrying out medical manipulations [3].

Local anesthesia has a number of advantages: it does not require it expensive equipment, ease of execution, minimal toxicity. After the patient does not need surgery under local anesthesia special medical supervision and may be released home.

There is a day of knowledge of the principles of local anesthesia, its types and methods absolutely necessary for a dentist of any profile, especially pediatric, because the trip to the dentist children are very emotional, so medical manipulations should be completely painless [18-20].

The mechanism of action of local anesthesia is based on the speed of onset anesthetic effect, depth, duration and maximum effectiveness. Given the fact that local anesthetics are distributed more quickly vascular system, including capillaries, in the area of anesthesia is appropriate comparison and determination of the most effective method of anesthesia, taking into account the amount of necessary manipulations and topographic and anatomical features of the area where pain sensitivity should be blocked [8].

To date, depending on the scope of the intervention, y the following types of local anesthesia are distinguished in dental practice:

- application;
- infiltrative;
- conductive;
- intra-ligamentary;
- trunks. [10].

For example, application anesthesia is used to provide superficial anesthesia of the gums and



mucous membranes. For the treatment of caries, pulpitis, periodontitis use infiltration anesthesia. However, when treatment of masticatory teeth of the lower jaw this type of anesthesia is not provides complete anesthesia, so it is effective to conduct conductor or intraligamentary anesthesia. Intraligamentary anesthesia is injection into the circular ligament of the tooth, and conductive anesthesia involves the introduction anesthetic in the area where the nerve is located, for anesthesia of a large area operating field. The least used method of local anesthesia there is stem anesthesia, in which the drug is injected into the base of the skull, as a result which blocks all nerve endings of the trigeminal nerve. This method used in the hospital in exceptional cases (neuralgia, high pain sensitivity in the patient) [11].

In addition, it should be noted that the use of anesthesia with the use application and infiltration anesthesia may not always solve the problem complete numbness, because preschool children (from 1 year to 5 years) do not always respond adequately to the procedure of injection and onset anesthesia, because it is an additional stressful situation for them. Therefore for correction of psycho-emotional state, especially in the group of children with concomitant pathology - chronic systemic diseases, psycho-emotional instability, allergies - necessary sedative training – tablets premedication in combination with local anesthesia or treatment under sedation [13].

Despite the benefits of local anesthesia, it is worth remembering a number of complications that may result from inadequate performance of this manipulation, and can be both general and local.

The main percentage of complications is due to allergic and toxic reactions can be caused both by violation of the technique of execution, and pharmacological action of anesthetics that develop or IgE-dependent type and manifested by Quincke's edema, urticaria, asthma attacks, anaphylactic shock, or the mechanism of delayed-type hypersensitivity (at application use of drugs) which are shown by contact dermatitis; Types 2 and 3 - most often a reaction to preservatives to epinephrine (especially sulfites). At the same time toxic reactions arise at introduction a large number of local anesthetics and lead to neurological and cardiac manifestations [4].

Toxic reactions to local anesthetics in children are quite common in most cases occur during mandibular anesthesia, when which the doctor usually injects from 2/3 to the carpule (1.7 ml) of local anesthetic.

This amount of drug in the anatomically dangerous area in a child significantly increases the risk of drug intoxication. It was noted that in many cases toxic reactions to a local anesthetic have two stages. The first stage characterized by severe nervous excitement of the child, tachycardia and hypertension, and passes relatively quickly. In the second stage, the picture is reversed - bradycardia, hypotension, severe apathy, the child reacts very sluggishly to external stimuli, falling asleep in a chair [12,15].

In order to prevent this complication during anesthesia on the lower jaws in children, it is recommended to apply the so-called «rule of tens». Essence it is as follows: if the number of full years of the child in the amount of the ordinal number of the tooth is given 10 or less, then for anesthesia of this tooth there will be enough infiltration anesthesia. For example, a 4-year-old child is needed perform a vital amputation or extirpation of the pulp in the 84th tooth, respectively IV tooth on the lower jaw on the right, its serial number - IV. We count: $4 + IV = 8$, which is less than 10. Therefore, for anesthesia 4 teeth in a 4-year-old child is enough perform infiltration anesthesia according to standard methods. With just one injection from the cheek will be enough. If you need to remove tooth - it is recommended to add a small amount of anesthetic on the lingual side [16].

Most local complications associated with the use of local anesthetics, short-term, although inconvenient and disturbing to the patient. Some last only a few seconds (pain and burning when injected), others – from several hours to several days (trismus, hematoma, infection, edema, paresis facial nerve), while paresthesia usually lasts for several days, in some cases it may be permanent [14,17].

Conclusions

Carrying out any kind of treatment among children and adolescents is more complex, and the percentage of failures and complications is higher than in adult patients with similar interventions. This is primarily due to anatomical, physiological and psycho-emotional characteristics of the child that should be considered in the pediatric practice of the dentist. It is of paramount importance in the matter of anesthesia, and the younger the child, the more likely to occur.

To date, the topical issue is local anesthesia among children under 4 years. Because it is not separately designed effective and safe means of local anesthesia at this age group. As clinical experience shows, the need for local anesthesia arises



when children 4 years and younger are treated. In the practice of most doctors who work with children, there are many cases where medical intervention is required anesthesia. However, the duration and complexity of the intervention is not always justified putting the child under anesthesia. The most optimal solution in this situation remains to conduct injection anesthesia, similar to how it is done in older children, but always taking into account the topographic and anatomical features of the maxillofacial area in this age period, general somatic status, choice of anesthetic, its quantity and availability substances that prolong anesthesia.

In addition, the use of anesthesia in pediatric dentistry associated with a high risk of allergic or

toxic reactions. So precise collection of anamnesis and allergy testing for selection is mandatory safe anesthetic, taking into account the dose of the drug, the rate of its administration will be the clue to a successful result.

The use of modification methods of local anesthesia is most common used at the daily dental office, which is justified expediency of its application.

Thus, there is no doubt that local anesthesia is in pediatric dentistry is an indispensable manipulation. Therefore, the question of improving methods anesthesia at a children's reception is relevant today and needs continuous improvement to prevent complications and unwanted results.

REFERENCES

1. Bazikyan EA. Local anesthesia in dentistry. Moscow: GEOTAR- Media. 2014: 144.
2. Belfer ML. Modern anesthetics in pediatric dentistry practice. *Dentist-practitioner*. 2014; 2; 38–9.
3. Buckingham AA. Clinical and physiological justification for the choice of local anesthesia in the treatment of teeth with periodontal pathology. Dis. Cand. honey. Science: 14.01.14. Moscow. 2014: 192.
4. Vysochanskaya YuA. Features of local anesthesia in adolescents. Practical recommendations in difficult situations. *DentArt*. 2015; 4; 62–7.
5. Pet OI, Kitsak TS, Vitkovsky OO, Pavlov YuO. Pulpitis in children: etiology, clinic, diagnosis, treatment. Chernivtsi: BSMU. 2018: 28–35.
6. Duda KM, Swan OI. Prevalence of dental diseases among children aged 6-9 years. *Clinical dentistry*. 2019; 1; 48–51.
7. Duda LV, Okhotnikov OM. Clinical and epidemiological characteristics the most common diseases in children. *Clinical pediatrics*. 2018; 13 (4); 345–55.
8. Klitynska OB, Lajos NV. Features of anesthesia in adolescents conducting outpatient dental interventions. *Ukraine. Healthy nation*. 2016; 3 (39); 50–3.
9. Klitynska OV, Stishkovsky AV, Gasyuk NV. Analysis of the impact of stress levels in children 6-7 years who live permanently in biogeochemical conditions fluoride and iodine deficiency on the incidence of caries. *Bukovynian Medical Bulletin*. 2020; 2 (94); 46–51.
10. Malanchuk VO. Surgical dentistry and maxillofacial surgery. K.: Logos. 2011: 672.
11. Muntian OJ. Comparative evaluation of the effectiveness of tools and methods local anesthesia in the treatment of dental caries and pulpitis. Dis. Cand. honey. Science: 14.01.14. Vinnytsia. 2016: 188
12. Rozhko MM. *Dentistry. WWII «Medicine»*. 2018: 992.
13. Kharkiv LV, Yakovenko LM, Chekhov IL. Pediatric surgical dentistry age. Kyiv: Book Plus. 2003: 475.
14. Khomenko LA. Pediatric therapeutic dentistry. Kyiv: Book Plus. 2018: 395.
15. Bee H, Boyd D. *The developing child*, 11th edn. Boston: MA: Pearson. 2006: 25–46.
16. Gavrila L, Maxim A, Balan A. Comparative Study Regarding the Effect of Different Remineralizing Products on Primary and Permanent Teeth Enamel Caries Lesions. *Chemistry Magazine*. 2015; 66 (8): 1159-61.
17. Goran Koch, Sven Poulsen, Ivar Espelid, Dorte Haubek. *Pediatric dentistry*. Wiley Blackwell. 2017: 407.
18. Klitynska OV, Shetelya VV, Yeroshenko GA, Zorivchak TI, Struk VI, Kotyk TL, Popadynetz OG. Structural features of deciduous teeth in children of Transcarpathian region. *The world of medicine and biology*. 2021; 3 (77); 220–7.
19. Malamed SF. Local anesthesia: Pediatric Emergency Medicine. 13 Intern. Dental. Congr. on Anesthesia, Sedation, And Pain Control Fairmont Orchid Resort. - Kona, Hawaii. 2012; 2, 1–40.
20. Moore RA, Cuddy MA, Cooke MR, Sokolowski CJ. Periodontal ligament and intraosseous anesthetic injection techniques: alternatives to mandibular nerve blocks. *J. Amer. Dent. Assoc.* 2011; 142 (3); 13–18.



УДК 616.24-002:079.6:153

DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.81-86

ОЦІНКА УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Дудник В. М., Пасік В. Ю.

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії №2,
м. Вінниця*

Резюме. *Вступ.* У всьому світі пневмонія залишається основною причиною дитячої смертності й захворюваності. Патогенетичними особливостями позалікарняної пневмонії у дітей є розвиток інфекційно-запального процесу. Печінка безпосередньо або опосередковано може бути задіяна в інфекційно-запальному процесі при пневмонії.

Мета дослідження. Оцінити ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на пневмонію.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 338 дітей (167 дівчаток (49,4%) та 171 хлопчик (50,6%)) віком від 1 місяця до 3-х років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу позалікарняної пневмонії у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Контрольна група – 40 практично здорових дітей. Верифікація діагнозу позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку проводилась згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства (British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011). Клінічний діагноз було підтверджено результатами лабораторно-інструментальних досліджень.

Результати досліджень. У роботі досліджено зміни гепатобіліарної системи при ультразвуковому дослідженні, протеїни гострої фази запалення – С-реактивного білку (СРБ) і фібриногену в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію, а також зміни концентрації аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, секреторного інгібітору протеази лейкоцитів (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI).

Висновки. Ураження гепатобіліарної системи простежується у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію. За результатами ультразвукового дослідження більш ніж половина (55,1%) обстежених дітей основної групи мали збільшення розмірів печінки, біліарний сладж виявлений у 41 хворого (12,1%), гіперрефлексивна стінка жовчного міхура – у 281 хворого (83,2%), у 56 пацієнтів (16,7%) виявлено потовщення стінки жовчного міхура. Також мали місце зміни концентрації АлАТ ($25,2 \pm 21,9$) Од/л та АсАТ ($43,9 \pm 34,9$) Од/л, що було достовірно ($p < 0,05$) вищим за показник групи контролю.

Ключові слова: гепатобіліарна система, С-реактивний білок, фібриноген, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, позалікарняна пневмонія у дітей, ранній вік.

Assessment of lesions of the hepatobiliary system children with community-acquired pneumonia

Dudnyk Veronica, Pasik Valentyna

Abstract. *Introduction.* Worldwide, pneumonia remains the leading cause of infant mortality and morbidity. Pathogenetic features of community-acquired pneumonia in children are the development of infectious-inflammatory process. The liver can be directly or indirectly involved in the infectious-inflammatory process in pneumonia.

Goal. Assess lesions of the hepatobiliary system in children with community-acquired pneumonia.

Materials and methods. Data from 338 children (167 girls (49.4%) and 171 boys (50.6%) aged 1 month to 3 years who were hospitalized with community-acquired pneumonia at Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital were analyzed. Control group - 40 healthy children. Verification of the diagnosis of community-acquired pneumonia in young children was performed according to the recommendations of the British Thoracic Society (British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011). The clinical diagnosis was confirmed by the results of laboratory and instrumental studies.

Results. We were studied changes in the hepatobiliary system during ultrasound, acute phase proteins - C-reactive protein (CRP) and fibrinogen in the serum of young children with community-acquired pneumonia, as well as changes in the concentration of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI).

Conclusions. Impressions of the hepatobiliary system occur in young children with community-acquired pneumonia. According to the results of ultrasound, more than half (55.1%) of the examined children of the main group had an increase in liver size, biliary sludge was found in 41 patients (12.1%), hyperreflective gallbladder



wall - in 281 patients (83.2%) , in 56 patients (16.7%) there was a thickening of the gallbladder wall. There were also changes in the concentration of ALT (25.2 ± 21.9) U / l and AST (43.9 ± 34.9) U / l, which was significantly ($p < 0.05$) higher than the control group.

Key words: hepatobiliary system, C-reactive protein, fibrinogen, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, community-acquired pneumonia in children, early age.

Вступ

Патогенетичними особливостями позалікарняної пневмонії у дітей є розвиток інфекційно-запального процесу. Це робить необхідним різнобічне вивчення активності запалення. В основі патогенезу пневмонії у дітей лежить інфекційно-запальний процес, який індукує специфічну реакцію організму, відому як гострофазна реакція [1]. Вивчення активності запального процесу при позалікарняній пневмонії за клінічними, цитологічними, біохімічними, імунологічними та функціональними показниками допоможе не лише зрозуміти особливості патогенезу позалікарняної пневмонії, але й передбачити вплив цього захворювання на інші органи і системи, зокрема на гепатобіліарну систему. Печінка безпосередньо або опосередковано може бути задіяна в інфекційно-запальному процесі при пневмонії. Протеїни гострої фази, що продукуються гепатоцитами, мають пряму ефекторну функцію та відповідають за формування системного запалення, що сприяє знешкодженню патогенів. виникає необхідність різнобічного вивчення активності запалення у дітей раннього віку. Відомо, що імунологічний дисбаланс є одним із провідних факторів розвитку запального процесу при пневмонії, який визначається як впливом збудника захворювання на організм, так і станом та реактивністю макроорганізму [2, 3]. Знання механізмів ушкодження клітин легень при пневмонії дозволить попередити не лише розвиток ендотоксикозу, але й знизить деструктивні зміни у віддалених органах, зокрема в органах гепатобіліарної системи (ГБС)

Мета дослідження

Оцінити ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на пневмонію.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 338 дітей (167 дівчаток (49,4%) і 171 хлопчик (50,6%)) віком від від 1 місяця до 3-х років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу позалікарняної пневмонії у Вінницькій

обласній дитячій клінічній лікарні. Контрольна група – 40 практично здорових дітей. Верифікація діагнозу позалікарняної пневмонії у дітей раннього віку проводилася згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства (British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011). Клінічний діагноз підтверджено результатами лабораторно-інструментальних досліджень. З імунологічних методів проводили кількісне визначення інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH (Франція) за загальною визначеною методикою. Для оцінки синдрому цитолізу визначали активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові. Вміст секреторного інгібітора протеїнази лейкоцитів (SLPI) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «ELISA» (США) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Ультразвукове дослідження органів гепатобіліарної системи проводили за допомогою сканера Mindray. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics (версія 20), із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

При об'єктивному обстеженні дітей, хворих на пневмонію, у 23,1% (78 дітей) під час пальпації було виявлено виступ нижнього краю печінки з-під реберної дуги на 2,5 см. У всіх обстежених пацієнтів основної групи при проведенні біохімічного аналізу крові було виявлено збільшений рівень С-реактивного білку, показник якого варіював від 12,0 мг/л до 64,4 мг/л. При цьому, показник його середньої концентрації був достовірно ($p < 0,05$) вище у дітей, хворих на пневмонію порівняно з групою контролю ($34,43 \pm 14,08$ та $2,7 \pm 1,3$) Од/л відповідно. У 200 дітей (43,2%) встановлено збільшення концентрації аланінамінотрансферази (АлАТ), рівень якої коливався від (2,7 до 131,2) Од/л, а середній показник концентра-



ції складав ($25,2 \pm 21,9$) Од/л і був достовірно ($p < 0,05$) вищим за показник групи контролю – ($5,8 \pm 1,7$) Од/л. Збільшення концентрації аспартатамінотрансферази (АсАТ) було у більш, ніж половини (59,2%) хворих основної групи та варіював від (10,0 до 304,5) Од/л, а середній показник його концентрації був достовірно ($p < 0,05$) вище у порівнянні з групою контролю ($43,9 \pm 34,9$ та $11,6 \pm 3,0$) Од/л відповідно. Підвищення рівня білірубину за рахунок непрямой його фракції мали 17 хворих (5,0%).

Рівень лейкоцитів однаковою мірою підвищувався у пацієнтів з пневмонією та з супутнім ураженням гепатобіліарної системи

(ГБС) та без нього (табл. 1). Причому з підвищенням ступеня тяжкості пневмонії підвищується і рівень лейкоцитів. Що стосується показників лейкоцитарної формули, то у пацієнтів з ураженням ГБС знижується рівень еозинофілів порівняно з показниками контролю. Еозинопенія свідчить про розвиток інфекційно-токсичного процесу в організмі, що зумовлено не лише розвитком пневмонії, але й зниженням детоксуючої функції печінки. Чим тяжчий перебіг пневмонії, тим еозинопенія посилюється у пацієнтів з ураженнями ГБС: ($0,944 \pm 0,903$) % – при середньотяжкій пневмонії та ($0,526 \pm 0,077$) % – при тяжкій пневмонії.

Таблиця 1

Лейкоцитарна формула крові у дітей раннього віку з пневмонією залежно від ступеня тяжкості та наявності ураження гепатобіліарної системи ($M \pm m$)

Всі хворі, n=338						Здорові діти, n=40
Показники	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС			
	Тяжкий	Середній	Тяжкий	Середній		
Лейкоцити, $\times 10^9$ клітин/л	$8,37 \pm 1,36^*$	$10,06 \pm 0,78^*$	$9,765 \pm 0,92^*$	$10,07 \pm 1,29^*$	$4,82 \pm 0,65$	
Показники лейкоцитарної формули						
Еозинофіли, %	$0,944 \pm 0,903^*$	$0,526 \pm 0,077^*$	$1,667 \pm 0,38$	$1,8 \pm 0,711$	$1,13 \pm 0,11$	
Нейтрофіли, %	п/я	$4,5 \pm 0,871^*$	$5,367 \pm 0,632^*$	$3,833 \pm 0,52$	$2,25 \pm 0,198$	$3,5 \pm 0,298$
	с/я	$46,06 \pm 4,652^*$	$47,58 \pm 3,681^*$	$37,38 \pm 3,52^*$	$31,5 \pm 0,35$	$31,5 \pm 0,35$
Моноцити, %	$4,556 \pm 0,746^*$	$5,947 \pm 0,589^*$	$4,041 \pm 0,942^*$	$5,333 \pm 0,602^*$	$2,57 \pm 0,27$	
Лімфоцити, %	$43,72 \pm 4,914$	$48,57 \pm 3,591^*$	$44,08 \pm 3,93$	$44,67 \pm 4,904$	$39,5 \pm 2,77$	

* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

У пацієнтів із пневмонією та ураженнями ГБС у крові підвищується рівень паличкоядерних нейтрофілів, що може вказувати не лише про розвиток пневмонії, але й на ураження ГБС, оскільки у пацієнтів без ураження ГБС рівень паличкоядерних нейтрофілів залишається на рівні контролю. Щодо сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, то їхні

значення однаковою мірою підвищуються у пацієнтів з ураженнями ГБС та без ураження ГБС. Очевидно, переважаючим фактором у підвищенні сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів є саме розвиток пневмонії.

Результати проведених досліджень показали зниження рівня фібриногену в крові у міру розвитку тяжкості захворювання (рис. 1).

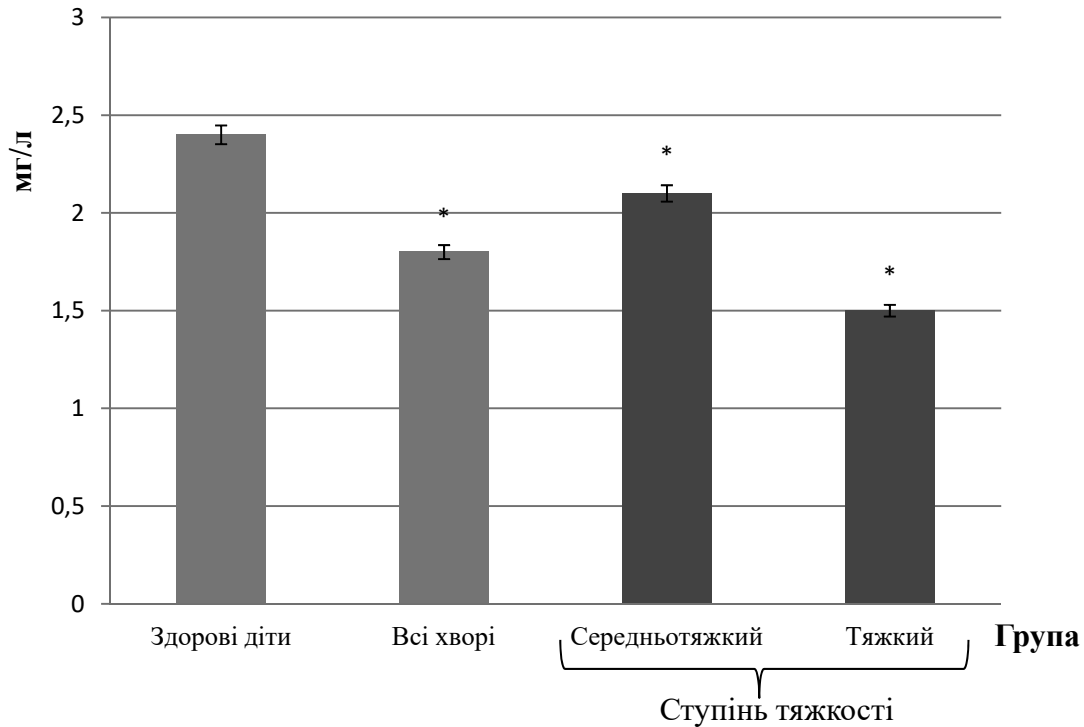


Рис. 1. Концентрація фібриногену в крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання.

* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

Залежно від ступеня тяжкості перебігу позаликарняної пневмонії спостерігається виражене збільшення рівня СРБ у крові, що свідчить про розвиток запального процесу в організмі. Зниження концентрації фібриногену може свідчити про порушення протеїнсинтезуючої функції печінки, оскільки саме в цьому органі синтезується фібриноген. Проте при цьому знижується концентрація іншого гострофазного білку – фібриногену. Імовірно, збудник, що викликає пневмонію у дітей раннього віку, в організмі стимулює розвиток складних каскадних запальних та імунних реакцій, які призводять до поступового розвитку патологічних проявів, що посилюються при тяжкому перебігу захворювання [4].

Результати проведених досліджень показали, що у дітей раннього віку з пневмонією у крові значно підвищувався рівень ІЛ-1, який досягав значення ($28,3 \pm 0,74$) пг/мл, що у 2,2 разу перевищувало показник здорових дітей ($p < 0,05$). Аналізуючи рівень ІЛ-6 у крові дітей раннього віку з пневмонією, нами встановлено його підвищення порівняно з показником, характерним для здорових дітей. У

міру збільшення ступеня тяжкості захворювання рівень ІЛ-6 у крові дітей раннього віку з пневмонією підвищувався з максимальними показниками при тяжкому перебігу пневмонії ($24,9 \pm 0,981$) пг/мл, що у 10,3 разу перевищувало відповідний показник здорових дітей. У пацієнтів з ураженнями ГБС у крові значно підвищується рівень ІЛ-1 та ІЛ-6. Так, рівень ІЛ-1 у пацієнтів із пневмонією середнього ступеня тяжкості у 11,4 разу, а у хворих із тяжкою пневмонією у 12,1 разу перевищує показник здорових дітей (табл. 2). Підвищення спостерігалось і для рівня ІЛ-6, значення якого у 1,6 разу та в 1,9 разу перевищувало показник контролю при середньому та тяжкому ступенях пневмонії відповідно. Імовірно, ураження печінки додатково стимулює синтез прозапальних цитокінів в організмі, що є маркером розвитку інфекційно-запального процесу в організмі. Додатково розвиток інфекційно-запального процесу в організмі підтверджує підвищення СРБ до показника ($36,94 \pm 4,36$) мг/л – при пневмонії середнього ступеня тяжкості та ($39,72 \pm 3,05$) мг/л – при пневмонії тяжкого ступеня.



Таблиця 2

Показники активності інфекційно-запального процесу, залежно від ступеня тяжкості захворювання та наявності уражень гепатобіліарної системи (M±m)

Всі хворі, n=338					Здорові діти, n=40
Показники	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		
	Середній	Тяжкий	Середній	Тяжкий	
IL-1 (пг/мл)	26,66±1,77*	29,72±1,609*	21,5±1,562*	26,88±1,48*	2,4±0,332
IL-6 (пг/мл)	21,39±2,983*	26,02±1,858*	18,97±1,824*	23,25±2,18*	13,8±0,654
C-реактивний протеїн (мг/л)	36,94±4,36*	39,72±3,05*	33,18±2,684*	36,79±3,86*	5,6±0,451

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

У пацієнтів із пневмонією, але без ураження ГБС рівні IL-1, IL-6 та СРБ також підвищуються з тяжчим перебігом пневмонії, проте не досягають значень пацієнтів, у яких, поряд із пневмонією, спостерігалось ураження гепатобіліарної системи.

При порівнянні рівня цитокінів IL-1 та IL-6 в плазмі крові дітей з пневмонією різних вікових груп встановлено, що у дітей першого року життя (1-12 місяців) рівні IL-1 та IL-6 вищі, ніж у дітей віком 13-36 місяців.

Есім дітям, хворим на пневмонію, було проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а саме: акцент робили на дослідження гепатобіліарної системи. Згідно з отриманими нами даними, більш ніж половина (55,1%) обстежених дітей основної групи мали збільшення розмірів печінки за результатами ультразвукового дослідження. Біліарний сладж був виявлений у 41 хворого (12,1%). Гіперрефлективна стінка жовчного міхура – у 281 хворого (83,2%). У 56 пацієнтів (16,7%) було наявним потовщення стінки жовчного міхура, що свідчить про запальний процес цього органу.

Зміни рівня SLPI у плазмі крові дітей з пневмонією при різних ступенях захворювання можуть вказувати на порушення протеазо-антипротеазного балансу в організмі та передбачити місцеву регуляцію протеолітичної активності. Виявлені зміни можуть зменшуватись або посилювати-

ся за умов супутньої патології ГБС, тому відкритими залишаються питання залежності рівня SLPI у сироватці крові дітей із пневмонією від наявності патології ГБС. При порівнянні рівня SLPI в сироватці крові пацієнтів із пневмонією і ураженнями ГБС та без уражень ГБС встановлено, що за умов наявності ураження ГБС рівень SLPI був рівний (1144±51,33) пг/мл, а без ураження ГБС – (1261±42,36) пг/мл, що у 4,95 та у 5,45 разу перевищувало відповідний показник здорових дітей ($p < 0,05$)

Аналіз результатів показав, що у пацієнтів з ураженнями печінки вміст SLPI підвищувався як при середньотяжкому, так і при тяжкому перебігу пневмонії. Проте якщо при середньотяжкій пневмонії рівень SLPI становив (807,8±54,24) пг/мл, що у 3,49 разу перевищувало показник групи порівняння (231,3±13,67) пг/мл ($p < 0,05$), то при тяжкому перебігу пневмонії рівень SLPI становив (1496±174,9) пг/мл, що у 6,47 разу перевищувало показник групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.) Підвищення рівня SLPI відбувалося не лише по мірі збільшення тяжкості пневмонії, але залежало від віку пацієнтів. Визначалось суттєве зростання рівня SLPI у пацієнтів першого року життя, що свідчить про підвищення ступеня вираженості запального процесу в легенях. Різниця рівня SLPI залежно від статі не виявлено.



Таблиця 3

**Вміст SLPI у дітей, хворих на пневмонію,
залежно від ступеня тяжкості захворювання (M±m)**

Показник	Всі хворі, n=338				Здорові діти, n=40
	З ураженням ГБС		Без ураження ГБС		
	Середній	Тяжкий	Середній	Тяжкий	
SLPI (пг/мл)	807,8±54,24*	1496±174,9*	1172±62,94*	1303±46,1 ^{3*}	231,3±13,67

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$

Очевидно, при тяжкій формі пневмонії у легеневій тканині більшою мірою відбуваються деструктивні процеси екстрацелюлярного матриксу в легеневій тканині із залученням протеолітичних ензимів, у відповідь на що синтезуються відповідні інгібітори протеаз, зокрема SLPI [5].

Отже, ми можемо стверджувати, що ураження гепатобіліарної системи має місце у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію. Більш ніж половина (55,1%) обстежених дітей основної групи мали збільшення розмірів печінки за результатами ультразвукового дослідження. Біліарний сладж був виявлений у 41 хворого (12,1%). Гіперрефлективна стінка жовчного міхура – у 281 хворого (83,2%). У 56 пацієнтів (16,7%) було потовщення стінки жовчного міхура, що свідчить про запальний процес цього органу. Середні показники концентрації АлАТ (25,2±21,9) Од/л були достовірно ($p < 0,05$) вищими за показник групи контролю – (5,8±1,7) Од/л. Збільшення концентрації АсАТ простежувалося у більш ніж половини хворих основної групи, а середній показник його концентрації (43,9±34,9) Од/л був достовірно вище порівняно з групою контролю (11,6±3,0) Од/л ($p < 0,05$). Ви-

значення рівня інгібітора протеаз у сироватці крові дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією показало, що перебіг захворювання супроводжується ризиком екстрацелюлярного пошкодження в легеневій тканині, у відповідь на що підвищується продукція SLPI (у дітей з ураженням ГБС рівень SLPI у 4,94 разу, а у пацієнтів без ураження ГБС – у 5,45 разу перевищував показник здорових дітей). Під час ураження ГБС рівень SLPI у плазмі крові знижується. У пацієнтів з ураженнями печінки рівень SLPI підвищувався як при середньому, так і при тяжкому перебігу пневмонії (у 3,49 та 6,47 разу, відповідно) порівняно з групою контролю. У пацієнтів із пневмонією без ураження печінки рівень SLPI в крові однаковою мірою підвищувався як при середньому, так і при тяжкому ступені позалікарняної пневмонії (у 5,07 та 5,63 разу, відповідно) порівняно з показниками здорових дітей.

У дітей віком 1-12 місяців із пневмонією й ураженням ГБС рівень SLPI у 5,49 разу, а без ураження ГБС – у 6,0 разу перевищував показник групи контролю. У дітей 13-36 місяців досліджуваний показник у 3,64 разу при пневмонії з ураженням ГБС та 3,38 разу (без ураження ГБС) був вищим за показник здорових дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Shiba D., Hifumi T., Watanabe Y., Shimizu M., Isokawa S., Toya N., Iwasaki T., Otani N., Ishimatsu S. Association between inflammation in acute phase and early onset pneumonia in patients with out-of-hospital cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Acute Med Surg.* 2020;7(1):e610.
- Metzger D.W., Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol.* 2013;191(5):2047-52.
- Shi S., Zhang X., Zhou Y., Tang H., Zhao D., Liu F. immunosuppression reduces lung injury caused by mycoplasma pneumoniae infection. *Sci Rep.* 2019;9(1):7147.
- Polepalle T., Moogala S., Boggarapu S., Pesala D.S., Palagi F.B. Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):ZE01-5.
- Brands X, Haak BW, Klarenbeek AM, Otto NA, Faber DR, Lutter R, Scicluna BP, Wiersinga WJ, van der Poll T. Concurrent immune suppression and hyperinflammation in patients with community-acquired pneumonia. *Front Immunol.* 2020;11:796.

Отримано 16.12.2021 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx).

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. Таблиці повинні мати заголовок та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). Рисунки повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

Скорочення слів (абревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.

2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали і методи, результати досліджень, висновки, список літератури, REFERENCES.

Резюме і ключові слова (українською та англійською мовами) Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

Список літератури, наведений мовою оригіналу відповідно до вимог ДАК України, незалежно від наявності у ньому англійських джерел.

REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури.

Для опису в переліку літератури статей із україномовних і російськомовних журналів потрібно у REFERENCES дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

Книги

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

Електронні ресурси

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко С.М. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг / С.М. Ілляшенко, Ю.С. Шипуліна // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2012. – №1. – С. 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Komunikatsiina efektyvnist web- tekhnolohii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations, 1, 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided. If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing - 1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file. The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls). The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. Tables must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), drawings - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to drawings (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes). All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, drawings and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini views - 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages). A separate file is required to provide information about the authors in two languages (in Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail. The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript. After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board. If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version! After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail. The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, references.

Summary and keywords (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References must be given in the original language in accordance with the requirements of the SAC (State Attestation Commission) of Ukraine, regardless of the availability of English-language sources.

References must be submitted in a completely separate block, repeating the list of literature.

In order to describe articles from Ukrainian and Russian-language journals, References should follow the following structure of bibliographic references:

- the name of the authors (transliteration);
- the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [];
- source name (transliteration) and translation of the source name into English [];
- source data with English notation or only digital (the latter - depending on the used standard of the description).

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (magazines, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English]. Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

Ilyashenko SM Communication efficiency of web-technologies in the marketing of scientific and educational services / SM Ilyashenko, Yu.S. Shipulina // Marketing and management of innovations. - 2012. - No. 1. - P. 69-78.

Ilyashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Communicating Effectiveness of Web-based Technology and the Marketplace of Naukovo-osvitnikh posluh [Communication Efficiency of WEB-technologies in the marketing of research and educational services]. *Marketing i menedzhment innovatsii - Marketing and Management of Innovations*, 1, 69-78 [in Ukrainian].

On the site <http://ukrlit.org/transliteratsiia> you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.