ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1-2 (179-180)/2022

*ISSN 2226-2008*

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

**№ 1–2 (179–180)**

Видавничий дім
«Гельветика»
2022

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017,
видане Міністерством юстиції України

«Одеський медичний журнал» включено до Переліку наукових фахових видань категорії «Б»
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «стоматологія», 222 «медицина»,
226 «фармація, промислова фармація», 228 «педіатрія») згідно з Наказом Міністерства освіти і науки
України № 894 від 10.10.2022 (додаток 2) та №185 від 20.02.2023 (додаток 4).

Засновник і видавець – Одеський національний медичний університет

**Одеський медичний журнал**

**№ 1–2 (179–180) 2022**

Засновано у 1926 році, поновлено у 1997 році

Виходить шість разів на рік

**Головний редактор**
Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

**Науковий редактор**
Професор П. Б. АНТОНЕНКО

**Відповідальний секретар**
Доцент Я. В. БЄСЄДА

**Редакційна колегія**
П. Б. Антоненко, М. Л. Аряєв, І. Ю. Борисюк В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, В. Н. Горохівський, Б. П. Громовик, В. В. Грубнік, О. В. Дєньга, Б. С. Запорожченко, М. М. Лебедюк, В. Г. Марічереда, В. В. Ніколаєвський, Я. В. Рожковський, А. С. Сон, Т. В. Стоєва, Л. М. Унгурян, Ю. П. Харченко, С. А. Шнайдер

**Редакційна рада**
А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Борткієвіч – Інститут медицини праці ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), А. Д. Клісарова – Варненський медичний університет (Болгарія), М. П. Ландіні – Болонський університет (Італія), Д. Уїтлі – BioMedES (Велика Британія), Р. Хусс – Університетська клініка Аугсбургського університету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 4 від 23.02.2023 р.

Сайт: http://journal.odmu.edu.ua

**ISSN 2226-2008**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2**

© Одеський національний медичний університет, 2022

*ISSN 2226-2008*

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

# ODES'KIJ MEDICHNIJ ZURNAL

**№ 1–2 (179–180)**

Publishing House
"Helvetica"
2022

Certificate about state registration of printed mass media КВ № 22730-12630ПР from 12.04.2017,
given out by the Ministry of Justice of Ukraine

"The Odesa Medical Journal" is included in the List of specialized scientific publications of category B
(branch – medical sciences, specialties – 221 "dentistry", 222 "medicine", 226 "pharmacy, industrial pharmacy",
228 "pediatrics") according to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022
(appendix 2) and No. 185 dated 20.02.2023 (appendix 4).

The founder and publisher of "The Odesa Medical Journal" is the Odesa National Medical University.

**Odes'kij medicnij zurnal**

**№ 1–2 (179–180) 2022**

Founded in 1926, refounded in 1997

The Journal appears bimonthly

**Editor-in-chief**
Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

**Science Editor**
Professor P. B. ANTONENKO

**Editorial Board**
P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, I. Yu. Borysiuk, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskyi, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskyi, B. P. Hromovyk, V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, V. V. Nikolaievskyi, Ya. V. Rozhkovskyi, A. S. Son, T. V. Stoieva, L. M. Unhurian, Yu. P. Kharchenko, S. A. Shnaider

**Editorial Council**
P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), A. Bortkiewicz – Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz, Poland), I. I. Guk – Medical University of Vienna (Austria), A. D. Klisarova – Medical University of Varna (Bulgaria), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), D. Wheatley – BioMedES (Great Britain), R. Huss – University Hospital Augsburg (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

Recommended for publication by the Odesa National Medical University MH of Ukraine Scientific Board
on 23 February of 2023, protocol № 4

Website: http://journal.odmu.edu.ua

**ISSN 2226-2008**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2**

© The Odesa National Medical University, 2022

# ЗМІСТ

## ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

М. В. Матюшкіна, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко, Н. М. Олійник, В. Л. Бербек
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ (Mg, CO) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ..... **9**

Zuleyha Doganyigit, Asli Okan, Enes Akyuz, Olesya Poshyvak, Mykhailo Pervak, Olha Yehorenko, Leonid Godlevsky
ДО РОЛІ ФАКТОРА НЕКРОЗА ПУХЛИН-А (TNF-A) ТА P-NF-KB В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛОВОГО КІНДЛІНГА..... **14**

## КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

О. А. Грузевський, Т. Л. Гридіна, А. В. Дубіна, К. В. Радкевич, А. М. Табуліна, Г. Ю. Шевчук
ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДИСБІОЗУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ..... **20**

Яхіа Хасан, Б. С. Запорожченко, І. Є. Бородаєв, В. Б. Волков, І. Г. Холодов
ОСОБЛИВІСТЬ ВИКОНАННЯ АПЕНДЕКТОМІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ СЕРЦЕВО-ЛЕГЕНЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ..... **25**

П. Д. Рожко, О. В. Чередніченко
МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНІЗМІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ПРОЦЕСІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ..... **28**

Л. В. Венгер, О. В. Ковтун, Н. І. Храменко
МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУР ОКА ЗА ДАНИМИ ОКТ ТА ЗМІН ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ПЕРЕДНІЙ УВЕЇТ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕВРИТОМ ЗОРОВОГО НЕРВА..... **31**

В. В. Грубнік, З. Д. Бугрідзе, Р. С. Парфентьєв, К. О. Воротинцева, Н. Д. Парфентьєва
ОПЕРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОЇ ПАХОВОЇ ГРИЖІ: ВИБІР МЕТОДУ..... **38**

Н. П. Масік, Т. В. Степанюк, О. А. Коробко, С. В. Нечипорук
ОСОБЛИВОСТІ ТІЛОБУДОВИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ..... **43**

А. В. Шанигін, В. В. Бабієнко, Є. М. Страхов
АНАЛІЗ СЕЗОННИХ КОЛИВАНЬ РІВНІВ ВІТАМІНУ D У МЕШКАНЦІВ ПІВДЕННИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА ВІКУ..... **49**

М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, К. О. Антоненко, К. В. Остапчук
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ШТАМАМИ *BEIJING*..... **54**

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М. Е. Запольський, М. М. Лебедюк, Н. Б. Прокофьєва, Ю. В. Теплюк, Д. М. Запольська
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕРИТЕМАТОЗНИХ СТАНІВ ОБЛИЧЧЯ У РАЗІ РОЗАЦЕА..... **59**

В. П. Майданюк, О. Є. Панченко, В. М. Якимець, В. П. Печиборщ, В. В. Якимець, О. В. Печиборщ
МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ВІЙСЬК ТА НАСЕЛЕННЯ У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІЧНОЇ ЗБРОЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... **63**

Н. О. Гевкалюк, В. Я. Крупей
ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОЧАТКОВОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... **73**

Х. В. Шкляр, О. В. Авдєєв
РАННІЙ ДИТЯЧИЙ КАРІЄС ЗУБІВ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ..... **79**

## ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

І. М. Тодуров, О. В. Перехрестенко, О. К. Прохоренко, В. Є. Купець, О. О. Панасенко, О. І. Плегуца, О. М. Бака, О. В. Печиборщ, В. П. Майданюк
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)..... **87**

## НОВІ МЕТОДИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. В. Музика
ДОСВІД ПЕРВИННОГО ВПЛ-ТЕСТУВАННЯ У СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ..... **92**

О. О. Буднюк, Ю. О. Потапчук, Д. С. Володичев
ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЧАСТОТУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ СКЕЛЕТНІЙ ПОЛІТРАВМІ ПІСЛЯ МІЖГОСПІТАЛЬНОГО ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ..... **96**

## МЕДИЧНА ОСВІТА

В. Г. Марічереда, Н. В. Кривцова, О. П. Рогачевський, О. В. Казимір
СТРЕС-ТРАНС-КОМУНІКАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ОСОБИСТОСТІ МЕДИКА, ЯКА САМОЗДІЙСНЮЄТЬСЯ В ЕКСТРЕМАЛЬНИХ УМОВАХ..... **102**

## ПРИВІТАННЯ

О. Л. Аппельханс
ПІВТОРАК ВОЛОДИМИР ІЗЯСЛАВОВИЧ (ДО 70-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)..... **108**

## НЕКРОЛОГ

СВІТЛІЙ ПАМ'ЯТІ АКАДЕМІКА НАН УКРАЇНИ СЕРГІЯ АНДРІЙОВИЧА АНДРОНАТІ..... **110**

# CONTENTS

## THEORY AND EXPERIMENT

M. V. Matyushkina, K. F. Shemonayeva, I. Y. Seyfullina, O. E. Martsynko, N. M. Oliynyk, V. L. Berbek
STUDY OF THE INFLUENCE OF (MG, CO) BIS (CITRATO) GERMANATES ON MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER ..... **9**

Zuleyha Doganyigit, Asli Okan, Enes Akyuz, Olesya Poshyvak, Mykhailo Pervak, Olha Yehorenko, Leonid Godlevsky
ON THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA (TNF-A) AND NUCLEAR FACTOR P-NF-KB IN THE PENTYLENETETRAZOLE KINDLING PATHOGENESIS ..... **14**

## CLINICAL PRACTICE

O. A. Hryzevskyi, T. L. Hrydina, A. V. Dubina, K. V. Radkevich, A. M. Tabulina, H. Yu. Shevchuk
PREDICTION OF THE DYSBIOSIS DEVELOPMENT RISK ACCORDING TO HUMORAL IMMUNITY INDICATORS ..... **20**

Yakhia Khasan, B. S. Zaporozhchenko, I. Ye. Borodaiev, V. B. Volkov, I. H. Kholodov
THE PECULIARITY OF PERFORMING APPENDECTOMY IN ELDERLY PATIENTS WITH A HIGH RISK OF CARDIOPULMONARY INSUFFICIENCY ..... **25**

P. D. Rozhko, O. V. Cherednichenko
METABOLIC PROCESS IN THE ORGANISM IN DIABETIC PATIENTS DURING ORTHOPEDIC TREATMENT ..... **28**

L. V. Venher, O. V. Kovtun, N. I. Khramenko
MORPHOMETRIC FEATURES OF EYE STRUCTURES ACCORDING TO OCT AND CHANGES IN HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ANTERIOR UVEITIS COMPLICATED BY OPTIC NEURITIS ..... **31**

V. V. Hrubnik, Z. D. Buhridze, R. S. Parfentiev, K. O. Vorotyntseva, N. D. Parfentieva
SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INGUINAL HERNIA: THE CHOICE OF METHOD ..... **38**

N. P. Masik, T. V. Stepaniuk, O. A. Korobko, S. V. Nechyporuk
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE ..... **43**

A. V. Shanyhin, V. V. Babienko, Ye. M. Strakhov
ANALYSIS OF SEASONAL FLUCTUATIONS OF VITAMIN D LEVELS IN RESIDENTS OF SOUTHERN REGIONS OF UKRAINE DEPENDING ON GENDER AND AGE ..... **49**

M. M. Chesnokova, Yu. I. Bazhora, K. O. Antonenko, K. V. Ostapchuk
THE PECULARITIES OF TUBERCULOSIS, CAUSED BY *BEIJING* STRAINS ..... **54**

## LITERATURE REVIEW

M. E. Zapolskyi, M. M. Lebediuk, N. B. Prokofieva, Yu. V. Tepliuk, D. M. Zapolska
A MODERN LOOK AT THE PROBLEM OF ERYTHEMATOUS FACIAL CONDITIONS IN ROSACEA ..... **59**

V. P. Maidaniuk, O. Ye. Panchenko, V. M. Yakymets, V. P. Pechyborshch, V. V. Yakymets, O. V. Pechyborshch
MEDICAL PROTECTION OF TROOPS AND POPULATION IN THE USE OF CHEMICAL WEAPONS (LITERATURE REVIEW) ..... **63**

N. O. Gevkaliuk, V. Ya. Krupey
THEORETICAL BASICS AND MODERN CONCEPTS OF ACUTE INITIAL DENTAL CARIES TREATMENT IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW) ..... **73**

Kh.V. Shkliar, O.V. Avdieiev
A MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF DENTAL CARIES IN EARLY CHILDHOOD..... **79**

## A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

I. M. Todurov, O. V. Perekhrestenko, O. K. Prokhorenko, V. Ye. Kupets,
O. O. Panasenko, O. I. Plehutsa, O. M. Baka, O. V. Pechyborshch, V. P. Maidaniuk
FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CROHN'S DISEASE (CLINICAL CASE)..... **87**

## NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

O. V. Bondar, A. I. Rybin, V. V. Muzyka
EXPERIENCE OF PRIMARY HPV TESTING IN CERVICAL CANCER SCREENING..... **92**

O. O. Budniuk, Yu. O. Potapchuk, D. S. Volodychev
FACTORS THAT INFLUENCE ON A COMPLICATIONS RATE
IN CASE OF SKELETAL POLYTRAUMA AFTER INTERHOSPITAL TRANSPORT
AND IN THE INTENSIVE CARE UNIT..... **96**

## MEDICAL EDUCATION

V. H. Marichereda, N. V. Kryvtsova, O. P. Rohachevskyi, O. V. Kazymir
STRESS-TRANS-COMMUNICATIVE POTENTIAL OF THE PHYSICIAN'S PERSONALITY,
WHICH IS SELF-FULFILLING IN EXTREME CONDITIONS..... **102**

## GREETINGS

O. L. Appelkhans
PIVTORAK VOLODYMYR IZIASLAVOVYCH (TO HIS 70TH BIRTHDAY)..... **108**

## OBITUARY

IN MEMORY OF THE ACADEMICIAN OF THE NATIONAL ACADEMY
OF SCIENCES OF UKRAINE SERHII ANDRIYEVICH ANDRONATI..... **110**

# ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

**УДК 615.21/281:546.3:547.477.1**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-1**

***М. В. Матюшкіна[1], К. Ф. Шемонаєва[1], І. Й. Сейфулліна[2], О. Е. Марцинко[2], Н. М. Олійник[1], В. Л. Бербек[1]***

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ (Mg, CO) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ

[1]Одеський національний медичний університет
[2]Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

**УДК 615.21/281:546.3:547.477.1**

**М. В. Матюшкіна[1], К. Ф. Шемонаєва[1], І. Й. Сейфулліна[2], О. Е. Марцинко[2], Н. М. Олійник[1], В. Л. Бербек[1]**
**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ**
*[1]Одеський національний медичний університет*
*[2]Одеський національний університет імені І.І. Мечникова*

Вивчена підгостра та субхронічна токсичність біологічно активних речовин (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (германцит та геркоцит). Сполуки вводили щурам внутрішньоочеревинно протягом 28 діб та трьох місяців дозами 1/40, 1/110 та 1/135 $LD_{50}$, Після завершення експерименту тварин виводили з експерименту шляхом декапітації та проводили морфологічні дослідження печінки. Тривале введення сполук металів у дозі 1/40 $LD_{50}$ спричиняло дисциркуляторні зміни в печінці щурів, більш виразні при введенні кобальтвмісної сполуки. Введення речовин дозою 1/110 $LD_{50}$ супроводжувалося незначними морфологічними змінами, а при використанні 1/135 $LD_{50}$ печінка дослідних груп щурів не відрізнялися від таких у контролі. Отримані свідчать про низьку токсичність (Mg, Co) біс(цитрато)германатів, вони є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних.
**Ключові слова:** (Mg, Co) біс(цитрато)германати, підгостра токсичність, морфологічні зміни.

**UDC 615.21 / 281: 546.3: 547.477.1**

**M. V. Matyushkina[1], K. F. Shemonayeva[1], I. Y. Seyfullina[2], O. E. Martsynko[2], N. M. Oliynyk[1], V. L. Berbek[1]**
**STUDY OF THE INFLUENCE OF (Mg, CO) BIS(CITRATO)GERMANATES ON MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER**
*[1]Odessa National Medical University*
*[2]Odessa I.I. Mechnikov National University*

The search for new and safe drugs has led to a purposeful synthesis of coordination compounds of metals with bioligands based on metals – hermacite (magnesium bis(citrate)germanate), gercocyte (magnesium bis(citrate)germanate). The aim of the study was to investigate the morphological changes in the liver of rats after administration of (Mg, Co) bis(citrate)germanates in subacute and subchronic experiment.

**Materials and methods of research.** The experiment was performed on mature male Wistar rats weighing 180–250 g, which for 28 days and 3 months intraperitoneally administered (Mg, Co) bis(citrate)germanates at doses of 1/40, 1/110 and 1/135 LD50 and studied morphological changes in the liver.

**Research results and their discussion.** The course of administration of compounds at doses of 1/40 $LD_{50}$ for 28 days was accompanied by dyscirculatory changes in the liver, as well as moderately pronounced dystrophic changes in hepatocytes. In general, more pronounced changes in the tissues of rats were observed under the influence of hercocytes (foci of destruction of liver tissue). The course of administration of doses of 1/40 $LD_{50}$ for 3 months was marked by more pronounced dystrophic changes in the liver. Subchronic course administration of compounds at doses of 1/110 $LD_{50}$ was accompanied by minor morphological changes. When comparing morphological changes in rat tissues, cobalt-containing compound had a slightly more pronounced effect. It is noteworthy that toxic effects did not accompany the course of administration of BAS with doses of 1/135 $LD_{50}$ and liver tissue did not differ from the control group.
**Key words:** (Mg, Co) bis(citrate)germanates, subacute toxicity, morphological changes.

**Вступ.** Процес розвитку медицини характеризується постійним пошуком та створенням нових, більш активних та безпечних препаратів. Адже відомо, що лікарські засоби окрім терапевтичної дії виявляють ряд токсичних небажаних ефектів, від яких страждають 2–3% людей в загальній популяції [1]. В даний час за даними ВООЗ побічна дія лікарських засобів посідає 5-е місце у світі за смертністю після серцево-судинних, онкологічних, легеневих захворювань та травм і трактується як ненавмисна дія, що виходить за рамки розрахованого терапевтичного ефекту, що спостерігається при використанні лікарського засобу у рекомендованих дозах [2].

Оптимальний пошук нових лікарських засобів базується на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь у процесах життєдіяльності, патофізіологічних та патохімічних процесах, які лежать в основі патогенезу різних захворювань, а також на поглибленому вивченні гострої, підгострої та хронічної токсичності, механізмів фармакологічного ефекту [3]. У підходах до скринінгових досліджень

© М. В. Матюшкіна, К. Ф. Шемонаєва та ін., 2023

повинен лежати не метод випадкових спостережень, а спрямований синтез речовин, які мають кращі фармакологічні властивості та передбачувану активність [3].

Пошук нових біологічно активних речовин дає задовільні результати тоді, коли синтезують ті речовин, які беруть участь у життєдіяльності організму (біметали, вітаміни, медіатори тощо) або є незамінними учасниками біохімічних процесів (субстрати ферментів, коферменти, органічні кислоти та ін.) [4]. На цих засадах синтезовано ряд біологічно активних речовин – координаційних сполук на основі германію, в якості біолігандів виступають вітаміни, мікроелементи, органічні кислоти. Такі БАР мають широкий спектр фармакологічної активності та низьку токсичність [5]. Прицільно синтезовано гермацит (магній біс(цитрато)германат) та геркоцит (магній біс(цитрато) германат). Вивчено гостру токсичність та фармакологічну активність. Гермацит (магній біс(цитрато)германат) при внутрішньоочеревинному введенні мишам та щурам належить, відповідно, до практично нетоксичних (V клас) та відносно безпечних (VI клас) речовин, при пероральному – до малотоксичних (IV клас) речовин. Геркоцит (кобальт біс(цитрато)германат) за умов обох шляхів уведення і мишам, і щурам відносяться до IV класу (малотоксичні) сполуки [6]. Виявилося, що різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати виявляють дозозалежну нейротропну дію (транквілізуючу, ноотропну, антиагресивну, антиконфліктну, міорелаксантну) [7–10].

У клінічній практиці лікарські засоби (ЛЗ) часто застосовуються курсом, тобто використовуються протягом тривалого часу, особливо при хронічних захворюваннях, що може призвести до виникнення небажаних ефектів. Тому важливим компонентом доклінічних досліджень безпечності майбутніх ЛЗ є вивчення їх впливу на морфологічний стан внутрішніх органів експериментальних тварин при повторному застосуванні.

**Мета дослідження** – вивчити морфологічні зміни печінки внаслідок уведення координаційних сполук металів германіту (магній біс(цитрато)германату) та геркоциту (кобальт біс(цитрато)германату) у підгострому та субхронічному експерименті.

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г, які утримувалися на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі в експериментально-біологічній клініці ОНМедУ МОЗ України. Досліди проводилися згідно з вимогами Good Laboratory Practice (GLP), методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [11], загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, ухвалених І національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європейського союзу від 21 вересня 2010 року по охороні тварин, що використовуються з науковою метою.

Дослідження можливих небезпечних змін в організмі експериментальних тварин при повторному введенні БАР проводили на основі попередньо одержаних експериментальних даних гострої токсичності та ефективних доз (ЕД). Як правило, в клінічній практиці препарати застосовуються курсом 7–14 діб. Якщо сполуку будуть застосовувати протягом 7 діб, то тривалість експерименту продовжують до 28 діб [11]. Тому вивчалась підгостра токсичність БАР протягом 28 діб. Також досліджувалась нешкідливість БАР у хронічному експерименті (3 міс). В обох випадках тварин розділяли на групи залежно від БАР та строку введення. Загалом сформували 10 груп по 6 щурів. Тваринам кожної з 4 груп вводили відповідно гермацит та геркоцит, контрольній групі вводили 0,9% розчин хлориду натрію (ЗАТ «Дарниця», Україна) протягом 28 днів, іншій, аналогічній групі – протягом 3 міс. Для дослідження були обрані дози 1/40, 1/110 та 1/135 $LD_{50}$ [6]. БАР вводилися внутрішньоочеревинно (в/о) у вигляді 10, 5 та 1% водних розчинів. Як розчинник використовували воду для ін'єкцій (ЗАТ «Дарниця», Україна).

Під час дослідження токсичності при повторних уведеннях сполук дію нових БАР оцінювали за впливом на зовнішній вигляд тварин, їх масу тіла, поїдання кормів, вживання води, приплід, поведінку, виживаність тощо. Після завершення експерименту тварин виводили з експерименту шляхом декапітації та проводили морфологічні дослідження печінки [12].

Для вивчення стану та морфологічних змін внутрішніх органів щурів при повторних уведеннях нових БАР протягом 28 діб у підгострому та 3 міс у субхронічному експерименті проводилось макро- і мікроскопічне дослідження. Органи видалялися безпосередньо після забою тварин і фіксувалися в 10% нейтральному формаліні протягом 48 год. Патоморфологічне дослідження проводилось у лабораторії патоморфології ОНМедУ (свідоцтво № РО-236/2009). Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином за Ван Гізоном та у печінці додатково визначалися PAS-позитивні речовини за допомогою ШИК-реакції за Шабадашем [12]. Мікроскопія матеріалу виконувалася залежно від методики та виду тканини при різних збільшеннях (х100-х200) на світловому мікроскопі Olimpus C41 (Японія).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Було встановлено, що впродовж експерименту при щоденному введенні досліджуваних БАР трьома дозами протягом 28 діб та 3 міс у щурів зберігалися чіткі реакції на больовий подразник. Протягом дослідного періоду тварини добре приймали їжу, загибель протягом експерименту не спостерігалася. У самиць і самців, які отримували БАР, збільшувалася маса тіла, так само як і у контрольних тварин. Динаміка маси тіла є одним з показників токсичності лікарських засобів, тому нормальне збільшення маси тварин у дослідній групі свідчить про відсутність токсичного ефекту препарату на зростання організму.

Поведінка тварин, яким вводили БАР, мала свої особливості залежно від складу сполуки, дози та тривалості її введення. Під впливом германіту спостерігалося деяке зменшення рухової активності та м'язового тонусу щурів. Геркоцит, крім зменшення рухової активності, спричиняв зменшення агресії, тварини були спокійнішими та більше спали.

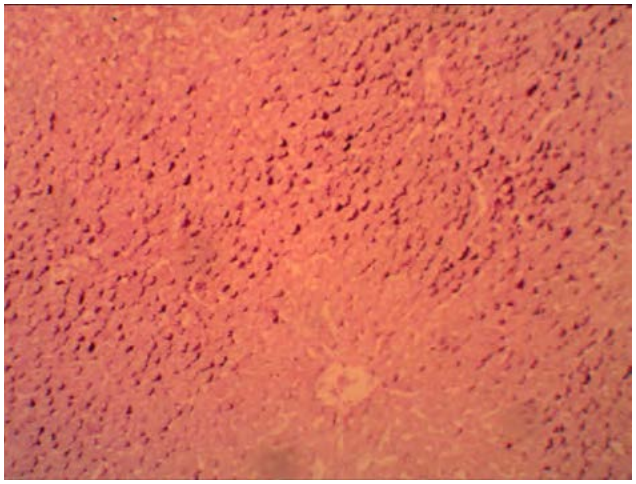


**Рис. 1. Нерівномірний розподіл PAS-позитивних речовин в часточці печінки щура після введення геркоциту дозою 1/40 $LD_{50}$ протягом 28 діб (забарвл. за А.Л. Шабадашем, ×100)**

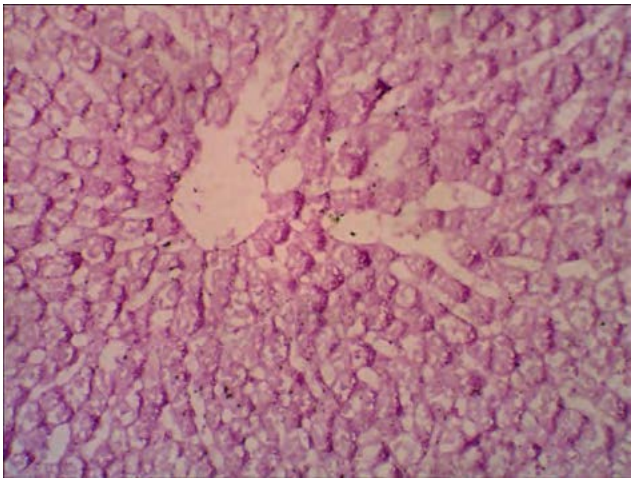


**Рис. 2. Осередкова відсутність PAS-позитивних речовин в гепатоцитах щура після введення геркоциту дозою 1/40 $LD_{50}$ протягом 3 міс (забарвл. за А.Л. Шабадашем, ×200)**

При морфологічному дослідженні органів і тканин тварин, яким вводились БАР протягом як 28 діб, так і 3 міс, макроскопічних змін не виявлено.

Після введення *гермациту* дозою 1/40 $LD_{50}$ протягом *28 діб* результати експерименту показали, що у печінці визначалося помірно виражене повнокров'я центральних вен, гепатоцити мали вигляд радіально розташованих пластинок. У периферичних відділах печінкових часточок помітна осередкова вакуольна дистрофія гепатоцитів. На відміну від тварин контрольної групи, в експерименті інтенсивність реакції на PAS-позитивні речовини була знижена переважно в гепатоцитах центральних відділів часточок. У портальних трактах визначалися осередки помірно виразної лімфогістоцитарної інфільтрації.

Після введення *геркоциту* дозою 1/40 $LD_{50}$ протягом 28 діб спостерігалася дещо інша картина, як наведено на рис. 1. Балкова будова печінкових часточок збережена. Під впливом введеної сполуки у центральних відділах часточок спостерігалося помірно виражене повнокров'я з розширенням синусоїдів, було помітно поодинокі осередки руйнування тканини печінки.

PAS-позитивні речовини розподілені нерівномірно, місцями в гепатоцитах центральних і периферичних відділів часточок вони відсутні (див. рис. 1).

Після введення гермациту дозою 1/40 $LD_{50}$ протягом 3-х місяців в тканині печінки відмічалося помірно та нерівномірно виражене повнокров'я в центральних відділах печінкових часточок. В окремих гепатоцитах цитоплазма була заповнена дрібними вакуолями, ядро зміщене на периферію клітини. Інтенсивність гістохімічної реакції на PAS-позитивні речовини була дифузно знижена.

Дослідження тканини печінки після введення *геркоциту* дозою 1/40 $LD_{50}$ протягом 3 міс показало, що будова печінкових часточок збережена (рис. 2). Венозне повнокров'я було виражено нерівномірно. У гепатоцитах центральних і периферичних відділів часточки спостерігалася осередкова вакуольна, а в окремих клітинах – балонна дистрофія. На тлі зниження інтенсивності гістохімічної реакції на PAS-позитивні речовини визначалися осередки відсутності глибчастих PAS-позитивних речовин в гепатоцитах.

Оскільки курсове введення БАР дозами 1/40 $LD_{50}$ характеризувалося дисциркуляторними змінами в тканинах печінки, помірно виразними дистрофічними змінами в гепатоцитах, на наступному етапі вивчали зміни в тканинах щурів під впливом сполук, введених дозами 1/110 $LD_{50}$ протягом 3 міс. Вказаною дозою БАР виявляли виразні нейротропні властивості.

Морфологічні зміни в печінці експериментальних тварин після введення речовин дозами 1/110 $LD_{50}$ протягом 3 міс відрізнялися від таких після використання дозами 1/40 $LD_{50}$.

Субхронічне введення *гермациту* дозою 1/110 $LD_{50}$ не спричиняло змін у печінці. Печінкові часточки були звичайної будови, центральні вени дещо нерівномірно розширені і тільки в окремих гепатоцитах периферичних відділів часточок спостерігалася вакуольна дистрофія з утворенням поодиноких дрібних вакуоль. Інтенсивність гістохімічної реакції на PAS-позитивні речовини була знижена в окремих печінкових часточках переважно в центральних відділах.

Морфологічний аналіз печінки щура після введення 1/110 $LD_{50}$ *геркоциту* протягом 3 міс показав, що балкову будову печінкових часточок збережено, тільки центральні вени нерівномірно розширені. У гепатоцитах периферичних відділів нижніх часточок визначалися поодинокі дрібні, місцями великі вакуолі. Інтенсивність гістохімічної реакції на PAS-позитивні речовини була знижена в окремих ділянках.

На наступному етапі досліджувані БАР вводили дозами 1/135 $LD_{50}$ протягом 3 міс, оскільки в цій дозі сполуки проявляли в експериментах виразну нейротропну дію.

Аналіз морфологічних змін тканини печінки під впливом *гермациту* дозою 1/135 $LD_{50}$ показав, що її структура не відрізнялася від такої у щурів контроль-

ної групи. В часточках печінки печінкові пластинки, що складаються з гепатоцитів і синусоїдів, що проходять між ними, розташовувалися радіально до центральної вени. Окремі центральні вени печінки дещо розширені. Вакуольна дистрофія зустрічалася лише в одиничних гепатоцитах. PAS-позитивні речовини розташовувалися по периферії клітин у вигляді інтенсивно забарвлених грудочок.

Субхронічне введення 1/135 $LD_{50}$ *геркоциту* за той же проміжок часу майже не впливало на структуру печінки. Печінкові часточки після введення геркоциту були звичайної будови, балкові будови не порушено. У поодиноких часточках центральні вени помірно розширені. В окремих гепатоцитах периферичних відділів часточок спостерігалися дрібні вакуолі. Інтенсивність гістохімічної реакції на PAS-позитивні речовини не відрізнялася від такої у контрольних тварин.

**Висновки.** Тривале введення досліджуваних координаційних сполук металів у дозах 1/40 $LD_{50}$ відрізнялося дисциркуляторними змінами в печінці щурів, більш виразну дію мали кобальтвмісні сполуки. Дані морфологічних досліджень свідчать про те, що введення БАР дозами 1/110 $LD_{50}$ супроводжувалося незначними морфологічними змінами, а при використанні 1/135 $LD_{50}$ тканини щурів не відрізнялися від таких у контролі. Внаслідок проведених досліджень можна констатувати, що сполуки мають низьку токсичність.

Таким чином, нові різнометальні координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрато)германати є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних властивостей.

**Ключові слова:** (Mg, Co) біс(цитрато)германати, підгостра токсичність, морфологічні зміни.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Н.В., Упницкий А.А. Побочные эффекты лекарственных средств и методы их выявления. *Лечебное дело*. № 1. 2007. С. 3–9.
2. Ширикина М.В., Оболонская О.Ю., Линник В.А. Современное состояние проблемы побочного действия лекарственных средств в медицине. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2016. № 1–4. С. 275–283.
3. Головко Ю.С., Ивашкевич О.А., Головко А.С. Современные методы поиска новых лекарственных средств. *Вестник БГУ*. 2012. № 1 (2). С. 7–15.
4. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення) : монографія / М.В. Погорєлов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач та ін. Суми : Вид-во СумДУ, 2010. 147 с.
5. Марцинко О.Е., Сейфулліна І.Й. Дизайн і синтез молекулярних комплексів та комплексонатів германію (IV) з широким спектром фармакологічної дії. Одеса : «Одеський національний університет імені І.І. Мечникова», 2018. 144 с.
6. Матюшкина М.В. Острая токсичность нового координационного соединения германия и магния с лимонной кислотой. *Фармация*. 2015. № 1. С. 40–42.
7. Годован В.В., Матюшкіна М.В., Вастьянов Р.С. Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів). *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 5(86). С. 41–46.
8. Годован В.В., Матюшкіна М.В. Модуляція генералізованої судомної активності під впливом нових координаційних сполук германію, олова та магнію. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 2. С. 359–362.
9. Матюшкіна М.В. Вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на зміни м'язового тонусу. *Фармацевтичний часопис.* 2014. № 4(32). С. 24–29.
10. Матюшкіна М.В. Вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на вираженість агресивної та конфліктної поведінки. *Український біофармацевтичний журнал.* 2015. № 2. С. 24–29.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [методичні рекомендації] / О.В. Стефанов. Київ : Авіцена, 2001. 527 с.
12. Биков Ст. Л. Загальна цитологія та гістологія (функціональна морфологія клітин і тканин). Санкт-Петербург : СОТІС, 2003. 520 с.

## REFERENCES

1. Voronyna NV, Upnytskyi AA. Side effects of drugs and methods for their detection. *Lechebnoe delo*. 2007; 1:3-9. (in Russian).
2. Shyrykyna MV, Obolonskaia OYu, Lynnyk VA, Deev VV. The current state of the problem of side effects of drugs in medicine. *Dermatovenerolohyia. Kosmetolohyia. Seksopatolohyia.* 2016;1-4:275-283. (in Russian).
3. Holovko YuS, Yvashkevych OA, Holovko AS. Modern methods of searching for new drugs. *Vestnyk BHU.* 2012; 1(2):7-15. (in Ukrainian).
4. Macro microelements (exchange, pathology and methods of value): monograph. Pohorielov MV, Bumeister VI, Tkach HF et al. Sumi: SumDU; 2010. 147 p. (in Ukrainian).
5. Martsynko OE, Seifullina II. Design and synthesis of molecular complexes and complexonates in germanium (IV) with a wide range of pharmacological activities. Odesa: «Odeskyi natsionalnyi universytet imeni I.I. Mechnykova»; 2018. 144 p. (in Ukrainian).
6. Matiushkyna MV. Acute toxicity of a new coordination compound of germanium and magnesium with citric acid. *Farmatsyia.* 2015;1:40–42. (in Russian).
7. Hodovan VV, Matiushkina MV, Vastianov RS. Nootropic effects of metal (Mg, Co) biscitratogermanates (stanat). *Zaporozhskyi medytsynskyi zhurnal.* 2014; 5 (86):41–46. (in Ukrainian).
8. Hodovan VV, Matiushkina MV. Modulation of generalized convulsive activity under the influence of new coordination compounds of germanium, tin and magnesium. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu.* 2014; 2(18):359–362. (in Ukrainian).

9. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stanates) on changes in muscle tone. *Farmatsevtychnyi chasopys.* 2014;4 (32):24-29. (in Ukrainian).
10. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stanates) on the severity of aggressive and conflicting behavior. *Ukrainskyi biofarmatsevtychnyi zhurnal.* 2015;2:24–29. (In Ukrainian).
11. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: [metodychni rekomendatsii]. Preclinical studies of drugs: [guidelines] / Stefanov OV. K. : Avitsena; 2001. 527 p. (in Ukrainian).
12. Bykiv StL. General cytology and histology (functional morphology of cells and tissues). Pb.: SOTIS; 2003. 520 p. (in Ukrainian).

*Надійшла до редакції 10.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 30.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування matiushkina.m@gmail.com*

УДК 615.213: 616.13-018.74
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-2

*Zuleyha Doganyigit[1], Asli Okan[1], Enes Akyuz[2], Olesya Poshyvak[3], Mykhailo Pervak[4], Olha Yehorenko[4], Leonid Godlevsky[4]*

# ДО РОЛІ ФАКТОРА НЕКРОЗА ПУХЛИН-А (TNF-A) ТА P-NF-KB В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛОВОГО КІНДЛІНГА[1]

[1] Університет Йозгат Бозок, Йозгат, Туреччина
[2] Університет наук про здоров'я, Стамбул, Туреччина
[3] Львівський національний медичний університет, Львів, Україна
[4] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 615.213: 616.13-018.74**

**Zuleyha Doganyigit[1], Asli Okan[1], Enes Akyuz[2], Olesya Poshyvak[3], Mykhailo Pervak[4], Olha Yehorenko[4], Leonid Godlevsky[4]**

**ДО РОЛІ ФАКТОРА НЕКРОЗА ПУХЛИН-А (TNF-A) ТА P-NF-KB В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛОВОГО КІНДЛІНГА**

*[1] Університет Йозгат Бозок, Йозгат, Туреччина*
*[2] Університет наук про здоров'я, Стамбул, Туреччина*
*[3] Львівський національний медичний університет, Львів, Україна*
*[4] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Визначення ролі ендогенних нейротропних факторів в якості маркерів хронічної епілептичної активності дозволяє патогенетично обгрунтувати нові підходи до лікування епілепсії. Метою роботи було імуногістохімічне вивчення експресії фактору некроза пухлин-альфа (TNF-α) та ядерний фактор NF-κB в тканині дорсального гіпокампу у щурів з кіндлінговими судомами. Кіндлінг викликали у 15 щурів тритижневим застосуванням пентиленететразоля (ПТЗ) в дозі 35.0 мг/кг, в/очер. 20 щурам групи контролю вводили 0.9% фізіологічний розчин NaCl. У 10 щурів цієї групи проводили повне фарбування зрізів з використанням авідин-біотинпероксидазного методу і ще у 10 щурів, які склали групу негативного контроля, проводили фарбування з використанням лише вторинних антитіл. Інтенсивність кольору зрізів мозку групи контролю та кіндлінгу порівнювали з колірністю зрізів мозку групи негативного контролю за допомогою програми «Image J», після чого експресію досліджуваних факторів визначали в умовних одиницях (УО). У щурів з ПТЗ-кіндлінгом рівень TNF-α становив 17.86±0.83 УО і перевищував відповідний показник в групі контролю (4.78±0.14 УО), ($p<0.001$). Експресія NF-κB становила 5.24±0.61 проти 1.73±0.07 УО в контролі, ($p<0.001$). Визначення експресії TNF-α та NF-κB в лімбічних структурах можливо використовувати в якості маркерів ефективності експериментальних методів лікування хронічної епілепсії.

**Ключові слова:** судоми, цитокіни, гіпоксія, пентиленететразол, гіпокамп.

**UDC 615.213: 616.13-018.74**

**Zuleyha Doganyigit[1], Asli Okan[1], Enes Akyuz[2], Olesya Poshyvak[3], Mykhailo Pervak[4], Olha Yehorenko[4], Leonid Godlevsky[4]**

**ON THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA (TNF-A) AND NUCLEAR FACTOR P-NF-KB IN THE PENTYLENETETRAZOLE KINDLING PATHOGENESIS**

*[1] Yozgat Bozok University, Yozgat, Turkey*
*[2] University of Health Sciences, Istanbul, Turkey*
*[3] Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*
*[4] Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine*

Determining the role of endogenous factors as markers of chronic epileptic activity allows pathogenetically justifying new approaches to treating epilepsy. The aim of the work was the immunohistochemical study of the expression of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and nuclear factor p-NF-κB in the tissue of the dorsal parts of the hippocampus in rats with kindling seizures. Kindling was produced in 15 rats by three-week i.p. pentylenetetrazole (PTZ, 35.0 mg/kg) administration. 20 control group rats were injected with 0.9% NaCl solution. The avidin-biotin-peroxidase method was used in 10 control group rats for staining. The rest ten rats composed the negative control group and stained using only secondary antibodies. The color intensity of the brain sections of the control and kindling groups was compared with the color of the brain sections of the negative control group using the "Image J" program. In rats with PTZ-kindling, the level of TNF-α was 17.86±0.83 relative units (RU) and exceeded the corresponding indicator in the control group (4.78±0.14 RU), ($p<0.001$). The expression of p-NF-κB was 5.24±0.61 against 1.73±0.07 RU in control ($p<0.001$). Determination of the expression of TNF-α and NF-κB in limbic structures can be used as markers of the effectiveness of experimental treatment methods for chronic epilepsy.

**Key words:** seizures, cytokines, hypoxia, pentylenetetrazol, hippocamp.

**Вступ.** Нейроімунні порушення складають патогенетичну основу виникнення та розвитку епілепсії, в тому числі однієї із найважчих її форм, якою є резистентна до фармакологічного лікування епілепсії [1]. На сьогодні пошук більш ефективних підходів до фармакологічного контролю проявів захворювання включає дослідження маркерів патогенезу епілептичного синдрому. Серед інших важливими виявляються прозапальні цитокіни, а саме – фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α), внутрішньоклітинний шлях контрольований ядерним фактором каппа В (p-NF-κB), які тісно пов'язані із ключовим регулятором адаптації до гіпоксії – гіпоксія-індукованим фактором 1α (HIF-1α) [2; 3].

Гіпоксія головного відіграє значну роль у патогенезі хронічного епілептичного синдрома, в тому числі

[1] Дослідження проведене за фінансової підтримки Міністерства Охорони Здоровя України НДР «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазивного подразнення структур мозку» (№ державної реєстрації 0121U114510).

© Zuleyha Doganyigit, Asli Okan, Enes Akyuz та ін., 2023

як обов'язковий компонент нейроімунного запального процесу [1]. Найбільш суттєві зміни викликані гіпоксією – формування первинного епілептогенного вогнища спостерігається в структурах лімбічної системи, зокрема в гіпокампі [4; 5].

Двостороння взаємодія між HIF-1α і ядерним фактором каппа B (NF-κB) є характерною за умов гіпоксії [2]. Також встановлено, що TNF-α відіграє певну роль у стимуляції NF-κB і його вивільнення також може збільшуватися при гіпоксії [3].

Взаємні регулюючі впливи TNF-α та HIF-1α можуть здійснюватись за рахунок численних внутрішньоклітинних інформаційних шляхів, які включають NF-κB та залежні від нього фосфатидилінозітол-3 кіназні шляхи [3]. Встановлено, що активація p-NF-κB, викликана TNF-α супроводжується зростанням експресії мРНК HIF-1α, що відбувається за відсутності первинного впливу гіпоксичного чинника [6]. Подібні впливи відбуваються завдяки TNF-α індукованій здатності NF-κB активувати промоутер HIF-1α [7]. Встановлено, що розвиток післянападової депресії у кіндлінгових мишей відбувається на тлі гальмування NF-κB/TLR-4 інформаційного шляху [8]. За умови гострого запалення TNF-α може індукувати експресію HIF-1α макрофагами, а як наступний крок – здійснювати контроль експресії фактору росту ендотелію судин (VEGF) та індуцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) через регулюючий вплив на головні HIF-залежні гени [8].

**Мета** дійсного дослідження полягала у дослідженні імунореактивності маркерів хронічного епілептогенезу, а саме TNF-α та p-NF-κB у дорсальному гіпокампі щурів із розвиненими ПТЗ-кіндлінговими судомами.

**Матеріал і методи дослідження.**

**Експериментальні тварини**

Дослідження проводили на 35 самцях щурів Вістар віком 2-3 місяці, масою 180–220 г. Тварин утримували за стандартних умов температури (23±2°C), вологості (60%) та 12-годинного циклу зміни освітлення

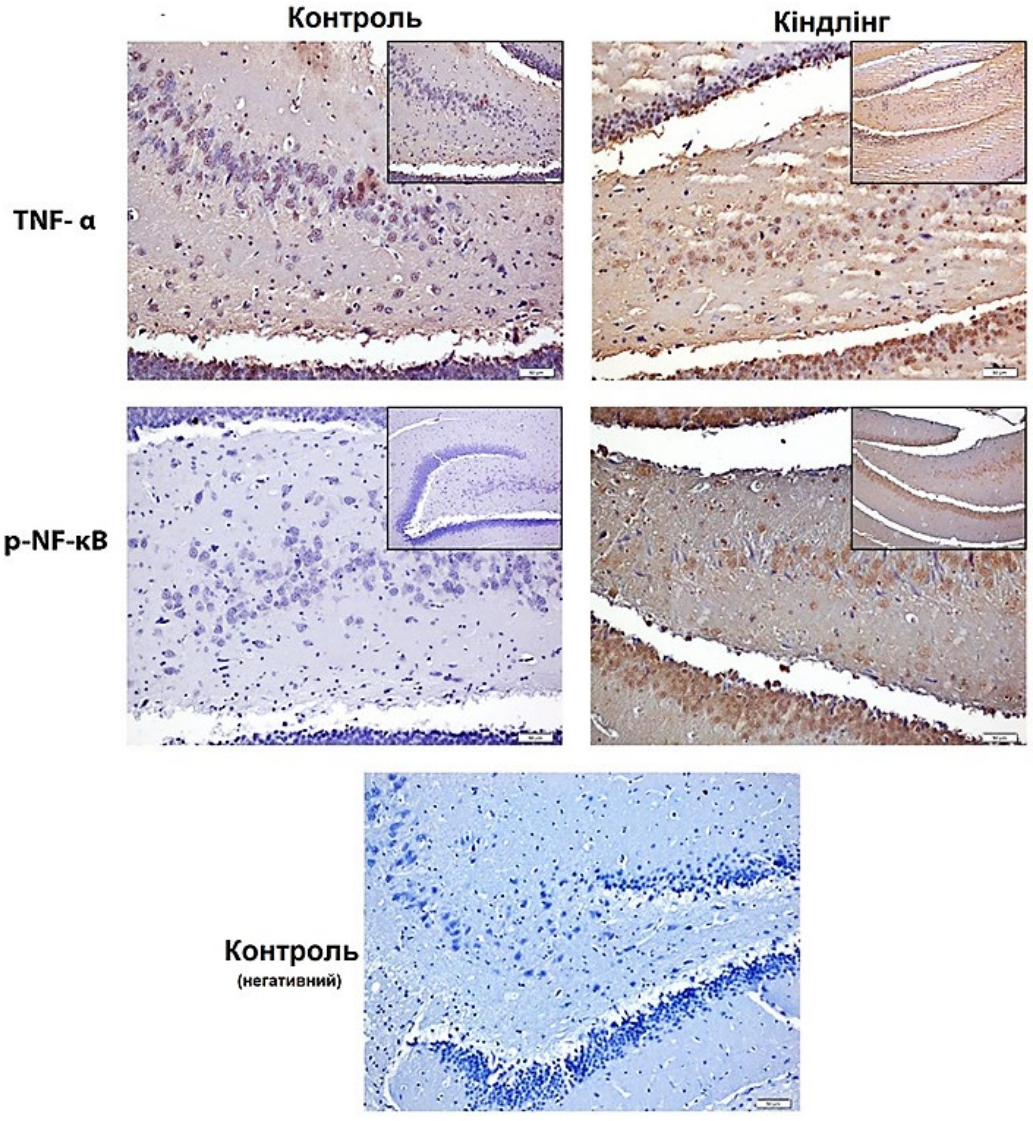



**Рис. 1. Репрезентативні зображення TNF-α і p-NF-kB в дорсальному гіпокампі у контрольних щурів і PTZ-кіндлінгових щурів. Знімки зроблені зі збільшенням х 200. Калібровка масштабу (правий нижній кут зображень – білий прямокутник): 50 мкм**

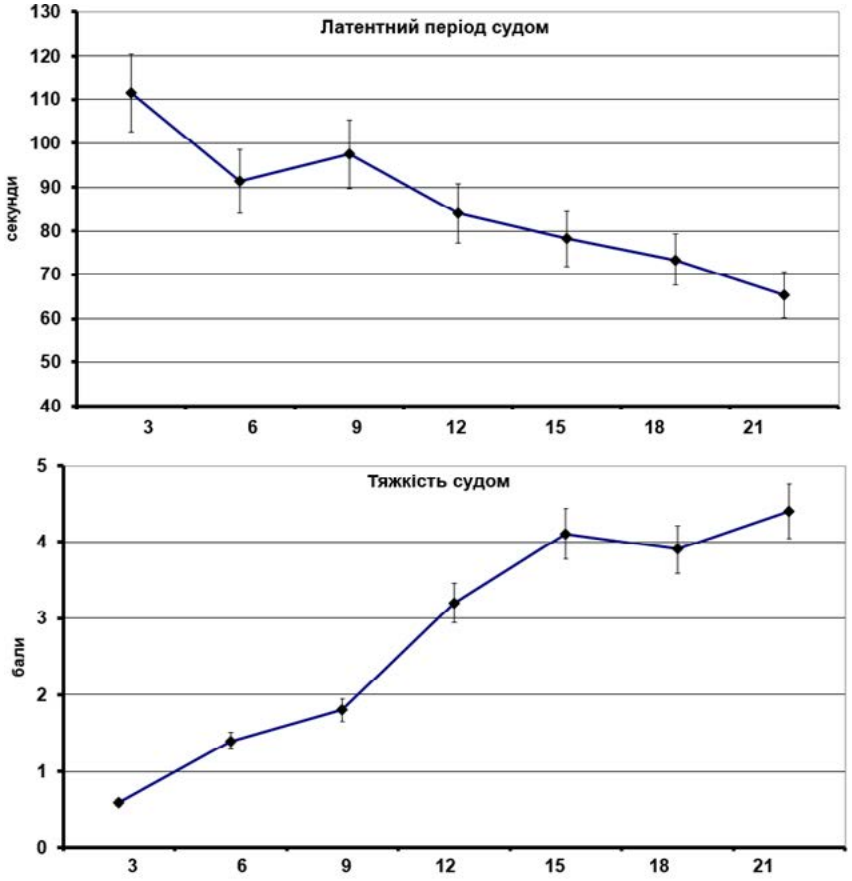



**Рис. 2. Динаміка латентного періоду та тяжкості судом протягом розвитку пентиленететразол-індукованого кіндлінгу**

Позначення: по вісі абсцис – період спостереження (доби). По вісі ординат – досліджувані показники. Результати представлені як M ± SEM.

з вільним доступом до води та їжі. Усі процедури проводились у відповідності до рекомендацій Керівництва з догляду та використання лабораторних тварин, прийнятого Національними інститутами здоров'я (Бетесда, США) та Гельсінської декларації, а також відповідно до дозволу комісії з біоетики Одеського національного медичного університета (протокол за № 3 від 14.03.2018)

**Модель ПТЗ-викликаного кіндлінга**

Модель епілепсії, викликаної пентиленететразолом (ПТЗ), була індукована, як описано раніше [5]. ПТЗ (P6500, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) розчиняли в 0.9% розчині NaCl ex tempore і вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) в дозі 35.0 мг/кг на протязі 21 доби (n=15). У всіх включених до імуногістохімічних досліджень щурів після кожного з трьох останніх введень ПТЗ спостерігались судоми тяжкістю 4-5 балів. Щурам групи контроля (n=20, з яких 10 склали групу негативного імуногістохімічного контроля – див.нижче) вводили в/очер 0.9% фізіологічний розчин NaCl.

Після кожної ін'єкції щурів поміщали наодинці в ізольовану прозору клітку з оргскла і оцінювали тяжкість судом на протязі 30 хв за шестибальною шкалою [5]. Тяжкість судом оцінювали за такою шкалою: 0 – відсутність судом; 1 – завмирання, тремор і міоклонічні посмикування окремих груп м'язів; 2 – клонічні судоми всього тіла; 3 – клонічні нападові судоми передніх кінцівок тіла з підйомами на задні лапи; 4 – генералізовані клоніко-тонічні судоми з втратою рівноваги та падіннями; 5 – повторні напади, як на 4 стадії, або летальний результат в результаті нападів.

**Іммуногістохімічний аналіз**

Тканини головного мозку фіксували в 10% формальдегіді і згодом парафінізували. З парафінізованих блоків виготовляли зрізи товщиною 5 мкм за допомогою ротаційного мікротома, розміщували їх на предметному склі, вкритих полі-L-лізином, для імуногістохімічного аналізу [9].

Для визначення відмінностей у експресії TNF-α та p-NF-kB у тканині мозку використовували авідин-біотинпероксидазний метод згідно з раніше описаною методикою (Рис. 1) [10].

Зображення отримували за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX53 та аналізували за допомогою комп'ютерної програми «Image J» версії 1.46 (Національний інститут охорони здоров'я, Бетесда, США). Дані оцінювали залежно від інтенсивності фарбування порівняно з контролем. Для відділення корисного сигналу від фону застосовували порогову функцію і середню інтенсивність сигналу вимірювали за допомогою функції «вимірювання» [11]. Середня інтенсивність фонового кольору зразків гіпокампу

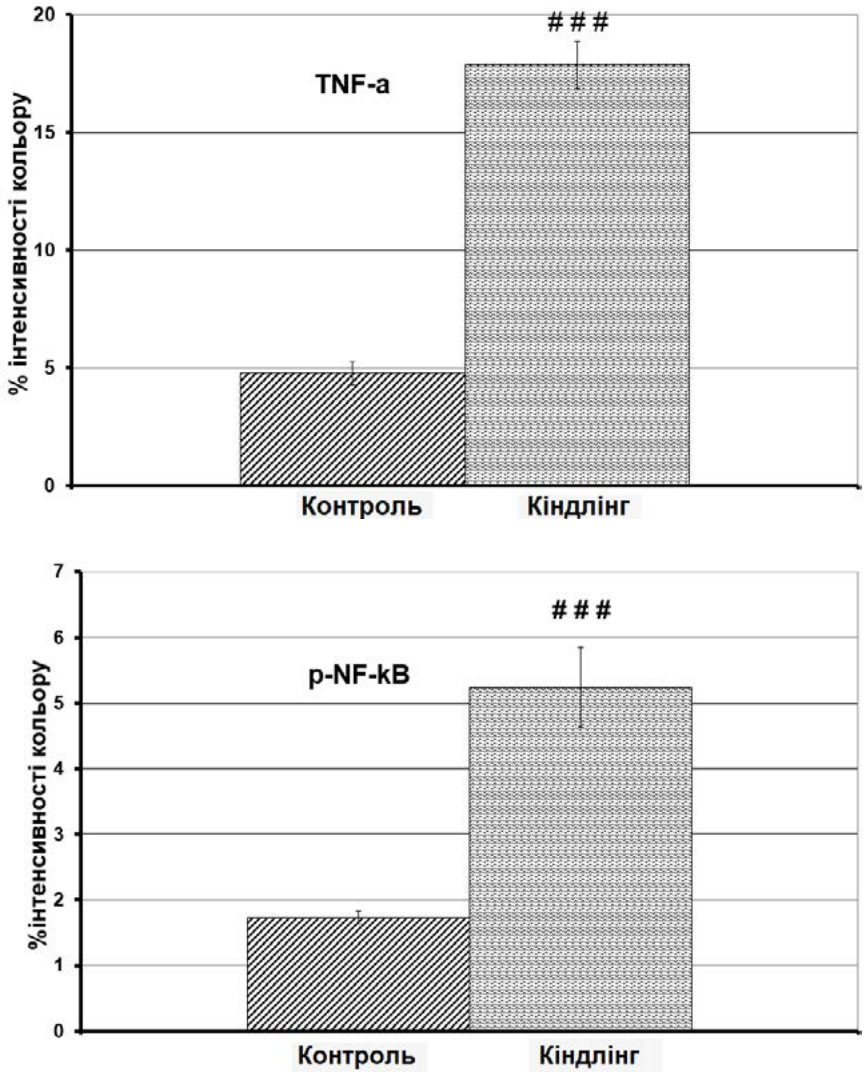



**Рис. 3. Інтенсивність експресії TNF-α і p-NF-kB в тканині дорсального гіпокампу щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом**

Позначки: по вісі абсцис – групи спостереження, по вісі ординат – досліджувані показники. Значення представлені як M ± SEM.

### – P<0.001 у порівнянні до групи контролю (непарний двосторонній t-критерій Стьюдента).

була отримана шляхом усереднення значень зображень негативного контроля – зразків тканини гіпокампу щурів групи контролю, які були оброблені лише вторинними антитілами [9]. Значення рівня інтенсивності імуногістологічного фарбування досліджуваних зразків розраховували як середню інтенсивність сигналу відносно фонової колірності негативного контроля для 10 зображень на одну експериментальну тварину груп контролю та кіндлінгу. Кількісну міру колірності виражали в умовних одиницях (УО) [10].

**Статистичні процедури**

Для проведення статистичної обробки отриманих результатів використовували SPSS програму для Windows (SPSS Inc., версія 24.0, Чикаго, США). Дані представляли як середні величини зі стандартною похибкою середньої величини (M±SEM). Для порівняння показників між групами контролю та ПТЗ-викликаного кіндлінгу застосовували непарний двосторонній t-тест Стюдента. Відмінності між групами приймали як достовірні при p<0.05.

**Результати та їх обговорення**

**Поведінкові характеристики кіндлінгових судом**

Судоми почалися після другої-четвертої ін'єкції та мали прогресуючий розвиток протягом наступних 2-3 введень ПТЗ до рівня міоклонусів мязів тулуба. Наступні 4-9 введень викликали підйом щурів на задні кінцівки з клонічними судомами передніх кінцівок щурів. Генералізовані клоніко-тонічні судомні напади виникали у піддослідних тварин після 8-17-ї ін'єкцій ПТЗ. Під час нападів щури втрачали рівновагу, падали на бік і демонстрували післянападову депресію. Протягом тритижневого щодобового введення ПТЗ спостерігалось характерне скорочення латентного періоду виникнення судом – до 65.4±7.1 с, а також посилення їх тяжкості – до 4.3±0.2 балів (Рис. 2). Щури, які було включено до подальшого імуногістохімічного дослі-

дження, демонстрували розвиток генералізованих судомних нападів у відповідь на кожне із трьох останніх введень епілептогену.

**Рівень TNF-α та p-NF-kB в дорсальному гіпокампі**

Порівняно з контрольною групою щури з розвиненими ПТЗ- індлінговими судомами демонстрували значне посилення експресії TNF-α і p-NF-kB в досліджуваних зразках тканини гіпокампа (Рис. 3).

Рівень TNF-α, який в групі контроля складав 4.78 ± 0.14 УО підвищувалися до 17,86± 0,83 УО ($p<0.001$). Експресія p-NF-kB в тканині дорсального гіпокампу щурів групи контроля (1.73± 0.07 УО) зростала до 5.24 ± 0.61 УО ($p<0.001$) (Рис. 3).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у щурів з модельованою методом ПТЗ-кіндлінга хронічною епілептичною активністю в структурах дорсального гіпокампу спостерігається збільшення експресії TNF-α та p-NF-kB, що засвідчує їх патогенетичну роль в механізмах кіндлінг-провокованих судом, а також коморбідних станів, зважаючи на роль структур гіпокампу в регуляції різних форм поведінки тварин.

TNF-α, як медіатор запалення, який впливає на численні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, також забезпечує тісну взаємодію з факторами адаптації до гіпоксії [3; 4]. Слід зазначити, що гіпоксія завжди супроводжує запалення яка відіграє провідну роль у виникненні хронічної епілептичної активності [1; 12]. Важливим є контроль механізмів адаптації до гіпоксії на рівні клітин завдяки активації HIF – залежних шляхів, які також є значущими для регуляції імунної реактивності та запалення. Активація HIF супроводжується зростанням продукції прозапальних цитокинів, що доведено на багатьох типах клітин. Причому подібна активація вже не залежить від дії гіпоксії як первинного чинника. Важливим у цьому відношенні є встановлений механізм TNF-α регуляції продукції HIF-1α на транскрипційному рівні через активування NF-κB. Можливі також впливи TNF-α на HIF-1α на посттрансркрипційні та тарансляційному рівнях, який більшою мірою може відбуватись за рахунок інших прозапальних цитокинів [7].

Слід зазначити, що активація NF-kB відбувається за умови реакції активації мікроглії, яка є важливою ланкою патогенезу хронічної епілепсії [12]. Крім того, значний спектр внутрішньоклітинних сигнальних шляхів включаючи NF-kB, можуть бути активовані через залучення астроцитів та виникнення іктальних судормних нападів [12]. Отримані в дійсному дослідженні результати, а саме – зростання експресії NF-κB в дорсальному гіпокампі у щурів, які демонстрували виникнення генералізованих іктальних проявів у відповідь на завершальні три введення ПТЗ, також вказують на критичну роль NF-κB сигнального шляху у виникненні саме іктальних судом. Підтвердженням цього припущення є дані щодо нейропротекторного ефекту інактивації клітин мікроглії та інгібування NF-kB на моделі генералізованої епілепсії, спричиненої каїновою кислотою [13]. Надмірна експресія мікроРНК, яка інактивує сигнальний шлях NF-kB, зменшує пошкодження нейронів гіпокампу при епілепсії, зменшує реакцію активації мікроглії [14].

Вміст в тканині головного мозку щурів з амігдалярним кіндлінгом зростає, а застосування TNF-α провокує генералізовані судоми [4]. Подібні зміни мають місце і в мозку мишей з ПТЗ-індукованим кіндлінгом [15]. Отримані в дійсному дослідженні результати зростання імуногістохімічної експресії TNF-α в дорсальному гіпокампі свідчать, що можливою мішенню проепілептогенного впливу TNF-α можуть бути структури лімбічної системи.

**Висновок.** Вміст TNF-α і p-NF-kB в дорсальному гіпокампі щурів із розвиненими ПТЗ-індукованими кіндлінговими судомами збільшується, що вказує на патогенетичну роль зазначених факторів у формуванні та розвитку хронічної епілептизації мозку.

Песрепективним є вивчення динаміки досліджених факторів в контролі ефективності фармакологічного лікування експериментального хронічного епілептичного синдрома, а також їх значення у формуванні коморбідних станів.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Vezzani A. Brain Inflammation and Seizures: Evolving Concepts and New Findings in the Last 2 Decades. Epilepsy Curr. 2020 Nov-Dec;20(6_suppl):40S-43S. doi: 10.1177/1535759720948900. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33012196; PMCID: PMC7726731.
2. D'Ignazio L, Bandarra D, Rocha S. NF-κB and HIF crosstalk in immune responses. FEBS J. 2016;283(3):413-24.
3. Varfolomeev E., Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. Cytokine. 2018;101:26-32.
4. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Konovalenko VL, Rapoport EN, Korobka NN The role of TNF- in amygdala kindled rats. Neurosci Res 2002; 42: 147-153
5. Godlevsky L.S., Muratova T.N., Kresyun N.V., Van Luijtelaar G, Coenen A. Anxiolytic and antidepressive effects of electric stimulation of the paleocerebellar cortex in pentylenetetrazol kindled rats. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2014; 74: 456-64. PMID: 25576976
6. Kim, K.W.; Lee, S.J.; Kim, J.C. TNF-α upregulates HIF-1α expression in pterygium fibroblasts and enhances their susceptibility to VEGF independent of hypoxia. *Exp. Eye Res.* 2017, 164, 74–81.
7. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. Cells. 2021 Sep 7;10(9):2340. doi: 10.3390/cells10092340.
8. Tao Z., Chun-Yan H., Hua P., Bin-Bin Y., Xiaoping T. Phyllathin From Phyllanthus Amarus Ameliorates Epileptic Convulsion and Kindling Associated Post-Ictal Depression in Mice via Inhibition of NF-κB/TLR-4 Pathway. Dose Response. 2020 Aug 3;18(3):1559325820946914. doi: 10.1177/1559325820946914.
9. Akyüz E., Doğanyiğit Z., Paudel YN., Kaymak E., Yilmaz S., Uner A., et al. Increased ACh-associated immunoreactivity in autonomic centers in PTZ kindling model of epilepsy. Biomedicines. 2020; 8(5):113. doi: 10.3390/biomedicines8050113.
10. Doğanyiğit Z., Okan A., Kaymak E., Pandır D., Silici S. Investigation of protective effects of apilarnil against

lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/HMGB-1/NF-κB pathway. Biomed Pharmacother. 2020; 125: 109967. doi: : 10.1016/j.biopha.2020.109967.
11. Crowe A.R., Yue W. Semi-quantitative determination of protein expression using immunohistochemistry staining and analysis: an integrated protocol. Bio Protoc. 2019; 9(24): e3465. doi: 10.21769/BioProtoc.3465.
12. Lee J.W., Chun W., Lee H.J., Kim S.M., Min J.H., Kim D.Y., Kim M.O., Ryu H.W., Lee S.U. The Role of Microglia in the Development of Neurodegenerative Diseases. Biomedicines. 2021 Oct 12;9(10):1449. doi: 10.3390/biomedicines9101449.
13. Wang H.K, Yan H., Wang K., Wang J. Dynamic regulation effect of long non-coding RNA-UCA1 on NF-kB in hippocampus of epilepsy rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(13):3113-9.
14. Qi Y., Qian R., Jia L., Fei X., Zhang D., Zhang Y., et al. Overexpressed microRNA-494 represses RIPK1 to attenuate hippocampal neuron injury in epilepsy rats by inactivating the NF-κB signaling pathway. Cell cycle. 2020;19(11):1298-313.
15. Wang K., Liu Y., Shi Y., Yan M., Rengarajan T., Feng X. *Amomum tsaoko* fruit extract exerts anticonvulsant effects through suppression of oxidative stress and neuroinflammation in a pentylenetetrazol kindling model of epilepsy in mice. Saudi J Biol Sci. 2021 Aug;28(8):4247-4254. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.06.007.

**REFERENCES**

1. Vezzani A. Brain Inflammation and Seizures: Evolving Concepts and New Findings in the Last 2 Decades. Epilepsy Curr. 2020 Nov-Dec;20(6_suppl):40S-43S. doi: 10.1177/1535759720948900. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33012196; PMCID: PMC7726731 (in English).
2. D'Ignazio L, Bandarra D, Rocha S. NF-κB and HIF crosstalk in immune responses. FEBS J. 2016;283(3):413-24 (in English).
3. Varfolomeev E., Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. Cytokine. 2018;101:26-32 (in English).
4. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Konovalenko VL, Rapoport EN, Korobka NN The role of TNF- in amygdala kindled rats. Neurosci Res 2002; 42: 147-153 (in English).
5. Godlevsky L.S., Muratova T.N., Kresyun N.V., Van Luijtelaar G, Coenen A. Anxiolytic and antidepressive effects of electric stimulation of the paleocerebellar cortex in pentylenetetrazol kindled rats. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2014; 74: 456-64. PMID: 25576976 (in English).
6. Kim, K.W.; Lee, S.J.; Kim, J.C. TNF-α upregulates HIF-1α expression in pterygium fibroblasts and enhances their susceptibility to VEGF independent of hypoxia. *Exp. Eye Res.* 2017, 164, 74–81 (in English).
7. Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. Cells. 2021 Sep 7;10(9):2340. doi: 10.3390/cells10092340 (in English).
8. Tao Z, Chun-Yan H, Hua P, Bin-Bin Y, Xiaoping T. Phyllathin From Phyllanthus Amarus Ameliorates Epileptic Convulsion and Kindling Associated Post-Ictal Depression in Mice via Inhibition of NF-κB/TLR-4 Pathway. Dose Response. 2020 Aug 3;18(3):1559325820946914. doi: 10.1177/1559325820946914 (in English).
9. Akyüz E, Doğanyiğit Z, Paudel YN, Kaymak E, Yilmaz S, Uner A, et al. Increased ACh-associated immunoreactivity in autonomic centers in PTZ kindling model of epilepsy. Biomedicines. 2020; 8(5):113. doi: 10.3390/biomedicines8050113. (in English).
10. Doğanyiğit Z, Okan A, Kaymak E, Pandır D, Silici S. Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/HMGB-1/NF-κB pathway. Biomed Pharmacother. 2020; 125: 109967. doi: : 10.1016/j.biopha.2020.109967. (in English).
11. Crowe AR, Yue W. Semi-quantitative determination of protein expression using immunohistochemistry staining and analysis: an integrated protocol. Bio Protoc. 2019; 9(24): e3465. doi: 10.21769/BioProtoc.3465. (in English).
12. Lee JW, Chun W, Lee HJ, Kim SM, Min JH, Kim DY, Kim MO, Ryu HW, Lee SU. The Role of Microglia in the Development of Neurodegenerative Diseases. Biomedicines. 2021 Oct 12;9(10):1449. doi: 10.3390/biomedicines9101449. (in English).
13. Wang HK, Yan H, Wang K, Wang J. Dynamic regulation effect of long non-coding RNA-UCA1 on NF-kB in hippocampus of epilepsy rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(13):3113-9. (in English).
14. Qi Y, Qian R, Jia L, Fei X, Zhang D, Zhang Y, et al. Overexpressed microRNA-494 represses RIPK1 to attenuate hippocampal neuron injury in epilepsy rats by inactivating the NF-κB signaling pathway. Cell cycle. 2020;19(11):1298-313. (in English).
15. Wang K, Liu Y, Shi Y, Yan M, Rengarajan T, Feng X. *Amomum tsaoko* fruit extract exerts anticonvulsant effects through suppression of oxidative stress and neuroinflammation in a pentylenetetrazol kindling model of epilepsy in mice. Saudi J Biol Sci. 2021 Aug;28(8):4247-4254. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.06.007. (in English).

*Надійшла до редакції 10.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 30.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування tykhailo.pervak@onmedu.edu.ua*

# КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

**УДК 579.61: 618.15–002:616-093–/098**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-3**

***О. А. Грузевський, Т. Л. Гридіна, А. В. Дубіна, К. В. Радкевич, А. М. Табуліна, Г. Ю. Шевчук***

## ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДИСБІОЗУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 579.61: 618.15–002:616-093–/098**

**О. А. Грузевський, Т. Л. Гридіна, А. В. Дубіна, К. В. Радкевич, А. М. Табуліна, Г. Ю. Шевчук**
**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДИСБІОЗУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ**
*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Захворювання, пов'язані з бактеріальним вагінозом, призводять до хронічних запальних процесів внутрішніх статевих органів, розвитку спайкових процесів органів малого тазу, неплідності, самовільним перериванням вагітності на різних термінах, а також розвитку злоякісних новоутворень. Вагінальна мікрофлора є індикатором стану здоров'я жінки, що реагує на зміни гормонального та імунологічного статусу при різних патологічних станах. З метою прогнозування розвитку дисбіозу була розроблена та побудована лінійна нейромережева модель для визначення ступеню важкості дисбіозу за показниками гуморальних факторів імунітету, до якої увійшло визначення рівнів компоненту комплементу С4 та γ-інтерферону у вагінальному секреті, а також вміст у крові циркулюючих імунних комплексів та фактору некрозу пухлин α. Показник згоди каппа Коена свідчить про адекватність побудованої моделі. Створено інтерфейс експертної системи прогнозування ступеня важкості дисбіозу за показником гуморальних факторів.
**Ключові слова:** нормобіота, бактеріальний вагіноз, лінійна нейромережева модель для визначення ступеню важкості дисбіозу.

**UDC 579.61: 618.15–002:616-093–/098**

**O. A. Hryzevskyi, T. L. Hrydina, A. V. Dubina, K. V. Radkevich, A. M. Tabulina, H. Yu. Shevchuk**
**PREDICTION OF THE DYSBIOSIS DEVELOPMENT RISK ACCORDING TO HUMORAL IMMUNITY INDICATORS**
*Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine*

Diseases associated with bacterial vaginosis lead to chronic inflammatory processes of the internal genitals, the development of adhesions of the pelvic organs, infertility, spontaneous abortion at different times, as well as the development of malignant neoplasms. Vaginal microflora is an indicator of a woman's health, which can form changing in hormonal and immunological status during various pathological conditions.

**The aim** of the study was to create a system for prediction of the dysbiosis development according to the levels of nonspecific humoral factor of immune defense.

**Materials and methods**. The study was performed in 298 women aged 16 to 64 years, 53 of whom were diagnosed with normocenosis, and 245 have dysbiosis. Women were divided into 3 groups according to age. Regression analysis was used.

**Research results and their discussion.** Our previous research have shown a correlation between increased levels of anti-inflammatory cytokines in the blood and vaginal secretions with the stage of dysbiosis. A logistic regression model was constructed during the study, which showed that the risk of developing dysbiosis in terms of normobiota increases with increasing levels of interleukin 2 in the blood, tumor necrosis factor α. Significant features of the three-factor model for predicting the risk of developing dysbiosis (IL2, IL4 and TNFα) were selected by the method of genetic algorithm. The levels of these indicators in the blood were related to the severity of dysbiosis according to the results of discriminant analysis.

**Conclusions**. Thus, a linear neural network model was developed for determination of dysbiosis severity according to the levels of nonspecific humoral factors of immune defense such as the C4 component of the complement system and γ-interferon in vaginal secretions, as well as the amount of circulating immune complexes and tumor necrosis factor α in the blood. Kappa Cohen's agreement for this model on the training set was 0.87 (95% CI 0.82-0.91), and on the confirmatory set was 0.89 (95% CI 0.77-1.00). These indicators show the adequacy of the constructed model. The interface of the expert system for the dysbiosis severity prediction has been created.

**Key words:** normobiota, bacterial vaginosis, linear neural network model for determination of the dysbiosis severity, humoral factor of immune defense.

**Вступ.** Захворювання сечостатевих органів, спричинені патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, що певною мірою пов'язані з дисбіозом цих органів, залишаються нагальною проблемою сучасних дерматовенерології, гінекології та урології [1–3]. Захворювання, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, характеризуються надзвичайно високою поширеністю, можливістю розвитку тяжких ускладнень, особливо тих, що впливають на репродуктивну функцію людини, а також резистентністю до лікування [4]. Крім того, певні труднощі виникають при діагностиці таких інфекцій. Ускладнення, пов'язані з бактеріальним вагінозом (БВ), включають хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів, розвиток спайкових процесів органів малого тазу, неплідність, самовільне переривання вагітності на різних термінах, а також розвиток злоякісних новоутворень [5; 6]. Однак культуральне дослідження вагінальних виділень з кількісною оцінкою основних показників мікробіоце-

© О. А. Грузевський, Т. Л. Гридіна та ін., 2022

нозу не знайшло широкого поширення в зв'язку з його високою вартістю, трудоємністю, а також відсутністю єдиного методичного підходу. У більшості випадків діагностика і лікування ґрунтуються на виявленні основного збудника без врахування кількісних критеріїв, не проводиться мікробіологічний контроль ефективності лікування, ступеню порушень нормальної мікрофлори і термінів її відновлення [7; 2]. Вагінальна мікрофлора є індикатором стану здоров'я жінки, представляючи собою динамічну систему, що реагує на зміни гормонального та імунологічного статусу при різних патологічних станах. Нормальна мікрофлора піхви поділяється на облігатну (резидентну, індигенну), факультативну і транзиторну [8; 9].

**Метою дослідження** було розробити систему прогнозування розвитку дисбіозу за показником нормобіоти.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводились у 298 жінок у віці від 16 до 64 років, у 53 з яких був встановлений діагноз нормоценоз, а у 245 – дисбіоз. Жінки були розділені за віком на 3 групи. Застосовано регресійний аналіз – метод виявлення впливу однієї або кількох незалежних (чинникових) змінних на залежну від них змінну (результативну).

Результати дослідження та їх обговорення. Наші попередні дослідження показали кореляцію між підвищенням рівня протизапальних цитокінів в крові та вагінальному секреті від стадії розвитку дисбіозу [10]. В процесі даного дослідження була побудована логістична модель регресії, яка показала, що ризик розвитку дисбіозу за показником нормобіоти (ПНБ) статистично значуще (p=0,002) підвищується при підвищенні рівня в крові IL2 (ВШ=1,22; 95% ВІ 1,08-1,39), на кожну одиницю виміру (нг/мл). Встановлено також підвищення (p=0,001) ризику розвитку дисбіозу за ПНБ при підвищенні рівня в крові TNFα (ВШ=1,11; 95% ВІ 1,04-1,18), на кожну одиницю виміру (нг/мл). Для визначення ступеню тяжкості дисбіозу за показником ПНБ була побудована лінійна нейромережева модель, до якої увійшли показники рівня компоненту комплементу С4 та γ-інтерферону (γ- INF) у вагінальному секреті, а також вміст у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та фактору некрозу пухлин (TNFα). Показник згоди каппа Коена для цієї моделі на навчальній множині склав k=0,87 (95% ВІ 0,82-0,91), на підтверджувальній множині k=0,89 (95% ВІ 0,77-1,00), що свідчило про адекватність побудованої моделі. Таким чином було створено інтерфейс експертної системи прогнозування ступеня тяжкості дисбіозу за ПНБ.

На першому етапі аналізу в якості результуючої ознаки розглядався ПНБ (змінна Y), при цьому у разі нормоценозу змінна Y набувала значення Y=0, у разі дисбіоза I або II ступеню змінна Y набувала значення Y=1.

Такий аналіз було проведено для результатів обстеження 298 пацієнток, з яких у 53 був встановлений діагноз нормоценоз, а у 245 – дисбіоз.

В якості факторних ознак при первинному аналізі було піддано 58 показників (таблиця 1).

Для перевірки якості прогнозування моделі усі спостереження (з використанням генератора випадкових чисел) були розділені в три множини: навчальна (використовувалося для розрахунку параметрів моделі, 248 випадків), контрольна (використовувалося для контролю перенавчання моделі, 20 випадків), підтверджувальна множина (використовувалося для перевірки адекватності моделі при прогнозуванні на нових даних, 30 випадків).

Таблиця 1

**Вхідні ознаки первинного аналізу показників колоніальної резистентності піхви, імунної системи та системи гормональної регуляції**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| X1 | Вік | X20 | IL10 | X39 | CD22 |
| X2 | День МЦ | X21 | TNFα | X40 | ФАЛ |
| Показники ВС: | | X22 | TGF-1β | X41 | Ін. ФАЛ |
| X3 | IgM | X23 | pH | X42 | ЦІК |
| X4 | IgA | Показники у крові: | | X33 | C3 |
| X5 | IgG | X24 | ФСГ | X44 | C4 |
| X6 | $IgG_2$ | X25 | ЛГ | X45 | γ-INF |
| X7 | sIgA | X26 | $E_2$ | X46 | IL1β |
| X8 | Лізоцим | X27 | ПГ | X47 | IL2 |
| X9 | ФАЛ | X28 | ТС | X48 | IL4 |
| X10 | Ін. ФАЛ | X29 | КР | X49 | IL6 |
| X11 | ІК | X30 | ПРЛ | X50 | IL8 |
| X12 | C3 | X31 | $T_3$ віл. | X51 | IL10 |
| X13 | C4, | X32 | $T_4$ віл. | X52 | TNFα |
| X14 | γ-INF | X33 | Лц | X53 | TGF-1β |
| X15 | IL1β | X34 | CD16 | X54 | IgM |
| X16 | IL2 | X35 | CD3 | X55 | IgA |
| X17 | IL4 | X36 | CD4 | X56 | IgG |
| X18 | IL6 | X37 | CD8 | X57 | $IgG_2$ |
| X19 | IL8 | X38 | IPI | X58 | sIgA |

Примітки: МЦ – менструальний цикл; ВС – вагінальний секрет; Ін. ФАЛ – індекс ФАЛ; $T_3$ віл. – вільний $T_3$; $T_4$ віл. – вільний $T_4$; Лц – лімфоцити] підтверджувальній множинах статистично значною мірою не розрізнялися (p=0,15 і p>0,99, відповідно, при порівнянні за критерієм $\chi^2$), що свідчить про адекватність побудованій моделі.

На повному наборі з 58 факторних ознак була побудована і навчена лінійна нейромережева модель. Чутливість моделі, побудованої на повному наборі факторних ознак на навчальній множині, склала 99,4% (95% ВІ 97,6%-100%), специфічність – 100% (95% ВІ 97,7%-100%), на підтверджувальній множині чутливість моделі склала 100% (95% ВІ 88,8%-100%), специфічність – 100% (95% ВІ 87,3%-100%). Як бачимо, чутливість і специфічність на навчальній і підтверджувальній множинах статистично значною мірою не розрізнялися (p=0,15 і p>0,99, відповідно, при порівнянні за критерієм $\chi^2$), що свідчить про адекватність побудованій моделі.

Для виявлення чинників, найбільшою мірою пов'язаних з ризиком дисбіозу за ПНБ, був проведений відбір значимих ознак з використанням методу генетичного алгоритму. В результаті було відібрано три факторних ознаки: рівні у крові IL2 (X47), IL4 (X48) і TNFα (X52).

На виділеному наборі трьох факторних ознак була побудована і навчена лінійна нейромережева модель. Чутливість лінійної нейромережевої моделі, побудованої на трьох факторних ознаках на навчальній множині склала 80,5% (95% ВІ 74,1%-86, 2%), специфічність – 82,1% (95% ВІ 73,1%-89,6%), на підтверджувальній множині чутливість моделі склала 81,3% (95% ВІ 57,1%-96,7%), специфічність – 92,9% (95% ВІ 71,9%-100%). Чутливість і специфічність на навчальній і підтверджувальній множинах статистично значуще не розрізнялися (p=0,80 і p=0,54, відповідно, при порівнянні за критерієм $\chi^2$), що свідчило про адекватність цієї моделі.

Для виявлення можливих нелінійних зв'язків факторних ознак з ризиком розвитку дисбіозу за ПНБ на виділеному наборі ознак була також побудована нелінійна нейромережева модель (типу багатошаровий персептрон) прогнозування. Архітектура моделі представлена на рисунку 1.

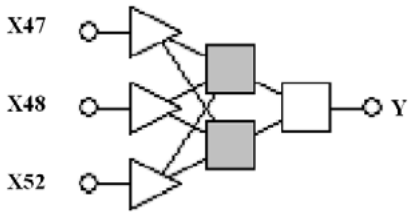



**Рис. 1. Архітектура нелінійної нейромережевої моделі прогнозування ризику розвитку дисбіозу за ПНБ (трикутниками позначені нейрони вхідного шару, сірими квадратами – нейрони прихованого шару, білим квадратом – нейрон вихідного шару)**

Після оптимізації порогу прийняття/відкидання моделі було отримано наступне: чутливість цієї моделі на навчальній множині склала 100% (95% ВІ 98,8%-100%), специфічність – 69,0% (95% ВІ 58,6%-78, 6%), а на підтверджувальній множині чутливість моделі склала 100% (95% ВІ 88,8%-100%), специфічність – 85,7% (95% ВІ 60,8%-99, 0%).

Таким чином, чутливість і специфічність як на навчальній, так і на тестовій множинах статистично значуще не розрізнялися (p>0,99 і p=0,34, відповідно, при порівнянні за критерієм $\chi^2$), що свідчило про адекватність побудованої моделі.

Для прогностичних характеристик моделей використовувався метод побудови кривих операційних характеристик (ROC- кривих – Receiver Operating Characteristic Curve) моделей (рис. 2).

При проведенні аналізу площа під ROC-кривою лінійної нейромережевої моделі, яка побудована на усіх 58 факторних ознаках, AUC1=1,00 (95% ВІ 0,99-1,00), статистично значуще (p<0,001) відрізнялася від 0,5. Площа під ROC-кривою лінійної нейромережевої моделі, яка побудована на трьох виділених факторних ознаках AUC2=0,92 (95% ВІ 0,88-0,95), статистично значуще (p<0,001) відрізнялася від 0,5. Площа під ROC-кривою нелінійної нейромережевої моделі, яка побудована на трьох виділених факторних ознаках AUC3=0,92 (95% ВІ 0,88-0,95), статистично значуще (p<0,001) відрізнялася від 0,5.

Для виявлення сили і спрямованості впливу трьох виділених факторних ознак була побудовані логістична модель регресії; модель виявилася адекватною ($\chi^2$=221,4 при p<0,001). Результати аналізу коефіцієнтів наведені в таблиці 2.

З аналізу коефіцієнтів логістичної моделі регресії виходить, що ризик розвитку дисбіозу за ПНБ статистично значуще (p=0,002) підвищується при підвищенні рівня в крові IL2 (ВШ=1,22; 95% ВІ 1,08-1,39), на кожну одиницю виміру (нг/мл). Встановлено також підвищення (p=0,001) ризику розвитку дисбіозу за ПНБ при підвищенні рівня в крові TNFα (ВШ=1,11; 95% ВІ 1,04-1,18), на кожну одиницю виміру (нг/мл).

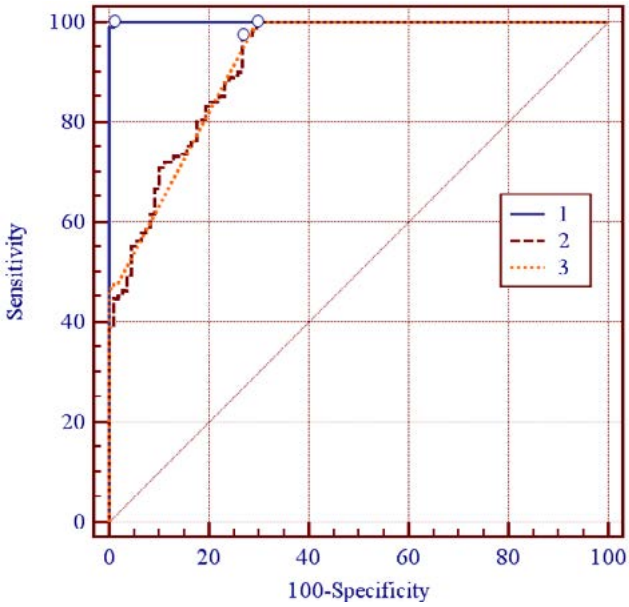



**Рис. 2. ROC-криві моделей прогнозування ризику дисбіозу за ПНБ; 1 – модель, побудована на усіх 58 факторних ознаках; 2 – лінійна нейромережева модель, побудована на трьох виділених факторних ознаках, 3 – нелінійна нейромережева модель, побудована на трьох факторних ознаках**

Таблиця 2

**Коефіцієнти трьохфакторної моделі прогнозування ризику розвитку дисбіозу за показником нормобіоти (логістична регресійна модель)**

| Факторна ознака | Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, b±m | Рівень значущості відмінностей від 0 | ВШ (95% ВІ ВШ) |
|---|---|---|---|
| X47 | 0,20±0,07 | 0,002* | 1,22 (1,08-1,39) |
| X48 | –0,31±0,17 | 0,070 | – |
| X52 | 0,10±0,03 | 0,001* | 1,11 (1,04-1,18) |

Примітки: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал.

Отже, ризик розвитку дисбіозу за ПНБ можна було розрахувати у нелінійній нейромережевій моделі прогнозування ризику розвитку дисбіозу, виходячи з рівнів у крові (пг/мл) IL2, IL4 і TNFα. Раніше ці параметри обговорювалися при аналізі стану імунної системи при дисбіозі [10]. Було встановлено, що рівень у крові всіх прозапальних цитокінів, до яких належать IL2 і TNFα, збільшувався відповідно до поглиблення ступеню дисбіозу, та сягав максимуму при БВ. Тобто показники IL2 і TNFα при дисбіозі підвищувались у 3,6 рази у порівнянні з ростом у 3,0 рази при нормоценозі ($p<0,001$). Цікаво, що учасники логістичної моделі за ступенем приросту зайняли останні місця у рейтингу приросту рівня прозапальних цитокінів у крові: IL1β > IL6 > IL8 > TNFα > IL2. При цьому було показано, що активація «інтелейкінового каскаду» мала як системний, так і локальний характер, причому системний (за приростом рівнів) виявився у 1,5-2 рази більш значимим.

У крові рівень IL4 знижався по підгрупах відповідно до стадії дисбіозу, що максимальною мірою було виражене при БВ (у 5,5 рази). Загалом рівень протизапальних цитокінів, на противагу прозапальним, при розвитку БВ різко знижувався, причому не тільки у крові, а й у вагінальному секреті. Може саме тому, рівень значущості відмінностей від 0 коефіцієнту логістичної моделі регресії для факторної ознаки X48 (IL4) виявився статистично не значущим ($p=0,07$).

За результатами дискримінантного аналізу рівні у крові IL2, IL4 і TNFα мали зв'язок з розподілом на групи, тобто – із ступенем важкості дисбіозу (відповідно, $F=10,7$; $F=23,6$ і $F=14,2$; $p<0,001$).

Всі ці факти встановлювали наявність значущого зв'язку учасників трьох факторної моделі прогнозування ризику розвитку дисбіозу за ПНБ (IL2, IL4 і TNFα).

Але майже всі ці властивості у тій чи іншій мірі були притаманні й іншим показникам імунної системи при розвитку вагінального дисбіозу. Більш того, вочевидь, що у якості прогностичних показників можна було б очікувати залучення ефекторних чинників колоніальної резистентності піхви, які зв'язують або знищують бактеріальні антигени, такі як лізоцим, компоненти системи комплементу, sIgA, ФАЛ, CD8, CD16 та таке інше.

З нашої точки зору, таке становище пояснюється формуванням патологічної гормонально-імунної системи, яка активується в умовах прогресування вагінального дисбіозу та підтримує його розвиток. Саме тому показники «інтерлейкінового каскаду», які об'єктивно відображають регуляторні порушення, виходять на перший план, а БВ, відповідно до цього, можна вважати дизрегуляторною патологією. Саме порушення гормональної та імунної регуляції обумовлює прогресування дисбіозу та перехід його у БВ.

**Висновки.** Таким чином, була розроблена та побудована лінійна нейромережева модель для визначення ступеню тяжкості дисбіозу за показником нормобіоти, до якої увійшли рівні компоненту комплементу С4 та γ-інтерферону у вагінальному секреті, а також вміст у крові циркулюючих імунних комплексів та фактору некрозу пухлин α. Показник згоди каппа Коена для цієї моделі на навчальній множині склав $k=0,87$ (95% ВІ 0,82-0,91), на підтверджувальній множині $k=0,89$ (95% ВІ 0,77-1,00), що свідчить про адекватність побудованої моделі. Створено інтерфейс експертної системи прогнозування ступеня важкості дисбіозу за ПНБ.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Луста М.В. Фемофлор скрін як метод діагностики дисбактеріозу урогенітального тракту жінок репродуктивного віку. *Хист : всеукраїнський медичний журнал молодих вчених.* 2018. Вип. 20. С. 212.
2. Ван Нань. Профилактика рецидивирующего бактериального вагиноза на основе восстановления колонизационной резистентности лактобактерий естественными физическими факторами : дисс. канд. мед. наук : 14.01.01. 2017. 94 с.
3. Тертишник А.О. Стан мікробіоценозу піхви у пацієнток з неспецифічним хронічним сальпігоофоритом. *Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2016. Т. VI, № 1(19).
4. Маланчук Л.М. Вагінальна мікробіота: як відновити баланс при дисбіозі. *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 107–111.
5. Прилуцкая А.Б. Современные тенденции в лечении бактериального вагиноза. *Health of Woman.* 2016. № 5(111). С. 65–66.
6. Нечипоренко Н.М. Мікробіологічні біоплівки в патогенезі резистентності та хронізації інфекцій урогенітального тракту. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2016. № 1, Т. 2(3).
7. Цмур О.В. Результати застосування вітчизняного синбіотику Біфітен для терапії бактеріальних вагінозів у вагітних. *Здоровье женщины*. 2016. № 6(112). С. 66–72.
8. Ніцович І.Р. Особливості перебігу та лікування бактеріального вагінозу у вагітних / Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (Україна, м. Чернівці). 2016. Т. VI, № 3(21). С. 61–64.

9. Ананьєва М.М. Этиологические и патогенетические аспекты неспецифического бактериального вагиноза. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 3(108).
10. Грузевський О.А. Стан системи цитокінів при бактеріальному дисбіозі та бактеріальному вагінозі. *Science Rise: Medical Science.* 2020. Vol. 36, № 3. P. 50–56.

**REFERENCES**

1. Lusta MV. Femoflore screen as a method of diagnosis of dysbiosis in the urogenital tract of women of reproductive age. *Hist: All-Ukrainian medical journal of young scientists.* 2018; 20: 212 (in Ukrainian).
2. Van Nan. Prevention of a recurrent bacterial vaginosis on the basis of restoration of colonization resistance of lactobacilli by natural physical factors. *Candidate's thesis.* 2017 (in Russian).
3. Tertyshnyk AO. The stage of vaginal microbiocenosis in patients with nonspecific chronic salpidogophore. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* (2016): VI 1 (19) (in Ukrainian).
4. Malanchuk LM, Malanchuk SL, & Nebeso TA., Vaginal microbiota: How to restore balance with dysbiosis]. *Health of a Woman.* 2016; (2): 107-111 (in Ukrainian).
5. Prilutskaya AB, Kushch VN, & Lyanenko LA. Current trends in the treatment of bacteriological disease. *Health of Woman.* (2016); 5 (111): 65-66 (in Russian).
6. Nechyporenko NM. Microbiological biofilms in the pathogenesis of resistance and chronic infection of the urogenital tract. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexual Pathology.* 2016; 1-2 (3). (in Ukrainian).
7. Tsmur OV, Levchuk OB, Liashyna KV, & Boiko NV. Results of application of domestic synbiotics Bifitin for the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women. *Women's Health.* 2016; (6): 66-72 (in Ukrainian).
8. Nitsovych IR, Semeniak AV. Features of the course and treatment of bacterial vaginosis in pregnant women. *Bukovinian State Medical University.* 2016; (3): 61-64 (in Ukrainian).
9. Ananyeva MM. Etiological and pathogenetic aspects of nonspecific bacterial vaginosis. *Zaporozhye Medical Journal.* 2018; 20 (3). (in Russian).
10. Hruzevskyi OA. The state of the cytokine system in bacterial dysbiosis and bacterial vaginosis. *Science Rise: Medical Science.* 2020; (3): 50–56 (in Ukrainian).

*Надійшла до редакції 8.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 30.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування tatyanagridina1207@gmail.com*

УДК 616.346.2-002.1-07-089
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-4

*Яхіа Хасан, Б. С. Запорожченко, І. Є. Бородаєв, В. Б. Волков, І. Г. Холодов*

# ОСОБЛИВІСТЬ ВИКОНАННЯ АПЕНДЕКТОМІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ СЕРЦЕВО-ЛЕГЕНЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
Одеський обласний клінічний медичний центр, Одеса, Україна

**УДК 616.346.2-002.1-07-089**

**Яхіа Хасан, Б.С. Запорожченко, І.Є. Бородаєв, В.Б. Волков, І.Г. Холодов**

**ОСОБЛИВІСТЬ ВИКОНАННЯ АПЕНДЕКТОМІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ СЕРЦЕВО-ЛЕГЕНЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*
*Одеський обласний клінічний медичний центр, Одеса, Україна*

У хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 ОНМедУ за останні сім років проводилося лікування хворих старших вікових груп із діагнозом гострий апендицит із супутньою легеневою патологією із застосуванням методу лапароскопічної апендектомії, де оперативне втручання було виконано за двома методиками: з накладанням пневмоперитонеуму та з накладанням лапароліфтингу у зв'язку з важкою серцево-легеневою патологією, де накладання пневмоперитонеуму було небезпечним.

Лапароскопічна апендектомія дає змогу знизити кількість ускладнень із боку органів черевної порожнини у хворих літнього віку із серцево-легеневою патологією (формування виникнення післяопераційних вентральних гриж), а також знизити частоту декомпенсації супутніх ХОЗЛ.

**Ключові слова:** гострий апендицит, апендектомія, серцево-легенева недостатність, лапароскопія.

**UDC 616.346.2-002.1-07-089**

**Yakhia Khasan, B. S. Zaporozhchenko, I. Ye. Borodaiev, V. B. Volkov, I. H. Kholodov**

**THE PECULIARITY OF PERFORMING APPENDECTOMY IN ELDERLY PATIENTS WITH A HIGH RISK OF CARDIOPULMONARY INSUFFICIENCY**

*Odessa National Medical University, Odesa Ukraine*
*Odessa Regional Clinical Medical Centre, Odesa Ukraine*

In the surgical clinic of the Department of Surgery No. 2 of ONMU,at the last 7 years, patients of elderly age groups with a diagnosis of acute appendicitis with concomitant pulmonary pathology have been treated with using the method of laparoscopic appendectomy, where the surgical intervention was performed according to two methods: with the imposition of pneumoperitoneum and with the imposition of laparolifting in view of severe cardiopulmonary pathology, where the imposition of pneumoperitoneum was dangerous. As a result, laparoscopic appendectomy can reduce the number of complications from the abdominal organs in elderly patients with cardiopulmonary pathology (the formation of postoperative ventral hernias), as well as reduce the frequency of decompensation of concomitant COPD. The use of laparoscopic appendectomy makes it possible to significantly reduce the body's response to stress from pain and surgical trauma and is an important part of the formation of the general condition of the patient. It was also concluded that the comprehensive surgical treatment for acute appendicitis with the use of non-invasive techniques allows to shorten the duration of hospital stay ($4.62 \pm 0.77$ days) and to reduce the period of disability. The method of minimally invasive surgical interventions can be considered a gold standard for providing medical care to the patients with urgent surgical diseases of the abdominal cavity, which provides an optimal approach to surgical treatment.

**Key words:** acute appendicitis, appendectomy, cardiopulmonary failure, laparoscopy.

**Вступ.** Гострий апендицит ОА – одна з найбільш поширених та вивчених форм захворювання, яка відома людству. Від моменту першого опису червоподібного відростка та його запалення минуло понад 700 років. Як показують численні дослідження, проведені в усьому світі, ризик захворіти на ГА становить 6–7% серед усього дорослого населення, і він не залежить від раси, місця проживання, способу життя та харчування [1–3]. За деякими даними, захворювання найчастіше спостерігається у жінок (один випадок на 50 спостережень), аніж у чоловіків (один випадок на 35 спостережень), співвідношення становить 1,3:1 [3].

За останнє десятиліття все частіше застосовується лапароскопічна методика апендектомії [4; 5]. Незважаючи на можливість технічних труднощів під час лапароскопії, оперативні прийоми з кожним роком призводять до зменшення кількості конверсій та підвищення ефективності самої лапароскопічної апендектомії [6; 7]. Одночасна наявність вікових змін та супутніх захворювань відносить цих осіб до категорії хворих із високим ризиком несприятливого результату [5; 6]. Однак широка лапаротомія є великою травмою, що призводить у післяопераційному періоді до значного больового синдрому та погіршення показників функції дихання, що особливо небезпечно у хворих похилого віку.

Відомо, що використання лапароскопії впливає на численні гемодинамічні чинники, у тому числі зменшення показників серцевої діяльності та індексу інсульту, а також підвищений системний та легеневий судинний опір. Результати узгоджуються з існуючими повідомленнями в літературі, які продемонстрували, що у пацієнтів із ХСН та захворюванням жовчного міхура лапароскопічний спосіб є безпечним підходом до лікування. У зв'язку із цим зрозумілий інтерес

© Яхіа Хасан, Б. С. Запорожченко та ін., 2023

до безгазової та малогазової лапароскопії, за якої ендохірургічний простір у черевній порожнині створюється за допомогою спеціальних пристроїв – ендоліфтів, при цьому черевна стінка піднімається механічно, без створення пневмоперитонеуму. Застосування безгазового режиму в ендохірургії усуває кордони між лапароскопічною та відкритою хірургією зі збереженням усіх переваг малоінвазивного оперативного втручання.

**Мета дослідження:** оцінка переваг та ефективності ендовідеохірургічного методу лікування хворих з ОА з високим ризиком серцево-легеневої недостатності під час застосування різних методик лапароскопічної апендектомії.

**Матеріали і методи.** У хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 ОНМедУ за останні сім років проходили лікування 46 хворих із приводу ОА старших вікових груп із супутньою легеневою патологією. Із них чоловіків – 20, жінок – 26. Вік хворих коливався від 50 до 80 років.

Діагноз гострого аппедициту було поставлено на підставі клінічних ознак до операції у 43 хворих, у трьох хворих діагноз визначено інтраопераційно. Усім хворим до операції виконано УЗД черевної порожнини з метою підтвердження діагнозу та доопераційного виявлення рідинних скупчень у черевній порожнині. Результати УЗД діагностичних ознак представлено в табл. 1.

Таблиця 1

**Результати УЗД у хворих на ГА до оперативного втручання**

| УЗД ознаки | Кількість хворих |
|---|---|
| Потовщення стінки відростка більше ніж 3 мм | 4 |
| Збільшення діаметра відростка більше ніж 7 мм | 34 |
| Симптом «мішені» | 29 |
| Наявність рідинного скупчення у правій здухвинній ділянці і порожнині малого тазу | 9 |
| Гострі рідинні скупчення в інших областях черевної порожнини | 7 |

Усі хворі були поділені на дві групи. Перша група I-21 (45,5%) – хворі на ГА з високим ризиком серцево-легеневої недостатності, яким була виконана відкрита апендектомія. Друга група II-25 (54,5%) – хворі на ГА з високим ризиком серцево-легеневої недостатності, яким була виконана лапароскопічна апендектомія (ЛАЕ). ЛАЕ була виконана за двома методиками: з накладанням пневмоперитонеуму у 16 (34,7%) хворих, у 9 (19,5%) хворих – із накладенням лапароліфтингу через тяжку серцево-легеневу патологію, де накладання пневмоперитонеуму було небезпечним. Пацієнти обох груп були обстежені в ургентному порядку, консультовані профільним спеціалістом (кардіолог, пульмонолог, терапевт).

Таблиця 2

**Кількість хворих із тяжкою супутньою патологією**

| Нозологія | Кількість хворих |
|---|---|
| Пост інфарктний кардіосклероз із серцево-судинною недостатністю | 28 |
| Гіпертенщивне серце з ГХ 2–3 стадії, ССН 1–2 ступеня | 46 |
| Бронхіальна астма з вираженою дихальною недостатністю, ХОЗЛ | 10 |
| Бранхоектатична хвороба | 5 |

**Результати та їх обговорення.** До протипоказань щодо виконання лапароскопічної апендектомії в I групі належать: 1) тривалість захворювання більше 24 год.; 2) щільний апендикулярний інфільтрат; 3) тифліт із вираженим інфільтративним процесом області основи апендикса з неможливістю виділення кукси відростка; 4) генералізований перитоніт; 5) загальні протипоказання до лапароскопії (коагулопатія, тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень, інфаркт міокарда, серцева недостатність, виражений адгезивний та злуковий процес у черевній порожнині).

Характер та обсяг оперативного втручання у хворих першої групи представлений переважно операцією АЕ з апендикулярного розрізу та дренуванням черевної порожнини у 16 (34,7%) хворих. Срединна лапаротомія виконувалася у 5 (10,8%) хворих за суворими показаннями, зважаючи на наявність тяжкої супутньої серцево-легеневої патології.

Малогазові лапароліфтингові лапароскопічні втручання не поступаються традиційній газовій лапароскопії та мають низку переваг. До них належать запобігання тиску на діафрагму, нижню порожню вену, відсутність стискання органів черевної порожнини, відсутність необхідності спостереження за виходом газу з черевної порожнини. Дим, що утворюється при коагуляції, самостійно евакуюється через безклапанні троакари, не ускладнюючи роботу хірурга. Вільне сполучення повітря між внутрішньочеревним об'ємом і зовнішнім середовищем також дає змогу швидко видаляти через аспіраційну трубку велику кількість крові та згустків, не зменшуючи при цьому робочого об'єму черевної порожнини.

Лапароліфтинг виконували за допомогою розробленого в клініці пристрою для лапароліфтингу за Запорожченко – Колодієм (патент України на винахід № 101921 від 13.05.2013 – пристрій для виконання лапароліфтингових лапароскопічних втручань за Б.С. Запорожченком та В.В. Колодієм). За допомогою лапароскопічної апендектомії у другій групі дослідження прооперовано дев'ять хворих. Протипоказань до виконання лапароскопії серед досліджуваних не виявлено. Середня тривалість захворювання на початок операції серед хворих II групи становила 1,6 + 0,1 діб. У всіх хворих оперативне втручання здійснювалося через три порти, які були введені у типових точках: 1) пупковій області; 2) у надлобковій області до середини лінії на середині відстані між пупком та лоном; 3) у правій здухвинній ділянці в місці проєкції купола сліпої кишки. Середня тривалість оперативного втручання становила 47,8 + 7,2 хвилини.

У післяопераційному періоді у хворих на I групу помер 1(2,17%) хворий від серцево-легеневої недостат-

ності на тлі генералізованого перитоніту; інфікування післяопераційної рани спостерігалося у двох хворих, рани загоїлися протягом 17 днів за рахунок вторинного натягу. Середнє перебування на ліжку становило 8,3+2 дні.

У післяопераційному періоді в одного хворого II групи з гангренозним апендицитом мало місце інфікування післяопераційної рани, яка загоїлася за рахунок вторинного натягу протягом 10 діб від моменту операції. Середній термін перебування хворого у стаціонарі становив 2,5 + 0,2 доби.

Стосовно аналізу результатів лікування хворих II групи слід зазначити, що лапароскопічна апендектомія, особливо з лапароліфтингом, може бути операцією вибору під час лікування хворих на гострий апендицит. Дана методика є абсолютно безпечною, надійною та доступною у виконанні більшості хірургів.

**Висновки**

1. Лапароскопічна апендектомія дає змогу знизити кількість ускладнень із боку органів черевної порожнини у хворих літнього віку із серцево-легеневою патологією (формування виникнення післяопераційних вентральних гриж), а також знизити частоту декомпенсації супутніх ХОЗЛ.

2. Виконання лапароліфтингової лапароскопічної апендектомії є оптимальним методом для хворих із високим ризиком серцево-легеневих захворювань.

3. Лапароскопічна апендектомія може виконуватися у пацієнтів похилого віку з тяжкою серцево-легеневою патологією.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Михайлович В.В., Матвійчук О.Б., Богуцький І.Я. Гострий апендицит та його ускладнення. Львів : Тріада-Плюс, 2011. 154 с.
2. Dubois L., Vogt K.N., Davies W., Schlachta C.M. Impact of an outpatient appendectomy protocol on clinical outcomes and cost: a case-control study. *J Am Coll Surg*. 2010. Vol. 211. № 6. P. 731–737.
3. Brügger L., Rosella L., Candinas D., Güller U. Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: a populationbased, 12-year trend analysis of 7446 patients. *Ann Surg*. 2011. Vol. 253. № 2. P. 309–313.
4. Laparoscopic versus conventional appendectomy – a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Li et al. *BMCGastroenterol.* 2010. № 10. P. 129.
5. Cash C., Frazee R. Improvements in laparoscopic treatment for complicated appendicitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012. Vol. 22. № 6. P. 581–583.
6. The BASE-FIRST technique in laparoscopic appendectomy / G. Piccinni et al. *J Minim Access Surg*. 2012. Vol. 8. № 1. P. 6–8.
7. Delibegovic S. Acute Appendicitis: Diagnosis and Treatment with Special Attention to a Laparoscopic Approach. *Emerg. Med*. 2015. Vol. 5. Iss. 3.


**REFERENCES**


1. Mykhailovych VV, Matviychuk OB, Bogutskyi IYa. Acute appendicitis and its complications. Lviv: Triada-Plus. 2011; 154 (in Ukrainian).
2. Dubois L, Vogt KN, Davies W, Schlachta CM. Impact of an outpatient appendectomy protocol on clinical outcomes and cost: a case-control study. *J Am Coll Surg.* 2010. Vol. 211; № 6: 731–737.
3. Brügger L, Rosella L, Candinas D, Güller U. Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: a population-based, 12-year trend analysis of 7446 patients. *Ann Surg.* 2011; 253. 2: 309–313.
4. Laparoscopic versus conventional appendectomy – a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Li et al. BMC Gastroenterol. 2010; 10: 129.
5. Cash C, Frazee R. Improvements in laparoscopic treatment for complicated appendicitis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012; 22. 6: 581–583.
6. The BASE-FIRST technique in laparoscopic appendectomy / G. Piccinni et al. *J Minim Access Surg.* 2012; 8. 1: 6–8.
7. Delibegovic S. Acute Appendicitis: Diagnosis and Treatment with Special Attention to a Laparoscopic Approach. *Emerg. Med.* 2015; 5. 3.


*Надійшла до редакції 13.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 30.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування xir316@gmail.com*

УДК 616.314-089.23+616.379-008.64
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-5

*П. Д. Рожко, О. В. Чередніченко*

# МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНІЗМІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ПРОЦЕСІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 616.314-089.23+616.379-008.64**

**П. Д. Рожко, О. В. Чередніченко**

**МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНІЗМІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ПРОЦЕСІ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

У ротовій рідині пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, направлених на ортопедичне лікування з використанням імплантатів, встановлений підвищений вміст тригліцеридів, холестерину та глюкози. Такий стан ротової порожнини у разі цукрового діабету 2 типу може позначитися на результатах дентальної імплантації. У зв'язку з цим пацієнтам основної групи були призначені регулярні курси препаратів, що регулюють вуглеводний обмін та мікробіоценоз, посилюють імунітет та резистентність у порожнині рота, а також препаратів антиоксидантного та остеотропного характеру дії. Біохімічні дослідження ротової рідини показали досить високу ефективність запропонованого комплексу, що сприяє нормалізації порушеного метаболізму.

**Ключові слова:** дентальна імплантація, цукровий діабет, ротова рідина, біохімічні показники.

**UDC 616.314-089.23+616.379-008.64**

**P. D. Rozhko, O. V. Cherednichenko**

**METABOLIC PROCESS IN THE ORGANISM IN DIABETIC PATIENTS DURING ORTHOPEDIC TREATMENT**

*Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine*

In patients oral liquid with type 2 diabetes mellitus, who were referred for orthopedic treatment using implants, an increased content of triglycerides, cholesterol and glucose was found. Such state of oral cavity in type 2 diabetes cannot but affect the results of dental implantation. In this regard, patients of the main group were prescribed regular courses of drugs regulating carbohydrate metabolism and microbiocenosis, enhancing immunity and resistance in oral cavity, as well as antioxidant and osteotropic drugs. Biochemical studies of oral liquid showed a fairly high efficiency of proposed complex, which contributes to the normalization of impaired metabolism.

**Key words:** dental implantation, diabetes mellitus, oral liquid, biochemical parameters.

Крім запалення, зниження антимікробного та антиоксидантного захисту в порожнині рота пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), направлених на ортопедичне лікування, мають місце зміни, пов'язані з порушенням у них жирового та вуглеводного обмінів, що ускладнює також процес дентальної імплантації. У разі використання зубних імплантатів пацієнтів з ЦД спостерігаються як негативні, так і позитивні результати [1–3].

Метаболічні порушення у разі ЦД, що спостерігаються в організмі, перешкоджають нормальному ремоделюванню кісткової тканини, довготривалої остеоінтеграції та стабільності імплантату під час ортопедичного лікування [2; 4; 5].

У зв'язку з цим ми вважаємо, що в таких випадках необхідно в процесі ортопедичного лікування використовувати лікувально-профілактичні заходи, що регулюють та підтримують жировий та вуглеводний обмін, нормалізують остеотропні процеси в організмі та в порожнині рота зокрема.

**Метою** цієї роботи було вивчення впливу лікувально-профілактичних заходів у разі ортопедичного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу з використанням імплантатів на біохімічні показники ротової рідини, що характеризують обмінні процеси в організмі.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 53 пацієнти 30–55 років з діагнозом ЦД 2 типу, направлених на дентальну імплантацію.

© П. Д. Рожко, О. В. Чередніченко, 2023

Лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) супроводу ортопедичного лікування з використанням імплантатів призначався пацієнтам основної групи стоматологом-ортопедом (основна група, n=29) і включав комплекс біологічно активних речовин «ПОІС» (1 місяць 2 рази на рік), що регулює вуглеводний обмін в організмі у разі ЦД 2 типу, фітоконцентрат «Імунікум» (3 тижні 3 рази на рік), що посилює імунітет та резистентність у порожнині рота, антиоксидантно-остеотропний препарат «Селен+цинк актив» (3 тижні 2 рази на рік) та нормалізуючий кістковий метаболізм вітамінний комплекс «Алфавіт» (20 днів 2 рази на рік). Крім того, місцево у вигляді аплікацій використовували екстракт гінкго-білоби та виноградних кісточок (15 днів 4 рази на рік), що регулює мікробіоценоз, покращує кровопостачання та зменшує запалення в порожнині рота. Перше використання ЛПК проводилося перед операцією імплантації. Усі препарати застосовувалися за інструкцією. Група порівняння ЛПК супроводу не отримувала (n=24).

При цьому в ротовій рідині пацієнтів оцінювали на різних етапах лікування рівень тригліцеридів, вміст холестерину та глюкози [6].

**Результати дослідження та їх обговорення.**

У пацієнтів із ЦД 2 типу у ротовій рідині відзначено підвищений порівняно з нормою рівень тригліцеридів (майже в 3 рази), що є наслідком порушення жирового обміну в організмі, характерного для ЦД 2 типу (табл. 1).

У ротовій рідині пацієнтів групи порівняння, яка отримувала базове лікування, вміст тригліцеридів не зазнавав істотних змін протягом усіх термінів дослідження. При цьому додаткове призначення регулярних курсів лікувально-профілактичного комплексу основній групі через 6 місяців після встановлення імплантатів сприяло достовірному зниженню рівня тригліцеридів як стосовно вихідних значень, так і стосовно показника групи порівняння. В аналізі ротової рідини через 12 місяців зареєстровано стійке зниження рівня тригліцеридів в основній групі практично до нормальних значень (табл. 1).

Вміст холестерину в ротовій рідині пацієнтів, що спостерігаються з ЦД 2 типу на початковому етапі, перевищував нормальний рівень більш ніж у 2 рази, що також підтверджує загальне порушення обміну речовин, зокрема холестерину, у хворих на ЦД 2 типу (табл. 2).

У ротовій рідині пацієнтів групи порівняння показник холестерину на всіх етапах лікування та проведення біохімічного аналізу практично не змінився та зберігався на достовірно високому рівні, у 1,8–2,6 раза, перевищуючи нормальні значення. На відміну від цього, у ротовій рідині пацієнтів основної групи, яка отримувала лікувально-профілактичний комплекс у процесі лікування та фіксації імплантатів, достовірне зниження рівня холестерину зареєстровано через 6 місяців лікування та збереглося на такому рівні через 1 рік. Показник холестерину в ротовій рідині пацієнтів основної групи на заключних етапах спостереження, незважаючи на певне зниження, все ж таки дещо перевищував значення норми (табл. 2).

Однією з основних ознак ЦД є гіперглікемія, що впливає на рівень глюкози в ротовій рідині пацієнтів, яку спостерігали. Як видно з таблиці 3, вміст глюкози в ротовій рідині пацієнтів із ЦД 2 типу на початковому етапі в 5,5 раза перевищував нормальний рівень. Високі концентрації глюкози в ротовій рідині негативно впливають на тканини порожнини рота, ступінь дисбіозу і несприятливо можуть впливати на результат ортопедичного лікування з використанням імплантатів [7].

Біохімічний аналіз ротової рідини пацієнтів показав, що в групі порівняння вміст глюкози на всіх етапах лікування практично не змінювався та залишався на високому рівні (табл. 3).

У ротовій рідині пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК, достовірне зниження рівня глюкози відзначено через 3 місяці після фіксації імплантатів. Більше значне зменшення цього показника, в 2,7 раза,

Таблиця 1

**Зміни рівня тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на різних етапах комплексного ортопедичного лікування, ммоль/л**

| Групи | Терміни спостереження | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | початковий | через 1 міс. терапії | через 3 міс. установки імплантів | через 6 міс. установки імплантів | через 1 рік установки імплантів |
| Норма – 0,082±0,005 | | | | | |
| Порівняння n=24 | 0,21±0,02<br>p<0,001 | 0,24±0,02<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 0,18±0,01<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 0,21±0,02<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 0,19±0,02<br>p<0,001<br>p1>0,05 |
| Основна n=29 | 0,26±0,03<br>p<0,001<br>p2>0,05 | 0,20±0,02<br>p<0,005<br>p1>0,05<br>p2> 0,05 | 0,22±0,02<br>p<0,005<br>p1>0,05<br>p2> 0,05 | 0,14±0,02<br>p = 0,05<br>p<0,05<br>p2<0,05 | 0,11±0,02<br>p>0,05<br>p1<0,05<br>p2<0,05 |

Примітки: p – показник достовірності відмінностей щодо норми;

p1 – показник достовірності відмінностей стосовно вихідного показника;

p2 – показник достовірності відмінностей між групою порівняння та основною.

Таблиця 2

**Зміни вмісту холестерину в ротовій рідині пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на різних етапах комплексного ортопедичного лікування, ммоль/л**

| Групи | Терміни спостереження | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | початковий | через 1 міс. терапії | через 3 міс. установки імплантів | через 6 міс. установки імплантів | через 1 рік установки імплантів |
| Норма – 0,12±0,01 | | | | | |
| Порівняння n=24 | 0,27±0,03<br>p<0,001 | 0,24±0,03<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 0,21±0,02<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 0,25±0,02<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 0,31±0,04<br>p<0,001<br>p1>0,05 |
| Основна n=29 | 0,24±0,02<br>p<0,005<br>p2>0,05 | 0,28±0,03<br>p<0,005<br>p1>0,05<br>p2> 0,05 | 0,20±0,02<br>p<0,005<br>p1>0,05<br>p2> 0,05 | 0,15±0,02<br>p>0,05<br>p1<0,05<br>p2<0,05 | 0,17±0,02<br>p = 0,05<br>p1<0,05<br>p2<0,05 |

Примітки: p – показник достовірності відмінностей щодо норми;

p1 – показник достовірності відмінностей стосовно вихідного показника;

p2 – показник достовірності відмінностей між групою порівняння та основною.

Таблиця 3

**Зміни вмісту глюкози в ротовій рідині пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на різних етапах комплексного ортопедичного лікування, ммоль/л**

| Групи | Терміни спостереження | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | початковий | через 1 міс. терапії | через 3 міс. установки імплантів | через 6 міс. установки імплантів | через 1 рік установки імплантів |
| Норма – 0,21±0,02 | | | | | |
| Порівняння n=24 | 1,27±0,15<br>p<0,001 | 1,48±0,16<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 0,15±0,12<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 1,49±0,23<br>p<0,001<br>p1>0,05 | 1,33±0,18<br>p<0,001<br>p1>0,05 |
| Основна n=29 | 1,04±0,11<br>p<0,001<br>p2>0,05 | 0,86±0,10<br>p<0,005<br>p1>0,05<br>p2 <0,05 | 0,61±0,05<br>p<0,01<br>p1<0,01<br>p2<0,05 | 0,39±0,05<br>p = 0,05<br>p1<0,001<br>p2<0,001 | 0,43±0,06<br>p = 0,05<br>p1<0,001<br>p2<0,001 |

Примітки: p – показник достовірності відмінностей щодо норми;

p1 – показник достовірності відмінностей стосовно вихідного показника;

p2 – показник достовірності відмінностей між групою порівняння та основною.

встановлено через 6 місяців після встановлення імплантатів. На заключному етапі дослідження (через 1 рік) рівень глюкози в ротовій рідині основної групи в 2,4 раза був нижчим за вихідні значення і в 3,1 раза менший за відповідний рівень у групі порівняння, хоча й перевищував у 2 рази показники норми (табл. 3).

**Висновки.** У ротовій рідині пацієнтів з ЦД 2 типу, направлених на ортопедичне лікування, встановлено підвищений вміст тригліцеридів, холестерину та глюкози. Такий стан обмінних процесів в організмі та в порожнині рота у разі ЦД 2 типу не може не позначитися на прогнозі результатів дентальної імплантації. У зв'язку з цим пацієнтам основної групи були призначені регулярні курси препаратів, які становили лікувально-профілактичний комплекс. Біохімічні дослідження ротової рідини показали досить високу ефективність комплексу, що пропонує нормалізації порушених показників обмінних процесів.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Никитин В.С., Капитонова О.П., Антонова И.Н. Особенности дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом. *Трансляционная медицина*. 2015. № 2(6). С. 25–31.
2. Pavya G., Babu N.A. Effect of Diabetes in Osseointegration of Dental Implant – A Review. *Biomedical & Pharmacology Journal.* 2015. 8 (Spl. Edn.): 353–358. DOI: http://dx.doi.org/10.13005/bpj/703.
3. 3Turkyilmaz I. One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type 2 diabetes mellitus: a case series. *Implant Dent.* 2010. 19(4): 323–329.
4. Райан М.А., Вильямс Р., Гросси С.И. др. Сахарный диабет и воспалительные процессы в полости рта. *Клиническая стоматология*. 2006. № 4(40). С. 62–65.
5. Бурова С.А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом. *Международный эндокринологический журнал.* 2007. № 6(12). С. 107–109.
6. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одесса : Экология, 2005. 616 с.
7. Вакарева М.М. Механизмы регуляции уровня сахара в организме человека. Интеллектуальный потенциал XXI века: ступени познания. 2016. 37. С. 7–11.


## REFERENCES


1. Nikitin VS, Kapitonova OP, Antonova IN. Features of dental implantation in patients with diabetes mellitus. *Translational Medicine.* 2015; 2(6): 25–31. Retrieved from: https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-6-25-31 (in Russian).
2. Pavya G, Babu NA. Effect of Diabetes in Osseointegration of Dental Implant – A Review Biomedical & Pharmacology Journal. 2015; 8 (Spl. Edn.): 353–358. DOI: http://dx.doi.org/10.13005/bpj/703.
3. Turkyilmaz I. One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type 2 diabetes mellitus: a case series. *Implant Dent.* 2010; 19(4): 323–329.
4. Rayan MA, Vilyams R, Grossi S Diabetes mellitus and inflammatory processes in the oral cavity. *Clinical dentistry.* 2006; 4(40): 62–65 (in Russian).
5. Burova SA. Systemic and localized candidiasis in patients with diabetes mellitus. International Journal of Endocrinology. 2007; 6(12): 107–109 (in Ukrainian).
6. Gorjachkovskij AM. Clinical Biochemistry. Odessa: Jekologija Publ., 2005. 616 (in Ukrainan).
7. Vakareva MM Mechanisms of regulation of sugar levels in the human body. *Intellectual potential of the 21st century: stages of knowledge.* 2016; 37:7–11 (in Russian).


*Надійшла до редакції 13.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 24.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування anjic@ukr.net*

**УДК 617.721.6-002-06.617.736-005.98:612.13**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-6**

*Л. В. Венгер[1], О. В. Ковтун[1], Н. І. Храменко[2]*

# МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУР ОКА ЗА ДАНИМИ ОКТ ТАЗМІН ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ПЕРЕДНІЙ УВЕЇТ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕВРИТОМ ЗОРОВОГО НЕРВА

[1]Одеський медичний університет, Одеса, Україна
[2] ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України, Одеса, Україна

**УДК 617.721.6-002-06.617.736-005.98:612.13**

**Л. В. Венгер [1], О. В. Ковтун [1], Н. І. Храменко [2]**

**МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУР ОКА ЗА ДАНИМИ ОКТ ТА ЗМІН ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ПЕРЕДНІЙ УВЕЇТ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕВРИТОМ ЗОРОВОГО НЕРВА**

*[1]Одеський медичний університет, Одеса, Україна*
*[2] ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України, Одеса, Україна*

150 хворим на ідіопатичний монолатеральний передній увеїт проведено офтальмологічне обстеження, реоофтальмографію (РОГ) і оптичну когерентну томографію (ОКТ) структур ока і лікування згідно з протоколом. Статистичний аналіз проведено в Statistica 10.0 з використанням коефіцієнта t Стьюдента, r парної кореляції, r Спірмена. У пацієнтів із невритом зорового нерва на тлі переднього увеїта показано достовірне збільшення товщини шару перипапілярних нервових волокон і судинної оболонки, тонусу дрібних і крупних судин ока відносно показників у осіб без невриту. Також відзначено прямий достовірний кореляційний зв'язок між параметрами, дослідженнями ОКТ (товщина перипапілярних волокон, товщина судинної оболонки, діаметр зорового нерва на вході в орбіту, у ретробульбарному і середньому відділах) із даними РОГ (об'ємне пульсове кровонаповнення, швидкість об'ємного кровонаповнення, тонічні властивості судин) у осіб з ускладненням переднього увеїту у вигляді розвитку неврита зорового нерва.

**Ключові слова:** передній ідіопатичний увеїт, неврит, оптична когерентна томографія, гемодинаміка очей.

**UDC 617.721.6-002-06.617.736-005.98:612.13**

**L. V. Venher[1], O. V. Kovtun[1], N. I. Khramenko[2]**

**MORPHOMETRIC FEATURES OF EYE STRUCTURES ACCORDING TO OCT AND CHANGES IN HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ANTERIOR UVEITIS COMPLICATED BY OPTIC NEURITIS**

*[1]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*
*[2] State Instituion "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" Odesa, Ukraine*

**Aim.** Identify changes in the optic disc and vascular membrane by OCT, as well as features of hemodynamics and the possibility of communication between these parameters.

**Materials and methods.** In 150 patients with idiopathic monolateral anterior uveitis, ophthalmic (visometry, refractometry, tonometry, perimetry, biomicroscopy, direct, reverse ophthalmoscopy), examination, rheophthalmography (ROG) and optical coherence tomography (OCT) of structures were performed. Patients received treatment according to the protocol, including, if necessary, antibacterial, antiviral, steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory, immunosuppressive, desensitizing, vasodilating, immunomodulatory drugs. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 using Student's coefficient, pairwise correlation and Spearman's rank correlation

**Research results.** The OCT results of the eyes of patients with optic neuritis on the background of anterior uveitis showed a significant increase in the thickness of the layer of peripapillary nerve fibers and vascular membrane by 34.3 and 38.9% relative to the data in anterior uveitis without complications. ROG revealed a significant increase in the tone of small and large vessels of the eye in neuritis on the background of anterior uveitis by 14.2 and 17.2% compared to those without neuritis.

There was a direct significant strong relationship between the thickness of peripapillary fibers and the thickness of the vascular membrane with volumetric pulse blood filling, the volume of volumetric blood filling, tonic properties of large and small vessels (r = 0,699-0,909); average – between the diameter of the optic nerve at the entrance to the orbit and the parameters of the ROG (r = 0,647-0,797); weak – determined in the retrobulbar and middle department (r = 0.241-0.453). The development of neuritis in uveitis is accompanied by an increase in the thickness of the peripapillary fibers and vascular membrane, the diameter of the optic nerve at the entrance to the orbit, in the retrobulbar and middle department, as well as volumetric pulse blood filling, volumetric connection in all cases (Spearman r 0.421-0.754).

**Conclusions**

1. The results of OCT of the eyes with optic neuritis on the background of anterior uveitis showed a significant increase in the thickness of the layer of peripapillary nerve fibers and vascular membrane relative to the data in persons with anterior uveitis without complications.

2. The horn of the tonic properties of the vessels revealed a significant increase in the tone of small and large vessels of the eye with optic neuritis on the background of anterior uveitis relative to those without neuritis.

3. The direct strong reliable correlation of indicators of thickness of peripheral fibers and a vascular cover with volume pulse blood filling, speed of volume blood filling, tonic properties of large and small vessels is revealed. Average connection – between the diameter of the optic nerve at the entrance to the orbit and the parameters of the ROG, weak connection with the diameter of the optic nerve in the retrobulbar and middle department.

4. The development of optic neuritis against the background of anterior uveitis is accompanied by an increase in the thickness of the peripheral fibers and choroid, the diameter of the optic nerve at the entrance to the orbit, in the retrobulbar and middle section. The tonic properties of large and small vessels, volumetric pulse blood filling, and the speed of volumetric blood filling, as indicated by the presence of a significant direct correlation.

**Key words:** chronic anterior idiopathic uveitis, optic neuritis, OCT, eye hemodynamics.

© Л. В. Венгер, О. В. Ковтун, Н. І. Храменко, 2023

**Вступ.** Значущість проблеми увеїтів визначається розвитком серйозних ускладнень, що сприяють ранній інвалідизації і виразному зниженню гостроти зору.

Увеїт – поліетіологічне захворювання, основними чинниками якого є ендогенні, серед яких найбільш частими виступають інфекційні і соматичні захворювання [13], а найбільш розповсюдженою формою є ідіопатичний передній увеїт [23].

Хронічний та рецидивуючий перебіг увеїта, несвоєчасне або неконтрольоване лікування часто призводять до розвитку серйозних ускладнень, включаючи неврит зорового нерва, що супроводжується частковою або повною втратою зору, а отже, зниженням якості життя [24].

Розвиток неврита зорового нерва, що є ускладненням увеїта, часто складно діагностувати. Для вирішення даної проблеми доцільним є дослідження структур ока за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ), яка посідає лідируюче місце серед діагностичних методів в офтальмології [20; 25].

Будучи безпечним і неінвазійним методом, ОКТ дає змогу діагностувати мікроскопічні зміни в різноманітних структурах очного яблука [21], у тому числі якісно та кількісно оцінити зміни диска зорового нерва і нейроретинальному пояску, періпапілярному шарі сітківки і макулярній зоні. ОКТ дає змогу також оцінити в динаміці процеси нейродегенерації, нейропротекції і, можливо, навіть нейрогенезу [17].

Звісно, що порушення гемодинаміки ока мають місце у низці офтальмопатологій, у тому числі при оптичній нейропатії на тлі високої ускладненої короткозорості виявлено зниження систолічної і діастолічної швидкості кровообігу в очній артерії [3], а при ортокератологічній корекції міопії у дітей – прискорення швидкості кровотоку в очній артерії і зниження індексу резистентності [8]. Нами було встановлено раніше, що при передньому увеїті також мають місце порушення кровопостачання ока, що полягає у збільшенні пульсового кровонаповнення і швидкості об'ємного пульсового кровопостачання [18].

Для дослідження гемодинаміки ока використовують різноманітні методи, основними вимогами до яких є неінвазивність, безпека, об'єктивність та інформативність [4]. Одним із таких методів є реоофтальмографія, що дає змогу досліджувати гемодинаміку судинної оболонки в результаті безперервної графічної реєстрації змін електричного опору очного яблука протягом серцевого циклу.

Викладені дані літератури показують доцільність і перспективність використання методів ОКТ и РОГ для дослідження структур ока та порушення процесів його гемодинаміки у вирішенні проблеми своєчасної діагностики розвитку запалення зорового нерва як ускладнення переднього увеїта, можливості контролювати виявлені зміни з метою прогнозування характеру перебігу патологічного процесу, прогнозу його результату та оцінки ефективності лікування, що й є основою для проведення даного дослідження.

**Мета досліджень.** Виявити зміни диска зорового нерва і судинної оболонки методом ОКТ, а також особливості гемодинаміки та можливість зв'язку між цими параметрами у хворих на передній увеїт, що ускладнений невритом зорового нерва.

**Матеріали і методи.** Проведене дослідження є часткою планової науково-дослідної тематики. Морально-етичний аспект дослідження заснований на положеннях Гельсінської декларації про моральне регулювання медичних досліджень, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України. Дослідження є відкритим та неінтервенційним.

Спостереження, обстеження та лікування пацієнтів на ідіопатичний монолатеральний передній увеїт 150 осіб (із них 94 чоловіки і 56 жінок) віком від 18 до 83 років проведено у відділенні запальної патології ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» і в Офтальмологічному медичному центрі ОНМедУ.

Критерії включення у дослідження: наявність монолатерального переднього увеїту; критерії виключення: цукровий діабет, гострі інфекційні, вірусні, серцево-судинні захворювання, порушення кровообігу в магістральних судинах ока, раніше проведені очні операції, вагітність.

Діагноз «передній увеїт» ставили відповідно до Міжнародної класифікації 10-го перегляду (2019 р.), ґрунтуючись на даних анатомічної локалізації первинного вогнища запалення, патморфології, типі перебігу увеїта, активності запалення [14].

Обстеження пацієнтів проводили за звертання у стадії загострення і ремісії захворювання.

Проведене пацієнтам офтальмологічне дослідження включало візометрію, рефрактометрію, тонометрію, периметрію, біомікроскопію, пряму і зворотну офтальмоскопію, реоофтальмографію (РОГ), оптичну когерентну томографію (ОКТ), фотореєстрацію за прозорості заломлюючих середовищ. РОГ проводили на комп'ютерному реографічному комплексі «Реоком» (Україна, Харків) і визначали показники об'ємного пульсового кровонаповнення за реографічним коефіцієнтом RQ (%); тонічних властивостей судин за співвідношенням часу висхідної частини реохвилі до часу всієї реохвилі α/T (%), які за показниками низько- і високочастотних складників диференціальних реограм визначали як тонічні властивості крупних і дрібних судин; швидкість об'ємного кровотоку – як змінення амплітуди реосигналу до часу висхідної частини реохвилі – V (Ом/с).

За необхідності уточнення діагнозу проводили додаткові лабораторні дослідження, у тому числі для виявлення інфекційної причини захворювання.

Пацієнти отримали патогенетично орієнтоване лікування, включаючи рекомендації вузьких спеціалістів: антибактеріальне, противірусне, стероїдне і нестероїдне протизапальне, імуносупресивне**,** десенсибілізуюче, імуномодулююче.

Аналіз даних проведено статистично з використанням програми Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Для порівняння цифрових значень змінних у незалежних вибірках (середнє значення – M та їх стандартні відхилення – SD), використовували коефіцієнт Стьюдента, попередньо визначаючи нормальність розподілу даних за критерієм Колмогорова – Смирнова. Аналіз зв'язку між отриманими результатами проведено з використанням парної кореляції і рангової кореляції Спірмена [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих результатів виявив достовірний позитивний кореляційний зв'язок між усіма показниками, що досліджувалися. При цьому кореляційний зв'язок сильного ступеню виразності визначався між даними, що характеризували товщину шару перипапілярних нервових волокон і судинної оболонки (r=0,910, p=0,00, n=150), а також діаметр зорового нерва в зоні орбіти (r=0,822, p=0,00, n=150) і, крім того, між значеннями діаметру зорового нерва в зоні орбіти і середнього відділу (r=0,717, p=0,00, n=150). Середній ступень зв'язку визначався для всієї решти параметрів, у тому числі що характеризували товщину шару перипапілярних нервових волокон і діаметр зорового нерва в ретробульбарній зоні (r=0,444, p=0,00, n=150) і в середньому відділі (r=0,425, p=0,00, n=150); товщину судинної оболонки і діаметр зорового нерва, виміряний у тих самих точках (r=0,463, p=0,00, n=150 и r=0,419, p=0,00, n=150) відповідно; значення діаметру зорового нерва в ретробульбарній зоні і зоні орбіти (r=0,480, p=0,00, n=150), а також середнього відділу (r=0,458, p=0,00, n=150).

Результати аналізу досліджень структур ока у пацієнтів із невритом зорового нерва на тлі переднього увеїта за даними комп'ютерної томографії частково були описані нами раніше. Так, дані визначення діаметру зорового нерва в ретробульбарній зоні, середньому відділі і на вході в орбіту показали, що отримані значення вище в групі пацієнтів на неврит на тлі переднього увеїта, ніж при неускладненому передньому увеїті в усіх точках вимірювання, ці зміни є значущими і найбільш виразні під час вимірювання в місці на вході в орбіту і становлять 17,1% [18].

Щодо даних товщини шару перипапілярних нервових волокон і судинної оболонки, то аналіз відповідних результатів у пацієнтів на неврит зорового нерва на тлі переднього увеїта показав таке. Товщина шару перипапілярних нервових волокон збільшена у цьому разі на 34,3% порівняно з відповідними даними у осіб на передній увеїт без ускладнення і становить 153,233±7,067 мкм. Товщина судинної оболонки при невриті зорового нерва також збільшена і становить 138,9% відносно даних, отриманих у групі осіб на передній увеїт, із перебігом без указаного ускладнення (272,007±16,210 мкм). Виявлені зміни є достовірно значущими (P=0,00) в обох випадках (табл. 1).

Результати кореляційного аналізу показали, що зміни даних ОКТ у осіб, хворих на передній увеїт, мають односпрямований характер зі змінами показників РОГ (табл. 2). Про це свідчить наявність прямого достовірного зв'язку між певними параметрами. Таким чином, коефіцієнти парної кореляції середніх значень товщини периферичних волокон, а також товщини судинної оболонки з показниками об'ємного пульсового кровонаповнення, швидкості об'ємного кровонаповнення, тонічних властивостей крупних і дрібних судин знаходяться в межах 0,699–0,909, що достеменно свідчить про зв'язок міцного ступеню. Середнє значення діаметру зорового нерва в усіх точках вимірювання корелюють із даними РОГ. При цьому найбільш виражений ступінь зв'язку відзначений під час визначення діаметру на вході в орбіту, відповідні коефіцієнти кореляції знаходяться в межах 0,647–0,797. Кореляційний зв'язок між діаметром зорового нерва, що було визначено в ретробульбарному і середньому відділах, із параметрами РОГ виразна в меншому ступені, про що свідчать значення відповідних коефіцієнтів кореляції (0,241–0,453).

Раніше нами було описано зміни низки реоофтальмографічних показників у хворих на передній увеїт із розвиненим невритом зорового нерва. У цьому разі було відзначено достовірно значуще збільшення об'ємного пульсового кровонаповнення на 63,4% і швидкості об'ємного кровонаповнення на 36,0% порівняно з неускладненим переднім увеїтом [18].

Що стосується результатів дослідження тонічних властивостей судин, то слід відзначити достовірно значуще збільшення тонусу як дрібних (17,639±0,762%), так і крупних (25,722±1,279%) судин ока у хворих на неврит зорового нерва на тлі переднього увеїту. Ці зміни становлять відповідно 14,2% і 17,2% відносно таких показників у пацієнтів без неврита (табл. 3).

Як показали результати рангової кореляції Спірмена, факт розвитку неврита зорового нерва у осіб на передній увеїт супроводжується збільшенням значень параметрів ОКТ, що досліджуються (табл. 4). Про це свідчить значущий прямий кореляційний зв'язок сильного ступеню з товщиною перипапілярних волокон (r=0,740, p=0,000, n=150), товщиною судинної оболонки (r=0,730, p=0,000, n=150) і діаметром зорового нерва, виміряного в точці на вході в орбіту (r=0,748, p=0,00, n=150), а також кореляційний зв'язок середнього ступеню з діаметром зорового нерва в ретробульбарній області (r=0,537, p=0,000, n=150) і середньому відділі (r=0,421, p=0,000, n=150).

Що стосується даних РОГ, то у цьому разі у осіб із розвитком неврита зорового нерва на тлі переднього увеїта відзначено також наявність кореляції з об'ємним пульсовим кровонаповненням, швидкістю об'ємного кровонаповнення, тонічними властивостями крупних і дрібних судин (табл. 4). У всіх випадках кореляційний зв'язок значимий, прямий, сильного ступеню виразності, значення коефіцієнтів кореляції (r) становлять 0,754, 0,710, 0,716 і 0,717 відповідно.

Як клінічні приклади приводимо дані ОКТ у пацієнтки на передній рецидивуючий увеїт, ускладнений невритом ЗН правого ока (рис. 1), і результати ОКТ хворого з гострим іридоциклітом, ускладненим запаленням зорового нерва (рис. 2).

**Обговорення результатів.** Обговорюючи отримані результати, слід відзначити, що дані літератури відносно досліджень методом ОКТ у осіб на увеїт, що супроводжується запальним процесом в області зорового нерва, свідчать про те, що за динамікою показника товщини шару перипапілярних волокон можна робити висновки про ризик розвитку часткової атрофії зорового нерва в подальшому [16]. Однак вивченню стану перипапілярних нервових волокон у пацієнтів, хворих на увеїт, присвячено нечисленні роботи. Тому важливим є вивчення динаміки товщини та термінів витончення шару перипапілярних нервових волокон при увеїтах, ускладнених запаленням зорового нерва.

Згідно з дослідженнями останніх років, в очах з активним увеїтом, у тому числі у групі без клінічних ознак запалення зорового нерва, відзначається достовірне збільшення товщини шару перипапілярних нервових волокон як порівняно зі здоровими очима, так і з очима з увеїтом у стадії ремісії [19], а за даними C.C. Heinz зі співавторами, при флюоресцентній ангіографії лікедж флюоресцеїну на диску зорового нерва визначається у 43,8% очей пацієнтів з увеїтом [15].

За даними М.В. Панченко, у гострому періоді увеїту, ускладненого запаленням зорового нерва, за даними ОКТ, визначалося достовірне збільшення товщини шару перипапілярних нервових волокон порівняно з контролем [5].

Після перенесеного ізольованого невриту зорового нерва, за даними низки дослідників, визначається зменшення товщини шару перипапілярних нервових волокон у 74–87,5% випадків [10]. При увеїті, ускладненому

Таблиця 1

**Зміни товщини шару перипапілярних нервових волокон і товщини судинної оболонки очей у осіб на передній увеїт, ускладнений невритом зорового нерва, за даними ОКТ (M±SD)**

| Параметр, що досліджується | Передній увеїт, n=114 | Передній увеїт, ускладнений невритом, n=36 |
|---|---|---|
| товщина шару перипапілярних нервових волокон (мкм) | 114,089±3,477 | 153,233±7,067*<br>134,3% |
| товщина судинної оболонки (мкм) | 272,007±16,210 | 377,856±20,561*<br>138,9% |

Примітка: * P=0,00 у всіх випадках.

Таблиця 2

**Результати парної кореляції між значеннями деяких показників за даними ОКТ и РОГ у пацієнтів на передній увеїт**

| Параметри, що досліджують | | Об'ємне пульсове кровонаповнення | Швидкість об'ємного кровонаповнення | Тонічні властивості судин | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | крупні | дрібні |
| товщина периферійних волокон | | 0,909 | 0,799 | 0,799 | 0,772 |
| товщина судинної оболонки | | 0,892 | 0,813 | 0,760 | 0,699 |
| діаметр зорового нерва | ретро | 0,453 | 0,411 | 0,375 | 0,417 |
| | середній | 0,380 | 0,357 | 0,241 | 0,440 |
| | орбіта | 0,791 | 0,699 | 0,647 | 0,717 |

Примітка. У таблиці представлено значення коефіцієнтів парної кореляції (r) за кількості кореляційних пар n=150 та рівня значущості відмінностей p=0,00 у всіх випадках.

Таблиця 3

**Зміни тонусу судин ока у осіб, хворих на передній увеїт, ускладнений невритом зорового нерва, за даними РОГ (M±SD)**

| Параметр, що досліджується | Передній увеїт, n=114 | Передній увеїт, ускладнений невритом, n=36 |
|---|---|---|
| тонус крупних судин (%) | 21,942±1,154 | 25,722±1,279*<br>117,2% |
| тонус дрібних судин (%) | 15,449±0,827 | 17,639±0,762*<br>114,2% |

Примітка: * P=0,000 у всіх випадках.

Таблиця 4

**Результати рангової кореляції Спірмена між розвитком неврита у пацієнтів на передній увеїт та змінами деяких показників за даними ОКТ и РОГ**

| Параметри, що досліджувалися | | N | r Спірмена | t (n-2) | P |
|---|---|---|---|---|---|
| товщина периферичних волокон | | 150 | 0,740 | 13,383 | 0,000 |
| товщина судинної оболонки | | 150 | 0,730 | 13,011 | 0,000 |
| діаметр зорового нерва | ретробульбарний | 150 | 0,537 | 7,747 | 0,000 |
| | середній відділ | 150 | 0,421 | 5,646 | 0,000 |
| | на вході в орбіту | 150 | 0,748 | 13,715 | 0,000 |
| об'ємне пульсове кровонаповнення | | 150 | 0,754 | 13,956 | 0,000 |
| швидкість об'ємного кровонаповнення | | 150 | 0,710 | 12,270 | 0,000 |
| тонічні властивості судин | крупні судини | 150 | 0,716 | 12,470 | 0,000 |
| | дрібні судини | 150 | 0,717 | 12,495 | 0,000 |

Примітка: n – кількість хворих; p – рівень значущості відмінностей, t (n–2) – t-критерій, що розраховується за кількості ступенів свободи (n–2).

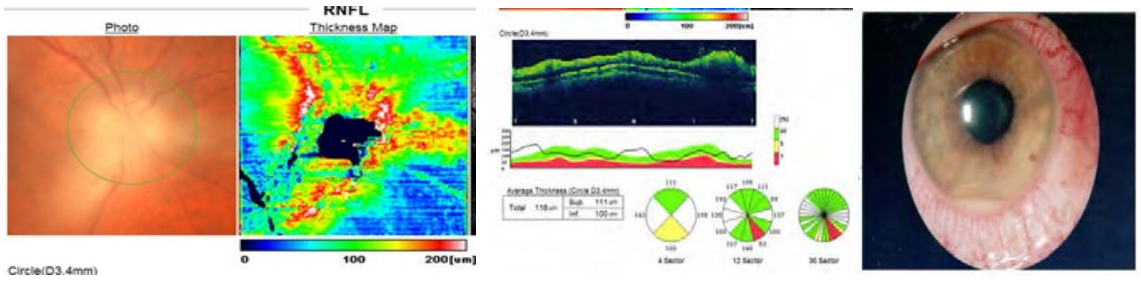



**Рис. 1. ОКТ пацієнтки Б. Діагноз: рецидивуючий передній увеїт, ускладнений невритом зорового нерва правого ока**

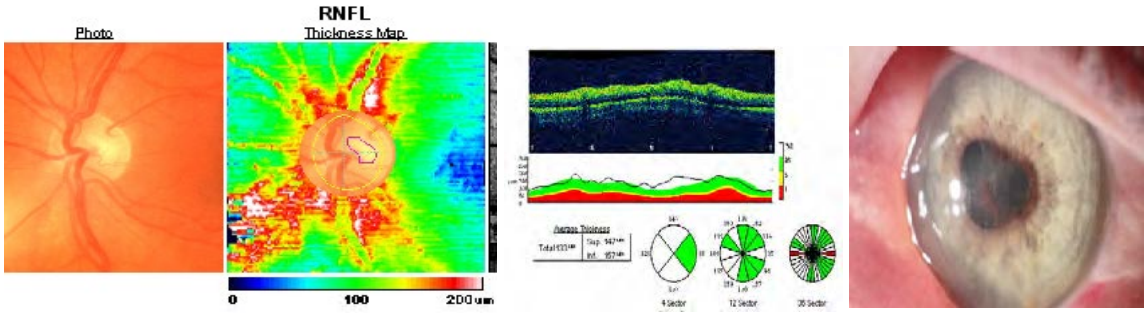



**Рис. 2. ОКТ хворого С. Діагноз: гострий іридоцикліт, ускладнений невритом зорового нерва**

запаленням зорового нерва, витончення шару перипапілярних нервових волокон формується, за даними М.В. Панченко зі співавторами, у перші шість місяців після перенесеного захворювання у більшості (60,5%) пацієнтів [6].

У цілому набряк ЗН (у тому числі ускладнення увеїту), відповідно до сучасних уявлень, може протікати з відсутністю часткової атрофії зорового нерва або з розвитком часткової або повної его атрофії [2; 22]. При цьому важливою ознакою формування часткової атрофії зорового нерва після невриту зорового нерва як ускладнення перебігу увеїта є зменшення товщини шару перипапілярних нервових волокон, що за величини менш 75 мкм супроводжується порушенням зорових функцій [11].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших авторів, які показали збільшення товщини шару перипапілярних нервових волокон у динаміці розвитку увеїта. Ураховуючи, що пацієнти поступали у відділення в середньому через 7–12 діб від початку захворювання, а ОКТ-дослідження виконані на 3–5 добу лікування у стаціонарі, дані, що характеризують параметри товщини шару перипапілярних нервових волокон і товщини судинної оболонки у осіб, хворих на передній увеїт, отримані на стадії ексудації патологічного процесу. У пацієнтів на неврит зорового нерва на тлі переднього увеїта значимо збільшена товщина шару перипапілярних нервових волокон (на 34,3%) і судинної оболонки (на 38,9%).

Що стосується відомостей відносно регіональної гемодинаміки при офтальмологічних захворюваннях, то слід відзначити дані, що отримані методом ангіо-ОКТ, які показують зниження швидкості венозного кровообігу в сітківці при задньому увеїті за наявності кистозного набряку макули [12]. При хоріоретинітах на тлі проліферації в судинній оболонці методом ультразвукової доплєрографії виявлено зниження швидкості кровотоку в циліарних артеріях [9]. При первинному і рецидивуючому задньому увеїті методом офтальмореографії встановлено посилення регіонарного кровопостачання на підставі даних про збільшення об'ємного пульсового кровонаповнення, швидкості об'ємного кровотоку і тонічних властивостей судин [7].

Дослідження, що були проведені нами раніше, виявили факт збільшення кровонаповнення ока (за показниками об'ємного пульсового кровонаповнення і швидкості об'ємного пульсового кровонаповнення) у осіб на передній увеїт як на хворому, так і здоровому оці значно більш виразне при ускладненні увеїта невритом зорового нерва і, безумовно, на тлі патологічного процесу [18].

Результати, що були отримані нами в представленому дослідженні, свідчать про те, що розвиток неврита зорового нерва у осіб на передній увеїт супроводжується збільшенням показників гемодинаміки ока – об'ємного пульсового кровонаповнення, швидкості об'ємного кровонаповнення, тонусу дрібних і крупних судин і узгоджуються з раніше проведеними, а також із даними о спрямованості змін параметрів регіонарної гемодинаміки при первинних і рецидивуючих задніх увеїтах.

**Висновки**

1. Результати ОКТ очей, отримані нами у пацієнтів із невритом зорового нерва на тлі переднього увеїта, дали змогу встановити факт достовірно значущого (P=0,00) збільшення товщини шару перипапілярних нервових волокон і судинної оболонки на 34,3% і 38,9% відповідно відносно даних, отриманих у осіб на передній увеїт, із перебігом без указаного ускладнення.

2. РОГ-дослідження тонічних властивостей судин виявило достовірно значиме збільшення тонусу дрібних і крупних судин очей у хворих на неврит зорового нерва на тлі переднього увеїта на 14,2% і 17,2% відносно таких показників у пацієнтів без неврита (P=0,000 в обох випадках).

3. Зміни структурних параметрів очей та їх функціональних характеристик, отриманих на підставі даних ОКТ і РОГ у осіб на передній увеїт, носять односпрямований характер, про що свідчать результати кореляційного аналізу. Відзначено прямий достовірний зв'язок сильного ступеню між товщиною перипапілярних волокон і товщиною судинної оболонки з показниками об'ємного пульсового кровонаповнення, швидкості об'ємного кровонаповнення, тонічних властивостей крупних і дрібних судин (r = 0,699–0,909). Кореляційний зв'язок між діаметром зорового нерва на вході в орбіту і параметрами РОГ переважно характеризується як середній (r = 0,64–0,797), а визначений у ретробульбарному і середньому відділах проявляється в меншому ступеню (r = 0,241–0,453).

4. Нами встановлено, що розвиток неврита зорового нерва у осіб на передній увеїт супроводжується збільшенням показників параметрів структур ока (товщина перипапілярних волокон і судинної оболонки, діаметр зорового нерва на вході в орбіту, в ретробульбарній області і середньому відділі), а також геодинамічних показників ока (об'ємне пульсове кровонаповнення, швидкість об'ємного кровонаповнення, тонічні властивості крупних і дрібних судин), про що свідчить наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку в усіх випадках (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена в межах 0,421 – 0,754, p=0,000, n=150).

Відзначається набряк зорового нерва зі збільшенням товщини шару ПНВ (до 136 мкм) правого ока (рис. 1).

Відзначається набряк зорового нерва зі збільшенням товщини шару перипапілярних нервових волокон (до 133 мкм) лівого ока (рис. 2).

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва : Практика, 1998. 459 с.
2. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л. Поражения зрительного нерва. Киев : Медицина, 2006. 472 с.
3. Завгородняя Н.Г., Денисова О.О. Особенности гемодинамических и морфометрических изменений диска зрительного нерва у пациентов с оптической нейропатией при высокой осложненной близорукости. *Архів офтальмології України*. 2015. № 1. С. 25–31.
4. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. Москва : Медицина, 1990. 272 с.
5. Панченко Н.В., Самофалова М.Н. Динамика толщины слоя перипапиллярных нервных волокон при увеитах, осложненных невритом зрительного нерва. *Філатовські читання* : наук.-практ. конфер. офтальмологів з міжнародною участю, присвячена 75-річчю заснування Інституту ім. В.П. Філатова. Одеса, 2011. С. 162.
6. Истончение слоя перипапиллярных нервных волокон при увеите, осложненном воспалением зрительного нерва / Н.В. Панченко и др. *Архів офтальмології України*. 2016. Т. 4. № 1. С. 50–53.
7. Храменко Н.И., Коновалова Н.В. Состояние регионарной гемодинамики глаза у больных задними увеитами. *ОЖ.* 2022. № 1. С. 11–19.
8. Цыбульская Т.Е., Завгородняя Т.С. Изменения аккомодационной функции и гемодинамики глаза при разных способах оптической коррекции миопии у детей. *Архів офтальмології України*. 2015. Т. 3. № 1. С. 47–51.
9. Чудинова О.В., Хокканен В.М. Современные возможности диагностики хориоретинитов. *Офтальмология.* 2012. № 9(1). С. 67–72.
10. Costello F., Coupland S., Hodge W. et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann. Neurol*. 2006. Vol. 59. P. 963–969.
11. Costello F., Hodge W., Pan Y. I. et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult.Scler*. 2008. Vol. 14. № 7. P. 893–905.
12. Feng X., Kedhar S., Bhoomibunchoo C., Retinal blood flow velocity in patients with active uveitis using the retinal function imager. *Chin med J* (Engl.). 2013. Vol. 126(10). P. 1944–1947.
13. Foster C.S. Diagnosis and Treatment of Uveitis. 2-nd Ed.: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013. 1276 p.
14. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol*. 2005. Vol. 140. № 3. P. 509–516. URL: https://doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117.
15. Heinz C., Kogelboom K., Heiligenhaus A. Influence of optic disc leakage on objective optic nerve head assessment in patients with uveitis. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016. Vol. 254. № 2. P. 361–364.
16. Kaufman A.H., Foster C.S. Cataract extraction in patients with pars planitis. *Ophthalmology*. 1993. Vol. 100. № 8. P. 1210–1217.
17. Klistorner A., Arvind H., Nguyen T., Garrick R., Paine M., Graham S., O'Day J., Yiannikas C. Multifocal VEP and OCT inopticneuritis: A topographical study of the structure-function relationship. *Doc. Ophthalmol*. 2009. № 118(2). P. 129–137.
18. Kovtun A.V., Venger L.V., Khramenko N.I. Possibility of early diagnosis of complications of optic neuritis in patients with anterior uveitis according to cogerent tomography of the eye orbit. *RAD Conference Proceedings*. 2020. Vol. 4. P. 109–112, ISSN 2466-4626 (online) | DOI: 10.21175/RadProc.2020.23. URL: www.rad-proceedings.org.
19. Moore D.B., Jaffe G.J., Asrani S. Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor. *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122. № 3. P. 511–517. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.008., 344.
20. Onal S., Tugal-Tutkun I., Neri P. et al. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int. Ophthalmol*. 2014. Vol. 34. № 2. P. 401–435.
21. Pakzad-Vaezi K., Or C., Yeh S., Forooghian, F. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of uveitis. *Can. J. Ophthalmol*. 2014. P. 49.

22. Puech C., Gennai S., Pavese P. et al. Ocular manifestations of syphilis: recent cases over a 2.5-year period. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010. Vol. 248. № 11. P. 1623–1629. DOI: 10.1007/s00417-010-1481-z.
23. Tsirouki T., Dastiridou A., Symeonidis C., Tounakaki O. et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2018. Vol. 26. № 1. P. 2–16.
24. Venkataraman A., Rathinam S. R., Venkataraman A. A pre- and post-treatment evaluation of vision-related quality of life in uveitis. *Indian J. of Ophthalmol*. 2008. Vol. 56. № 4. P. 307–312.
25. Wen-Shi Shieh, Jayanth S. Sridhar, James P. Dunn. Spectral-Domain OCT in Managing Uveitis. *Review of Ophthalmol*. 2016. Vol. 23. № 3. P. 53–60.

**REFERENCES**

1. Glantz S. Primer of biostatistics. Moscow: Practika; 1998. 459 p. (In Russian).
2. Zhaboedov GD, Scrypnyk RL. Optic nerve lesions. Kyiv: Meditsina; 2006. 472 p. (In Russian).
3. Zavgorodnyaya TS, Denisova OO. Features of hemodynamic and morphometric changes in the optic nerve head in patients with optic neuropathy with high complicated myopia. *Arkhiv oftalmologii Ukrainy*. 2015;3(1):25–31. (In Russian).
4. Katsnelson LA, Forofonova TI, Bunin AYa. Vascular eye disease. Moscow: Meditsina; 1990. 272 p. (In Russian).
5. Panchenko NV, Samofalova MN. Dynamics of the thickness of the layer of peripapillary nerve fibers in uveitis complicated by optic neuritis. In: "Filatov reading". Scientific – practical conference of ophthalmologist with international participation, dedicated of the 75th anniversary of the founding of the Institute named after V.P. Filatov. Odesa, Ukraine 2011;162. (In Russian).
6. Panchenko NV, Samofalova MN, Honchar EN, Lytvyshchenko AV, Friantseva MV. Thinning of the layer of peripapillary fibers in uveitis, complicated by inflammation of the optic nerve. *Arkhiv oftalmologii Ukrainy України*. 2016;4(1):50–53. (In Russian).
7. Khramenko NI, Konovalova NV. Ocular hemodynamics in patients with posterior uveitis entities. *Oftalmolohichnii zhurnal.* 2022; (1):11–19. (In Russian).
8. Tsybulskaya TE, Zavgorodnyaya TS. Changes in accommodative function and hemodynamics of the eye with different methods of optical correction in children. *Arkhiv oftalmologii Ukrainy*. 2015;3(1):47–51. (In Russian).
9. Chudinova OV, Hokkanen VM. Current possibilities of chorioretinites diagnostics. *Oftalmologiya.* 2012;9(1):67–72. (In Russian).
10. Costello F, Coupland S, Hodge W et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann. Neurol*. 2006;59:963–969.
11. Costello F, Hodge W, Pan YI et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult.Scler*. 2008; 14(7): 893–905.
12. Feng X, Kedhar S, Bhoomibunchoo C. Retinal blood flow velocity in patients with active uveitis using the retinal function imager. *Chin. Med. J.* (Engl.). 2013; 126(10): 1944–1947.
13. Foster CS. Diagnosis and treatment of uveitis. 2-nd Ed.: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. 1276 p.
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Standartization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol*. 2005; 140(3): 509-516. URL: https://doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057. PMID: 16196117.
15. Heinz C, Kogelboom K, Heiligenhaus A. Influence of optic disc leakage on objective optic nerve head assessment in patients with uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016; 254(2): 361-364.
16. Kaufman AH, Foster CS. Cataract extraction in patients with pars planitis. *Ophthalmology*. 1993; 100(8): 1210–1217.
17. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, O'Day J, Yiannikas C. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: A topographical study of the structure-function relationship. *Doc. Ophthalmol*. 2009; 118(2): 129–137.
18. Kovtun AV, Venger LV, Khramenko NI. Possibility of early diagnosis of complications of optic neuritis in patients with anterior uveitis according to cogerent tomography of the eye orbit. In: *RAD Conference Proceedings*. 2020; 4: 109–12, ISSN 2466-4626 (online) | DOI: 10.21175/RadProc.2020.23. URL: www.rad-proceedings.org
19. Moore DB, Jaffe GJ, Asrani S. Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor. *Ophthalmology*. 2015; 122(3): 511–517. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.008., 344.
20. Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P et al. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int. Ophthalmol*. 2014;34(2):401–435.
21. Pakzad-Vaezi K, Or C, Yeh S, Forooghian F. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of uveitis. *Can. J. Ophthalmol*. 2014; 49.
22. Puech C, Gennai S, Pavese P et al. Ocular manifestations of syphilis: recent cases over a 2.5-year period. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248(11): 1623–1629.doi: 10.1007/s00417-010-1481-z.
23. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O et al. A Focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2018; 26(1): 2–16.
24. Venkataraman A, Rathinam SR, Venkataraman A. A pre- and post-treatment evaluation of vision-related quality of life in uveitis. *Indian J. of Ophthalmol*. 2008; 56(4): 307–312.
25. Wen-Shi Shieh, Jayanth S Sridhar, James P Dunn. Spectral-Domain OCT in managing uveitis. *Review of Ophthalmol*. 2016; 23(3): 53–60.

*Надійшла до редакції 7.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 20.11.2022 р.*

УДК 617.557-007.43-089
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-7

*В. В. Грубнік, З. Д. Бугрідзе, Р. С. Парфентьєв, К. О. Воротинцева, Н. Д. Парфентьєва*

# ОПЕРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОЇ ПАХОВОЇ ГРИЖІ: ВИБІР МЕТОДУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 617.557-007.43-089**

**В. В. Грубнік, З. Д. Бугрідзе, Р. С. Парфентьєв, К. О. Воротинцева, Н. Д. Парфентьєва**
**ОПЕРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОЇ ПАХОВОЇ ГРИЖІ: ВИБІР МЕТОДУ**
*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

**Резюме.** Кількість рецидивів під час пластики пахових гриж становить до 15%. Мета роботи – визначення оптимального методу операції при рецидивних пахових грижах. Із 2007 до 2011 р. проведено клінічне дослідження із залученням 146 пацієнтів (рандомізоване – 82, проспективне – 64) із рецидивними паховими грижами, які раніше оперовані за різними методиками. Відзначено менший больовий синдром та менша кількість ускладнень після лапароскопічних утручань. Усього лапароскопічно було прооперовано 68 пацієнтів, відкрито (за Ліхтенштейном) – 78 пацієнтів. Кількість рецидивів після лапароскопічної операції – 3, після відкритої – 8. Висновок: лапароскопічний метод при рецидивних пахових грижах дає змогу скоротити тривалість операції, кількість ускладнень, зменшити больовий синдром та знизити кількість рецидивів.

**Ключові слова:** пахвинна грижа, лапароскопічна трансабдомінальна герніопластика, герніопластика за Ліхтеншнейном, рецидивна пахвинна грижа.

**UDC 617.557-007.43-089**

**V. V. Hrubnik, Z. D. Buhridze, R. S. Parfentiev, K. O. Vorotyntseva, N. D. Parfentieva**
**SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INGUINAL HERNIA: THE CHOICE OF METHOD**
*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The recurrence rate for inguinal hernia repair is up to 15%. The purpose of the work is to determine the optimal method of surgery for recurrent inguinal hernias. From 2007 to 2011, a clinical study was conducted involving 146 patients (randomized – 82, prospective – 64) with recurrent inguinal hernias, previously operated on using different methods. Less pain syndrome and fewer complications after laparoscopic interventions were noted. In total, 68 patients were operated on laparoscopically, 78 patients were operated by open method (according to Lichtenstein). The number of recurrences after laparoscopic surgery – 3, after open – 8. Conclusion: the laparoscopic method for recurrent inguinal hernias can reduce the duration of the operation, the number of complications, reduce pain after operation and reduce the number of reccurences.

**Key words:** inguinal hernia, TAPP, Lichtenstein's operation, recurrent inguinal hernia.

**Вступ.** Пластика пахових гриж – найбільш популярна операція, що виконується загальними хірургами всього світу. Щороку у світі виконується понад 20 млн грижосічень із приводу пахвинних гриж. Частота рецидивів під час використання різних методик пластики пахових гриж становить 15% [1]. Використання «ненатяжної» пластики за допомогою різних сітчастих імплантатів за методикою Ліхтенштейна дало змогу достовірно знизити частоту рецидивів до 5–9% [2].

Використання лапароскопічних методик під час лікування пахових гриж має значні переваги перед відкритими операціями, оскільки дає змогу значно знизити больовий синдром, досягти прекрасних косметичних результатів та скоротити тривалість госпіталізацій. Водночас частота рецидивів після використання лапароскопічних методик досягає 8,9% [3].

Операції з приводу рецидивних пахових гриж є досить складними і потребують певних умінь від хірурга, що оперує, та знань нормальної анатомії. Кількість рецидивів після операцій стосовно рецидивних пахвинних гриж становить від 8% до 34% [4].

Низка авторів пропонує використовувати при рецидивних пахвинних грижах методику Ліхтенштейна як найбільш просту. Однак повторні відкриті операції пов'язані зі значними технічними складнощами, необхідністю дисекції рубцевих тканин, імовірністю пошкодження нервів [5].

Лапароскопічна герніопластика рецидивних пахових гриж асоціюється з високою ефективністю, незважаючи на серйозні технічні труднощі під час операції [6].

Незважаючи на проведення низки проспективних рандомізованих досліджень, залишається невирішеним питання вибору методики між пластикою за Ліхтенштейном або лапароскопічною герніопластикою під час оперативного лікування рецидивних пахвинних гриж [7].

**Мета роботи:** визначити оптимальний метод оперативного втручання при рецидивних пахвинних грижах.

**Матеріали та методи.** Нами проведено ретроспективний аналіз результатів повторних операцій, виконаних у 146 хворих щодо рецидивних пахових гриж за період із вересня 2007 р. до грудня 2020 р. на базі КНП «Одеська обласна клінічна лікарня». Оскільки питання вибору методу повторної операції за рецидиву пахової грижі залишалося невизначеним, спочатку у період від вересня 2007 р. до травня 2011 р. в клініці було проведено порівняльне рандомізоване дослідження, у якому взяли участь 82 пацієнти з рецидивними пахвинними грижами. Спочатку всі пацієнти були прооперовані за методикою за Ліхтенштейном із використанням поліпропіленового сітчастого імплан-

© В. В. Грубнік, З. Д. Бугрідзе та ін., 2022

тата. Причинами рецидивів, що виникли після першої операції у 14 пацієнтів, було нагноєння післяопераційної рани, що вимагало санації та часткового висічення сітчастого імплантату. У 30 пацієнтів причиною рецидиву було використання сітчастих імплантатів недостатнього розміру. У 38 пацієнтів рецидив настав у зв'язку з порушенням техніки виконання операції за Ліхтенштейном. Необхідно відзначити, що лише 8 пацієнтів (9,75%) раніше були прооперовані у нашій клініці. Інші 24 пацієнти (29,2%) були прооперовані в міських лікарнях, і у 50 пацієнтів (60,9%) операція була виконана у центральних районних лікарнях.

Усім пацієнтам було проведено ретельне клінічне та лабораторне обстеження. В обов'язковому порядку всім пацієнтам проводили ультразвукову діагностику зони пахового каналу, яка дала змогу достовірно підтвердити наявність рецидиву пахвинної грижі. 11 пацієнтам знадобилося проведення комп'ютерної томографії малого тазу, і 2 пацієнтам було виконано магнітно-резонансну томографію органів малого таза. Дані цих досліджень також підтвердили наявність рецидиву пахвинних гриж. За фізичного навантаження 42 пацієнти скаржилися на виражений больовий синдром та наявність грижового випинання. У 8 пацієнтів (9,75%) біль віддавала у калитку та в яєчко з боку рецидивної грижі. Отже, щоб уникнути серйозної супутньої урологічної патології, даним пацієнтам було додатково призначено обстеження в уролога. Це виявило аденому передміхурової залози без тяжких порушень діурезу у 9 пацієнтів (10,9%) та хронічний простатит у 25 пацієнтів (30,48%). Перед виконанням операції щодо рецидивних пахових гриж усіх пацієнтів ознайомили з різними методиками операцій, після чого пацієнти добровільно підписували інформовану згоду для участі у рандомізованому дослідженні.

Рандомізацію виконували подвійним сліпим методом: ані хірург, ані пацієнт не знали до операції, яка методика пластики пахового каналу буде вибрана. Операцію проводили досвідчені хірурги, які володіли як методикою відкритої пластики пахових гриж, так і методикою лапароскопічної пластики гриж. У день операції пацієнтам було повідомлено, який метод буде використано. Усі 82 пацієнти були поділені на дві групи: пацієнтів першої групи прооперували за допомогою лапароскопічних методів, другої групи – за допомогою операції методом Ліхтенштейна.

У першій групі 40 пацієнтам виконано лапароскопічну трансабдомінальну преперитонеальну пластику (TAPP). Лапароскопічну пластику гриж виконували після накладання пневмоперитонеуму до 12 мм рт. ст. із використанням трьох троакарів. Перший 10 мм троакар уводили в область пупка, два 5 мм троакара – у праву і ліву здухвинні ділянки. Очеревина над грижовим дефектом була відшарована. Далі відокремлювали грижовий мішок, який відділяли від елементів сім'яного канатика. В обов'язковому порядку з грижового каналу виділялася ліпома, яка супроводжувала грижовий мішок. Пластика грижового дефекту виконувалася за допомогою сітчастих поліпропіленових імплантатів, спеціально виготовлених для цього виду пластики. Сітки фіксувалися за допомогою 3–5 такерів. Після встановлення сіток у цій групі хворих відновлювалася цілісність парієтальної очеревини. Для цього виконували зшивання листків очеревини за допомогою безперервної нитки, що розсмоктується, з інтракорпоральним зав'язуванням вузлів.

У 42 пацієнтів другої групи виконували повторну герніопластику за модифікованою методикою за Ліхтенштейном. При цьому сітчастий імплантат, установлений під час першої операції, у деяких випадках був відсічений, а в тих випадках, коли виділення імплантату було технічно складним або неможливим, установлювали новий сітчастий імплантат поверх першого. Під час виконання відкритого методу операції висікали старий післяопераційний рубець, розсікали апоневроз та виділяли елементи сім'яного канатика, після чого виявляли грижовий дефект. Для закриття грижового дефекту використовували досить великі сітки розміром 10×15 см, сітку підшивали до пахової зв'язки і до апоневрозу швами, що не розсмоктуються. Дренування рани не виконували.

У ранньому післяопераційному періоді враховували та фіксували всі ускладнення, особливо виразність больового синдрому, наявність запальної реакції тканин та порушення діурезу. Період спостереження за пацієнтами становив від 12 до 24 місяців. У віддалені терміни пацієнтам виконували ретельне клінічне та інструментальне обстеження для діагностики можливого рецидиву грижі. Для обробки даних використовували методи непараметричної медичної статистики.

Інші 64 пацієнти, які були оперовані в нашій клініці з приводу рецидиву пахвинної грижі, не увійшли до рандомізованого дослідження. У цій групі хворих був проведений ретроспективний порівняльний аналіз результатів. Із цієї групи хворих у 34 пацієнтів виконувалася герніопластика стандартним методом Басіні, Постемського, без використання сітчастих імплантатів. Слід зазначити, що у 23 із 34 пацієнтів пластика виконувалася у терміновому порядку у зв'язку із защемленням. У 12 пацієнтів була защемлена петля кишки, у решти – великий сальник. Чоловіки переважали у цій групі хворих. Їх було 28 (82,4%). Рецидив грижі у цій групі хворих у 60% настав протягом перших шести місяців. Інші пацієнти відзначили рецидив грижі через 1–3 роки.

У 30 пацієнтів рецидив з'явився після виконання лапароскопічної операції. Причому у 23 пацієнтів була виконана лапароскопічна трансабдомінальна преперитонеальна герніопластика (TAPP), у решти була виконана позабрюшинна преперитонеальна лапароскопічна герніопластика (TEP). Із цієї групи хворих лапароскопічне втручання у нашій клініці виконано у восьми пацієнтів. У 22 пацієнтів лапароскопічне втручання виконувалося в інших клініках.

За повторних оперативних утручань у групі хворих, яким проведена пластика пахвинної грижі без використання сітчастих імплантатів, у 20 пацієнтів (58,8%) виконувалася відкрита операція з використанням сітчастого імплантату за Ліхтенштейном. В інших 14 пацієнтів була проведена лапароскопічна трансабдомінальна преперитонеальна герніопластика (TAPP).

У групі хворих, у яких рецидив виник після лапароскопічної герніопластики, у 16 пацієнтів виконува-

лася повторна операція відкритим способом із використанням сітчастого імплантату за Ліхтенштейном. У 14 хворих із рецидивами грижі проведено повторне лапароскопічне втручання – трансабдомінальну преперитонеальну пластику (TAPP).

**Результати.** Трансабдомінальна преперитонеальна лапароскопічна пластика TAPP була виконана 40 пацієнтам, при цьому в жодному разі не було конверсії. У I групі тривалість операції була 38±7 хвилин.

Серйозних інтраопераційних ускладнень під час виконання лапароскопічних операцій не було помічено, проте технічні труднощі були у 18 пацієнтів під час виділення грижового мішка та відокремлення його від елементів сім'яного канатика, що було зумовлено зрощуванням грижового мішка із сітчастим імплантатом. Таким чином, не завжди вдавалося повністю виділити грижовий мішок, і його частина висікалася і залишалася in situ. Сітчастий імплантат установлювався і фіксувався поверх сім'яного канатика у 21 пацієнта. Для запобігання можливому рецидиву у 19 пацієнтів звичайний поліпропіленовий імплантат розсікався до половини і одне крило сітки заводилося під грижовий мішок, після чого обидва крила сітки фіксувалися такерами до передньої черевної стінки. Невеликий набряк калитки спостерігався лише у восьми пацієнтів (20%) цієї лапароскопічної групи.

Виражений больовий синдром спостерігався лише в одного пацієнта, але після призначення ненаркотичних анальгетиків біль припинився. Через 7–10 днів після операції троє хворих звернулися до лікарні зі скаргами на помірний біль у ділянці пахового каналу, під час ультразвукової діагностики було виявлено невелику гематому між сіткою та парієтальною очеревиною. Цим хворим було призначено протизапальну терапію, після чого гематома розсмоктувалася у терміни від 3 до 5 тижнів. Уже наступного ранку пацієнти після лапарсокопічної операції мали можливість підніматися з ліжка і ходити, а на другу добу після операції були виписані зі стаціонару. Таким чином, у середньому кількість днів перебування пацієнтів у стаціонарі становила 3,5±1,4 дня. Усі пацієнти цієї групи були задоволені ранніми післяопераційними результатами. Під час спостереження за пацієнтами у віддалені терміни жодного разу не виявлено рецидиву грижі. Лише чотири пацієнти мали скарги на наявність грижеподібного випинання під час кашлю, але під час ультразвукової діагностики у цих пацієнтів чітко простежувався сітчастий імплантат і не було виявлено грижового дефекту пахового каналу. Однак, оскільки пацієнти мали скарги на наявність рецидиву, їм була виконана комп'ютерна томографія порожнини малого таза, яка також не підтвердила наявності рецидиву грижі. У віддалені терміни після операції дев'ять пацієнтів (22,5%) мали скарги на помірні болючі відчуття в паховій області.

У II групі 42 пацієнтам було виконано відкриту герніопластику. Тривалість цієї операції була трохи більшою, ніж лапароскопічна герніопластика, що пояснюється технічними складнощами виділення з рубців рецидивної грижі, країв апоневрозу, сітчастого імплантату та пахової зв'язки. Середня тривалість операції у цій групі пацієнтів становила 56±18 хвилин проти 38±7 хвилин в I групі ($p<0,05$)).

Серйозних інтраопераційних ускладнень у цій групі хворих не спостерігалося. Виражений больовий синдром був наявний у 29 пацієнтів (69%) даної групи. Цим пацієнтам було необхідно призначення наркотичних анальгетиків у перші дні після операції. Лише дев'ять пацієнтів (21,4%) цієї групи змогли підніматися та ходити через добу після операції, інші пацієнти почали ходити лише через три чи чотири доби. Гематоми в області післяопераційної рани були наявні у восьми пацієнтів (19%), набряк калитки у дев'яти пацієнтів (21,4%). Ускладнений діурез у перші дні після операції мали шість пацієнтів (14,2%). Температурна реакція з підвищенням температури тіла до 38 градусів була відзначена у дев'яти пацієнтів (21,4%) у перші дні після операції. Сероми в підшкірній клітковині були сформовані у 15 пацієнтів (35,7%), десяти хворим була призначена пункція сероми, і у семи пацієнтів вони самостійно розкрилися через рану. Під час нагляду за пацієнтами цієї групи в термін від 12 до 24 місяців у чотирьох пацієнтів (9,5%) був виявлений рецидив грижі, сім пацієнтів (16,6%) скаржилися на сильний біль у пахвинній ділянці під час фізичного напруження. Слід зазначити, що у суб'єктивному оцінюванні втручання вісім пацієнтів цієї групи були задоволені результатом відкритого оперативного втручання.

Під час вивчення результатів повторних операцій у хворих, у яких виконувалися відкриті операції за методом Басіні, Постемського, без використання сітчастих імплантатів, з'ясувалося, що найкращі результати отримано у групі хворих, яким повторно проводилася лапароскопічна герніопластика за методикою TAPP. Тривалість операції у цій підгрупі становила 42±10 хв., тоді як під час виконання відкритої операції за Ліхтенштейном тривалість повторного втручання була 68±15 хв., що було зумовлено досить складною в технічному плані дисекцією та виділенням елементів сім'яного канатика та грижового мішка. Кількість ускладнень після повторних лапароскопічних утручань була вдвічі менша, ніж за відкритих операцій. Набряк калитки після повторної лапароскопічної операції спостерігався у 4% з 14 пацієнтів, тоді як після повторної відкритої операції за Ліхтенштейном набряк калитки був у 12% із 20 пацієнтів ($p<0.05$). Серома виникла у 5% із 14 пацієнтів після лапароскопічного втручання і у 15% із 20 пацієнтів після відкритої операції за Ліхтенштейном. Помірний больовий синдром був у 8% із 14 хворих після повторного лапароскопічного втручання та у 9% із 20 хворих після відкритої операції за Ліхтенштейном. Водночас виражений больовий синдром відзначений лише у 1% з 14 хворих після повторної лапароскопічної герніопластики та у 11% із 20 хворих після повторної відкритої операції за Ліхтенштейном. Пацієнти після повторних лапароскопічних утручань виписувалися на 2–3 добу після операції. Водночас після відкритих повторних утручань хворі виписувалися на 5-ту добу ($p<0.05$).

Під час спостереження за хворими протягом від шести місяців до п'яти років повторний рецидив виявлено лише у одного з 14 хворих після лапароскопічної герніопластики та у трьох із 20 пацієнтів після відкритих операцій за Ліхтенштейном.

За рецидиву після первинної лапароскопічної герніопластики повторні лапароскопічні операції є досить великою складністю. Причинами рецидивів, як виявилося за повторного втручання, були використання сітчастого імплантату малого розміру, погана фіксація імплантату з подальшим його зміщенням, скручування імплантату. Тривалість повторної лапароскопічної герніопластики становила у середньому 102±18 хв. і була суттєво довшою, ніж відкрита повторна операція за Ліхтенштейном (44±9 хв.) ($p<0.05$). Тривалість повторного лапароскопічного втручання була зумовлена складнощами дисекції через вростання сітчастого імплантату в тканини, труднощами відділення сітчастого імплантату від елементів сім'яного канатика. Кількість ускладнень після лапароскопічних та відкритих операцій у підгрупі, де виконували первинні лапароскопічні втручання, достовірно не відрізнялася. Під час спостереження за хворими у строки від 6 до 60 місяців після операції рецидив грижі виявлено у одного із 16 пацієнтів, яким виконувалася повторна відкрита операція за методом Ліхтенштейна та у двох із 14 пацієнтів, яким було здійснено повторне лапароскопічне втручання.

**Обговорення.** Під час порівняння двох рандомізованих груп пацієнтів, яким було виконано лапароскопічну та відкриту операції з приводу рецидивних пахових гриж, ми визначили чіткі переваги лапароскопічних операцій. Відсутність серйозного больового синдрому у пацієнтів після лапароскопічних методів пластик пояснюється меншою травматичністю утручань [8].

Незважаючи на те що лапароскопічна герніопластика вимагає наявності певних навичок виконання, тривалість лапароскопічної операції була дещо коротшою – 88 хв., ніж відкрита операція – 119 хв. Ця різниця у тривалості операції статистично недостовірна, хоча зниження часу за лапароскопічного утручання було чітко проявлене. Необхідно відзначити, що для успішного виконання лапароскопічної пластики рецидивних пахових гриж необхідна наявність досвіду хірурга [9]. Під час визначення частоти ранніх і пізніх ускладнень нами виявлено статистично достовірно ($p<0,01$) менше ускладнень після лапароскопічної герніоплатики, ніж після відкритої. Але найбільш суттєвим, на нашу думку, став той факт, що після лапароскопічних утручань не було рецидивів гриж, тоді як після відкритих операцій частота рецидивів становила 9,5%.

Якщо рецидив виник у хворих, які перенесли традиційну герніопластику за методикою Басіні або Постемського, без застосування сітчастого імплантату, то найкращим методом повторної операції є лапароскопічна преперитонеальна трансабдомінальна герніопластика (TAPP). При цьому вдається добре виділити грижовий дефект, відшаровували очеревину, елементи сім'яного канатика та з боку черевної порожнини встановити сітчастий імплантат, який надійно перекриває грижові ворота. Відкрита операція у пацієнтів із рецидивом ускладнюється тим, що доводиться висікати післяопераційні рубці, з великими труднощами виділяти елементи сім'яного канатика від грижового мішка, а фіксація сітчастого імплантату ускладнена рубцевою деформацією та пошкодженням м'язів і пахвинного зв'язування.

У разі виникнення рецидивів після лапароскопічних утручань повторне втручання може бути виконано лапароскопічним доступом. Проте лапароскопічні операції вимагають від хірурга, що оперує, досить великого досвіду і навичок лапароскопічної хірургії. Простішим вирішенням проблеми є виконання відкритої операції за Ліхтенштейном, яка не вимагає виконання складної дисекції і може бути виконана досить швидко навіть малодосвідченим хірургом [10].

**Висновки.** Пацієнти, які були прооперовані з використанням лапароскопічних методів, мають певні переваги у тривалості виконання операції, кількості післяопераційних ускладнень, наявності больового синдрому, та найголовніше, що у цих пацієнтів відсутній рецидив грижі. У технічному плані лапароскопічна герніопластика менш складна, ніж відкрита операція. Відкриті операції досить травматичні, тому що супроводжуються технічними проблемами під час виділення елементів сім'яного канатика з рубцевих тканин. Лапароскопічні операції забезпечують надійну пластику грижового дефекту. Однак необхідні подальші дослідження, які покажуть переваги лапароскопічної методики під час порівняння як ранніх, так і віддалених результатів.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. Hernia. 2018 Feb;22(1):1-165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29330835; PMCID: PMC5809582.
2. Köckerling F., Simons M.P. Current Concepts of Inguinal Hernia Repair. Visc Med. 2018 Apr;34(2):145-150. DOI: 10.1159/000487278. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29888245; PMCID: PMC5981671.
3. Aneiros Castro B., Cano Novillo I., García Vázquez A., de Miguel Moya M. Is the Laparoscopic Approach Safe for Inguinal Hernia Repair in Preterms? J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019 Oct;29(10):1302-1305. doi: 10.1089/lap.2019.0116. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188060.
4. Aquina C.T., Fleming F.J., Becerra A.Z., Xu Z., Hensley B.J., Noyes K., Monson J.R.T., Jusko T.A. Explaining variation in ventral and inguinal hernia repair outcomes: A population-based analysis. Surgery. 2017 Sep;162(3):628-639. doi: 10.1016/j.surg.2017.03.013. Epub 2017 May 18. PMID: 28528663.
5. Cirocchi R., Sutera M., Fedeli P., Anania G., Covarelli P., Suadoni .F, Boselli C., Carlini L., Trastulli S., D'Andrea V., Bruzzone P. Ilioinguinal Nerve Neurectomy is better than Preservation in Lichtenstein Hernia Repair: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. World J Surg. 2021 Jun;45(6):1750-1760. doi: 10.1007/s00268-021-05968-x. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33606079; PMCID: PMC8093155.
6. Bullen N.L., Massey L.H., Antoniou S.A., Smart N.J., Fortelny R.H. Open versus laparoscopic mesh repair of primary unilateral uncomplicated inguinal hernia: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Hernia. 2019 Jun;23(3):461-472. doi: 10.1007/s10029-019-01989-7. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31161285.
7. Lydeking L., Johansen N., Oehlenschläger J., Bay-Nielsen M., Bisgaard T. Re-recurrence and pain 12 years after laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) or Lichtenstein's repair for a recurrent inguinal hernia: a multi-centre single-blinded

randomised clinical trial. Hernia. 2020 Aug;24(4):787-792. doi: 10.1007/s10029-020-02139-0. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32100212.
8. Beel E., Berrevoet F. Surgical treatment for chronic pain after inguinal hernia repair: a systematic literature review. Langenbecks Arch Surg. 2022 Mar;407(2):541-548. doi: 10.1007/s00423-021-02311-9. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34471953.
9. Giddings H.L., Fenton-Lee D. Australian general surgical trainee experience with inguinal hernia surgery: a review of international training programmes and the learning curve. ANZ J Surg. 2021 Jun;91(6):1138-1142. doi: 10.1111/ans.16897. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33908142.
10. Christophersen C., Fonnes S., Andresen K., Rosenberg J. Lower recurrence rate after groin and primary ventral hernia repair performed by high-volume surgeons: a systematic review. Hernia. 2022 Feb;26(1):29-37. doi: 10.1007/s10029-020-02359-4. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33404970.

**REFERENCES**

1. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. Hernia. 2018 Feb;22(1):1-165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29330835; PMCID: PMC5809582.
2. Köckerling F., Simons M.P. Current Concepts of Inguinal Hernia Repair. Visc Med. 2018 Apr;34(2):145-150. DOI: 10.1159/000487278. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29888245; PMCID: PMC5981671.
3. Aneiros Castro B., Cano Novillo I., García Vázquez A., de Miguel Moya M. Is the Laparoscopic Approach Safe for Inguinal Hernia Repair in Preterms? J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019 Oct;29(10):1302-1305. doi: 10.1089/lap.2019.0116. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188060.
4. Aquina C.T., Fleming F.J., Becerra A.Z., Xu Z., Hensley B.J., Noyes K., Monson J.R.T., Jusko T.A. Explaining variation in ventral and inguinal hernia repair outcomes: A population-based analysis. Surgery. 2017 Sep;162(3):628-639. doi: 10.1016/j.surg.2017.03.013. Epub 2017 May 18. PMID: 28528663.
5. Cirocchi R., Sutera M., Fedeli P., Anania G., Covarelli P., Suadoni .F, Boselli C., Carlini L., Trastulli S., D'Andrea V., Bruzzone P. Ilioinguinal Nerve Neurectomy is better than Preservation in Lichtenstein Hernia Repair: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. World J Surg. 2021 Jun;45(6):1750-1760. doi: 10.1007/s00268-021-05968-x. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33606079; PMCID: PMC8093155.
6. Bullen N.L., Massey L.H., Antoniou S.A., Smart N.J., Fortelny R.H. Open versus laparoscopic mesh repair of primary unilateral uncomplicated inguinal hernia: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Hernia. 2019 Jun;23(3):461-472. doi: 10.1007/s10029-019-01989-7. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31161285.
7. Lydeking L., Johansen N., Oehlenschläger J., Bay-Nielsen M., Bisgaard T. Re-recurrence and pain 12 years after laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) or Lichtenstein's repair for a recurrent inguinal hernia: a multi-centre single-blinded randomised clinical trial. Hernia. 2020 Aug;24(4):787-792. doi: 10.1007/s10029-020-02139-0. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32100212.
8. Beel E., Berrevoet F. Surgical treatment for chronic pain after inguinal hernia repair: a systematic literature review. Langenbecks Arch Surg. 2022 Mar;407(2):541-548. doi: 10.1007/s00423-021-02311-9. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34471953.
9. Giddings H.L., Fenton-Lee D. Australian general surgical trainee experience with inguinal hernia surgery: a review of international training programmes and the learning curve. ANZ J Surg. 2021 Jun;91(6):1138-1142. doi: 10.1111/ans.16897. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33908142.
10. Christophersen C., Fonnes S., Andresen K., Rosenberg J. Lower recurrence rate after groin and primary ventral hernia repair performed by high-volume surgeons: a systematic review. Hernia. 2022 Feb;26(1):29-37. doi: 10.1007/s10029-020-02359-4. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33404970.

*Надійшла до редакції 10.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 28.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування algrub@i.ua*

УДК 616.24:611.73
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-8

*Н. П. Масік, Т. В. Степанюк, О. А. Коробко, С. В. Нечипорук*

# ОСОБЛИВОСТІ ТІЛОБУДОВИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

**УДК 616.24:611.73**

**Н. П. Масік, Т. В. Степанюк, О. А. Коробко, С. В. Нечипорук**

**ОСОБЛИВОСТІ ТІЛОБУДОВИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

**Мета:** оцінити показники тілобудови хворих на ХОЗЛ та з'ясувати наявність взаємозв'язків.

**Матеріали і методи.** Обстежено 120 хворих на ХОЗЛ із різним ступенем тяжкості (GOLD 1–4). Визначали: ІМТ, мінеральну щільність кісткової тканини усього скелета, поперекового відділу хребта і променевої кістки, індекс кісткової маси (ІКМ), індекс жирової маси (ІЖМ), індекс знежиреної маси (ІЗМ).

**Результати.** Підвищення ІЖМ виявлено у 16,7% при GOLD 1, по 33,3% – GOLD 2 і 3 та 50% – при GOLD 4. Виявлено зниження ІКМ у 16,7% GOLD 1, у 33,3% – GOLD 2, у 83,3% – GOLD 3 і 100% – GOLD 4. Зростання тяжкості ХОЗЛ збільшує частоту випадків остеопорозу й остеопенії відповідно: від 10,0% і 50,0% при GOLD 1 до 50,0% і 44,3% – при GOLD 4. ІЗМ був знижений на 11,52% при GOLD 2, на 40,09% – ПРИ GOLD 3, на 54,03% – при GOLD 4 порівняно з GOLD 1.

**Висновки.** У обстежених хворих виявлено різні фенотипи ХОЗЛ: з ожирінням – у 29,2%, з остеопенією і остеопорозом – у 25,8%, зі саркопенією – у 45,0%.

**Ключові слова:** кісткова тканина, м'язова тканина, знежирена тканина, саркопенія, остеопороз, ожиріння.

**UDC 616.24:611.73**

**N. P. Masik, T. V. Stepaniuk, O. A. Korobko, S. V. Nechyporuk**

**CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

**Introduction.** Calculations of the components of body mass: fat, muscle and bone serve as an objective characteristic of a person's physique.

**The aim:** to evaluate the body composition indicators of patients with COPD and to establish correlational relationships.

**Materials and methods.** 120 patients with COPD were examined, evenly distributed by degree of severity (GOLD 1-4). Average age (56.67 ± 10.28) years. We determined: body mass index (BMI), BMD of the entire skeleton, lumbar spine (L1-L4) and radius, index of bone mineral component (BMCI), fat mass index (FMI), fat-free mass index (FFMI).

**Results.** The increase in FMI was established at 16.7% in GOLD 1, 33.3% in GOLD 2 and GOLD 3, and 50% in GOLD 4. Increasing severity of COPD increases the incidence of osteoporosis and osteopenia was observed, respectively: from 10.0 and 50.0 % at GOLD 1 to 50.0 and 44.3% at GOLD 4. A decrease in BMCI was detected in 16.7% of GOLD 1, 33.3% of GOLD 2, 83.3% of GOLD 3 and 100% of GOLD 4. FFMI was reduced by 11.52% in GOLD 2, by 40.09% in GOLD 3, and by 54.03% in GOLD 4 compared to GOLD 1.

**Conclusions**. Different phenotypes of COPD were found in the examined patients. Thus, the phenotype with obesity in 29.2% of people, the phenotype with osteopenia and osteoporosis – in 25.8% of patients, the phenotype with sarcopenia in 45.0%.

**Key words:** bone tissue, muscle tissue, lean tissue, sarcopenia, osteoporosis, obesity.

**Вступ.** Як пише Бе Кай-Міхаель, «з усіх органів легеня точно не «сильний гравець». Наші легені можуть втратити третину своїх функцій, перш ніж ми взагалі це помітимо. Бо легень не видно. Вони ховаються глибоко в грудній клітці, за панциром кісток і м'язів» [1]. Тож чи варто звертати увагу на конституційні характеристики пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ)?

ХОЗЛ уважається мультисистемним захворюванням або ж захворюванням із системними проявами [2], оскільки хронічне запалення в дихальних шляхах, а також хронічне порушення вентиляційної здатності легень запускають каскад патогенетичних змін не лише в легеневій тканині, а й у інших органах та системах [2–4].

До основних системних проявів ХОЗЛ із порушенням функції опорно-рухового апарату належать: зниження поживного статусу чи ожиріння, дисфункція скелетних м'язів та зниження толерантності до фізичних навантажень, зниження знежиреної маси тіла та саркопенія, зниження щільності кісткової тканини та остеопороз. Усі вони порушують механіку дихання, сприяють розвитку легеневої недостатності [2; 5], а отже, вимагають пильної уваги. «Бо легені дихають для нас. А ми – дихаємо ними» [1]. Низка авторів уважає зміни компонентного складу тіла прямим наслідком запальних процесів при ХОЗЛ [6; 7].

Об'єктивною характеристикою тілобудови людини служать розрахунки компонентів маси тіла: жирового, м'язового і кісткового. Загальна маса тіла складається з протилежних біологічних ефектів жирової та м'язової тканин [8]. Близько 40% маси тіла людини становлять скелетні м'язи, і приблизно 10% припадає на гладенькі м'язи і м'язи серця. Накопичення зазначених тканин та їх утрата настають у різні вікові періоди [9; 10]. Пік м'язової маси припадає на 25–30 років, пік кісткової маси – на 18–25 років. Після 35–40 років середня втрата м'язової маси становить 1% і кісткової маси

© Н. П. Масік, Т. В. Степанюк, О. А. Коробко та ін., 2023

0,3–0,5% на рік [11]. До 50 років спостерігається втрата 10% м'язової маси, до 80 років – 30% [12; 13]. Загальна втрата кісткової маси у жінок упродовж життя може досягати 45–55%. Після настання менопаузи у жінок втрати становлять 2–3% і більше на рік. У чоловіків утрата кісткової маси значно менша – 0,04–0,9% на рік [14; 15]. Жирова маса у чоловіків досягає максимуму до 40–50 років із тенденцією до подальшого зменшення. У жінок збільшення жирової маси відбувається у другій стадії: перша стадія завершується до 40 років фазою відносної стабілізації, подальше зростання відбувається із 60 років [16–18].

Тоді як жирова тканина асоціюється зі шкідливими наслідками для здоров'я, розвинена м'язова маса позитивно корелює з фізичною активністю і має сприятливий життєвий прогноз. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) асоціюється з підвищенням ризику падінь та виникненням низькоенергетичних переломів [19].

Оскільки клітини кісткової та м'язової тканин мають спільне походження – зі стовбурових мезенхімальних клітин, велика увага приділяється вивченню чинників, що впливають одночасно як на м'язову, так і на кісткову тканини [11; 16; 20]. Установлено численні ендокринні фактори, серед яких важлива роль відводиться вітаміну D, гормону росту, інсуліноподібному фактору росту 1, тестостерону та естрогену. Також впливають глюкокортикостероїди, гормони щитоподібної залози, інсулін, лептин та адипонектин. Не менший вплив на кісткову та м'язову тканини мають особливості харчування й фізична активність [11; 16]. Незважаючи на спільні фактори ризику та механізми втрати, процеси зменшення маси м'язової та кісткової тканин у хворих на ХОЗЛ достеменно не вивчено. Подальше дослідження асоційованих зв'язків змін м'язової, жирової та кісткової тканин є надзвичайно актуальним.

**Мета:** оцінити показники тілобудови хворих на ХОЗЛ та з'ясувати наявність взаємозв'язків.

**Матеріали і методи.** Обстежено 120 хворих на ХОЗЛ. Середній вік – 56,67 ± 10,28 роки. У дослідження включали пацієнтів лише за умови їхньої добровільної інформованої згоди з метою та обсягом запланованих досліджень. Критерії включення в дослідження: діагноз ХОЗЛ установлено не менше ніж за 12 місяців до початку дослідження; вік пацієнтів – більше 30 років. Пацієнти знаходилися у стабільній фазі процесу та отримували базисну терапію згідно з чинним Наказом МОЗ України № 555, що передбачає використання пролонгованих бронхолітиків, інгаляційних та/чи системних глюкокортикостероїдів, за потреби короткодіючих бронхолітиків.

За спірометричною класифікацією за ступенем важкості погіршення ОФВ1 має місце рівномірний розподіл пацієнтів із GOLD різного ступеня тяжкості (GOLD 1–4) (табл. 1).

Визначали індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з даними ВООЗ, нормою вважали ІМТ в межах (18,5–24,9) кг/м², показник ІМТ в межах (25,0–29,9) кг/м² розцінювали як надмірну масу тіла. Про ожиріння йшлося при ІМТ ≥ 30,0 кг/м².

– Недоліком ІМТ у клінічному плані є те, що нормальна маса тіла може спостерігатися за низької м'язової маси за умови присутності підвищеної жирової маси. Тому додаткові антропометричні характеристики тілобудови хворих проводили за допомогою рентгенівської абсорбціометрії (Prodigy, Lunar, USA). Визначали:

– МЩКТ усього скелета, поперекового відділу хребта (L1–L4) і променевої кістки. Значення Т- показника до (-1) SD розглядали як норму, від (-1 до -2,5) SD – як остеопенію, менше (-2,5) SD – як остеопороз.

– Індекс кісткової маси (ІКМ) = кісткова маса тіла (кг) / зріст (м²). Зниженим ІКМ вважали < 10,0 кг/м².

– Індекс жирової маси (ІЖМ) = жирова маса тіла (кг) / зріст (м²). Підвищеним ІЖМ вважали >15,0 кг/м².

– Індекс знежиреної маси (ІЗМ) = знежирена маса тіла (кг) / зріст (м²). Зниженим ІЗМ вважали <15,0 кг/м².

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на основі комп'ютерної програми Statistica 6.1. (Stat Soft Inc., США). Дані представлено у вигляді середніх значень та їх стандартних відхилень. Порівняння двох груп проводили за допомогою критерію Сьюдента (t) для непов'язаних вибірок. Оцінку зв'язків між показниками проводили за допомогою критерію Пірсона (r). Критичним рівнем значущості під час перевірки статистичних гіпотез уважали $p < 0,05$.

**Результати.** Середнє значення ІМТ у всіх обстежених відповідало надлишковій масі тіла (27,86 ± 0,16) кг/м². Ожиріння діагностовано по 16,7% пацієнтів з GOLD 1 і GOLD 4, 33,3% – з GOLD 2, 50,0% – з GOLD 3 (рис. 1). При цьому підвищення ІЖМ установлено у 16,7% при GOLD 1, по 33,3% – при GOLD 2 і GOLD 3, 50% – при GOLD 4. Вісцеральний тип ожиріння з накопиченням жирової тканини в андроїдних ділянках із відносним зниженням в області кінцівок діагностовано: у 16,7% GOLD 1, по 66,6% – GOLD 2 і GOLD 3, у 33,3% – GOLD 4. Установлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ і андроїдним типом ожиріння ($r=0,41$; $p<0,05$). Результати дали підставу встановити фенотип ХОЗЛ з ожирінням у 29,2% осіб.

Таблиця 1

**Клінічна характеристика хворих на ХОЗЛ (M±SD)**

| Показники / Групи | Зріст, см | Маса тіла, кг | Середній вік, роки | Тривалість захворювання, роки |
|---|---|---|---|---|
| GOLD 1, n=30 | 161,0 ± 5,23 | 66,0 ± 6,29 | 47,82 ± 13,54 | 10,14 ± 7,24 |
| GOLD 2, n=30 | 164,2 ± 10,86 | 71,83 ± 14,93 | 55,71 ± 14,95 | 14,09 ± 7,40 |
| GOLD 3, n=30 | 165,67 ± 8,24 | 78,42 ± 11,11 * | 61,55 ± 13,57 | 19,80 ± 10,42 |
| GOLD 4, n=30 | 163,5 ± 4,46 | 73,0 ± 14,85 | 60,89 ± 11,97 | 23,08 ± 8,55 * |

Примітка. Знаком * позначено достовірні відмінності показників порівняно з GOLD1, $p<0,05$.

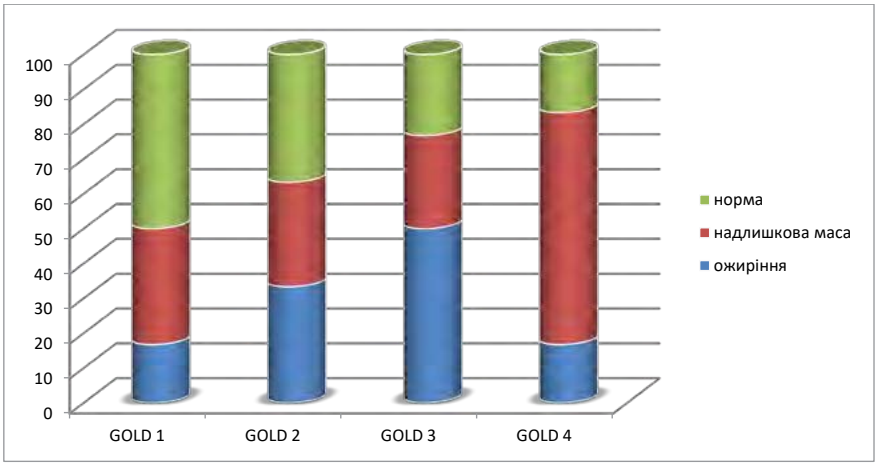



**Рис. 1. Співвідношення маси тіла залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ**

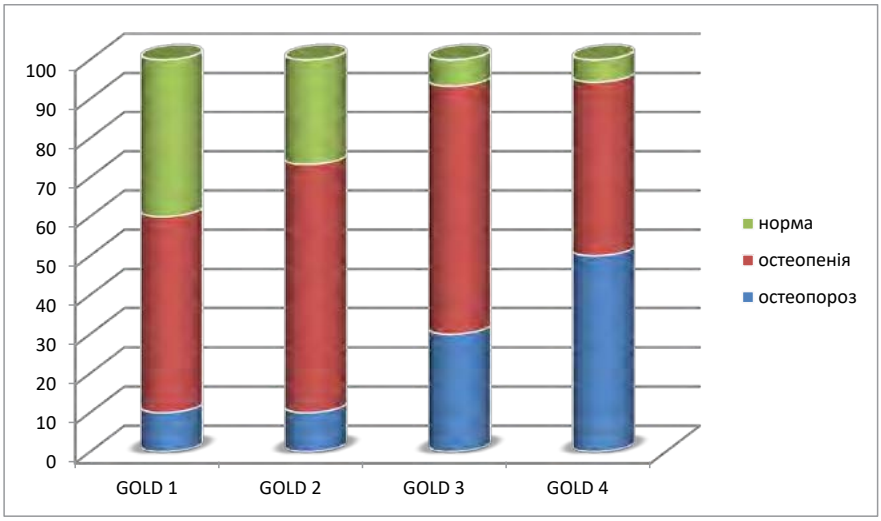



**Рис. 2. Частота остеопорозу та остеопенії у хворих на ХОЗЛ**

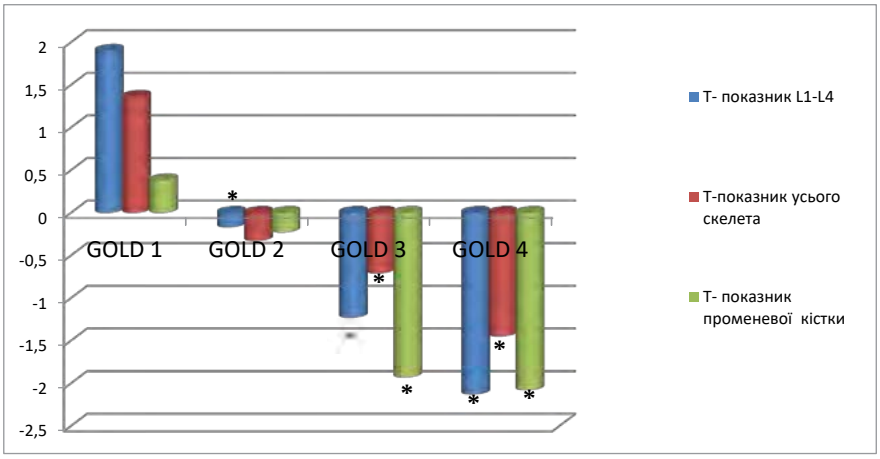



**Рис. 3. Зміни Т-показника залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ**

Примітка. Знаком * позначена вірогідна різниця в показниках порівняно з GOLD1 ($p<0,05$)

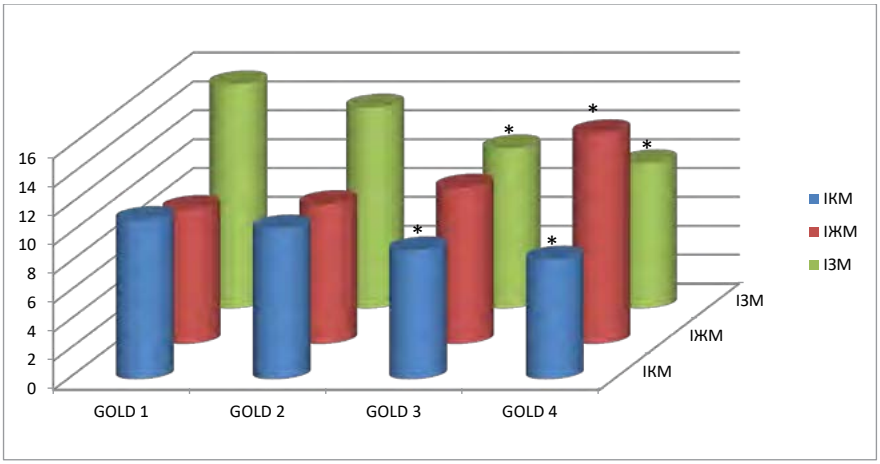



**Рис. 4. Компонентний склад тіла хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості ХОЗЛ**

Примітка. Знаком * позначена вірогідна різниця показників порівняно з GOLD1 ($p<0,05$).

Виявлено зниження ІКМ у 16,7% осіб з GOLD 1, 33,3% – з GOLD 2, у 83,3% – з GOLD 3 і 100% – з GOLD 4. Зі зростанням тяжкості ХОЗЛ спостерігали збільшення кількості випадків остеопорозу й остеопенії відповідно: від 10,0% і 50,0% – при GOLD1 до 50,0% і 44,3% – при GOLD 4 (рис. 2).

Виявлено, що остеопоротичні зміни розвиваються нерівномірно в різних відділах аксіального скелету. МЩКТ L1–L4 знижується на 16,81% при GOLD 2 порівняно з GOLD 1. За порівняння GOLD 1 і GOLD 4 зниження МЩКТ у ділянці L1–L4 становило 49,46%, у ділянці променевої кістки – 45,0%, тоді як усього скелету – на 18,81% ($p<0,01$). Достовірне зниження МЩКТ визначено при GOLD 3 та GOLD 4 порівняно з GOLD 1 (рис. 3).

Установлено від'ємні кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості ХОЗЛ і МЩКТ L1–L4 ($r=-0,80$, $p<0,05$), усього скелету ($r=-0,73$, $p<0,05$) та між МЩКТ усього скелету і давністю ХОЗЛ ($r=-0,46$). Установлено фенотип ХОЗЛ з остеопенією і остеопорозом у 25,8% пацієнтів.

Спостерігали зниження ІЗМ від 15,48 ± 0,19 кг/м$^2$ при GOLD 1 до 10,03 ± 0,09 кг/м$^2$ при GOLD 4 ($p < 0,05$). ІЗМ був знижений на 11,52% при GOLD 2, на 40,09% – при GOLD 3, на 54,03% – при GOLD 4 порівняно з GOLD 1. При цьому саркопенію виявлено у 23,3% осіб із GOLD 1, у 46,67% – з GOLD 2, у 56,67% – з GOLD 3 і у 93,33% – з GOLD 4 (рис. 4). Отримані дані дали змогу встановити фенотип ХОЗЛ із саркопенією у 45,0%.

Установлено взаємозв'язки тілобудови і МЩКТ, а саме: МЩКТ променевої кістки і знежиреної маси тіла ($r=0,67$, $p<0,05$); МЩКТ L1-L4 та знежиреної маси кінцівок ($r=0,52$, $p<0,05$); МЩКТ усього тіла і знежиреної маси тіла ($r=0,51$, $p<0,05$) та кінцівок ($r=0,62$, $p<0,05$), які свідчать про те, що зі зниженням частки знежиреної маси тіла, переважно за рахунок м'язової тканини, знижується МЩКТ у хворих на ХОЗЛ. У такий спосіб створюється замкнене коло взаємозв'язку механізмів системних ефектів ХОЗЛ і формування змін тілобудови хворих із ХОЗЛ.

**Висновки.**

1. Установлено фенотип ХОЗЛ з ожирінням у 29,2% осіб. Має місце збільшення числа хворих із вісцеральним типом ожиріння від GOLD 1 (16,7%) до GOLD 4 (33,3%).

2. Установлено фенотип ХОЗЛ з остеопенією і остеопорозом у 25,8% пацієнтів. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини і частота остеопорозу знаходяться у прямій залежності від тяжкості ХОЗЛ.

3. Установлено фенотип ХОЗЛ із саркопенією у 55,0%. Спостерігається залежність частоти саркопенії від тяжкості ХОЗЛ.

*Перспективи подальших розробок.* З огляду на асоційовані механізми розвитку втрати м'язової й кісткової тканин та накопичення жирової тканини і прогресування ХОЗЛ вагома роль повинна відводитися шляхам поліпшення не тільки структурно-функціонального стану кісткової тканини, а й маси, сили та функції скелетних м'язів. Дослідження зв'язку клінічного перебігу з конституційними характеристиками хворих може дати змогу визначати ризики загострення ХОЗЛ, повторної чи ранньої госпіталізації хворих.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кай-Міхаель Бе. Внутрішня історія. Легені. Дивовижний світ нашого дихання. Харків : Клуб Сімейного Дозвілля. 2021. 304 с.
2. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень / Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Дзюблик О.Я., Мостовой Ю.М., Перцева Т.О., Полянська М.О., Ячник А.І., Яшина Л.О. *Український пульмонологічний журнал.* 2020. № 3. С. 5–36.
3. Vieira R., Nogueira I., Queiroz N. et al. Peripheral and respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum, 2018;20(2):125–133. ISSN 1415-8426. doi: 10.5007/1980-0037.2018v20n2p125.

4. Kim S.H., Shin M.J., Shin Y.B., Kim K.U. Sarcopenia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Bone Metab. 2019 May. № 26(2), pp. 65–74. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.2.65. PMID: 31223602; PMCID: PMC6561852.
5. Roh E., Choi K.M. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 21. № 11. 332 p. DOI: 10.3389/fendo.2020.00332. PMID: 32508753; PMCID: PMC7253580.
6. Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation / Lee K, Shin Y, Huh J, Sung Y S, Lee IS, Yoon KH, Kim KW. Korean J Radiol. 2019. Feb. № 20(2), pp. 205–217. DOI: 10.3348/kjr.2018.0479.
7. Давузов Р.Р. Системное воспаление как предиктор саркопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник КРСУ.* 2020. Т. 20. № 9. С. 36–40.
8. Чаплик-Чижо І. О. Розбіжності компонентів соматотипу та показників компонентного складу маси тіла між здоровими та хворими на гострі й хронічні піодермії чоловіками і жінками. *Вісник морфології.* 2016. Т. 22, № 2. С. 279–282
9. Karasik D., Kiel P. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. Bone. 2010. № 46(5), pp. 1226–1237.
10. Kirchengast S., Huber J. Sex-specific associations between soft tissue body composition and bone mineral density among older adults. Ann. Hum. Biol. 2012. № 39, pp. 206–213.
11. Поворознюк В.В., Дзерович Н.І. Саркопенія (огляд літератури). *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2019. № 25(3), С. 321–31.
12. Pomeroy E., Macintosh A., Wells J.C.K., et al. Relationship between body mass, lean mass, fat mass, and limb bone cross-sectional geometry: Implications for estimating body mass and physique from the skeleton. Am J Phys Anthropol. 2018. № 166, pp. 56–69. URL: https://doi.org/10.1002/ajpa.23398.
13. Ashby R.L., Adams J.E., Roberts S.A., et al. Europe PMC Funders Group The muscle-bone unit of peripheral and central skeletal sites in children and young adults. Osteoporos Int. 2014, № 22, C. 121–132. URL: https://doi.org/10.1007/s00198-010-1216-3.
14. Родионова С.С., Хакимов У.Р. Факторы риска дефицита минеральной плотности костной ткани и низкоэнергетического перелома при первичных формах остеопороза у мужчин. *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова.* 2018. № 25(1), С. 22-29.
15. Что надо знать про остеопороз: учеб. пособие / сост.: Н. Г. Волох, А. А. Черепок, Н. В. Баранова. Запорожье: ЗГМУ, 2017.
16. Поворознюк В.В., Дзерович Н.І. Саркопенія, остеопороз та його ускладнення. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2016. № 4. С. 7–11
17. Hsu Y.H., Venners S.A., Terwedow H.A., et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. Am J Clin Nutr. 2006. № 83, 146–154. URL: https://doi.org/10.1093/ajcn/83.1.146.101.
18. Cordes C., Baum T., Dieckmeyer M., et al. MR-based assessment of bone marrow fat in osteoporosis, diabetes, and obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2016. 7, 1–7. URL: https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00074.
19. Масік Н.П., Каландей К.Я. Асоціація саркопенії й артеріальної гіпертензії, шляхи взаємного впливу на клінічний перебіг в осіб старших вікових груп (огляд літератури). «Боль. Суставы. Позвоночник» Том 9, №2, 2019, С. 120–127. URL: https://doi.org/10.22141/2224-1507.9.2.2019.172123.
20. Kaji H. Interaction between muscle and bone. J. Bone Metab. 2014. № 21, 29–40.

## REFERENCES

1. Be Kai-Mikhael. Vnutrishnia istoriia. Leheni. Dyvovyzhnyi svit nashoho dykhannia. / Kai-Mikhael Be; [per. z nim. S. Zubchenka]. Kharkiv : Klub Simeinoho Dozvillia, 2021; 304 ISBN 617-12-8314-5. (in Ukrainian).
2. Feshchenko Y.I., Gavrysyuk A.Y., Dziublyk Y.M. et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease. Ukr. Pulmonol. J. 2020;3:5–36. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36 (in Ukrainian).
3. Vieira R., Nogueira I., Queiroz N. et al. Peripheral and respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum, 2018;20(2):125–133. ISSN 1415-8426. doi: 10.5007/1980-0037.2018v20n2p125.
4. Kim S.H., Shin M.J., Shin Y.B., Kim K.U. Sarcopenia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Bone Metab. 2019 May;26(2):65–74. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.2.65. PMID: 31223602; PMCID: PMC6561852.
5. Roh E., Choi K.M. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 21;11:332. DOI: 10.3389/fendo.2020.00332. PMID: 32508753; PMCID: PMC7253580.
6. Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation / Lee K, Shin Y, Huh J, Sung Y S, Lee IS, Yoon KH, Kim KW. Korean J Radiol. 2019. Feb;20(2):205–217. DOI: 10.3348/kjr.2018.0479.
7. Davuzov R.R. Systemic inflammation as a predictor of sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Vestnik KRSU, 2020;20(9):36–40. (in Russian). URL: http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/157/6655.
8. Chaplyk-Chyzho I.O. Differences of components somatotype and indicators component composition of body weight between healthy and patients with acute and chronic pyogenic skin infections men and women. REPORTS OF MORPHOLOGY. 2016, 2(22): 279–282. (in Ukrainian).
9. Karasik D., Kiel P. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. Bone. 2010, 46(5):1226–1237.
10. Kirchengast S., Huber J. Sex-specific associations between soft tissue body composition and bone mineral density among older adults. Ann. Hum. Biol. 2012, 39:206–213.
11. Povoroznyuk V.V., Dzerovych N.I. Sarcopenia (literature review). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2019;25(3):321–31. (in Ukrainian).
12. Pomeroy E., Macintosh A., Wells J.C.K., et al. Relationship between body mass, lean mass, fat mass, and limb bone cross-sectional geometry: Implications for estimating body mass and physique from the skeleton. Am J Phys Anthropol. 2018,166:56–69. URL: https://doi.org/10.1002/ajpa.23398.

13. Ashby R.L., Adams J.E., Roberts S.A., et al. Europe PMC Funders Group The muscle-bone unit of peripheral and central skeletal sites in children and young adults. Osteoporos Int. 2014,22:121–132. URL: https://doi.org/10.1007/s00198-010-1216-3.
14. Rodionova S.S., Khakimov U.R. Risk Factors of bone mineral density deficit and low-energy fractures in primary osteoporosis in men. Vestnik tavmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2018;1:22–29. (in Russian).
15. What you need to know about osteoporosis: textbook / comp.: N.G. Volokh, A.A. Cherepok, N.V. Baranova. Zaporozhye: ZGMU, 2017. 27p. (School of Public Health). (in Russian). URL: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/7020/1/7331_%D0%9E%D0%A1%D0%A2%D0%95%D0%9E%D0%9F%D0%9E%D0%A0%D0%9E%D0%97.pdf.
16. Povoroznyuk V.V., Dzerovych N.I. Sarcopenia, Osteoporosis and Its Complications. PAIN, JOINTS, SPINE. 2016,4(24):7–11. DOI: 10.22141/2224-1507.4.24.2016.94620. (in Ukrainian).
17. Hsu Y.H., Venners S.A., Terwedow H.A., et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. Am J Clin Nutr. 2006,83:146–154. URL: https://doi.org/10.1093/ajcn/83.1.146.101.
18. Cordes C., Baum T., Dieckmeyer M., et al. MR-based assessment of bone marrow fat in osteoporosis, diabetes, and obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2016,7:1–7. URL: https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00074.
19. Masik N., Kalandey K. Association between sarcopenia and hypertension, ways of mutual influence on clinical course in the elderly (literature review). PAIN, JOINTS, SPINE. 2021,9(2):120–127. URL: https://doi.org/10.22141/2224-1507.9.2.2019.172123. (in Ukrainian)
20. Kaji H. Interaction between muscle and bone. J. Bone Metab. 2014.21:29–40.

*Надійшла до редакції 11.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 27.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування masikoi@i.ua*

**УДК 616.391:577.161.2-084(477.7)**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-9**

*А. В. Шанигін[1], В. В. Бабієнко[1], Є. М. Страхов[2]*

# АНАЛІЗ СЕЗОННИХ КОЛИВАНЬ РІВНІВ ВІТАМІНУ D У МЕШКАНЦІВ ПІВДЕННИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА ВІКУ

[1]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2]Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна

**УДК 616.391:577.161.2-084(477.7)**

**А. В. Шанигін[1], В. В. Бабієнко[1], Є. М. Страхов[2]**

**АНАЛІЗ СЕЗОННИХ КОЛИВАНЬ РІВНІВ ВІТАМІНУ D У МЕШКАНЦІВ ПІВДЕННИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА ВІКУ**

*[1]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*
*[2]Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, Одеса, Україна*

За даними ВООЗ масштаби поширеності дефіциту вітаміну D досягли рівня глобальної пандемії. Незважаючи на те, що дефіцит та недостатність вітаміну D відзначаються у різних груп населення у всьому світі, досить обмежені дані щодо статусу 25(OH)D сироватки крові серед мешканців південних областей України, які проживають в умовах достатньої інсоляції.

Метою дослідження було проведення аналізу поширеності вітамін D-дефіцитних станів у мешканців Півдня України залежно від сезону року. В ході дослідження було обстежено 928 жителів південного регіону України віком від 19 до 82 років. Дослідження відбувалося протягом календарного року, що дало змогу оцінити коливання рівня 25(OH)D в різні місяці за різної тривалості інсоляції. Поширеність дефіциту, недостатності та достатнього рівня вітаміну D у групі дослідження становила 33,6%, 33% та 33,4% відповідно. Описано коливання рівнів 25(OH)D залежно від сезону року.

Результати, отримані в ході дослідження, суперечать попередньому дослідженню, проведеному на території України, в якому зафіксовано більш високий рівень поширеності вітамін D дефіцитних станів, але підтверджує більшість регіональних європейських досліджень, які відображають статус 25(OH)D сироватки крові.

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну D, недостатність вітаміну D, профілактика, фактори ризику, населення України.

**UDC 616.391:577.161.2-084(477.7)**

**A. V. Shanyhin[1], V. V. Babienko[1], Ye. M. Strakhov[2]**

**ANALYSIS OF SEASONAL FLUCTUATIONS OF VITAMIN D LEVELS IN RESIDENTS OF SOUTHERN REGIONS OF UKRAINE DEPENDING ON GENDER AND AGE**

*[1]Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,*
*[2]Odessa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine*

According to the WHO, the prevalence of vitamin D deficiency has reached the level of a global pandemic. Despite the fact that deficiency and insufficiency of vitamin D are noted in various population groups all over the world, there are quite limited data on the status of 25(OH)D blood serum among residents of the Southern regions of Ukraine, who live in conditions of sufficient insolation.

The purpose of the study was to analyze the prevalence of vitamin D deficiency in residents of Southern Ukraine, depending on the season. In the course of the study, 928 residents of the Southern region of Ukraine aged from 19 to 82 were examined. The study took place during a calendar year, which made it possible to evaluate the fluctuations of the 25(OH)D level in different months with different duration of insolation. The prevalence of deficiency, insufficiency and sufficient level of vitamin D in the study group was 33.6%, 33% and 33.4%, respectively. Fluctuations in 25(OH)D levels depending on the season of the year are described.

The results obtained in the course of the study contradict a previous study conducted in Ukraine, which recorded a higher prevalence of vitamin D deficiency states, but confirms the majority of regional European studies that reflect the status of 25(OH)D in blood serum.

**Key words:** vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, prevention, risk factors, population of Ukraine.

**Актуальність.** Вітамін D належить до жиророзчинних вітамінів, який природним чином присутній у дуже малій кількості продуктів, а також може виробляється ендогенно під дією ультрафіолетового випромінювання спектра В сонячного світла [1]. За останнє десятиліття була досить добре вивчена та описана роль вітаміну D у забезпеченні оптимального здоров'я через його вплив на специфічні рецептори (Vitamin D Receptors – VDR) [2]. У літературі представлено дані, які доводять взаємозв'язок рівня вітаміну D та розвитку ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань [3; 7]. Активно досліджується вплив рівнів 25(OH)D на роботу імунної системи, здатність покращувати проліферацію та диференціацію клітин, вивчаються нейропротекторний та антивіковий вплив на організм [4].

За даними ВООЗ масштаби поширеності дефіциту вітаміну D досягли рівня глобальної пандемії [5]. Найбільш гостро проблема дефіциту вітаміну D стоїть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де дефіцит вітаміну D трапляється у 50–66% дорослих і 90–99% немовлят, тоді як у США до 37% дорослих і до 46% темношкірих немовлят страждають на цей стан [2; 6]. За даними епідеміологічного дослідження, проведеного у 2014 році на території України, встановлено, що більшість населення має дефіцит вітаміну D – 81,8%, недостатність вітаміну D відзначалась у 13,6% населення і лише 4,6% жителів мали достатній рівень

© А. В. Шанигін, В. В. Бабієнко, Є. М. Страхов, 2023

25(OH)D у сироватці крові [7]. Проте більш пізні дослідження, проведені в Україні у 2019, та аналогічні дослідження в країнах Євросоюзу, вказали на менш виражений відсоток дефіциту вітаміну D серед населення, що своєю чергою підвищує актуальність вивчення рівнів вітаміну D серед населення України [8].

До причин, які впливають на здатність синтезу та засвоєння вітаміну D, відносять: недостатній рівень інсоляції (в тому числі через кліматичні умови), проживання в регіоні з високим рівнем забрудненості повітря, похилий вік, темний колір шкіри, ожиріння, хвороби нирок, печінки, органів травлення, ендокринні порушення, період вагітності та лактації [3; 9].

Територія України розташована в різних географічних широтах, тому середній рівень показників вітаміну D сироватки крові у різних регіонах країни може відрізнятися. Поширеність вітамін D-дефіцитних станів спостерігається також у районах з високим рівнем інсоляції. Так, дослідження, проведене в Аризоні, демонструє наявність легкого, помірного та важкого дефіциту вітаміну D – 22,3%, 25,4 % і 2% відповідно [10].

Незважаючи на те, що дефіцит та недостатність вітаміну D відзначаються у різних груп населення у всьому світі, досить обмежені дані щодо статусу 25(OH)D сироватки крові серед мешканців південних областей України, які проживають в умовах достатньої інсоляції [8; 11; 12].

**Мета роботи** – аналіз поширеності вітамін D-дефіцитних станів у мешканців південних регіонів України залежно від статі та віку в різні сезони року.

**Матеріали та методи дослідження.** У ході дослідження було обстежено 928 жителів (жінок – 507, чоловіків – 421) Півдня України (Херсонська, Миколаївська та Одеська область) віком від 19 до 82 років (середній вік: жінок – 47,7±15,3 року, чоловіків – 46,7±15,5 року).

Дослідження відбувалося протягом календарного року (із січня по грудень 2020 року), у результаті були отримані перехресні дані, що дало змогу оцінити коливання рівня 25(OH)D в різні місяці за різної тривалості інсоляції. Сезони року, в які здійснювався лабораторний контроль, були визначені як: весна (з березня по травень), літо (з червня по серпень), осінь (з вересня по листопад) та зима (з грудня по лютий). Попередньо всім обстежуваним проводилось анкетування, яке давало змогу виключити з дослідження пацієнтів з аутоімунними захворюваннями; онкологічною патологією; хронічними захворюваннями печінки та нирок; вагітних та жінок у період лактації; прийом лікарських засобів, що впливають на метаболізм (глюкокортикоїди, замісна гормональна терапія, антиконвульсанти та ін.), а також препаратів, які мають у своєму складі вітамін D. Дослідження відбувалось на базі медичного центру «Yes Medical» та медичного центру спортивної реабілітації «ARTROMED». Робота виконувалася із забезпеченням заходів безпеки для життя і здоров'я, з дотриманням прав людини та морально-етичних норм, що відповідає принципам Гельсінської декларації прав людини та наказу МОЗ України № 693 від 01.10.2015 р., Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину (ETS-164) від 04.04.1997 р., Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.) і ухвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 12 від 23.12.2019 р.).

Усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, було проведено визначення рівня вітаміну 25(OH)D total (оцінка загального рівня 25(OH)$D_2$ та 25(OH)$D_3$) за допомогою автоматичного імунохімічного аналізатора Architech i2000sr (ТОВ «СМАРТЛАБ»). Статус вітаміну D визначали згідно з рекомендаціями Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики [13]:

– дефіцит вітаміну D (ДВD) – нижче 20 нг/мл, або 50 нмоль/л;

– недостатність вітаміну D (НВD) – від 21 до 29 нг/мл, або від 50,1 до 74,9 нмоль/л;

– достатній рівень вітаміну D – вище 30 нг/мл, або 75 нмоль/л;

– інтоксикація вітаміном D понад 150 нг/мл, або 375 нмоль/л.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові серед учасників дослідження коливався в діапазоні від 4,31 нг/мл до 89,19 нг/мл (середній рівень 26,66±12,62 нг/мл). Поширеність дефіциту, недостатності та достатнього рівня вітаміну D у групі дослідження становила 33,6%, 33% та 33,4% відповідно.

Таблиця 1

**Коливання рівня вітаміну D сироватки крові у жінок та чоловіків Півдня України в різні місяці року**

| Місяці | Рівень 25(OH)D, M±m, нг/мл | | p-value |
|---|---|---|---|
| | Чоловіки | Жінки | |
| Січень | 33,96±17,60 | 26,63±13,25 | 0,05 |
| Лютий | 23,27±9,00 | 29,47±15,36 | 0,03 |
| Березень | 24,44±6,54 | 28,59±14,84 | 0,08 |
| Квітень | 23,42±7,51 | 22,20±9,74 | 0,55 |
| Травень | 24,87±12,61 | 20,20±9,92 | 0,06 |
| Червень | 31,25±11,68 | 29,92±11,80 | 0,60 |
| Липень | 36,45±10,86 | 32,47±15,62 | 0,26 |
| Серпень | 32,65±8,08 | 27,23±13,55 | 0,03 |
| Вересень | 33,10±7,69 | 24,57±7,51 | < 0,001 |
| Жовтень | 25,61±6,15 | 26,78±12,23 | 0,61 |
| Листопад | 22,93±12,53 | 23,14±13,47 | 0,94 |
| Грудень | 20,62±11,45 | 23,49±12,69 | 0,24 |

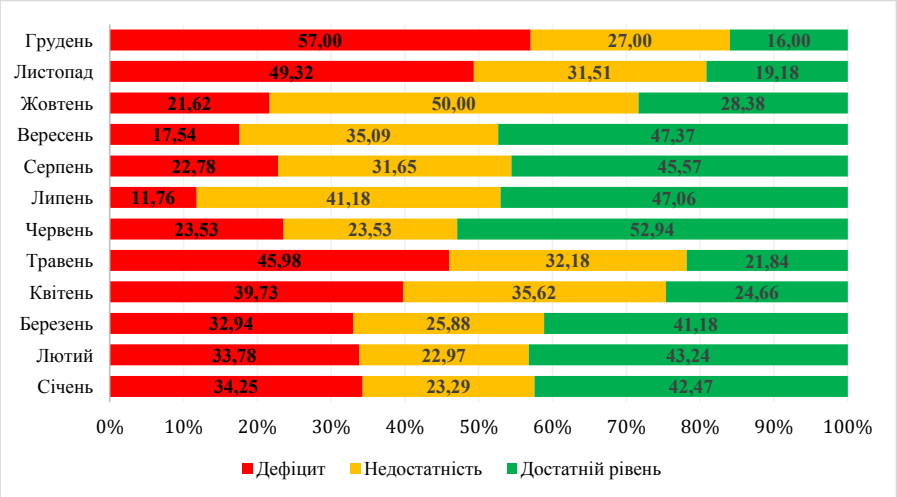



**Рис. 1. Співвідношення дефіциту, недостатності та достатнього рівня вітаміну D у групі дослідження**

Аналізуючи концентрацію рівня 25(OH)D сироватки крові протягом календарного року, було встановлено певну сезонну мінливість у групі дослідження. У разі аналізу показників залежно від статі спостерігались певні розбіжності. Так, мінімальна концентрація 25(OH)D відзначалась у чоловіків у грудні – 20,62±11,45 нг/мл, тоді як у жінок у травні – 20,20±9,92 нг/мл. Найбільші рівні 25(OH)D сироватки крові були зафіксовані в липні як у чоловіків – 36,45±10,86 нг/мл, так і у жінок – 32,47±15,62 (таблиця 1).

Протягом 12 місяців спостерігались певні коливання рівнів вітаміну D у мешканців південних регіонів України. Більш висока поширеність дефіциту відзначалась взимку (41,68%), ніж навесні (39,55%), восени (29,49%) та влітку (19,36%). Недостатній рівень вітаміну D найчастіше спостерігався восени (38,86%), меншою мірою влітку (32,12%), навесні (31,23%) та взимку (24,42%). Достатній рівень 25-гідроксивітаміну D був відзначений у більшості пацієнтів групи дослідження в літній період (48,52%), меншою мірою кількість таких пацієнтів визначалась взимку (33,90%), восени (31,64%) та навесні (29,23%). Максимальна кількість пацієнтів, які мали дефіцит вітаміну D спостерігалась у грудні (57,00%), а мінімальна

Таблиця 2

**Середній рівень 25-гідроксивітаміну D сироватки крові залежно від статі**

| Вікова група | Середній рівень 25(OH)D, M±m, нг/мл | | p-value |
|---|---|---|---|
| | Чоловіки | Жінки | |
| 19–29 | 40,0±13,2 | 38,7±13,6 | 0,56 |
| 30–44 | 27,0±7,9 | 29,0±10,7 | 0,08 |
| 45–60 | 23,3±7,8 | 22,1±10,3 | 0,29 |
| >60 | 21,5±11,2 | 21,7±13,2 | 0,89 |

Таблиця 3

**Середній рівень 25-гідроксивітаміну D сироватки крові залежно від віку**

| Вікова група та середній рівень 25(OH)D, M±m, нг/мл | | p-value |
|---|---|---|
| 19–29 років, 39,3±13,4 | 30–44 років, 28,1±9,5 | <0,001 |
| 19–29 років, 39,3±13,4 | 44-60 років, 22,7±9,2 | <0,001 |
| 19–29 років, 39,3±13,4 | > 60 років, 21,6±12,5 | <0,001 |
| 30–44 років, 28,1±9,5 | 44–60 років, 22,7±9,2 | <0.001 |
| 30–44 років, 28,1±9,5 | > 60 років, 21,6±12,5 | <0.001 |
| 45–60 років, 22,7±9,2 | > 60 років, 21,6±12,5 | 0.25 |

Таблиця 4

**Показники 25(OH)D сироватки крові мешканців Півдня України залежно від віку та статі**

| Вікові групи, роки | Чоловіки | | | Жінки | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Дефіцит | Недостатність | Достатній рівень | Дефіцит | Недостатність | Достатній рівень |
| 19–29 | 5,5% | 11,0% | 83,6% | 10,0% | 12,5% | 77,5% |
| 30–44 | 16,7% | 50,8% | 32,5% | 14,8% | 39,4% | 45,8% |
| 45–60 | 36,0% | 40,8% | 23,2% | 45,9% | 35,3% | 18,8% |
| >60 | 65,0% | 19,4% | 15,5% | 56,6% | 24,3% | 19,1% |

в липні (11,76%). Більше всього пацієнтів з достатнім рівнем вітаміну D було зафіксовано в червні (52,94%), а найменше в грудні (16,00%) (рис. 1).

У розрізі вікових груп відмінність між середнім рівнем 25(OH)D у чоловіків та жінок майже не спостерігалась (таблиця 2). Для статистичного порівняння середніх значень використовувався t-критерій Ст'юдента.

Водночас спостерігалися значні відмінності середнього рівня 25(OH)D сироватки крові між віковими групами (таблиця 3). Не було значущих відмінностей лише між групами 45–60 років та >60 років.

Найменша кількість пацієнтів з рівнем 25(OH)D нижче 20 нг/мл відзначалась однаково як у чоловіків, так і у жінок у віковій групі 19–29 років, а найбільша кількість пацієнтів з дефіцитом 25-гідроксивітаміну D спостерігалась у віковій групі >60 років. Найбільша кількість пацієнтів з нормальним рівнем вітаміну D була у групі 19–29 років як у чоловіків, так і у жінок (таблиця 4).

Для оцінки ступеня тісноти статистичного зв'язку між рівнем вітаміну D та віком був проведений кореляційний аналіз. Попередньо показники були перевірені на підпорядкованість нормальному розподілу. Було встановлено, що основний досліджуваний показник – рівень 25(OH)D сироватки крові – має відхилення від нормального розподілу (статистика тесту Д'Агостіно-Пірсона дорівнює 154,1; p-value < 0,01), тому як показник ступеня тісноти статистичного зв'язку було вибрано коефіцієнт кореляції Спірмена. Для повної вибірки (чоловіки та жінки разом) він дорівнював -0,47 ($p < 0,01$), окремо для чоловіків -0,5 ($p < 0,01$) та окремо для жінок –0,45 ($p < 0,01$). Ці значення свідчать про наявність статистично значущого оберненого зв'язку між віком та рівнем вітаміну D, тож імовірність дефіциту та недостатності 25(OH)D в організмі із віком зростає.

**Висновки.** Дефіцит і недостатність вітаміну D поширені серед мешканців Півдня України, незважаючи на високий рівень інсоляції в регіоні. Найбільший рівень вітамін D-дефіцитних станів спостерігався в зимовий період року. Статус 25-гідроксивітаміну D був нижчий серед жінок у всіх вікових групах. Концентрація 25(OH)D сироватки крові мала статистично значущу від'ємну кореляцію залежно від віку.

Результати, отримані в ході дослідження, суперечать попередньому дослідженню, проведеному на території України, в якому зафіксовано більш високий рівень поширеності вітамін D-дефіцитних станів, але підтверджує більшість регіональних європейських досліджень, які відображають статус 25(OH)D сироватки крові.

Отримані дані свідчать про необхідність активного дослідження вітамін D-дефіцитних станів з подальшою розробкою та впровадженням системи профілактики, особливо в групах ризику.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018. 10:1656. DOI: 10.3390/nu10111656. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266123/.
2. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H., Calvo M.S., Cashman K.D., Combs G., De-Regil L.M., et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: A roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. 1430:44–79. DOI: 10.1111/nyas.13968.
3. Shanyhin A. The significance of diet and insolation levels in vitamin D supply. Modern aspects of prevention. *Health of Society.* 2022. 11:16-22. https://doi.org/10.22141/2306-2436.11.1.2022.288 (in Ukrainian).
4. Gibbons J.B., Norton E.C., McCullough J.S. *et al.* Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. *Sci Rep.* 12, 19397. 2022. URL: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24053-4.
5. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger, M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., & Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of clinical nutrition*, 2020. *74*(11), 1498–1513. URL: https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y.
6. Haimi M., Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr.* 2017. Feb 8;6(1):1–9. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i1.1. PMID: 28224090; PMCID: PMC5296623.
7. Povorozniuk V.V., Pludovski P. Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiia, diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia. Donetsk: Vydavets Zaslavskyi O.Iu. 2014. 262 s. (in Ukrainian).
8. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC Nutr* 6, 48 (2020). URL: https://doi.org/10.1186/s40795-020-00380-5.
9. Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko S.A., et al. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. *Current state of the problem. Voprosy Pitaniia.* 2017. 86(2):47–62. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00033. PMID: 30645878.
10. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014. Dec; 39(4):322–350. DOI: 10.1111/nbu.12108. PMID: 25635171; PMCID: PMC4288313. URL: https://doi.org/10.1111/nbu.12108.
11. Povorozniuk V.V., Balatska N.I. Deficiency of vitamin D among Ukrainian population: risk-factors of development. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, 2013. 13, 7–13. URL: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2013.13.7-13.
12. Shanyhin A. Hygienic assessment of the dependence of vitamin D levels and body mass index in residents of the southern region of Ukraine. In: *International scientific conference New trends and unsolved issues in medicine*. 2022. Jul 29–30. Riga, Latvia. URL: https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-78.
13. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A, Heaney R.P., Murad M.H., & Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*., 2011. 96 (7), 1911–1930.

**REFERENCES**


1. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018. 10:1656. DOI: 10.3390/nu10111656. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266123/.
2. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H., Calvo M.S., Cashman K.D., Combs G., De-Regil L.M., et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: A roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. 1430:44–79. DOI: 10.1111/nyas.13968.
3. Shanyhin A. The significance of diet and insolation levels in vitamin D supply. Modern aspects of prevention. *Health of Society.* 2022. 11:16-22. https://doi.org/10.22141/2306-2436.11.1.2022.288 (in Ukrainian).
4. Gibbons J.B., Norton E.C., McCullough J.S. *et al.* Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. *Sci Rep.* 12, 19397. 2022. URL: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24053-4.
5. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger, M., Tmava Berisha A., Martucci G., Pilz S., & Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of clinical nutrition*, 2020. *74*(11), 1498–1513. URL: https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y.
6. Haimi M., Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr.* 2017. Feb 8;6(1):1–9. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i1.1. PMID: 28224090; PMCID: PMC5296623.
7. Povorozniuk V.V., Pludovski P. Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiia, diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia. Donetsk: Vydavets Zaslavskyi O.Iu. 2014. 262 s. (in Ukrainian).
8. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC Nutr* 6, 48 (2020). URL: https://doi.org/10.1186/s40795-020-00380-5.
9. Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko S.A., et al. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. *Current state of the problem. Voprosy Pitaniia.* 2017. 86(2):47–62. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00033. PMID: 30645878.
10. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014. Dec; 39(4):322–350. DOI: 10.1111/nbu.12108. PMID: 25635171; PMCID: PMC4288313. URL: https://doi.org/10.1111/nbu.12108.
11. Povorozniuk V.V., Balatska N.I. Deficiency of vitamin D among Ukrainian population: risk-factors of development. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, 2013. 13, 7–13. URL: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2013.13.7-13.
12. Shanyhin A. Hygienic assessment of the dependence of vitamin D levels and body mass index in residents of the southern region of Ukraine. In: *International scientific conference New trends and unsolved issues in medicine*. 2022. Jul 29–30. Riga, Latvia. URL: https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-78.
13. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A, Heaney R.P., Murad M.H., & Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*., 2011. 96 (7), 1911–1930.


*Надійшла до редакції 1.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 30.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування anton.shanyhin@onmedu.edu.ua*

УДК 616.24-002.5-092-056.7
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-10

*М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, К. О. Антоненко, К. В. Остапчук*

# ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ШТАМАМИ *BEIJING*

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 616.24-002.5-092-056.7**

**М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, К. О. Антоненко, К. В. Остапчук**
**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ШТАМАМИ *BEIJING***
*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Східназіатська родина Beijing *M. tuberculosis* є родиною, що характеризуються активним розповсюдженням. У статті проаналізовано асоціацію між особливостями перебігу вперше діагностованого туберкульозу у хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing,* порівняно з групою *non-Beijing.* Показано, що у хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing,* переважають дисемінована форма туберкульозу, більша тривалість бактеріовиділення, гірші результати лікування, більша частота мутацій генів *katG*, *inhA, rpoB,* які зумовлюють резистентніть до ізоніазиду та ріфампіцину і мультирезистентність порівняно зі збудниками *non-Beijing.* Отримані результати дають змогу віднести інфікування *M. tuberculosis* родини *Beijing* до чинників ризику несприятливого перебігу туберкульозу.
**Ключові слова:** туберкульоз, ефективність лікування, родина *Beijing,* медикаментозна резистентність, *M.tuberculosis.*

**UDC 616.24-002.5-092-056.7**

**M. M. Chesnokova, Yu. I. Bazhora, K. O. Antonenko, K. V. Ostapchuk**
**THE PECULARITIES OF TUBERCULOSIS, CAUSED BY *BEIJING* STRAINS**
*Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine*

East Asian family *Beijing M. tuberculosis* is a family characterized by active distribution. The article analyzes the association between the features of the course of newly diagnosed tuberculosis in patients infected with pathogens of the *Beijing* family in comparison with the non-Beijing group. Cultures of *M.tuberculosis* for molecular genetic research were obtained from 87 patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. According to the presence of the IS6110 insertion fragment in the *dna*A-*dna*N region, 26,4% of the isolated cultures were reffered to the Beijing family. The medical records of 87 patients with pulmonary tuberculosis were analyzed. Patients infected with pathogens of the Beijing family more often has disseminated form of tuberculosis then infiltrative (60,9% to 30,5%, RR 2,0 CI 1,0 – 4,03), longer period of positive bacterioscopic and cultural tests for *M.tuberculosis* (RR 1, 8 CI 1,04 – 3,01), more common treatment failure. Higher frequency of mutations of the katG, inhA, rpoB genes, which cause resistance to isoniazid and rifampicin, and multiresistance was detected more often compared to non-Beijing pathogens. In the group of Beijing strains, the level of multiresistance detected by cultural method 31,6% versus 8.5% in non-Beijing, i.e. strains of the Beijing family were characterized by multiresistance 3.7 times more often according to the cultural study than isolates of the non-Beijing group ($p<0.05$; $\chi^2=8.22$) The obtained results permit to speculate that M. tuberculosis infection of the *Beijing* family is a risk factor for more severe corse of the disease.
**Key words:** tuberculosis, effectiveness of treatment, *Beijing* family, drug resistance, *M.tuberculosis.*

**Вступ.** Туберкульозна інфекція характеризується значною варіабельністю проявів – від безсимптомного носійства до важких фульмінантних форм. Патогенність *M. tuberculosis* (МБТ) пов'язана передусім зі здатністю виживати в макрофагах та індукувати гіперчутливість сповільненого типу. Особливості імунної відповіді визначають відмінності в патогенезі і, відповідно, у клінічних проявах захворювання. Однією з найбільш небезпечних родин *M. tuberculosis* є східноазіатська родина *Beijing*. Значне розповсюдження штамів *Beijing* у різних географічних регіонах [1; 2], їх здатність до домінування і клонального розповсюдження, переважне інфікування осіб молодого віку [2; 3] дають змогу припустити, що ця філогенетична лінія має генетичні переваги над іншими лініями *M.tuberculosis* у спроможності інфікувати людину та викликати захворювання. Дослідження мультирезистентних штамів *M. tuberculosis* у Молдові виявило, що 92% штамів належали до ймовірного трансмісійного кластера. Філогенетичне відтворення ідентифікувало три великих групи, з яких дві належали до групи родини *Beijing* [4]. Чинниками успішності є особливості імунної відповіді, зумовлені мікобактеріями кластера *Beijing* [5], висока життєздатність штамів у макрофагах, у гіпоксичних умовах усередені гранульоми. Аналіз макрофагів, інфікованих сучасними лініями родини *Beijing,* виявили порушення обміну холестеролу і амінокислот, водночас посилення експресії прозапальних/бактерицидних цитокінів асоціювалося зі зниженням бактеріального навантаження макрофагів збудником туберкульозу [6]. Отримані результати свідчать про те, що сучасні штами *Beijing* викликають відповідь із надмірним запаленням, що може свідчити про більшу вірулентність і, відповідно, ширше світове поширення штамів *Beijing*. Підвищена здатність родини *Beijing* до виживання може бути пов'язана з групою генів (регулон із 48 генів), експресію якої викликає недолік кисню. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання і ліпідного метаболізму та необхідні на стадії латентної інфекції і, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [7]. У мікобактерій *Beijing* від-

© М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора та ін., 2022

значена підвищена експресія багатьох із цих генів, аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції порівняно з *M.tuberculosis* інших родин [8]. Мікобактерії родини *Beijing* також здатні активно акумулювати тріацилгліцеріди (TAG), які за нестачі поживних речовин гідролізуються, забезпечуючи мікобактерії вуглецем та енергією, як за відсутності кисню, так і у разі агресивної імунної відповіді хазяїна, що є виживання в організмі хазяїна.

Інформація щодо розповсюдження штамів родини *Beijing* в Україні за останні роки досить обмежена. У Полтавській області у хворих на вперше діагностований туберкульоз інфікування штамами родини *Beijing* було виявлено в 66% випадків під час обстеження 100 хворих [9]. У Харківській області 69% з 93 досліджених зразків становили мікобактерії саме цієї родини [10].

Активна міграція населення передбачає можливість розповсюдження збудників родини *Beijing*, у тому числі і в Одеському регіоні, який є крупним портом, промисловим та навчальним центром. Тому **метою дослідження** стало вивчення поширеності родини *Beijing* в Одеському регіоні й особливостей перебігу захворювання, викликаного штамами родини *Beijing*.

**Матеріали та методи.** Культури *M.tuberculosis* для молекулярно-генетичного дослідження було отримано від 87 хворих на легеневий туберкульоз, що вперше діагностовано (ВДТБ). Для визначення питання про належність певного штаму *M. tuberculosis* до родини *Beijing* використовували ПЛР [11]. Методика спрямована на виявлення інсерційного фрагменту *IS6110* в межгенному регіоні *dnaA-dnaN*. Відомо, що присутність цього фрагменту в регіоні *dnaA-dnaN* є характерною рисою родини *Beijing*. У разі приналежності штамів *M. tuberculosis* до родини *Beijing* був ампліфікований фрагмент із молекулярною вагою 2000 п.н. У разі відсутності інсерційної послідовності *IS6110* у регіоні *dnaA-dnaN* – фрагмент з молекулярною вагою 537 п.н. Із метою визначення мутацій у гені *katG*, які асоціюються з ізоніазид-резистентністю, використовували ПЛР і відповідні праймери [12]. Із метою визначення мутацій у гені *inhA*, які асоціюються з ізоніазид-резистентністю, використовували пару праймерів *mabAF* і *inhARmut*; за наявності мутацій у даному гені відбувалась ампліфікація фрагменту в 146 п.н. [13]. Для визначення мутацій у гені *rpoB*, які асоціюються з рифампіцин-резистентністю, проводили з використанням ПЛР [12].

Проведено аналіз медичних карт 87 хворих на туберкульоз легенів, що вперше діагностовано, наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012–2014 рр. (зараз – «КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб»). При цьому дослідники дотримувалися принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакета Microsoft Excel. Обрахунок статистичних даних проводили із залученням Statistica 10.0 software (Dell Software, Austin, TX, USA). За необхідності використовували як параметричні (t-test), так і непараметричні методи (Mahn-Whitney, Sign test, $\chi^2$-test) статистичної обробки даних. Для визначення нормальності розподілу використовували критерій Шапіро – Уїлкі.

**Результати та їх обговорення.** Згідно з попередніми дослідженнями, у 2003 і 2006 рр. поширеність штамів даної родини становила 39,6% і 43,0% відповідно [14; 15]. Дослідження осіб, які вперше захворіли на туберкульоз легенів, в Одеському регіоні у 2012 і 2015 рр. виявило, що 50,3–54,8% виділених культур належали до родини *Beijing*, тобто спостерігається поширення штамів родини *Beijing*, що характеризується несприятливим перебігом захворювання і високою медикаментозною резистентністю [14–16]. У нашому дослідженні до родини *Beijing* належали 23 із 87 штамів, що були генотиповані (26,4%).

Особливості перебігу хвороби були проаналізовані у хворих з уперше діагностованим туберкульозом, відмінностей у формі захворювання за інфікування штамом *Beijing* або іншої родини знайдено не було (табл. 1).

Але позалегеневий туберкульоз (туберкульоз поза грудною порожниною) зустрічався лише серед хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing* (3/33, 9,1% порівняно з 0/77), що співпадає з результатами інших досліджень [3; 17]. Розвиток позалегеневого туберкульозу також може бути пов'язаний зі здатністю мікобактерій родини *Beijing* уникати ефективної імунної відповіді у легенях, зокрема зниженою продукцією TNF-α.

Також у групі хворих, інфікованих збудниками *Beijing*, значно переважала більш важка дисемінована форма туберкульозного процесу порівняно з інфільтртивною (60,9% проти 30,5%, RR 2,0 CI 1,0 – 4,03; $\chi^2$=4,29 p=0,03). Особливу патогенетичну роль у розвитку дисемінованого туберкульозу відіграє порушення фагоцитарної функції макрофагів. Макрофаги руйнуються у зоні специфічного запалення у легенях. Це зумовлює виділення ферментів лізосом, простогландинів та TNF в оточуючі тканини, що зумовлює під-

Таблиця 1

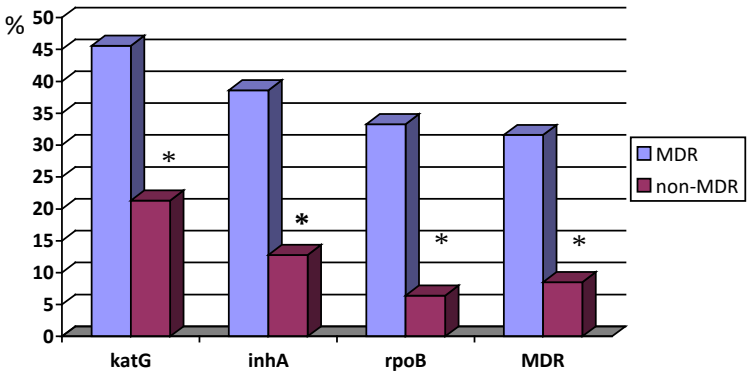
**Особливості перебігу туберкульозного процесу на етапі стаціонарного лікування при інфікуванні збудниками родини *Beijing* та інших генетичних родин**

| Характеристика туберкульозного процесу | *Beijing* (n = 23) | Інший генотип (n = 64) | RR 95% CI |
|---|---|---|---|
| Форма туберкульозного процесу<br>-дисемінований<br>-інфільтративний<br>-фіброзно-кавернозний | <br>14 (60,9%)<br>7 (30,5%)<br>1 (4,3%) | <br>34 (53,1%)<br>28 (43,7%)<br>1 (1,6%) | <br>1,1 (0,77-1,77)<br>0,7 (0,35-1,37)<br>2,7 (0,18- 42,7) |
| Наявність деструкції | 18 (78,3%) | 53 (82,8%) | 0,9 (0,74-1,20) |
| Позалегеневий туберкульоз | 3 (13,0%) | - | |

вищену проникливість судинної стінки і створює умови для дисемінації МБТ. Підвищення частоти дисемінованого туберкульозу порівняно з інфільтративним при інфікуванні збудниками *Beijing* може бути зумовлене зниженою продукцією IFN-γ та зниженою активацією дендритних клітин, унаслідок чого активація макрофагів не є достатньо ефективною, перетравлення МБТ блокується, а макрофаги руйнуються.

Важливим епідеміологічним аспектом перебігу туберкульозу є наявність та тривалість бактеріовиділення. У 17 (73,9%) хворих із ВДТБ, від яких отримані збудники родини *Beijing*, на початку лікування бактеріовиділення виявлялось як під час бактеріоскопічного, так і культурального дослідження, у 6 (26,1%) лише бактеріологічним методом. Подібна частота спостерігалася і під час інфікування збудниками інших генетичних родин (51, або 79,7%, і 13, або 20,3%, відповідно), що може свідчити про порівняно однаковий ступінь бактеріального навантаження на початку захворювання. Під час бактеріоскопічного дослідження за методом Ціля – Нільсена мікобактерії туберкульозу виявляються лише тоді, коли є не менше ніж 50 тис бактеріальних клітин в 1 мл патологічного матеріалу. Бактеріовиділення методом бактеріоскопії реєструвалося весь період стаціонарного лікування у 50% хворих, інфікованих збудниками сімейства *Beijing*, і лише у 11,5% хворих, інфікованих збудниками інших генетичних сімейств (RR 1, 8 CI 1,04 – 3,01; $\chi 2$ =10,3 p=0,001), за практично однакової тривалості стадії лікування. Продовження бактеріовиділення довше, ніж загальна тривалість стандартного режиму хіміотерапії при туберкульозі органів дихання (7 місяців), спостерігалося у 14,3% хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, і лише в 1,9% хворих у разі інфікування збудниками інших генетичних родин. Отримані дані відповідають іншим дослідженням, де після шести місяців лікування в культурі з мокротиння мікобактерії виявлялися вдвічі частіше у хворих, інфікованих збудниками родини Beijing незалежно від профілю медикаментозної резистентності [1].

Суттєвим чинником підвищеної тривалості бактеріовиділення може бути зниження рівня IFNγ з недостатньою для знищення мікобактерій активацією макрофагів та підвищена здатність мікобактерій родини *Beijing* до виживання в умовах гранульоми. Роль зниженої імунної відповіді при інфікуванні штамами Beijing підтверджується достовірним зменшенням відносної кількості лімфоцитів у даної групи хворих порівняно з хворими, інфікованими збудниками інших генетичних родин (17,91±7,55 проти 23,56±9,82; p=0,01). Індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів, що віддзеркалює співвідношення афекторної та ефекторної ланок імунологічного процесу (норма 5,34 ± 0,59) виявився достовірно зниженим у хворих, від яких отримано ізоляти родини *Beijing* (2,64±1,69 проти 4,28±2,84, p = 0,008). Цитокіни та хемокіни, що продукуються макрофагами та дендритними клітинами, мають вирішальну роль у захисті проти МБТ. У культурі макрофагів та дендритних клітин людини інфікування штамами Beijing показано порівняно з іншими штамами зниження продукції цитокінів TNF-α, IL-6, хемоатрактанта нейтрофілів GRO-α, IL-12p40 [18], що може пояснити несприятливі результати лікування. Асоціацію між належністю збудника до родини *Beijing* і невдалим лікуванням показано також у низці досліджень останніх часів [19].




* – P<0,05 (відносно відповідної групи штамів родини *Beijing*);
*katG, inhA, rpoB* – наявність мутацій у відповідних локусах;
*MDR* – культуральна мультирезистентність

**Рис. 1. Особливості медикаментозної резистентності у штамів родини *Beijing* і групи *non-Beijing***

Серед ізолятів родини *Beijing* 45,6% і 38,6% мали мутацію в гені *katG* або в гені *inhA* відповідно, що може свідчити про наявність ізоніазид-резистентних штамів. Водночас серед штамів групи *non-Beijing* рівень мутацій у гені *katG* або гені *inhA* становив 21,3% і 12,8% відповідно. Таким чином, у ізолятів родини *Beijing* мутації в гені *katG* або в гені *inhA* спостерігалися в 2,1 рази (p<0,05; $\chi^2$=6,70) і в 3,0 рази (p<0,05; $\chi^2$=8,40) частіше, ніж у штамів групи *non-Beijing*. Близько 33,3% і 6,4% штамів родини *Beijing* та групи *non-Beijing* мали мутацію в гені *rpoB*, тобто у ізолятів родини *Beijing* мутації в гені *rpoB* спостерігалися в 5,3 рази частіше, ніж у штамів групи *non-Beijing* (p<0,05; $\chi^2$=9,58). Згідно з результатами культурального методу, серед 57 ізолятів родини *Beijing* 31,6% зразків були мультирезистентними (одночасно резистентними до ізоніазиду і рифампіцину) (рис. 1). У групі штамів *non-Beijing* рівень культуральної мультирезистентності становив 8,5%, тобто штами родини *Beijing* у 3,7 рази частіше згідно з культуральним дослідженням характеризувалися мультирезистентністю, ніж ізоляти групи *non-Beijing* (p<0,05; $\chi^2$=8,22).

На стаціонарному етапі згідно з критеріями проміжної оцінки ефективності лікування поліпшення (повне зникнення клінічних проявів хвороби з припиненням бактеріовиділення, зникнення клінічних ознак захворювання з припиненням бактеріовиділення за недостатньої рентгенологічної динаміки, зменшення клінічних ознак хвороби зі зниженням масивності бактеріовиділення з частковим розсмоктуванням інфільтративних змін та частковою регресією каверн) спостерігалося у 48% випадків при інфікуванні збудниками *Beijing* порівняно з 70,3% при інфікуванні збудниками інших генетичних родин ($\chi^2$=3,73; p=0,05). Померло

на етапі стаціонарного лікування п'ять (21,7%) хворих, у яких виділено ізоляти *Beijing,* і лише один хворий (1,6%), інфікований *M. tuberculosis* інших генетичних груп ($\chi^2$=10,7 p=0,001).

**Висновки.** Інфікування збудниками родини *Beijing* супроводжується розвитком більш тяжкої форми захворювання, підвищеною тривалістю бактеріовиділення. Спостерігається більша частота мутацій, що зумовлюють резистентність до ізоніазиду і риф ампіцину, мультирезистентність. Із погляду патогенезу захворювання це може бути пов'язане з недостатньо ефективною імунною відповіддю і кращим виживанням мікобактерій родини *Beijing*. Своєю чергою, такі чинники зумовлюють гірші результати лікування, а інфікування мікобактеріями родини *Beijing* можна вважати одним із факторів несприятливого перебігу хвороби. Визначення належності отриманих від хворих ізолятів до генетичної родини *Beijing* є доцільним для формування групи ризику за несприятливим перебігом легеневого туберкульозу для ретельного спостереження за перебігом захворювання та своєчасної корекції лікування. З епідеміологічного погляду небезпечною є підвищена тривалість бактеріовиділення, що вимагає постійного моніторингу розповсюдження цього штаму в популяції.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: Analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan / F. Zanini et al. *Infect Genet Evol.* 2014; 25: 14–19.
2. Recent Transmission and Prevalent Characterization of the Beijing Family Mycobacterium tuberculosis in Jiangxi / China Dong Luo et al. *Polish Journal of Microbiology.* 2022; 71(3): 371–380.
3. Hanifeh Erie, Hami Kaboosi, Naeme Javid, Hesamaddin Shirzad-Aski, Masoumeh Taziki, Maya Babaee Kuchaksaraee, Ezzat Allah Ghaemi. The high prevalence of Mycobacterium tuberculosis Beijing strain at an early age and extra-pulmonary tuberculosis cases. *Iranian Journal of Microbiology.* 2017; 9(6): 312–317.
4. Chongguang Yang, Sobkowiak Benjamin, Naidu Vijay, Codreanu Alexandru. Phylogeography and transmission of *M.tuberculosis* in Moldova: A prospective genomic analysis. *PLoS Medicine.* 2022; 19(2): e1003933.
5. Dormans J., Burger M., Aguilar D. et al. Correlation of virulence, lung pathology, bacterial load and delayed type of hypersensitivity responses after infection with different Mycobacterium tuberculosis genotypes in a BALB/c mouse model. *Clin.exp.immunol.* 2004; 137(3): 460–468.
6. Tong Jingfeng, Meng Lu, Bei Cheng, Liu Qingyun, Wang Min. Modern Beijing sublineage of Mycobacterium tuberculosis shift macrophage into a hyperinflammatory status. *Emerging Microbes and Infections.* 2022; 11(1): 715–724.
7. Boshoff H.I., Barry C.E. Tuberculosis – metabolism and respiration in the absence of growth. *Nat. Rev.Microbiol.* 2005; 3: 70–80.
8. Reed M.B., Gagneux S., Deriemer K. et al. The W-Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated. *J.Bacteriol.* 2007; 189(7): 2583–258.
9. Tsapenko Y.P., Boyko M.G., Alieva N.M., Krasnoshapka Y.O., Buslyk T.V., Krayevska O.O., Tykhomyrova A.I. Course of lungs tuberculosis in case of infecting with *M.tuberculosis* strains of *Beijing* genus among firstly diagnosed patients of Poltava region. *World of Medicine and Biology.* 2013; 2: 187–189.
10. Konstantynovska Olha, Poteiko Petro, Rogozhin Anton, Liashenko Oleksandr, Solodiankin Oleksii, Sapko Svitlana. Features of different *M.tuberculosis* strains that were isolated from MDR-TB patients in Kharkiv, Ukraine. *European Respiratory Journal.* 2016; 48.
11. Banu S., Stephen Gordon V., Palmer Si et al. Genotypic Analysis of Mycobacterium tuberculosis in Bangladesh and Prevalence of the Beijing Strain. J. *Clin. Microbiol.* 2004;42(2):674–682.
12. Aftab Ayma, Afzal Samia, Qamar Zahida, Idrees Muhammad. Early detection of MDR Mycobacterium tuberculosis mutations in Pakistan. *J Clin Microbiol.* 2002; 2: 2509–2512.
13. Herrera-Leon Laura, Molina Tamara, Saiz Pilar, Saez-Nieto Juan Antonio, Jimenez Maria Soledad. New multiplex PCR for rapid detection of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2005; 49(1): 144–147.
14. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Filuk V.V., Antonenko K.O., Stokich V.G., Korotich N.Ya. Current status of drug-resistance of M.tuberculosis and posibility of its genotyping detection. *World of Medicine and Biology.* 2014; 3(45): 8–13.
15. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Antonenko K.O., Antonenko .PB. Alternative genotyping of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Polish Journal of Microbiology.* 2014; 63(2): 249–253.
16. Merker Matthias, Nikolaevskaya Elena, Kohl Thomas A. et al. Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Clades, Ukraine. 2015. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(3): 481–490.
17. Parwati I., Alisjahbana B., Apriani L. et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Is an Independent Risk Factor for Tuberculosis Treatment Failure in Indonesia. *J. Inf. Dis.* 2010; 201: 553–557.
18. Parwati I.R. van Crevel, D. van Soolingen. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(2): 103–111.
19. Liu Q., Wang D., Martinez R., Lu P., Zhu L., Lu W., Wang J. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and infection*.2020; 26(2): 180–188.

## REFERENCES


1. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: Analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan / F. Zanini et al. *Infect Genet Evol.* 2014; 25: 14–19.
2. Recent Transmission and Prevalent Characterization of the Beijing Family Mycobacterium tuberculosis in Jiangxi / China Dong Luo et al. *Polish Journal of Microbiology.* 2022; 71(3): 371–380.
3. Hanifeh Erie, Hami Kaboosi, Naeme Javid, Hesamaddin Shirzad-Aski, Masoumeh Taziki, Maya Babaee Kuchaksaraee, Ezzat Allah Ghaemi. The high prevalence of Mycobacterium tuberculosis Beijing strain at an early age and extra-pulmonary tuberculosis cases. *Iranian Journal of Microbiology.* 2017; 9(6): 312–317.
4. Chongguang Yang, Sobkowiak Benjamin, Naidu Vijay, Codreanu Alexandru. Phylogeography and transmission of *M.tuberculosis* in Moldova: A prospective genomic analysis. *PLoS Medicine.* 2022; 19(2): e1003933.
5. Dormans J., Burger M., Aguilar D. et al. Correlation of virulence, lung pathology, bacterial load and delayed type of hypersensitivity responses after infection with different Mycobacterium tuberculosis genotypes in a BALB/c mouse model. *Clin. exp.immunol.* 2004; 137(3): 460–468.
6. Tong Jingfeng, Meng Lu, Bei Cheng, Liu Qingyun, Wang Min. Modern Beijing sublineage of Mycobacterium tuberculosis shift macrophage into a hyperinflammatory status. *Emerging Microbes and Infections.* 2022; 11(1): 715–724.
7. Boshoff H.I., Barry C.E. Tuberculosis – metabolism and respiration in the absence of growth. *Nat. Rev.Microbiol.* 2005; 3: 70–80.
8. Reed M.B., Gagneux S., Deriemer K. et al. The W-Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated. *J.Bacteriol.* 2007; 189(7): 2583–258.
9. Tsapenko Y.P., Boyko M.G., Alieva N.M., Krasnoshapka Y.O., Buslyk T.V., Krayevska O.O., Tykhomyrova A.I. Course of lungs tuberculosis in case of infecting with *M.tuberculosis* strains of *Beijing* genus among firstly diagnosed patients of Poltava region. *World of Medicine and Biology.* 2013; 2: 187–189.
10. Konstantynovska Olha, Poteiko Petro, Rogozhin Anton, Liashenko Oleksandr, Solodiankin Oleksii, Sapko Svitlana. Features of different *M.tuberculosis* strains that were isolated from MDR-TB patients in Kharkiv, Ukraine. *European Respiratory Journal.* 2016; 48.
11. Banu S., Stephen Gordon V., Palmer Si et al. Genotypic Analysis of Mycobacterium tuberculosis in Bangladesh and Prevalence of the Beijing Strain. J. *Clin. Microbiol.* 2004;42(2):674–682.
12. Aftab Ayma, Afzal Samia, Qamar Zahida, Idrees Muhammad. Early detection of MDR Mycobacterium tuberculosis mutations in Pakistan. *J Clin Microbiol.* 2002; 2: 2509–2512.
13. Herrera-Leon Laura, Molina Tamara, Saiz Pilar, Saez-Nieto Juan Antonio, Jimenez Maria Soledad. New multiplex PCR for rapid detection of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2005; 49(1): 144–147.
14. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Filuk V.V., Antonenko K.O., Stokich V.G., Korotich N.Ya. Current status of drug-resistance of M.tuberculosis and posibility of its genotyping detection. *World of Medicine and Biology.* 2014; 3(45): 8–13.
15. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Antonenko K.O., Antonenko .PB. Alternative genotyping of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Polish Journal of Microbiology.* 2014; 63(2): 249–253.
16. Merker Matthias, Nikolaevskaya Elena, Kohl Thomas A. et al. Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Clades, Ukraine. 2015. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(3): 481–490.
17. Parwati I., Alisjahbana B., Apriani L. et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Is an Independent Risk Factor for Tuberculosis Treatment Failure in Indonesia. *J. Inf. Dis.* 2010; 201: 553–557.
18. Parwati I.R. van Crevel, D. van Soolingen. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(2): 103–111.
19. Liu Q., Wang D., Martinez R., Lu P., Zhu L., Lu W., Wang J. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and infection*.2020; 26(2): 180–188.


*Надійшла до редакції 15.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 25.11.2022 р.*

# ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**УДК 616.53-002.282-06:616.511]-085-048.35**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-11**

***М. Е. Запольський[1], М. М. Лебедюк[1], Н. Б. Прокофьєва[1], Ю. В. Теплюк[1], Д. М. Запольська[2]***

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕРИТЕМАТОЗНИХ СТАНІВ ОБЛИЧЧЯ У РАЗІ РОЗАЦЕА

[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2] Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса, Україна

**УДК 616.53-002.282-06:616.511]-085-048.35**

**М. Е. Запольський[1], М. М. Лебедюк[1], Н. Б. Прокофьєва[1], Ю. В. Теплюк[1], Д. М. Запольська[2]**
**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕРИТЕМАТОЗНИХ СТАНІВ ОБЛИЧЧЯ У РАЗІ РОЗАЦЕА**
*[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*
*[2] Клініка «Ренесанс-Медікал», Одеса, Україна*

У статті проаналізовано етіологічні фактори виникнення еритеми обличчя у разі розацеа. Визначена роль вазоактивних пептидів, медіаторів запалення та кліщів роду Demodex у патогенезі захворювання. Розглянуті основні методи лікування захворювання, включаючи фототерапію вузькосмуговим імпульсним випромінюванням та тромбоцитарну аутологічну плазму (ТАП). Сучасні дані вказують на прискорення природних механізмів регенерації шкіри завдяки наявності у ТАП тромбоцитарних факторів росту та модуляції репаративної функції ендотелію, тому запровадження тромбоцитарної аутологічної плазми є перспективним методом лікування хворих на такий дерматоз.
**Ключові слова:** розацеа, тромбоцитарна аутологічна плазма, еритема обличчя, тромбоцитарні фактори росту.

**UDC 616.53-002.282-06:616.511]-085-048.35**

**M. E. Zapolskyi[1], M. M. Lebediuk[1], N. B. Prokofieva[1], Yu. V. Tepliuk[1], D. M. Zapolska[2]**
**A MODERN LOOK AT THE PROBLEM OF ERYTHEMATOUS FACIAL CONDITIONS IN ROSACEA**
*[1]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*
*[2] Clinic "Renaissance-Medical", Odesa, Ukraine*

The etiological factors of erythema of the face in rosacea are analyzed in the article. The role of vasoactive peptides, inflammatory mediators and ticks of the genus Demodex in the pathogenesis of the disease has been determined. The main methods of treatment of the disease are considered, including phototherapy with narrowband pulsed radiation and platelet autologous plasma (TAP). Current data indicate the acceleration of natural mechanisms of skin regeneration due to the presence of platelet-derived growth factors and modulation of endothelial reparative function, so the introduction of platelet autologous plasma is a promising method of treating patients with this dermatosis.
**Key words:** rosacea, platelet autologous plasma, facial erythema, platelet growth factors.

Еритематозні стани обличчя (ЕСО) зумовлені впливом низки факторів на судинний компонент шкіри. До найбільш значимих факторів відносять гістамін, гепарин-зв'язуючий білок, ендорфіни, прозапальні цитокіни та деякі інші. Стійке почервоніння обличчя викликає не тільки неприємні суб'єктивні відчуття, а й призводить до низки психоемоційних проблем. ЕСО трапляються у разі багатьох захворювань шкіри. Так, стійке почервоніння обличчя спостерігають за чутливої шкіри, себорейного дерматиту, контактних алергічних реакцій, атопічного дерматиту, псоріазу та багатьох інших процесів. Однак головним дерматозом, що має прояви у вигляди стійкої еритеми, є розацеа. Провідну роль у патогенезі цього захворювання відводять ангіоневрозу – чиннику функціональної недостатності периферичного кровообігу, що призводить до рефлекторного спазму артеріол та зниження тонусу венул.

Розацеа (acne rosacea, рожеві вугри) – хронічне мультифакторне запальне захворювання шкіри з переважним ураженням обличчя. Етіологія розацеа досі остаточно не вивчена, серед основних тригерних факторів розглядають захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), інвазію Helicobacter pylori, нейроендокринні дисфункції, порушення імунної системи, активізацію Demodex folliculorum та низку інших факторів [7; 13].

Персистуюча еритема підтримується вазоактивними пептидами та медіаторами запалення [10; 12]. Провідна роль у формуванні припливів належить вазоактивним пептидам ШКТ (пентагастрину, вазоактивному кишковому пептиду VIP), а також таким медіаторам, як ендорфін, брадикінін, серотонін та субстанція Р. [8; 13]. Саме брадикінін сприяє стійкому розширенню дрібних артеріальних судин. У разі прогресування процесу у таких пацієнтів порушується проникність мікроциркуляторного русла, формується застійна еритема та стійкий набряк [7; 15]. Ще одним значним пептидом, що підтримує запалення у разі розацеа, є судинно-ендотеліальний фактор росту (Vascular

© М. Е. Запольський, М. М. Лебедюк та ін., 2023

endothelial growth factor – VEGF). Це димер (гепаринзв'язуючий білок), що взаємодіє з двома близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептори VEGF1 та VEGF2), що їх активують і стимулюють каскад запально-проліферативних процесів у клітинах ендотелію [13].

Певну роль у розвитку та підтримці запалення у разі розацеа відводять кліщам Demodex folliculorum, які, як показали численні дослідження, трапляються і в абсолютно здорових осіб [10; 11; 13; 15; 21]. Дисемінація розацеа зумовлена зниженням тканинного імунітету, надлишковим саловиділенням, запально-проліферативними змінами шкіри обличчя та скоріше є наслідком, ніж причиною захворювання [19; 20].

Додатковими критеріями діагностики виступають хелікобактерні тести, визначення ферментативної активності підшлункової залози, рівня антинуклеарних антитіл, антитіл до двоспіральної ДНК, загальноклінічні аналізи крові, дослідження спрямовані на виявлення ендокринної патології, УЗД органів малого тазу та щитоподібної залози [1].

Класифікація розацеа, запропонована G. Plawig, Th. Jansen, A.M. Kligman у 1939 р., що заснована на клінічних особливостях та стадійності процесу, залишається актуальною й нині [8]. Перша стадія – еритематозно-телеангіектатична, що характеризується стійкою, помірною еритемою та появою телеангіектазій. Друга стадія – папуло-пустульозна, що проявляється персистуючою еритемою, множинними телеангіектазіями, папуло-пустулами. Третя стадія розацеа – папульозновузлувата, має найважчий перебіг у вигляді набрякових вузлів, стійкої еритеми, телеангіектазій, папул та пустул. Прогресуюча гіперплазія сальних залоз та сполучної тканини іноді призводить до утворення запальних вузлів та інфільтратів з формуванням фім: ринофіми (ніс), гнатофіми (підборіддя), метафіми (лоб), отофіми (вушні раковини) та блефарофіми (повіки) [9]. Окремо виділяють атипові клінічні прояви розацеа: офтальморозацеа, люпоїдна розацеа, стероїдна розацеа, конглобатна розацеа, грамнегативна розацеа, фульмінантна розацеа, розацеа із солідним персистуючим набряком [1; 17].

На сучасному етапі лікування розацеа є досить різноманітним. Використовують широкий спектр системних та топічних засобів, що впливають на основні етіопатогенетичні фактори захворювання. Широкого застосування набули топічні засоби, що впливають на судинний компонент шкіри та здатність демодекса до розмноження та пересування. До найбільш використовуваних засобів можна віднести: пермитринову мазь, метрогіл гель, нітіфор розчин, бензилбензоат, спрегаль, демоскин бальзам, стоп демодекс та інші. Недоліком більшості топічних засобів для лікування розацеа є їх досить агресивний вплив на шкіру, особливо у разі їх тривалого використання. Доволі часто пацієнти звертаються з ускладненнями у вигляді подразнення шкіри, контактного дерматиту, а іноді навіть екзематизації та вторинного інфікування ділянок обличчя [3; 9].

Останніми роками на фармацевтичних ринках України з'явився більш ефективний та безпечний препарат з акарицидним ефектом – івермектин крем, він більше 20 років використовується у європейських країнах та Сполучених Штатах Америки. Івермектин має потрійний ефект: пригнічує ріст демодекса, знімає запалення, частково усуває купероз. Для пом'якшення ефекту акарицидних засобів більшість авторів рекомендують використовувати емолієнти, що зволожують шкіру та захищають її від подразнення [8; 15; 21].

Відносно новим напрямом терапії еритематозних форм розацеї є використання топічних вазоконстрікторів, на вітчизняному ринку маємо тільки препарати – мервасо та еритего гель. Більшість авторів звертають увагу на короткочасність дії вказаних засобів (лише 3–5 годин), а через деякий час взагалі втратою ефекту [12; 19].

Необхідно зазначити, що в останні десятиріччя більшість авторів відмовились від застосування топічних кортикостероїдів, навіть у разі гостро запальних форм захворювання. Це пов'язане із сумнівним, короткочасним ефектомд такого лікування і частими ускладненнями у вигляді стероїдної розацеа [17].

Останніми роками основними напрямами є системна терапія у вигляді антибіотиків (тетрацикліни, макроліди), антипаразитарних препаратів (метронідазол, орнідазол) та їх комбінацій [3; 7]. За тяжких та стійких форм захворювання використовують системні ретиноїди, що мають серйозні побічні ефекти та безліч індивідуальних обмежень. Як допоміжні засоби застосовують гіпосенсибілізуючі, антигістамінні, седативні, ферментні препарати, ентеросорбенти, гепатопротектори, топічну протизапальну терапію з антибактеріальним, антипротозойним та протикуперозним ефектами.

Незважаючи на різноманітність методів лікування розацеа, кількість негативних реакцій, пов'язаних з нераціональною терапією дерматозу, залишається високою. Так, тривале використання топічних стероїдів (переважно сильної та дуже сильної дії) сприяє формуванню стійкої еритеми, атрофії шкіри, куперозу, гіпо- або гіперпігментації. Застосування агресивних антипаразитарних, антисептичних мазей, кремів, гелів спричиняє патологічну сухість, сенсибілізацію, запалення шкіри, зміну фоточутливості. Методи кріодеструкції, електрокоагуляції, дермабразії, що широко використовуються у дерматологічній практиці, мають травмуючий ефект, іноді із сумнівним віддаленим прогнозом [14].

Інноваційним напрямом у терапії важких форм розацеа та її ускладнень є селективна фототерапія вузькосмуговим імпульсним випромінюванням (ФВІВ) у поєднанні з тромбоцитарною аутоплазмою (PRP) [1; 12]. В основу ФВІВ покладено принципи селективного фототермолізу з подальшою стимуляцією епідермального метаболізму [19]. Оксигемоглобін судин, сприймаючи світлову енергію, трансформує її в тепло, під впливом якого відбувається коагуляція крові та деструкція пошкоджених мікросудин. Продукти фотодеструкції своєю чергою впливають на активність макрофагів, клітин Лангерганса, Т-хелперів та рівень протизапальних цитокінів [2; 3].

Також цікавим напрямом лікування стійких форм розацеа є запровадження тромбоцитарної аутологічної плазми. Застійна еритема, ангіоневротичні розлади, інфільтративно-нагноювальні процеси, які часто трапляються у разі важких форм розацеа, вимагають створення високих концентрацій біологічно активних речовин

безпосередньо в осередках ураження, саме це досягається за використання PRP. Не будучи токсичною чи імунореактивною, тромбоцитарна аутоплазма прискорює природні механізми регенерації завдяки наявності у тромбоцитах факторів росту [12]. Крім того, тромбоцитарна аутоплазма модулює та регулює функцію первинних тромбоцитарних факторів росту (ТФР), до найбільш вивчених з них відносять: IGF (інсуліноподібний фактор росту), PDGF (тромбоцитарний фактор росту), EGF (епідермальний фактор росту), FGF (фібробластний фактор росту), TGF («родина» трансформуючого фактора росту), PDEGF (тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин), VEGF або PDAF (ростовий фактор ендотелію судин, відомо 4 підвиди VEGF – A, B, C, D), PLGF-1/-2 (плацентарні ростові фактори) [7; 12].

Найбільший вплив на розацеа мають такі тромбоцитарні фактори росту, як PDEGF і VEGF. Відомо, що ТФР ендотеліальних клітин є ферментом, що підтримує цілісність кровоносних судин та регулює процеси проліферації клітин ендотелію. Подібні функції має ендотеліальний фактор росту, проте додатково відповідає за транспорт кисню та забезпечення колатерального кровообігу в різних тканинах [5].

**Висновки.** Вивчення проблеми судинних дисфункцій у ділянці обличчя є надзвичайно актуальною проблемою, що потребує поліспрямованого діагностичного пошуку та комплексного підходу у разі вибору терапевтичного алгоритму. Перспективним напрямом лікування стійких форм розацеа, з огляду на сучасні дані, є запровадження тромбоцитарної аутологічної плазми, що прискорює природні механізми регенерації тканин завдяки наявності у тромбоцитах факторів росту. До найбільш важливих тромбоцитарних факторів росту, регулюючих перебіг розацеа, можна віднести PDGF (тромбоцитарний фактор росту) та VEGF або PDAF (ростовий фактор ендотелію судин).

## ЛІТЕРАТУРА


1. Zouboulis C., Katsambas A., Kligman A. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2014.
2. Grilloa E., Rita Travassos A., Boixedaa P., Cuevas A., Pérez B., Paoli J., Jaéna P. Histochemical Evaluation of the Vessel Wall Destruction and Selectivity After Treatment with Intense Pulsed Light in Capillary Malformations. *Actas Dermosifiliogr.* 2016. 107(3):215–223.
3. Schoenewolf N.L., Barysch M.J., Dummer R. Basics in Dermatological Laser Applications. Curr. Probl. Dermatol. / ed. Bogdan-Allemann I., Goldberg D.J. Basel : KARGER 2011. 42: 166–172.
4. Papageorgiou P. et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol.* 2008. 159 (3): 628–632.
5. Karsten A.E. Effect of Wavelength, Epidermal Thickness and Skin Type on the Required Dose for Photodynamic Therapy. *International Conference of the World Association of Laser Therapy.* WALT. 2008. 137–143.
6. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2018. 170: 1219–1225.
7. Forton F.M., Germaux M.-A.E., Thibaut S.C. et al. Demodicosis: descriptive classification and status of Rosacea, in response to prior classification proposed. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 29: 829–832.
8. Wilkin .J, Dahl M., Detmar M. et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002. 46: 584–587.
9. Tan J., Almeida L., Bewley A. et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global Rosacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017. 176: 431–438.
10. Chen W.C., Plewig G. Are demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea? *Am J Clin Dermatol*. 2015. 16: 67–72.
11. Elston DM. Demodex mites as a cause of human disease. *Cutis.* 2005. 76: 294–296.
12. Bevins Ch.L., Liu F.-T. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med*. 2007. 13: 904–906.
13. Forton F. Papulopustular rosacea, skin immunity and demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 26: 19–28.
14. Nutting W.M.B., Andrews J.R.H., Desch C.E. Studies in symbiosis: hair follicle mites of mammals and man. *J Biol Educ.* 1979. 13: 315–321.
15. Ayres S.Jr, Ayres S.III. Demodectic eruptions (Demodicidosis) in the human. *Arch Dermatol.* 1961. 83: 816–827.
16. Shelley W.B., Shelley E.D., Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1989. 20: 915–917.
17. Hoekzema R., Hulsebosch H.J., Bos J.D. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol.* 1995. 133: 294–299.
18. Hsu C.K., Hsu M.M., Lee J.Y. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2019. 60: 453–462.
19. Cribier B. Rosacea under the microscope: characterisctic histological findings. *J Eur Acad Derm Venereol.* 2018. 27: 1336–1343.
20. Forton F., Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case control study using standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993. 128: 650–659.
21. Bonnar E., Eustace P., Powell F.C. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 443–448.


## REFERENCES


1. Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014 (in English).
2. Grilloa E, Rita Travassos A, Boixedaa P, Cuevas A, Pérez B, Paoli J, Jaéna P. Histochemical Evaluation of the Vessel Wall Destruction and Selectivity After Treatment with Intense Pulsed Light in Capillary Malformations. Actas Dermosifiliogr. 2016; 107(3):215–223. DOI: 10.1016/j.ad.2015.10.006 (in English).
3. Schoenewolf NL, Barysch MJ, Dummer R. Basics in Dermatological Laser Applications. Curr. Probl. Dermatol. / ed. Bogdan-Allemann I, Goldberg DJ. Basel: KARGER. 2011; 42: 166–172 (in English).

4. Papageorgiou P et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. Br J Dermatol. 2008; 159 (3): 628–632. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08702.x (in English).
5. Karsten AE. Effect of Wavelength, Epidermal Thickness and Skin Type on the Required Dose for Photodynamic Therapy. International Conference of the World Association of Laser Therapy. WALT. 2008; 137–43 (in English).
6. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. Br J Dermatol 2018; 170: 1219–1225 (in English).
7. Forton FM, Germaux M-AE, Thibaut SC et al. Demodicosis: descriptive classification and status of Rosacea, in response to prior classification proposed. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 29: 829–832 (in English).
8. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002; 46: 584–587 (in English).
9. Tan J, Almeida L, Bewley A et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global Rosacea Consensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017; 176: 431–438 (in English).
10. Chen WC, Plewig G. Are demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea? Am J Clin Dermatol. 2015; 16: 67–72 (in English).
11. Elston DM. Demodex mites as a cause of human disease. Cutis. 2005; 76: 294–296 (in English).
12. Bevins ChL, Liu F-T. Rosacea: skin innate immunity gone awry? Nat Med. 2007; 13: 904–906 (in English).
13. Forton F. Papulopustular rosacea, skin immunity and demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 26: 19–28 (in English).
14. Nutting WMB, Andrews JRH, Desch CE. Studies in symbiosis: hair follicle mites of mammals and man. J Biol Educ. 1979; 13: 315–321 (in English).
15. Ayres SJr, Ayres SIII. Demodectic eruptions (Demodicidosis) in the human. Arch Dermatol. 1961; 83: 816–827 (in English).
16. Shelley WB, Shelley ED, Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. J Am Acad Dermatol. 1989; 20: 915–917 (in English).
17. Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? Br J Dermatol. 1995; 133: 294–299 (in English).
18. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. J Am Acad Dermatol. 2019; 60: 453–462 (in English).
19. Cribier B. Rosacea under the microscope: characterisctic histological findings. J Eur Acad Derm Venereol. 2018; 27: 1336–1343 (in English).
20. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case control study using standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol. 1993; 128: 650–659.
21. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol. 1993; 28: 443–448 (in English).

*Надійшла до редакції 12.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 28.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування maksimz@3g.ua*

**УДК 614.8(075.3)**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-12**

*В. П. Майданюк[1], О. Є. Панченко[1], В. М. Якимець[2], В. П. Печиборщ[2], В. В. Якимець[3], О. В. Печиборщ[4]*

# МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ВІЙСЬК ТА НАСЕЛЕННЯ У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІЧНОЇ ЗБРОЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

[1]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2]Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», Київ, Україна
[3]Українська військово-медична академія, Київ, Україна
[4]Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь Державної прикордонної служби України), Київ, Україна

**УДК 614.8(075.3)**

**В. П. Майданюк[1], О. Є. Панченко[1], В. М. Якимець[2], В. П. Печиборщ[2], В. В. Якимець[3], О. В. Печиборщ[4]**

**МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ВІЙСЬК ТА НАСЕЛЕННЯ У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІЧНОЇ ЗБРОЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*[1]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*
*[2]Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», Київ, Україна*
*[3]Українська військово-медична академія, Київ, Україна*
*[4]Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь Державної прикордонної служби України), Київ, Україна*

**Мета.** В умовах війни запропонувати особовому складу військ Збройних сил України та мирному населенню алгоритм дій із медичного захисту у разі застосування противником хімічної зброї.

**Матеріали дослідження.** Дослідження ґрунтується на аналізі джерел наукової інформації, нормативно-правових документів, наукових публікацій, матеріалів науково-практичних конференцій із питань організації медичного забезпечення ліквідації наслідків застосування хімічних боєприпасів у бойових умовах.

**Методи дослідження.** Аналітичний, бібліографічний, історичний та логічний, системного аналізу.

**Результати.** Запропонований алгоритм дій із домедичної допомоги та медичного захисту особового складу військ Збройних сил України та мирного населення у разі загрози та застосування хімічної зброї в умовах війни.

**Висновки.** Досвід свідчить, що завчасне, взаємоузгоджене планування заходів захисту військ і населення, виконання алгоритму дій із домедичної допомоги і медичного захисту у разі загрози та застосування хімічної зброї суттєво зменшує безповоротні та санітарні втрати у війні.

**Ключові слова:** медичний захист, хімічна зброя, бойові дії.

**UDC 614.8(075.3)**

**V. P. Maidaniuk[1], O. Ye. Panchenko[1], V. M. Yakymets[2], V. P. Pechyborshch[2], V. V. Yakymets[3], O. V. Pechyborshch[4]**

**MEDICAL PROTECTION OF TROOPS AND POPULATION IN THE USE OF CHEMICAL WEAPONS (LITERATURE REVIEW)**

[1]Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2]State scientific institution «Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[3]Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine
[4]Main Military Medical Clinical Center (Central Clinical Hospital of the State Border Service of Ukraine), Kyiv, Ukraine

In the war with Ukraine, Russia will probably use chemical weapons, resorting to surgery «under someone else's flag». This can happen in the form of fake attacks or «exposing» chemical ammunition or Ukrainian agents who «plan» an attack by chemical weapons. Given the reasoned evidence of the use of chemical weapons in Syria and Ukraine and experts, it is appropriate to conclude that chemical weapons are expensive and unpredictable, it is not very effective tools during hostilities, but it belongs to the weapon losses among civilians and troops.

**Objective**: In the conditions of war to offer the personnel of the Armed Forces of Ukraine and the peaceful population an algorithm of actions for medical protection when the enemy uses chemical weapons.

**Research materials**: The research is based on analysis of sources of scientific information, normative-legal documents, scientific publications, materials of scientific-practical conferences on organization of medical support of liquidation of consequences of application of chemical ammunition in combat conditions.

**Methods of research**: Analytical, bibliographic, historical, logical, system analysis.

**Results**: The algorithm of actions on home medical care and medical protection of the personnel of the Armed Forces of Ukraine and the civilian population in case of threat and use of chemical weapons in wartime is proposed.

**Conclusions**: Experience shows that early, mutually agreed planning of measures to protect troops and the population, the implementation of the algorithm of actions for home care and medical protection in the event of the threat and use of chemical weapons, significantly reduces irreversible and sanitary losses in war.

**Key words:** medical protection, chemical weapons, fighting.

© В. П. Майданюк, О. Є. Панченко та ін., 2023

**Вступ.** Міністерство оборони Великої Британії на початку повномасштабної війни в Україні повідомило, що Росія у війні з Україною, ймовірно, використає хімічну зброю, вдавшись до операції «під чужим прапором». Це може відбутися у формі фейкових атак або «викриття» хімічних боєприпасів чи українських агентів, які «планують» атаку хімічною зброєю [1]. І, як свідчать події останніх днів, дійсно, прогноз Міністерства оборони Великої Британії збувся. За словами бійця територіальної оборони міста Харкова Юрія Корсунова, у Харківській області у напрямку Ізюмського району російська армія використала хімічну зброю. Боєць стверджував, що бачив появу певних специфічних проявів хімічної речовини: «Блювотні рефлекси, іноді з домішкою крові, у всіх почалося запаморочення та деякі мали опіки на обличчі» [2].

За даними, які надав Микита Каракай, ексдепутат міської ради Ізюма, стало ясно, що під час обстрілу системою залпового вогню «Град» можуть бути використані різновиди хімічних снарядів, таких як 9М21 і 9М23. У постраждалих, у яких запідозрено хімічні опіки та наслідки хімічної зброї, зі слів Микити Каракая, було узято до лабораторії аналізи крові та шматки одягу з підозрою на залишки хімічної речовини.

Юрій Бова, мер Тростянця, заявив що у Сумській області, в селі Білка, виявили ампули, що містили зарин й інші небезпечні речовини. Ці ампули знайшли після знаходження на місті армії держави агресора, дана заява була озвучена 16 квітня [3].

Також було виявлено використання хімічної зброї у Маріуполі, про це розповіли деякі респонденти полку «Азов». Російська армія розповсюджувала отруйні речовини невідомого походження над заводом «Азовсталь». Такі висновки можна зробити на тлі трьох постраждалих, у яких були виявлені виражені ознаки отруєння бойовою хімічною зброєю [2].

Якщо розглянути в історичному аспекті (хоча б із XX ст.), то хімічна зброя набула значення нового виду зброї в роки Першої світової війни. За період із 1914 по 1918 р. воюючі держави виробили близько 150 тис т різних отруюючих речовин, із яких 125 тис т було використано. Наслідками застосування хімічної зброї стали значні людські втрати: було вражено 1,3 млн людей, із яких майже 100 тис загинули. Відтоді хімічна зброя увійшла до арсеналу бойових засобів низки країн. Це стало причиною створення Конвенції про заборону розроблення, накопичення та виробництва хімічної зброї [4].

Незважаючи на конвенції, у XXI ст. в Сирії у грудні 2012 р. зафіксовано перші атаки хімічною зброєю [5; 6]. Починаючи з весни 2013 р. відзначено активізацію використання хімічної зброї, а 21 серпня режим Башара Асада відкрито застосовував заборонені бойові хімічні речовини у Гуті (провінція Дамаск) із залпом ракет, що були наповнені нейротоксичною речовиною під назвою «зарин». Людські жертви становили 1 729 людей [5].

Того ж 2013 р., у вересні, була ухвалена Резолюція Ради Безпеки ООН 2118, де йшлося про знищення та вивезення хімічної зброї з країни. Із Сирії було вивезено близько 1 290 т речовин, що мають статус бойової хімічної зброї, тобто отруйних речовин. У подальшому була знищена інфраструктура, де велося вироблення таких речовин, як зарин, VX, прекурсори іприту та ін. Проте певна ланка оглядачів підозрювала Башара Асада у відхиленні від норм, прийнятих Радою Безпеки ООН, а саме у приховуванні певних залишків хімічної зброї та спробі відновити виробництво отруйних речовин [7].

Росія була і є військовим союзником Сирії, тому виступила гарантом того, що сирійські війська оприлюднять інформацію про запаси хімічної зброї, яку потім знищать під міжнародним наглядом. Утім, РФ не дотрималася обіцянок. Після 2015 р. з приєднанням Російської Федерації до діючого конфлікту у Сирії, відзначено використання хлору у понад 300 атак хімічною зброєю – найпростішої хімічної речовини часів Першої світової війни. Деструктивні наслідки хлору як хімічної зброї є опіки – слизової оболонки, шкіри, а також нестерпний та потужний спазм дихальних шляхів, що призводить до болісної смерті. Міста бомбардували не вибірково, винищуючи інфраструктуру та цивільних. Підтримку Башару аль-Асаду надала Російська Федерація, а такі злочини, як хімічні атаки, за твердженням Росії, проводилися опозицією або інсценовані «західними спецслужбами» [1].

Через декілька років були публічно представлені дані від медичного товариства сірійсько-американської служби: понад 160 атак із використанням отруйних речовин, тобто хімічної зброї, від початку війни до 2015 р. Кількість тих, хто втратив життя від такого роду атак, становила 1 491, кількість постраждалих – 14 581 особа з ознаками отруєння різного ступеня. Після прийняття Резолюції Ради Безпеки ООН 2118, що була ухвалена у вересні 2013 р., було проведено 77% від зазначеної кількості атак із використанням хімічної зброї, що включали у себе хлор та інші хімічні засоби, близько 69 зафіксованих атак із використанням такого роду речовин було призведено після ухвалення Резолюції Ради Безпеки ООН 2209, що засудила застосування зброї у Сирії [1].

Хан-Шейхун, хімічна атака 4 квітня 2017 р. стала однією з найвідоміших. Режим хоча і припинив вироблення нейротоксичних речовин, але застосування хлору у таких випадках стало ширшим. Були розроблені з початку 2014 р. так звані «бочкові бомби», які містили концентрат хлору. Використання таких бомб було націлене на житлові райони, де опозиція утримувала населені пункти. Улітку 2015 р. такий різновид хімічної зброї опинився у озброєних формувань, зокрема ІДІЛ, що застосовували іприт та хлор [5].

Після подій у Гуті 4 квітня 2017 р. було завдано повітряного удару по Хан-Шейхун. Зброя містила у собі нейротоксичні речовини, найімовірніше, зарин. Загинуло понад 100 осіб, серед них були й діти, усього постраждалих було близько 300 з опіками різного ступеню. Такого роду атака стала однією з найбільших за кількістю загиблих [7].

Директорка Центру досліджень науки та безпеки Королівського коледжу Лондона Філіппа Ленца сказала, що Росія має широкий спектр хімічної зброї – від складних нервово-паралітичних речовин до бочок із газоподібним хлором – отрутою, яка розпочала епоху хімічної війни під час Першої світової. Використання невибіркової хімічної зброї, як під час атак у Сирії для

**Фото. Рубіжне. Снаряд потрапив у цистерну з аміачною кислотою, квітень 2022 р.**
**Фото: Сергій Гайдай**

націлювання на людей, котрі ховаються від бомбардувань у підвалах, призведе до колосальних утрат серед цивільного населення [5].

Ден Кашета, колишній член хімічного корпусу армії США і автор книги «Історія токсичних нервово-паралітичних речовин від нацистської Німеччини до путінської Росії», уважає, що хімічна зброя є не дуже ефективним знаряддям під час військових дій. Вона дорога і непередбачувана, адже її ефективність в ураженні саме військового противника може залежати від природних умов, зокрема від напрямку та сили поривів вітру [1].

Яскравим свідченням цього є те, що після чергового обстрілу промислової зони Рубіжного Луганської області 10 квітня ц. р. були пошкоджені цистерни з азотною кислотою [3]. За словами Сергія Гайдая, голови Луганської ОВ, о 17:09 стався вибух цистерни з 4 т неконцентрованої азотної кислоти. Після оголошення про відсутність небезпеки мирного населення окупанти не взяли у розрахунок напрям та силу поривів вітру під час використання хімічної зброї (фото).

«Хмара поширилася у бік їхніх позицій поблизу Кудряшівки та Варварівки», – наголосив Гайдай. Нагадаємо, що російські окупанти вперше попали до Рубіжного до цистерни з азотною кислотою 5 квітня. Тоді мешканців міста закликали не виходити з укриттів, а також закрити двері та вікна [3].

Таким чином, ураховуючи аргументовані докази застосування збройними силами Росії хімічної зброї в Сирії та Україні та висновки фахівців, доречно зробити висновок, що хімічна зброя дорога і непередбачувана, є не дуже ефективним знаряддям під час бойових дій, однак вона відноситься до зброї масового ураження і може призвести до колосальних утрат серед цивільного населення та військ [8].

Безперервні бомбардування та артилерійські і ракетні обстріли збройними силами Росії мирних кварталів Маріуполя, Харкова, Миколаєва, Сум, Чернігова, Бучі, Гостомеля та інших міст і сіл України яскраво свідчать про те, що у цих умовах не виключене повторне застосування ними і хімічної зброї, коли «для достижения цели все средства хороши» [2].

**Результати дослідження та їх обговорення. Хімічна зброя** – це зброя масового ураження, дія якої базується на використанні властивостей низки хімічних речовин, здатних викликати порушення нормальної життєдіяльності людини або тварини з подальшим летальним ісходом або без нього, а також уражати рослини.

Основу хімічної зброї становлять отруюючі речовини, а також гербіциди військового призначення.

Розглядаючи актуальні питання медичного захисту від хімічних уражаючих засобів та захисту від них, слід приділити увагу основним положенням Конвенції про заборону розроблення, виробництва та накопичення хімічної зброї (далі – КХЗ) [6].

За контроль конвенцій щодо припинення використання хімічної зброї відповідає міжнародна організація, яка є міжнародним правовим полем для уточнення положень Конвенції. Вона включає внесення змін за участі країн-учасників та має право вносити зміни до КХЗ, а також проведення таких заходів, як інспекції військово-промислових об’єктів для забезпечення виконання вимог КХЗ країнами, які беруть у цьому участь.

Повідомлення західних ЗМІ щодо використання РФ хімічної зброї та інших видів забороненою Конвенцією засобів масової гибелі на території України виражають велику стурбованість, такі засоби можуть включати у себе не тільки хімічну озброєність, а й біологічну та маломасштабне втручання ядерної зброї. Із боку Росій-

ської Федерації йде посил, що Україна сама використовує заборонену хімічну зброю та займається її розробленням та виробництвом [1].

Починаючи з 1998 р. Україна дотримується Конвенції про заборону розроблення, виробництва, застосування та накопичення хімічної зброї. Будь-яка країна, що є учасницею даної Конвенції, має низку зобов'язань:

1) заборона будь-якого виробництва, зберігання, накопичення, застосування, передавання, хімічної зброї у будь-якому вигляді;

2) заборона на застосування хімічної зброї;

3) заборона будь-якої підготовки внутрішніх збройних сил задля використання хімічної зброї;

4) заборона на допомогу, спонукання або заохочення діяльності, пов'язаної з хімічною зброєю, кожній країні, що має статус учасниці Конвенції [6].

Незважаючи на існування Конвенції, низка держав продовжувала виготовляти, накопичувати і навіть застосовувати хімічну зброю. Під час Другої світової війни Німеччина виготовляла, накопичувала та навіть застосовувала хімічну зброю. Так, отруйні речовини широко застосовувалися німцями в концентраційних таборах, а також у бойових умовах у Керчі проти частин Червоної Армії та мирного населення, що переховувалося в Аджимушкайських каменоломнях.

Це продовжується і сьогодні. Хімічні отруйні речовини застосовувалися армією США під час війни в Індокитаї в період 1961–1970 рр. У наші дні ми стали свідками застосування хімічних отруйних речовин у Сірійській Арабській Республіці та в Британському Солсбері [5].

**Хімічна зброя** – бойове комплектування різноманітного характеру, будь-то прилади або боєприпаси, за основу яких узято використання токсичних властивостей специфічних речовин, які призводять до отруєння

(токсичний – від грець. toxikon – отрута).

Використання отруйних речовин (ОР) можна назвати базисом хімічної зброї, тобто це ті речовини, які у своєму складі мають хімічні з'єднання, із метою бойового застосування задля масового виведення зі строю якнайбільшої кількості людських ресурсів, виведення з нормального функціювання певної території на тривалий період. Найчастіше йде поразка дихальних шляхів, шкіри та присутніх ран на неї. Наступним різновидом використання хімічної зброї є отруєння питної, технічної води та продуктів харчування, використання різновиду людських потреб на прикладі технічної води можуть бути уражені слизові оболонки очей й носоглотки [4].

**Бойовий стан отруйних речовин.** Розрізняють декілька видів консистенції хімічної зброї для максимального впливу на організм людини та для найбільш масового ефекту ураження: пара, краплі, аерозоль. Пара та аерозоль розраховані на зовнішні опіки та пошкодження організму людини через дихальні шляхи, тобто ураження інгаляцією [9].

Також отруйні речовини розподіляють за характером та призначенням діючої речовини: ті, що тимчасово виводять із ладу, дратівні, смертельні та навчальні [10; 11].

Класифікація фізіологічних особливостей хімічної зброї: загальноотруйні, психохімічні, шкірнонаривні, дратівні, задушливі та нервово-паралітичні. Хімічною зброєю також уважаються спеціальні речовини, що знищують рослини та комахи (дефоліанти, гербіциди та ін.).

Для ураження місцевості, техніки, устаткування, водойм, одягу та інших побутових та необхідних для життя речей у повсякденному житті використовують метод грубо-дисперсного аерозолю. Тобто зараження може бути за осідання хмарини, яка може містити отруйні речовини або повітря, осідання краплини та їх випаровування у подальшому. Здебільшого людина чи солдат через контакт з оточенням від повітря до побутових речей отримує дозу невідомої речовини та шкоду або загрозу життю чи смерть залежно від призначення, характеру та отриманої дози хімічної зброї.

Для виявлення кількісного рівня зараження оточуючого матеріалу від повітря до різноманітних предметів, води та ін. Для виявлення ступеню зараження поверхонь – це щільність зараження QM, тобто кількість речовини на поверхні (г/м$^2$). А для визначення кількості отруйної речовини у повітрі та джерел води за різним призначенням розраховують також за щільністю зараження тільки у г/м$^3$ [8]. Вище означені показники мають суттєвий вплив на наслідки застосування бойових отруйних речовин та величину і структуру санітарних утрат.

Структура санітарних утрат та її величина визначаються кореляцією ступеня та характеру і захищеністю певного складу військ. Якщо розташовані війська на певній необхідній місцевості є підготовленими з фортифікаційними обладнанням, то ризик шкоди та знищення від ядерної або хімічної зброї знижується до 30%. Можна відзначити важливість профілактики медичними засобами та лікування уражень, що також буде відзначати регресивний підйом після очікуваних атак вищезазначеною зброєю.

Такого роду прогнозування можливе лише за умови компетентності та базису знань уражаючої дії різноманітних отруйних речовин [8].

За формулою Н.В. Круглікова можна визначити санітарні втрати від хімічної зброї у кожному індивідуальному випадку. Формула має такий вигляд:

$$СВ = С1 \times С2 \times П1 \times П2 \times К1 \times К2 \times В,$$

де: СВ – це санітарні витрати;

П1 та П2 – площа вогнища (км$^2$);

В – щільність військ на км$^2$;

С1 та С2 – співвідношення загальних утрат військ до санітарних утрат [9; 12].

Безперечно, прирівняти чисельність мотострілецької (танкової) дивізії та механізованої (танкової, горнопіхотної, десантно-штурмової чи морської піхоти) бригади чи полк до БТГ неможливо, але якихось новіших розрахунків, не таємних, перевірених досвідом застосування в бойових умовах широкомасштабної війни, нині не існує.

Що стосується структури санітарних втрат від хімічної зброї, то, наприклад, під час застосування фосфорорганічних речовин (далі – ФОР) із загальної кількості потерпілих важкоуражені можуть становити до 70%, а в числі потерпілих від іприту до 50% будуть легко ураженими [12; 13].

Для більш повного ознайомлення з бойовими отруйними речовинами доцільно дати їх характеристики, основні прояви отруєнь та алгоритм дій щодо надання домедичної допомоги та медичного захисту особовому складу військ та мирному населенню у разі ураження бойовими отруйними речовинами.

Під час організації і проведення заходів домедичної допомоги та медичного захисту потрібно пам'ятати, що адекватна поведінка, своєчасна і правильно надана перша допомога у разі ураження бойовими отруйними речовинами та відсутність паніки врятують життя ураженим.

Новачок, табун (GA), VX-гази (Ві-Ікс), зарин (GB), зоман (GD) – усі ці речовини мають відношення до нервово-паралітичної дії. Спосіб потрапляння до організму вище перелічених отруйних речовин через повітря до органів дихання, осідання в організмі може відбутися також із їжею та водою. Дія таких речовин залежить від сезону, взимку їхня дія може утримуватися до декількох тижнів, улітку – приблизно добу. Даний різновид речовин, що відноситься до хімічної зброї, вважається найнебезпечнішим, для ураження вистачає мікродози потрапляння в організм людини [4].

Отруєння нервової системи має ознаки слиновиділення, звуження зіниць, судом, дефекації, мимовільного сечовипускання, що у кінцевому підсумку призводить до смерті від задухи. Для бажаного ефекту ворога достатньо потрапляння в організм через систему всмоктування молекул у шкіру (Новачок) [1; 4].

Одним із важливих факторів нервово-паралітичних речовин з отруйними властивостями є кумуляція та тривалість процесу. Більшість із тих, хто переживає хімічні атаки, залишаються потім хворими майже на все життя, курс реабілітації дуже важкий, хронізація деструктивних процесів може бути незворотною, тобто хронічні неврологічні ушкодження супроводжують людину після перенесеної атаки хімічною зброєю [8; 14].

Як протиотруту, тобто антидот, використовують препарат атропін та ін., що мають антихолінергійні властивості. Завдяки блокуванню рецепторів ацетилхоліну отрута не проникає у нервову систему організму людини. Особливим препаратом є біперіден – синтетичний препарат з антихолінергичними властивостями, він може бути кращим за атропін завдяки здібності без перешкод проникати через гематоенцефалічний бар'єр [4; 10; 15].

Захистом для легенів, обличчя та очей від ФОР є фільтрувальний протигаз із патроном марки «А».

У разі потрапляння токсичної речовини (ФОР) в організм людини слід якнайскоріше промити водою уражену ділянку шкіри, а якщо у перші 10 хвилин увести підшкірно або внутрішньом'язово розчин атропіну, будаксиму або афіну, можна уникнути летальної дози потрапляння отруйної речовини до організму та нервової системи постраждалого [4; 15]. Для знешкодження ураженого предмету, одягу або ділянки застосовують найчастіше пероксид водню, луги, аміак. Найкраща дія – негайно покинути територію отруєння, якщо немає на те можливості, а людина знаходиться, наприклад, у приміщенні, треба закрити вентиляцію, усі зазори у приміщенні закрити вологими або мокрими ганчірками, одягом або будь-якою тканиною, отруєне повітря здебільшого осідатиме на тканині. Так можна зменшити потрапляння хімічної зброї у приміщення. Також необхідно шукати любої природи височини. Виключити можливо отруєнні ФОР продукти харчування та воду [15].

Отруйні речовини шкірно-наривної дії. Дану категорію представляють, наприклад, люїзит та іприт.

Сірчистий іприт у природному існуванні розташовується у приземному шарі атмосфери, за властивостями має хімічну структуру, яка тяжча за молекули води, та при розігріванні до $+14^0$C рідкий стан або у вигляді пари речовина переходить до структури кристалічної сітки, тобто твердіє.

Речовина люїзит має інші властивості у природному середовищі, пара, яка містить цю речовину, тяжче за повітря, тобто осідає скоріше. Для застосування люїзит немає кліматичних обмежень, що робить саму речовину універсальною, оскільки температура її замерзання становить $-45^0$C.

Обидві ОР за проникаючою дією потрапляють до організму людини через органи дихання, рани, опіки, шкіру, ШКТ та слизові оболонки.

Окрім різниці між температурою й особливостями кристалізації та зміни агрегатного стану іприту та люїзиту, є ще відмінність – люїзит не має прихованої дії, тобто це отруйна речовина швидкої дії [4; 14].

Іпритні шкірні ураження характеризуються:

– відсутністю симптомів подразнення, болю у період контакту;

– прихованим періодом від двох годин або навіть більше.

У стадії еритеми перша симптоматика з'являється у середньому через декілька годин, але є винятком отруєння парою, тоді час прояву клінічних симптомів збільшується до 15 годин, прояв симптомів є у такому вигляді: появлення еритеми блідо-синюшного кольору, у котрій немає чіткого відмежування, набряк слабкого характеру із супроводом одиноких крововиливів та з'являється специфічний свербіж.

Бульозна стадія має розвиток у проміжку часу від 18 годин до доби, іноді більше, супроводжується виникненням маленьких везикул, які знаходяться по периферії виниклої еритеми, у подальшому везикули можуть зливатися одна з одною та утворювати пухирі більшого розміру, що містять прозору речовину, остання категорія симптоматики має найбільший розвиток після 10-ї доби.

Люїзитні шкірні ураження характеризуються таким:

– контактний період супроводжується пекучим болем у місці контакту ОР;

– прихований період – від десяти до п'ятнадцяти хвилин;

– у стадії еритеми – почервоніння шкіри, яке має прояв уже через п'ять хвилин, але такий початок процесу може затягуватися до двадцяти хвилин. Межі еритеми яскраво-червоні, виражений набряк, різко окреслені, болісні, спостерігаються часті крововиливи.

Бульозна стадія має супровід поодиноких пухирів великого розміру, вміст мутний та однокамерний розвиток даної симптоматики починається від двох до шести годин.

Виразкова стадія відрізняється наявністю багатьох крововиливів, виразка може мати яскраве червоне дно та розвивається такий процес за декілька діб.

Загоєння після перенесення подібної симптоматики трапляється приблизно через місяць, виглядає це звичайним образом, тобто покриття ран струпами, залишки мають відсутність пігментації шкіри та має характер цяток [4; 9].

**Наслідки ураження органів дихальної системи.** Передусім під час ураження хімічною зброєю, що має властивості шкірнонаривного характеру (деструкція війчастого та інших видів епітелію, що знаходяться глибше у системі дихання), страждає та руйнується усе бронхіальне дерево, це призводить до порушення функції дихання. Одним із наслідків порушення органів дихання та його епітелію є більш затяжний та сильний перенос інтоксикації, який у подальшому розвивається до гіпоксії організму. Такий агресивний характер перенесення містить у собі отруйні речовини з умістом люїзиту.

**Наслідки ураження слизової оболонки очей та їх структури.** На жаль, структура та слизова оболонка дуже чутлива до дії отруйних речовин, особливо шкірнонаривних, незалежно від агрегатного стану (пара чи рідина), наслідки уражень можуть визвати відшарування сітківки чи повну втрату зору у постраждалого.

**Пероральні ураження.** Як видно з назви, такий вид ураження має на увазі харчування зараженими продуктами або водою, яка використовується як питна. Іприт за потрапляння до організму пероральним способом викликає різкий біль у животі, блювання та підвищений рівень слинотечі, це відбувається після початку перетравлення продуктів або води, тобто від 15 хвилин до 2 годин від моменту попадання отруйної речовини в організм пероральним способом. Також може супроводжуватися рідким випорожненням, бувають випадки кров'янистого випорожнення.

Якщо до організму попадає висока доза, наприклад, іприту, до вище перелічених симптомів додаються набряклість губ, висипання у вигляді везикул, гіперемія оболонки рота, що в подальшому перетворюється на виразки. Тяжке отруєння іпритом викликає відмову від їжі, ускладнене ковтання. Летальний результат настає на 7–10-ту добу після перорального контакту.

Люїзит за симптоматикою отруєння шлунково-кишкового тракту має спільні риси та протікання, але на відміну від іприту всі вище перелічені симптоми проходять набагато скоріше та виразніше. Летальний результат може настати через декілька годин після потрапляння ОР із їжею до ШКТ при явищах резорбтивної дії [4; 9].

**Профілактика уражень отруйними речовинами ШКТ.** У разі виявлення отруєння ШКТ якнайскоріше треба викликати блювання, якщо є можливість провести процедуру промивки шлунку та стравоходу розчином марганцю (0,02%), якщо немає можливості або наявності доступу до марганцю, – замінити водою. На відміну від іприту люїзит має антидот у вигляді унітіолу [4; 9; 16].

**Обсяг першої медико-санітарної допомоги у зоні зараження:**

– після обробки очей та обличчя водою, яка не має уражень отруйними речовинами, наприклад із фляги, надягнути протигаз;

– проведення санітарної обробки одягу та оточуючих предметів, необхідних у побуті;

– у разі потрапляння ОР до ШКТ негайно викликати блювання;

– проведення евакуаційних заходів із зони зараження.

Обсяг долікарської допомоги:

– провести повторну санітарну обробку за допомогою розчину 2% монохлораміну, 5–10% розчину йоду (при ураженні шкіри чи рани люїзитом);

– при ураженнях очей іпритом промити їх 2% розчином бікарбоната натрію або 0,02% розчином марганцевокислого калію. Закласти синтоміцинову мазь за повіко, при попаданні люїзиту – унітіолову мазь;

– при ураженні органів дихання промити порожнину рота та носоглотки 2% розчином бікарбоната натрію та дати сорбент при попаданні ОР у шлунок;

– здійснити інгаляцію киснем, увести камфору за показаннями.

Уражених отруйними речовинами шкірнонаривної дії необхідно негайно направити в медичний заклад [16].

**Отруйні речовини задушливої дії.** Представниками даної групи хімічної зброї є фосген та дифосген, у разі потрапляння їх до організму через дихання призводять до набряку легень, що супроводжується гострою кисневою недостатністю. Найбільш небезпечним є фосген, хоча обидві речовини мають подібні хімічні властивості [4; 9; 17].

Фосген – це речовина, у якої агрегатний стан, газ, за природою важче за повітря приблизно у чотири рази, під час змішування з водою дуже погано розчиняється на відмінну від органічних розчинників, для деяких інших речовин він сам є розчинником, таких як іприт чи хлорпікрин [4; 9; 11].

Загальнотоксичні властивості фосгену:

– відносно нестійкий в оточенні, час зберігання у місцевості доходить до півгодини;

– у момент контакту з організмом людини гострих явищ не викликає при потраплянні через дихання;

– має кумулятивні властивості;

– при прояві симптоматики можна буде спостерігати кисневе голодування.

Якщо у зоні ураження людина починає відчувати неприємний солодкуватий смак у роті, потім загальну слабкість, кашель та запаморочення, це є предикторами отруєння фосгеном. Після того як постраждалий покидає зону ураження, до шести годин він може відчути себе краще після вище перелічених ознак, але така людина є отруєна, тобто можна сказати про прихований вплив, після чого відбувається погіршення дихання, біль у голові, серцебиття, задуха, прогресивний зріст температури тіла та кашель із виділенням мокротиння [4; 9].

**Перша медико-санітарна допомога з наслідками отруєння фосгеном**. Надійним захистом від деструктивного впливу фосгену досі є загальновійськові фільтрувальні протигази, тобто індивідуальний захист дихальних шляхів.

Оскільки прямого антидоту не існує, використовують методику симптоматичного лікування постраждалих:

а) Обмеження фізичної активності. Спокій від будь-якого роду фізичних навантажень, а якщо температура навколишнього середовища низька для запобігання гіпоксії, також треба підтримувати нормальну температуру тіла людини в подальшому й попередження набряку легенів.

б) Примусово покинути територію, де є можливе вогнище хімічної атаки.

в) Промити слизові оболонки очей та обличчя теплою водою, за можливості дати кисень.

г) Розвиток токсичного набряку легенів може настати протягом двох діб, необхідне спостереження за постраждалим.

Забороняється використання таких медичних заходів, як штучне дихання. Потерпілого треба направити якомога швидше до закладу охорони здоров'я [18].

**ОР загальноотруйної дії. Синильна кислота (АС), хлорціан (СК), ціаністий калій, ціаністий натрій** уражають під час вдихання повітря, зараженого їхніми парами, та перорального вживання (через шкіру вони не діють).

Специфічна дія такого роду отруйних речовин полягає у впливі на енергетичний обмін організму, тобто на фізіологічному рівні, ці речовини є інгібіторами ферментів в організмі, у результаті таких змін йде перешкода передачі та засвоєнню кисню, що передається через кров у тканини.

Симптоматикою при отруєнні є параліч, почервоніння, задишка та судоми. Смерть потерпілого найчастіше наступає від зупинки дихання. Захистом від даного типу хімічної зброї є використання протигазу [4; 9].

Антидотами для запобігання летальному результату є амілнітрит, уживання цієї речовини проходить через інгаляції, також ефективним є промивання ШКТ через зонд такими розчинами, як кордіамін, ефедрин, перманганат калію. Внутрішньовенні ін'єкції тіосульфату натрію (50 мл 30% розч.) глюкоза (40 мл 40% розч.) метиленовий синій (50 мл 1% розчину) [19].

**Хімічна зброя дратівної дії.** Різновид даної зброї відноситься до несмертельної, основна дія отруйних речовин даної категорії – подразнення дихальних шляхів та слизової оболонки, до них належать **хлорацетофенон (CN), CS (Ci-Ec)**, **CR (Ci-Ap), CS (Ci-Ec).** Дана категорія не заборонена міжнародними угодами. Симптоматика ураження: сильна сльозотеча, біль в очах та носоглотці, утруднення дихання, гостра печія, почервоніння ураженої області (ніс, глотка, шкіра, очі), з'являються висипання, розмивання бачення людини та закривання повік, дезорієнтація, задишка, інколи блювання й нудота; психологічний стан відразу має негативний ріст та призводить до гніву й паніки [4; 9].

**Захист органів зору та дихальної системи при ураженні.** Насамперед досі ефективним захистом від такого виду деморалізації військ та знешкодження певної кількості солдат є протигаз. Якщо так сталося, що протигазів на всіх не вистачає, використовують респіратори для полегшення дихання та захисні окуляри із щільним приляганням до шкіри [4; 11].

Більшого удару для шкіри дратівних газів, наприклад у вигляді аерозолю, є косметика на жировій основі, крем від засмаги та інші подібні речовини, оскільки вбирання токсичних газів буде проходити набагато швидше та нанесе більшої шкоди [12].

Перша рекомендація – це покидання території, де завдали удару з використанням подібних речовин, підйом на висоту (летючі частинки важче за повітря та будуть осідати скоріше).

Запобіганням є закритий одяг. Якщо отруйна речовина покрила певну ділянку шкірного покриву, рекомендовано негайно та ретельно вимити тіло з милом, одяг піддати обробці. Вимити всі речі, які могли контактувати із отруйною речовиною – від карманих часів до окулярів, залишити спроби знімати одяг через голову, рекомендовано розрізати тканину задля заощадження потрапляння діючої речовини на слизову оболонку очей та обличчя [12].

**ДЛК, BZ, хімічна зброя з психохімічними властивостями.** Такого роду отруйним речовинам притаманні такі ефекти: галюцинації, пригніченість, страх, а також фізичні розлади (глухота та сліпота).

До надходження постраждалих у стаціонар одним із головних правил залишається покидання зараженої території; якщо спостерігаються у потерпілого наслідки ураження отруйною речовиною на тілі, слід обробити місце ураження мильною водою, а обмундирування витрусити та вичистити щіткою.

**Бінарні хімічні боєприпаси.** Суть дії таких отруйних речовин у тому, що два компонента малотоксичної дії, які заряджені у зброю, під час запуску боєприпасів до певного місця речовини змішуються та утворюють високотоксичну речовину впродовж польоту, до таких може віднести VX-гази та зарин.

Осередок хімічного ураження – це територія, на якій проводилися масивні атаки хімічною зброєю з присутністю великої кількості постраждалих людей та будь-яких інших живих істот у рамках цієї території. Розрахунки масштабу території та можливих наслідків у вигляді приблизної кількості уражених людей та інші розрахунки залежать від типу отруйних речовин, рельєфу місцевості, метеорологічних умов та способу застосування такого виду зброї.

Приведемо як приклад пари нервово-паралітичної дії отруйної речовини. Приблизна відстань покриття території – від 15 до 25 км, поширення залежить від напрямку та сили повітря, вважаються особливо небезпечним видом хімічної зброї.

Парки, ліса, яри, невеликі вузькі вулиці – такий тип місцевості зберігає подовжену дію отруйної речовини за типом рельєфу на відміну від інших, тобто розсіювання отруйної речовини буде довшим, залежність від доступу та сили вітру ніж у відкритій місцевості, наприклад степу.

Зоною хімічного ураження називають ту територію, на якій поширюється отруйна речовина через повітря у вигляді хмари чи інших видів агрегатного стану розповсюдження. Виділили дві зони зараження – первинну та вторинну.

Первинна зона – це зона, де розповсюджується перша хвиля отруйної хмари, тобто розповсюдження через аерозолі та пару від розірваних боєприпасів.

Вторинна зона – це розповсюдження отруйної речовини також у вигляді хмари, але зараження людей від-

бувається завдяки випаровуванню крапель уже після розриву боєприпасів, які мали заряд хімічної зброї [8].

В Україні вироблення, зберігання або використання різноманітних сильнодіючих отруйних речовин (СДОР) налічують близько 300 тис т та 1 500 об'єктів, які займаються такого роду речовинами. 95% із них містять хлор та аміак. Також неможливо не згадати про транспортні можливості у нашій країні, транспортні склади налічують близько 15 тис одиниць, усі ці об'єкти чи місця зберігання, склади, потяг, завод чи будь-яка інша структура взаємодії з небезпечними речовинами можуть опинитися під обстрілом чи бомбардуванням ворожими силами, що призведе до великих гуманітарних трагічних наслідків [13; 20].

Сучасна історія використання хімічних речовин включає застосування засобів контролю під час використання; легеневих (хлору і фосгену) і наривних агентів (іприту) в трагічні роки Першої світової війни; наривних (іприту) і нервово-паралітичних речовин під час збройного протистояння Іраку та Ірану в 1980 р. Іприт і нервово-паралітичні речовини можуть бути застосовані на полі бою і сьогодні. Проте реалізація різних видів медичної оборони може звести втрати від хімічних атак до мінімуму [6; 20].

За необхідності означена категорія уражених потребує антидотного та симптоматичного лікування у закладах охорони здоров'я спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.

Теперішній світ у собі має велику кількість різноманітних розробок отруйних речовин різного характеру та вдосконалює існуючу хімічну зброю. У зв'язку із цим лікувально-евакуаційна робота медичного персоналу викликає труднощі та потребує також постійного вдосконалення як і зараз, так і в майбутньому, великої кількості різноманітних підходів до лікування уражених, розпізнавання отруйних речовин.

Надалі у нашій роботі ми розглянемо антидоти (протиотрути), хімічні сполуки, здатні знешкоджувати отрути, що потрапили в організм, попереджають або усувають токсичні ефекти, що викликаються ними [4].

За різноманітними особливостями отруйних речовин, за їх ефектами та наслідками антидоти та механізм їхньої дії залежно від типу та особливостей ОР були поділені на такі:

I. Антидоти місцевої дії (використовуються у першу чергу, оскільки запобігають попаданню ОР до організму людини).

II. Антидоти, що змінюють швидкість біологічної трансформації на різних етапах всмоктування та перетворення отруйних речовин, наприклад з'єднання їх із кров'ю або тканиною.

Така група антидотів буда поділена, на п'ять підгруп:

1. Утворення у результаті взаємодії з ОР продуктів, які не мають у собі токсичних властивостей (унітіол, кетони, альдегіди).

2. Перетворення за участю ферментів в організмі (тіосульфат натрію) за наступною взаємодією метаболіту з ОР, що призводить у кінцевому підсумку також до вихідних продуктів без деструктивної дії на організм.

3. Етиловий спирт виступає як антидот під час взаємодії з ферментами, що беруть участь при метаболізмі ОР у організмі, тим самим запобігає смерті.

III. Антидоти зворотної дії фізіологічних властивостей ОР, тобто антагоністи.

Як видно з найменування, ця група антидотів викликає зворотні ефекти фізіологічної реакції на ОР, якщо в результаті отруєння організму людини ми бачимо прискорене гальмування центральної нервової системи – використовують атропін, тобто холінолітики, при прискореному збудженні – нейролептики й транквілізатори та ін.

Виділяють декілька підгруп у цієї групі антидотів:

1. Конкурентний вид антагонізму, тобто скоріше реагують зі спорідненими речовинами, з якими реагує отрута (М-холінолітики).

2. Непрямий антагонізм, коли ОР в організмі має спорідненість із певними біомішенями, антидот з іншими, але фізіологічно антидот має протилежну ОР дію. Наприклад, протисудомні препарати.

3. Неконкурентний вид антагонізму, наприклад піридоксин, який має профілактичну дію при отруєнні фосфорорганічними засобам [4; 9].

IV. Антидоти, що перешкоджають взаємодії ОР із біомішенями.

Сьогодні такий вид застосування антидотів та використання їх як терапії та профілактики вважається одним із радикальніших принципів. У даній групі антидотів можна виділити три підгрупи:

1. Принцип дії першої виділеної підгрупи утворений на зв'язку речовини антидоти з активними центрами речовин організму споріднених до ОР, тим самим утворення зв'язки з антидотом у першу чергу запобігає двосторонньому зв'язку між ОР та біомішенню. Дані речовини у своїй більшості є конкурентними інгібіторами ферментів (прозерин, аміностигмін, галантамін).

2. ФОС (дипіроксим), люїзит (унітіол), одним з їх основних механізмів дії є реактивація активних центрів біомішеней, тобто ферментів, що були загальмовані отруйними речовинами.

3. Реактиватори «непрямої» дії [4; 9; 11].

Різниця у дії, наприклад, із вище переліченим пунктом у тому, що процес реактивації інгібованої біомішені відбувається у результаті взаємодії безпосередньо з антидотом. Такого роду дії антидоти можуть використовуватися при отруєнні ціанідами, наприклад метгемоглобінутворювачі [13].

V. Заміна речовиною біоструктур, які в результаті дії отруйних речовин були пошкоджені.

Речовини, що входять до цієї групи, заповняють недолік або дефіцит будь-якого ферменту, який зазнав порушень під час отруєння, наприклад холінестераза, протеолітичні ферменти, використовують під час отруєння ФОЗ; цитохром С – оксид вуглецю; піридоксин.

VI. Імунологічні антидоти.

Принцип механізму дії у даній категорії антидотів полягає у хімічно-імунологічної детоксикації організму потерпілого від хімічної зброї, а саме у нашому складному механізмі регенерації та адсорбції: у тілі постійно йдуть процеси відтворення антитіл (білків) у тканинах або кров'яному руслі, що призводить до виробітки

антитіл до антигенів, такий процес викликає підвищений рівень напруження імунної системи та відповідає за ефективність імунної реакції.

А. Анатоксини мають здатність нівелювати високомолекулярні токсини, що є імуноантидотом Б. Низькомолекулярні токсини, що є у своїй основі комплексними токсинами, що проходять із макроносієм, у своїй основі виявляють антигенні властивості, наприклад антигени до ФОС чи барбітуратів.

За своєю природою багато антидотів мають широкий спектр у своєму механізмі дії на організм людини. Якщо такий препарат, як унітіол, який є антидотом до такої ОР, як люїзит, дія вище приведеного препарату не закінчується на реактивації інгібованих люїзитом ферментів, а ще й впливає на піруватоксидазу та ін. Унітіол не є єдиним, наприклад реактиватори холінестерази також можуть виступати за схожістю дії з протисудомними препаратами, тому що мають дію на Н-холінорецептори, ще можна сказати гангліоблокуючею дією у свою чергу з такою та іншими властивостями може знімати судоми у пацієнтів.

Важливим аспектом до комплексного лікування антидотами є підтримуюча терапія, тобто, враховуючи усі побічні ефекти та негативний вплив на організм людини, можуть використовувати так звані «коректори» та «симптоматичні» антидоти. Наступним етапом після курсу лікування постраждалої людини є реабілітація, процедурами реабілітації часто є відновлення роботи ВНД, для корекції такого роду порушень використовують психоенергозатори та актопротектори.

Таким чином, знання алгоритмів дій щодо надання домедичної допомоги і медичного захисту при ураженнях бойовими отруйними речовинами чи СДОР суттєво знизить рівень уражень військовослужбовців та населення, що поліпшить показники стану здоров'я та виживаємості при застосуванні бойових отруйних речовин.

**Висновки.** Отже, у зв'язку із застосуванням російськими окупантами невідомих зразків хімічної зброї під час ведення бойових дій проти захисників Вітчизни та мирного населення виникає нагальна потреба у підготовці особового складу військ щодо надання домедичної допомоги та медичного захисту особового складу військ при застосуванні ХЗ, що забезпечить збереження життя і здоров'я військовослужбовців та мирного населення.

Щоденні ракетні та артилерійські обстріли, авіаційні нальоти на мирне населення міст і сіл, об'єкти інфраструктури та хімічної промисловості свідчать про те, що перед системою охорони здоров'я стоїть важливе державне завдання щодо медичного захисту населення.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Свєженцева І. Від Сирії до «Новічка». Що ми знаємо про застосування РФ хімічної зброї та наскільки це ефективно. URL: https://suspilne.media/.
2. Росія використала хімречовину на Ізюмскому напрямку: що відомо. URL: https://762project.org/en/2022/04/19**.**
3. У Рубіжному окупанти влучили в цистерну з азотною кислотою. *Мілітарний*. 5 квітня 2022. URL: https://mil.in.ua/uk/news/v-rubizhnomu-okupanty-vluchyly-v-tsysternu-z-azotnoyu-kyslotoyu/.
4. Військова токсикологія, радіологія та медичний захист : підручник / за ред. Ю.М. Скалецького, І.Р. Мисули. Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. С. 165–171, 199–215, 312–329.
5. A New Normal. Ongoing Chemical Weapons Attacks in Syria. Syrian American Medical Society. February 2016. URL: https://www.sams-usa.net/wp-content/uploads/2016/09/A-New-Normal_Ongoing-Chemical-Weapons-Attacks-in-Syria.compressed.pdf.
6. Конвенція про заборону розробки, виробництва, накопичення, застосування хімічної зброї та про її знищення від 13 січня 1993 р. Ратифіковано Законом України від 16.10.98 № 187-XIV (187–14).
7. Anna Ahronheim. Israeli officials claim Assad ordered attack, warn of Syria's chemical weapons plants. *Jurusalem Post*, April 07 2017. URL: https://www.jpost.com/Middle-East/Israeli-officials-claim-Assad-ordered-attack-warn-of-Syrias-chemical-weapons-plants-486165.
8. Weapons of Mass Destruction. The Essential Reference Guide / ed. by E.A. Croddy, J.A. Larsen, J.J. Wirtz. Santa Barbara : ABC-CLIO, 2018. 359 p.
9. Медичні аспекти хімічної зброї : навчальний посібник. Київ : УВМА, 2003. 91 с.
10. Акінетон (біпередін). *Компендіум. Лікарські препарати* : online-довідник. URL: https://compendium.com.ua/dec/264286/623103/#toc-0.
11. Військова токсикологія, радіологія, медичний захист : підручник / за ред. проф. О.Є. Левченка. Київ : Чалчинська Н.В., 2017. 787 с.
12. Рекомендації щодо надання домедичної допомоги при отруєнні сльозогінними газами. URL: http://www.oblses.ck.ua/.
13. Оптимізація діяльності державної служби медицини катастроф. Керівництво І–ІІ т. / В.П. Печиборщ та ін. Київ : Чалчинська Н.В., 2019. 787 с.
14. Захист від хімічних і радіаційних факторів ураження : навчальний посібник / О.Є. Левченко та ін. ; ред. О.Є. Левченко. Київ : Чалчинська Н.В., 2015. 403 с.
15. Рекомендації для населення з надання першої допомоги при ураженні нервово-паралітичними бойовими отруйними речовинами / ДУ «Черкаський обласний центр контролю та профілактики хвороб». URL: http://www.oblses.ck.ua/.
16. Рекомендації для населення з надання першої допомоги при ураженні отруйними речовинами шкірнонаривної дії / ДУ «Черкаський обласний центр контролю та профілактики хвороб». http://www.oblses.ck.ua/.
17. Воєнно-польова терапія : підручник / Г.В. Осьодло та ін. ; ред. А.В. Верба. Київ : Чалчинська Н.В., 2017. 620 с.
18. Рекомендації для населення щодо надання домедичної допомоги при отруєнні речовинами задушливої дії / ДУ «Черкаський обласний центр контролю та профілактики хвороб». URL: http://www.oblses.ck.ua/.
19. Що робити у разі хімічної атаки або аварії на хімпідприємстві / Міністерство охорони здоров'я України. URL: https://moz.gov.ua/article/news/scho-robiti-u-razi-himichnoi-ataki-abo-avarii-na-himpidpriemstvi.

20. Медичний захист населення в надзвичайних ситуаціях в єдиній державній системі цивільного захисту / В.П. Печиборщ та ін. Київ : Людмила, 2019. 693 с.

**REFERENCES**

1. Svezhentseva I. From Syria to "Novichok". What do we know about the use of chemical weapons by the Russian Federation and how effective it is. URL: https://suspilne.media/ (in Ukrainian).
2. Russia used chemical substances in the Izyum direction: what is known. URL: https://762project.org/en/2022/04/19 (in Ukrainian).
3. In Rubizhny, the occupiers hit a tank with nitric acid. Military. April 5, 2022. URL: https://mil.in.ua/uk/news/v-rubizhnomu-okupanty-vluchyly-v-tsysternu-z-azotnoyu-kyslotoyu/ (in Ukrainian).
4. Military toxicology, radiology and medical protection: textbook / edited by Yu.M. Skaletskyi, I.R. Mysuly Ternopil: Ukrmedknyga, 2003. P. 165–171, 199–215, 312–329 (in Ukrainian).
5. A New Normal. Ongoing Chemical Weapons Attacks in Syria. Syrian American Medical Society. February 2016. URL: https://www.sams-usa.net/wp-content/uploads/2016/09/A-New-Normal_Ongoing-Chemical-Weapons-Attacks-in-Syria.compressed.pdf (in English).
6. The Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling, and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction dated January 13, 1993. Ratified by the Law of Ukraine dated October 16, 1998 No. 187-XIV (187-14). (in Ukrainian).
7. Anna Ahronheim. Israeli officials claim Assad ordered attack, warn of Syria's chemical weapons plants. Jurusalem Post, April 07 2017. URL: https://www.jpost.com/Middle-East/Israeli-officials-claim-Assad-ordered-attack-warn-of-Syrias-chemical-weapons-plants-486165 (in English).
8. Weapons of Mass Destruction. The Essential Reference Guide / ed. by E.A. Croddy, J.A. Larsen, J.J. Wirtz. Santa Barbara : ABC-CLIO, 2018; 359 (in English).
9. Medical aspects of chemical weapons: study guide. Kyiv: UVMA, 2003; 91 (in Ukrainian).
10. Akineton (bipredin). Compendium. Medicines: online guide. URL: https://compendium.com.ua/dec/264286/623103/#toc-0 (in Ukrainian).
11. Military toxicology, radiology, medical protection: textbook / edited by Prof. O.E. Levchenko. Kyiv: N.V. Chalchynska. 2017; 787 (in Ukrainian).
12. Recommendations for providing first aid in case of tear gas poisoning. URL: http://www.oblses.ck.ua/ (in Ukrainian).
13. Optimizing the activities of the state disaster medicine service. Manual I-II volumes / V.P. Pechyborshch and others. Kyiv: N.V. Chalchynska, 2019; 787 (in Ukrainian).
14. Protection against chemical and radiation damage factors: training manual / O.E. Levchenko et al. ; ed. O.E. Levchenko. Kyiv: N.V. Chalchynska, 2015; 403 (in Ukrainian).
15. Recommendations for the public on providing first aid in case of injury by nerve-paralytic combat poisons / Cherkasy Regional Center for Disease Control and Prevention. URL: http://www.oblses.ck.ua/ (in Ukrainian).
16. Recommendations for the population on providing first aid in case of injury by poisonous substances of skin-ablative action / State University "Cherkasy Regional Center for Disease Control and Prevention". http://www.oblses.ck.ua/ (in Ukrainian).
17. Military field therapy: textbook / G.V. Osodlo and others. ; ed. A.V. Willow. Kyiv: N.V. Chalchynska, 2017; 620 (in Ukrainian).
18. Recommendations for the public regarding the provision of first aid in case of poisoning by suffocating substances / Cherkasy Regional Center for Disease Control and Prevention. URL: http://www.oblses.ck.ua/ (in Ukrainian).
19. What to do in case of a chemical attack or an accident at a chemical enterprise / Ministry of Health of Ukraine. URL: https://moz.gov.ua/article/news/scho-robiti-u-razi-himichnoi-ataki-abo-avarii-na-himpidpriemstvi (in Ukrainian).
20. Medical protection of the population in emergency situations in the unified state system of civil protection / V.P. Pechyborshch and others. Kyiv: Lyudmila, 2019; 693 (in Ukrainian).

*Надійшла до редакції 11.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 25.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування maidanyuk@ukr.net*

УДК 616.314-002-036.11-053.2
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-13

*Н. О. Гевкалюк, В. Я. Крупей*

# ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОЧАТКОВОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

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

**УДК 616.314-002-036.11-053.2**

**Н. О. Гевкалюк, В. Я. Крупей**

**ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОЧАТКОВОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ (Огляд літератури)**

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

В огляді представлено аналіз досліджень, присвячених багатофакторній взаємодії, що призводить до розвитку карієсу зубів та ефективності комплексного підходу до стоматологічної профілактики у дітей. Наведено результати багаточисельних експериментальних та клінічних досліджень, що підтверджують велике значення формування резистентності емалі зубів ротової рідини. Особливу увагу приділено аналізу експериментальних та клінічних досліджень, присвячених неінвазивним і мікроінвазивним методам лікування початкового карієсу зубів у дітей. Наведено досвід використання низкою авторів нових препаратів для неінвазивного та мікроінвазивного лікування карієсу зубів. Однак для підтвердження ефективності неінвазивних та малоінвазивних методів для лікування некатавітованого карієсу в тимчасових і постійних зубах потрібні високоякісні, довготривалі клінічні дослідження.

**Ключові слова:** початковий карієс зуба, ремінералізуюча терапія, мікроінвазивні методи лікування, карієс-інфільтрація.

**UDC 616.314-002-036.11-053.2**

**N. O. Gevkaliuk, V. Ya. Krupey**

**THEORETICAL BASICS AND MODERN CONCEPTS OF ACUTE INITIAL DENTAL CARIES TREATMENT IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)**

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine*

Modern directions of scientific research and practical implementation in this area of dentistry, despite certain successes, have not made it possible to achieve complete control over dental caries, and the disease still remains the most common on the globe. The review presents the analysis of studies devoted to the multifactorial interaction that leads to the development of dental caries and the effectiveness of the comprehensive approach to dental prevention among children. The results of numerous experimental and clinical studies are presented, which confirm the importance of oral fluid in the formation of tooth enamel resistance, the role of which is to normalize enamel permeability, activate mineralization processes, and form tooth enamel resistance to the action of cariogenic factors. The data that formed the basis of local preventive methods and treatment of dental caries are described. Current approaches to the treatment of dental caries should aim to manage caries risk and identify carious lesions as early as possible to avoid invasive treatment, but use the least invasive methods when indicated. Special attention is paid to the experimental and clinical studies analysis devoted to non-invasive and micro-invasive methods of initial dental caries treatment in children. The caries-infiltration method in the treatment of initial dental caries, which demonstrates its effectiveness relative to some types of remineralization therapy, is analyzed in detail. The experience of using new drugs for non-invasive and micro-invasive treatment of dental caries, which showed good results, is given by the number of authors. A systematic review of sources on the treatment of initial dental caries showed that the use of non-invasive and minimally invasive approaches to stop the progression of initial caries is encouraging and promising. However, to confirm the effectiveness of non-invasive and minimally invasive methods for the treatment of initial caries in temporary and permanent teeth, high-quality, long-term clinical studies are needed, preferably in general dental practice.

**Key words:** initial dental caries, remineralizing therapy, carious infiltration, micro-invasive treatment methods.

**Вступ.** Карієс зубів та його ускладнення залишаються однією з актуальних проблем стоматології. Сучасні напрями наукового пошуку і практичної реалізації у цьому напрямі стоматології, незважаючи на певні успіхи, не дали змоги досягти повного контролю над карієсом зубів, і захворювання досі залишається найпоширенішим на Земній кулі. За оцінками низки вчених, за останні два десятиріччя його поширеність не змінилася і становить у середньому 35%, карієсом зубів уражено 2,4 млрд людей у всьому світі [1; 2]. Причому частота початкового карієсу зубів – уражень білої плями (WSL), за даними низки авторів, коливається в різних країнах світу від 2% до 97% [3; 4]. Дослідження, проведені в різних регіонах України, свідчать, що поширеність карієсу зубів становить 73,0–98,0% за інтенсивності 2,9–6,5 зуба [5]. Що стосується рівня захворюваності на карієс зубів дитячого населення України, то в останні десятиріччя він залишається високим і залежно від регіону поширеність карієсу зубів коливається від 80% до 100% [6–12].

Незважаючи на впровадження новітніх технологій для профілактики карієсу зубів, в останні роки спостерігається зростання захворюваності, що не має тенденції до стабілізації. Запроваджені комплексні карієспрофілактичні заходи, на жаль, не завжди демонструють високу ефективність [13]. Така ситуація зумовлює підвищення уваги до проблеми карієсу зубів як вітчизняних, так і закордонних учених [14–17].

© Н. О. Гевкалюк, В. Я. Крупей, 2022

**Метою дослідження** є аналіз наукових джерел літератури, присвячених багатофакторній взаємодії, що призводить до розвитку карієсу зубів та методам лікування початкового карієсу зубів у дітей із застосуванням неінвазивних і мікроінвазивних методів.

**Матеріали і методи дослідження.** Застосовано бібліосемантичний метод для з'ясування стану проблеми, вивчення та аналізу результатів попередніх і сучасних наукових досліджень на основі доступних джерел літератури та електронних ресурсів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Сьогодні важливим завданням сучасної дитячої стоматології є вибір раціональних методів лікування гострих початкових форм карієсу постійних зубів, особливо в періоді їх остаточного формування і «дозрівання» емалі. Для подальшого наукового пошуку в плані здійснення профілактичних заходів необхідно спиратися на сучасний рівень знань етіології та патогенезу карієсу зубів. Відомо, що провідна роль у розвитку каріозного процесу належить повноцінній мінералізації емалі, яка зумовлює високу її стійкість до несприятливих чинників, зокрема кислот, і навпаки, недостатня мінералізація створює умови для виникнення карієсу зубів [18]. Установлено, що провідною ланкою в патогенезі карієсу зубів є порушення динамічної рівноваги між процесами ремінералізації та демінералізації в порожнині рота, на які впливають численні чинники.

Недостатньо з'ясованими залишаються питання впливу сукупності чинників на формування резистентності емалі та процеси її мінералізації. Досі не визначено найбільш значимі несприятливі чинники, які впливають на формування резистентності емалі, що, своєю чергою, зумовлює труднощі у виборі диференційованих профілактичних заходів. Ураховуючи багатофакторну взаємодію, що призводить до розвитку карієсу зубів, сьогодні доведено ефективність комплексного підходу до стоматологічної профілактики у дітей. Результатами багаточисленних експериментальних та клінічних досліджень підтверджено, що велике значення у формуванні резистентності емалі зубів має ротова рідина, роль якої полягає у нормалізації проникності емалі, активації процесів мінералізації, які залежать від умісту мікро- та макроелементів [19; 20].

У формуванні резистентності емалі зубів особливу роль відіграють кристалічна структура та хімічний склад твердих тканин зубів, що зумовлює розвиток основного напряму профілактики карієсу – створення умов для формування карієсрезистентності емалі [21–24]. Ще в минулому сторіччі з'явилися роботи, у яких підвищення карієсрезистентності емалі пов'язувалося з утворенням фторапатиту в її поверхневому шарі [25; 26], що підтвердилося подальшими численними дослідженнями. Ці дані лягли в основу місцевих методів фторпрофілактики, оскільки дія фторидів значною мірою реалізується через їхній вплив на хімічний обмін між твердими тканинами зуба і ротовою рідиною, рідиною зубної бляшки або біоплівки з посиленням у результаті преципітації в емалі фосфату кальцію [27; 28].

Результати досліджень у сфері стоматологічної мікробіології останніх десятиліть лягли в основу сучасної провідної гіпотези – гіпотези екології зубної бляшки та твердження, що карієс є захворюванням, асоційованим не з конкретним мікроорганізмом, а з біоплівкою у цілому [29; 30]. Резидентна флора порожнини рота формує на зубах біоплівку, що являє собою популяцію або спільноту мікроорганізмів, які існують в організованих структурах, формуючи мікроколонії. Однак у будь-якій екосистемі мікробний гомеостаз може порушуватися через істотну зміну параметра, який є критичним для підтримки екологічної стабільності на ділянці, що призводить до зростання другорядних компонентів спільноти.

Було проведено численні клінічні дослідження для визначення складу мікрофлори зубного нальоту з уражених місць та спроби ідентифікувати ті її види, які безпосередньо причетні до виникнення патології твердих тканин зуба [25; 29]. Інтерпретація даних такого роду досліджень утруднена, оскільки каріозні ураження виникають на ділянках із наявною різноманітною резидентною мікрофлорою, а ознаки, пов'язані з карієсогенністю, не обмежуються одиничним видом мікроорганізмів. Науково доведено, що в мікробіоценозах дентальної біоплівки дітей із карієсрезистентною емаллю карієсогенні види бактерій (Str. mutans і лактобактерії) зустрічаються у меншій кількості, тоді як мікробіоценози дітей із карієсприйнятливою емаллю характеризувалися високими кількісними показниками карієсогенних видів. Кількість бактерій резидентного виду (Str. mitis) у дітей із карієсрезистентною емаллю була значно вищою, ніж у осіб, у яких емаль була карієсприйнятливою.

Із появою мікрочіпів, за допомогою яких можна визначити наявність усіх можливих груп мікроорганізмів у зубному нальоті, виникла можливість ідентифікувати певні мікробні профілі, або молекулярні «підписи», які корелюють із карієсом зубів. Клінічні дослідження показали, що карієс зубів пов'язаний зі збільшенням частки ацидогенних та кислотолерантних бактерій, особливо Str. Mutans, Str. Sobrinus, лактобактерій, які здатні демінералізувати емаль [31]. Однак хоч Str. Mutans мають значну карієсогенну дію, карієс може виникнути за відсутності цих видів. Разом із тим Str. Mutans можуть персистувати без ознак демінералізації емалі. Str. Mutans є одними з найбільш пристосованих мікроорганізмів до карієсогенного середовища, але штами інших видів, зокрема представники групи Str. mitis, також сприяють демінералізації емалі [15; 17; 18; 29; 30].

Сьогодні карієс зубів розглядається як комплексне захворювання, спричинене дисбалансом у фізіологічній рівновазі між мінеральними компонентами зуба і рідиною біоплівки. Сьогодні актуальним завданням сучасної карієсології є розроблення нових та вдосконалення існуючих методів профілактики та прогнозування розвитку й перебігу карієсу зубів у дітей [31–33]. Дотепер для лікування початкового карієсу зубів використовували три варіанти тактики: ремінералізуючу терапію, зішліфування вогнища ураження абразивними інструментами з подальшою обробкою поверхні зуба адгезивом або спеціальним препаратом і пломбування. Ремінералізуюча терапія тривалий час займала провідне положення в лікуванні початкового карієсу, однак традиційні методи ремінералізації не завжди дають бажа-

ний естетичний результат. Окрім того, для повної ремінералізації емалі необхідний тривалий курс лікування, а вогнища демінералізації з часом часто рецидивують.

Лікування гострого початкового карієсу, згідно з протоколами надання стоматологічної допомоги [34], включає: професійну гігієну порожнини рота, підбір засобів індивідуальної гігієни порожнини рота, ремінералізуючу терапію (уведення в емаль препаратів фтору, кальцію, фосфатів, «Ремодента» тощо). Однак завдяки тривалому курсу терапії (щодня протягом 20–25 днів) результати лікування залишаються невисокими. Автори низки оглядів, присвячених засобам ремінералізуючої терапії, практично одностайно відзначають недолік досліджень високої доказовості та необхідність продовження пошуку та апробації нових засобів [35; 36].

З огляду на краще розуміння процесу карієсу зубів, сучасні підходи до лікування повинні бути спрямовані на запобігання хворобі, управління ризиком карієсу та виявлення каріозних уражень якомога раніше, щоб уникнути інвазивного лікування, але, за показаннями, використовувати найменш інвазивні методи. В останнє десятиріччя було запропоновано декілька підходів до неінвазивного лікування некатавітованого карієсу зубів, також відомого як початковий, або ранній, карієс (від перших ознак демінералізації до наявності ураження дентину без кавітації). Вони включають ремінералізацію ураження фторидом, казеїновим фосфопептидом, аморфним фосфатом кальцію або використання терапевтичних герметиків при оклюзійних ураженнях [36; 37]. Запропоновані до застосування профілактичні комплекси з використанням засобів екзогенної та ендогенної профілактики включають застосування фторидів, препаратів кальцію, вітамінів, фітопрепаратів, дієтичних добавок та місцеву ремінералізувальну терапію, герметизацію фісур [38; 39]. Призначення профілактичних засобів проводилося з урахуванням інтенсивності карієсу зубів, хоча відомо, що провідна роль у розвитку каріозного процесу належить повноцінній мінералізації емалі, яка зумовлює її високу стійкість до несприятливих чинників, зокрема кислот, і, навпаки, недостатня мінералізація створює умови для виникнення карієсу зубів [40].

Для лікування і профілактики початкового карієсу запропоновано застосування індивідуальних кап із гелем R.O.C.S. Medical Minerals, що містить гліцерофосфат кальцію, хлорид магнію і ксиліт [41–43]. Цей гель має гарні адгезивні властивості та забезпечує поступове потрапляння зазначених мінеральних компонентів в емаль зуба. При цьому у 80% пацієнтів упродовж дослідження В.А. Кузьміна та співавт. [42] спостерігали зникнення каріозних плям та відбілювання зубів.

Одним із перспективних напрямів ремінералізуючої терапії є застосовування збалансованої комбінації, яка ідентична складникам емалі зубів, – препарату на основі казеїнофосфопептиду Tooth Mousse GC («Рідка емаль»). У цьому препараті іони кальцію і фосфату зв'язуються та зберігаються в аморфній вільній формі, що забезпечує їх проникнення в емаль. На основі даного препарату був розроблений більш ефективний Ml Paste Plus – крем на водній основі, якій містить фторидні сполуки (CPP–ACPF) [44; 45]. Ще однією з методик лікування початкового карієсу є застосування озону, основним механізмом дії якого на вогнище демінералізації є знешкодження 99,9% мікроорганізмів. На розчинену псевдоінтактну емаль над вогнищем демінералізації рекомендують наносити розчин PH-balanser, що містить іони фтору, які сприяють процесам ремінералізації емалі зубів. Подальше лікування проводиться у домашніх умовах [46; 47].

За останні роки підходи до консервативної терапії початкових форм карієсу зубів кардинально змінилися, розвинувшись від традиційного підходу до лікування, переважно оперативно-відновного, до профілактичного підходу (нових технологій – неінвазного або малоінвазивного методу) [48; 49]. В експериментальних дослідженнях, проведених Робінзоном та співавт. [50], ще наприкінці минулого століття пропонувалося неінвазивне альтернативне лікування карієсу зубів, яке полягало в інфільтрації карієсу резорциново-формальдегідною смолою. Ця концепція була модифікована та комерційно розроблена в Німеччині для лікування некатавітованого карієсу зубів. Дана методика була розроблена проф. H. Meuyer-Luckel і доктором S Paris [51]. Клінічні дослідження показали, що інфільтрація є ефективною методикою, яка блокує процес поширення карієсу на проксимальних і вестибулярних поверхнях зубів. За допомогою методики, відомої як «смоляна інфільтрація» (PI), ділянка пористого емалевого ураження інфільтрувалася низьков'язкою смолою [51]. На відміну від герметизації карієсу зубів, яка полягає у створенні дифузного бар'єра на поверхні каріозного ураження за допомогою герметика, потенційний ефект інгібування карієсу PI-інфільтрація карієсу спрямована на закупорку пор усередині ураження.

Низкою авторів було запропоновано декілька підходів до запобігання та лікування карієсу зубів [52–54], тоді як для лікування ранніх ознак з'явилися неінвазивні методи [55–57]. Малоінвазивна методика інфільтрації включає видалення псевдоінтактної емалі з поверхні каріозної плями з подальшим просочуванням емалі високотекучим полімерним матеріалом та «консервацією» демінералізованого вогнища. До переваг даного методу інфільтрації емалі можна віднести атравматичність, збереження форми зуба, відновлення флуоресценції емалі [58; 59]. На стадії пігментованої плями застосування цього методу сприяло відбілюванню, іноді – повному зникненню пігментації [41; 60].

Клініко-лабораторне дослідження, проведене О.В. Дєньгою та співавт. [61], яке полягало у вивченні впливу обширної інфільтрації каріозних зубів у дітей віком 7–12 років композитним матеріалом ICON на біохімічні та біофізичні параметри ротової рідини, що визначають її мінералізуючий потенціал, продемонструвало їх поліпшення. Використання мікроінвазивного методу дало змогу авторам стабілізувати каріозний процес на стадії білої і пігментованої плями. Результати досліджень, проведені M. Soveral та співавт. [62], показали, що інфільтрація смолою не може повернути мікротвердість WSL до міцної емалі, хоча вона може відновити 68% її. Цей результат узгоджується з одним систематичним оглядом, який показав збільшення середньої різниці на 3,66 порівняно з необробленими зразками [63].

**Висновки.** Ураховуючи недоліки сучасної ремінералізуючої терапії, вчені продовжують пошук нових міні- та мікроінвазивних методів лікування початкового карієсу зубів. Порівняно з традиційними методами ремінералізуючої терапії сьогодні каріес-інфільтрація демонструє свою високу ефективність. Однак порівняльні дослідження нечисленні та більшою мірою проведені в лабораторних умовах. Публікації, присвячені оцінці ефективності мікроінвазивного методу лікування початкового карієсу зубів, переважно описують окремі випадки чи серії спостережень. Разом із тим проведений систематичний огляд показав, що використання неінвазивних і малоінвазивних підходів для зупинки прогресування некатавітованого карієсу є обнадійливим та перспективним. Аналіз опрацьованої нами літератури дає змогу зробити висновок, що сьогодні існує численна кількість препаратів для лікування початкового карієсу зубів, що дає можливість лікарю-стоматологу зробити правильний вибір у кожній конкретній клінічній ситуації.

**Перспектива подальших розробок у цьому напрямі** стосуватиметься досліджень щодо впливу інфільтраційних смол на властивості емалі: шорсткості, мікротвердості, міцності на зсув, а також оцінки середньої глибини проникнення інфільтративних смол.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Dorri M., Martinez-Zapata M.J., Walsh T., Marinho V.C., Sheiham deceased A., Zaror C. Atraumatic restorative treatment versus conventional restorative treatment for managing dental caries. Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Dec 28;12(12): CD008072. DOI: 10.1002/14651858.CD008072.pub2.
2. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J.L., Marcenes W. Global Burden of Untreated Caries: A Systematic Review and Metaregression. J. Dent. Res. 2015;94:650-658.
3. Heymann G.C., Grauer D. A Contemporary Review of White Spot Lesions in Orthodontics: White Spot Lesions in Orthodontics. J. Esthet. Restor. Dent. 2013;25: 85-95.
4. Julien K.C., Buschang P.H., Campbell P.M. Prevalence of White Spot Lesion Formation during Orthodontic Treatment. Angle Orthod. 2013;83:641-647.
5. Khomenko L.O., Bidenko N.V., Ostapko O.I., Golubeva I.M., Sorochenko G.V., Trachuk Yu.M. Dental caries control: evolution of the concept. Dentistry: from science to practice. 2013;1:53-65. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/sonkp_2013_1_8.
6. Kuzmina V.A., Yakubova I.I. Early children's caries. The state of the problem in Ukraine. Modern dentistry. 2017;1 (85):38-44. (in Ukrainian).
7. Kaskova L.F., Abramova O.E., Chupryna L.F. Indicators of dental morbidity in children of Poltava region. Act. problems today. of medicine: Visn. Ukraine medical stomatol. Acad. 2009;9(3):83-5. (in Ukrainian). Available from: https://www.pdmu.edu.ua/old/journal/journal2/pdf/mag2/2009n27.pdf
8. Kovach I.V., Stompel G.V., Dychko E.N., Verbytska A.V. Prevention of dental caries in conditions of environmental pollution. Ukraine stomatol. almanac. 2018;(1):55-9. (in Ukrainian). Available from: https://dental-almanac.org › download › 1-2018-pdf
9. Nazaryan R.S., Udovichenko N.N., Spiridonova K.Y.U. Comparative analysis of the prevalence and intensity of dental caries in children aged 6 to 11 years in the Kharkiv region. The world of medicine and biology. 2013;(2):149-50. (in Ukrainian). Available from: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user =AmO-bFUAAAAJ&citation_for_view=AmO-bFUAAAAJ:kNdYIx-mwKoC
10. Savychuk N.O. Children's dental health, methodological approaches and assessment criteria. Modern stomatology. 2008;1:94-98. (in Ukrainian). Available from: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis64r_81/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT= fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A1%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%87%D1%83%D0%BA%20%D0%9D$
11. Smolyar N.I., Bezvushko E.V. Analysis of dental caries incidence in children of Lviv region. Lviv Clinical Bulletin. 2013;2:56-60. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/lkv_2013_2_15.
12. Khomenko L.O., Ostapko O.I., Bidenko N.V., Golubeva I.M. The influence of the environment on the dental health of children of Ukraine. Medical science of Ukraine, 2016, Vol. 12;1-2:51-58. (in Ukrainian). Available from: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/3938/1/08_Khomenko%20%281%29.
13. Godovanets O.I., Kotelban A.V., Hrynkevich L.H., Romanyuk D.G. Risk factors for the development of diseases of hard dental tissues in children. The current state of the issue. Medicine today and tomorrow. 2019;4(85):111-120. (in Ukrainian). Available from: https://doi.org/10.35339/msz.2019.85.04.16.
14. Smolyar N.I., Musii-Sementsiv Kh.G. Prevalence and intensity of dental caries in children with general somatic pathology. Clinical dentistry. 2013;3-4:32-33. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/klct_2013_3-4_18
15. Karnaukh O.V. Caries of permanent teeth in children with acid-dependent diseases: prognostic models of development and an algorithm for assessing the risk of progression. Actual problems of modern medicine. 2016; 16(3): 12-5. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2016_16_3_5
16. Kuriakose S., Prasannan M., Remya K.C., Kurian J., Sreejith K.R. Prevalence of early childhood caries among preschool children in Trivandrum and its association with various risk factors. Contemp Clin Dent. 2015;6(1):69-73.
17. Leus P.A., Terekhova T.N., Melnikova E.I. Identification of risk factors and assessment of dental health of school-aged children in the Republic of Belarus using a complex of objective and subjective indicators. Modern dentistry (Minsk). 2015;(2):48-54. (In Belarusian). Available from: https://www.bsmu.by › files/8511768f96d0d4da44cff4d1664823b8/
18. Yaroshenko E.H., Sokolova I.I. Peculiarities of calcium-phosphorus metabolism in young children. Ukrainian dental almanac. 2016;2(1):90-3. (in Ukrainian). Available from: https://dentalalmanac. org/index.php/journal/article/view/147

19. Denga O.V., Denga E.M., Levitskyi A.P. Modified pH-test of mixed saliva for rapid assessment of the caries situation: [inform. sheet]. 1996;110-96. № 110-96 РГАСНТИ 76. 29. 55. 1-4. (in Ukrainian).
20. Petrova V.N., Stefanenko E.P., Novikova Yu.V. The content of trace elements in the body of healthy people of the Donetsk region. Issues of experimental and clinical medicine: collection of articles. 2012.Issue 12, Vol.1:99-101. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua › j-pdf › pekm_2013_17_1_1
21. Ostapko O.I. The relationship between the chemical composition of enamel and the state of hard tissues of permanent teeth in children who live in conditions of low total environmental pollution. Clinical Stomatology. 2015; 1: 45-51. (in Ukrainian). Available from: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/kl-stomat/article/view/6166
22. Rozhko V., Petruniv V., Labii Y. Caries resistance and structural organization of enamel in children with multiple caries in diseases of the gastrointestinal tract. Innovations in dentistry. 2022; 1: 43-47. (in Ukrainian). Available from: https://doi.org /10.35220/2523-420X/2022.1.7.
23. Chuhrai L.V., Vynar V.A. Microhardness of tooth enamel with different levels of resistance. Ukraine dental almanac. 2017; 3: 5-9. (in Ukrainian). Available from: https://www.pdmu.edu.ua/storage/spetsrada_rvr_dysertacii/files/p2aAN8mD2ZUiiEy-Wp8YqxC5uSW0uivccvn54HxP2
24. Tkachenko I.M. Morphological state of tooth enamel with physiological and increased abrasion. Bulletin of problems of biology and medicine, 2014. Issue 1(106): 347-350. (in Ukrainian). Available from: http://www.irbis-nbuv.gov.ua › irbis_ nbuv › cgiirbis_64
25. Young R.A. Biological apatite vs. hydroxyapatite at the atomic level. Clin. Orthop. – 1975. – Vol.113:249-262.
26. Brown W.E., Gregory T.M., Chow L.C. Effects of fluoride on enamel solubility and cariostasis. Caries Res. 1977. Vol.11:118-141.
27. Fejerskov O., Thylstrup A., Larsen M.J. Rational use of fluoride in caries prevention: A concept based on possible cariostatic mechanisms. Acta Odontol. Scand. 1981. Vol. 39:241-249..
28. Ostapko O.I. The content of calcium, phosphorus and magnesium in mixed saliva and the dental status of children in different regions of Ukraine: Mat. conf. Scientific and practical aspects of individual and professional oral hygiene in children and adults. 2009 April, 14-15. Odesa; 2009. P. 77–79. (in Ukrainian).
29. Zaitsev A.V., Boychenko O.M., Kotelevskaya N.V., Nikolishyn A.K. Methodology for the study of the relationship between the microbiocenosis of the human oral cavity and its organism. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2022. Vol. 22; 2:44-47. (in Ukrainian). Available from: DOI https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.44.
30. Andreadis G. Correlation between caries activity and plaque aciduricity. Support for the ecological plaque hypothesis /G.Andreadis, S.Kalfas //International Journal of Paediatric Dentistry. 2011. Vol. 21 (Suppl. 1):6.
31. Sorochenko G.V., Skulska S.V., Ishutko I.F. European indicators of dental health of school-aged children of Kyiv region. Herald of social hygiene and health care organization of Ukraine. 2016;1 (67):36-40. (in Ukrainian). Available from: DOI 10.11603/1681-2786.2016.1.6594
32. Smolyar N.I., Chukhrai N.L. Assessment of the state of dental tissue hardness in school-aged children in the light of the new WHO index – Significant Index of Caries. Journal of dentistry. 2015; 1: 82-88. (in Ukrainian). Available from: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_
33. Bhat, S., Hegde, S., Bhat, V., Ramya, K., Jodalli, P. Assessment of Maternal Risk Factors and Its Relationship with Early Childhood Caries among Preschool Children in Mangaluru City. J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. 2017;35:193.
34. Dentistry (therapeutic, orthopedic, surgical, pediatric). Orthodontics. Medical care protocols: coll. norms dock. /Ministry of Health of Ukraine, Kyiv MNIAC Medical Stat. K.: MNIAC of Medical Statistics, “Medinform” ITC. 2012. 236 p. (in Ukrainian). Available from: https://mozdocs.kiev.ua › view.
35. Parpaley K.A., Trubka I.A., Sorochenko N.A., Kornienko L.V., Bondarenko L.V., Timokhin V.A. The use of SDR™ flowable composite for the treatment of fissure caries in children and adolescents. Continuous problems. med. education and science. 2017; 3: 65-69. (in Ukrainian). Available from: https://www.pdmu.edu.ua › storage › files
36. Aykut-Yetkiner Kara A.N., Ateş M. Does casein phosphopeptid amorphous calcium phosphate provide remineralization on white spot lesions and inhibition of Streptococcus mutans? J. Clin. Pediatr. Dent. 2014. Vol. 38;4:302-306.
37. Cochrane N.J., Shen P., Byrne S.J., et al: Remineralisation by chewing sugar-free gums in a randomised, controlled in situ trial including dietary intake and gauze to promote plaque formation. Caries Res 2012;46:147-155.
38. Savychuk N.O., Trubka I.O., Kornienko L.V., Dementyeva O.V., Marchenko O.A., Lysenko IV. Prevention and preventive therapy of dental caries in Ukraine – modern trends. In: Conference papers of 5th International Scientific Conference European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches; 2013 Aug 26-27; Stuttgart, Germany. Stuttgart, Germany; 2013. p. 24-30. Available from: http://www.udi.az › uploads › 2013 › EASConf.
39. Denga O.V., Pynda M.Y., Kovalchuk V.V. Prevalence and intensity of dental caries in children living in conditions of fluoride deficiency in drinking water. Visn. problems of biology and medicine. 2014;(2 T 3):328-30. (in Ukrainian). Available from: https://vpbm.com.ua/ua/arcive.
40. Silin A.V., Satygo E.A., Sadalskyi Yu.S. The effectiveness of drugs for the prevention of caries in children during the period of variable bite. Dentistry. 2014;93(4):58-60. (in Ukrainian). Available from: https://ifnmu.edu.ua › images › oliinik › dissertation.
41. Golubeva I.M., Ostapko O.I., Voevoda O.O. Clinical and laboratory assessment of parameters of calcium-phosphorus metabolism, calcium-regulatory systems and biochemical markers of metabolism in children aged 6-7 years with varying intensity of dental caries. Herald of scientific research. 2015;4:62-64. (in Ukrainian). Available from: DOI: https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5646

42. Kuzmina V.A., Yakubova I.I. Development of a scheme for the prevention of early childhood caries and proving its effectiveness in children under two years of age. Modern dentistry. 2017;4 (88):44-48. (in Ukrainian). Available from: http://www.irbis-nbuv.gov.ua › irbis_nbuv › cgiirbis_64.
43. Yakubova I. Justification and development of a scheme for the prevention of caries of temporary teeth in children under two years of age. Modern dentistry. 2012; 2: 1-5. (in Ukrainian). Available from: http://www.rocs-toothpaste.com/upload/iblock/9eb/1040rus.
44. Smolyar N.I. et al. Prevention of dental diseases: Tutorial. Red.: Smolyar N.I., Humeniuk O.M. Lviv: Magnolia, 2015. – 368 p. (in Ukrainian). Available from: https://magnolia.lviv.ua/?p=1108.
45. Llena C., Leyda A.M., Forner L. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. Eur. J. Paediatr Dent. 2015; Vol. 16 (3):181-186.
46. Potapchuk A., Dobra P.P., Rusyn V.V., Rivis O.Yu. Modern physiotherapy and diagnostics in dentistry: Tutorial. Uzhgorod: Publishing House FOP Breza AE., 2012: 450 (in Ukrainian). Available from: http://fnfjournal.univer.kharkov.ua/Ru/nomera/2016_1_2.
47. Johansson E., Dijken J.W., Karlsson L., Andersson-Wenckert I. Treatment effect of ozone and fluoride varnish application on occlusal caries in primary molars: a 12-month study. Clin. Oral Investig. 2014; Vol. 18 (7):1785-1792. DOI: 10.1007/s00784-013-1160-7.
48. Frencken J.E., Peters M.C., Manton D.J. Minimal intervention dentistry for managing dental caries – a review: report of a FDI task group. Int Dent J. 2012;62:223-243.
49. Banerjee A., Doméjean S. The contemporary approach to tooth preservation: minimum intervention (MI) caries management in general practice Prim Dent J. 2013 Jul;2(3):30-7. Doi: 10.1308/205016813807440119.
50. Robinson C., Hallsworth A.S., Weatherell J.A. Arrest and control of carious lesions: a study based on preliminary experiments with resorcinol-formaldehyde resin. J Dent Res. 1976;55:812-818.
51. Paris S., Meyer-Lueckel H., Kielbassa A.M. Resin infiltration of natural caries lesions. J Dent Res 2007;86:662-666.
52. Urquhart O., Tampi M.P., Pilcher L., Slayton R.L., Araujo M.W.B., Fontana M., Guzmán-Armstrong S., Nascimento M.M., Nový B.B., Tinanoff N. Nonrestorative Treatments for Caries: Systematic Review and Network Meta-Analysis. J. Dent. Res. 2019;98:14-26.
53. Giudice G.L., Lipari F., Lizio A., Cervino G., Cicciù M. Tooth Fragment Reattachment Technique on a Pluri Traumatized Tooth. J. Conserv. Dent. JCD. 2012;15:80-83.
54. Jobim Jardim J., Henz S,. Barbachan E., Silva B. Restorative Treatment Decisions in Posterior Teeth: A Systematic Review. Oral Health Prev. Dent. 2017;15:107-115.
55. Abdullah Z., John J. Minimally Invasive Treatment of White Spot Lesions – A Systematic Review. Oral Health Prev. Dent. 2016;14:197-205.
56. Bhat S., Hegde S., Bhat V., Ramya K., Jodalli P. Assessment of Maternal Risk Factors and Its Relationship with Early Childhood Caries among Preschool Children in Mangaluru City. J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. 2017;35:193.
57. Domöjean S., Ducamp R., Löger S., Holmgren C. Resin Infiltration of Non-Cavitated Caries Lesions: A Systematic Review. Med. Princ. Pract. 2015;24:216-221.
58. Nunes L.V., Comar L.P. In vitro effect of a resin infiltrant on different artificial caries-like enamel lesions. Arch Oral Biol. 2018;Vol. 95:118-124. doi: 10.1016/j.archoralbio.
59. Yazkan B., Ermis R.B. Effect of resin infiltration and microabrasion on the microhardness, surface roughness and morphology of incipient carious lesions. Acta Odontol Scand. 2018; Vol. 76(7):473-481. DOI: 10.1080/00016357.2018.1437217.
60. Michalyak M., Sitarski O. Infiltration of initial caries – a modern method of treatment in pediatric dentistry. Preventive and pediatric dentistry. 2014;2:19-22. (in Ukrainian). Available from: http://www.irbis-nbuv.gov.ua › irbis_nbuv › cgiirbis_64
61. Denga O.V., Denga A.E., Horokhivskyi V.N. The effect of infiltration photopolymer «Icon» on biochemical and biophysical parameters of oral fluid. Journal of dentistry. 2013;1:118-120. (in Ukrainian). Available from: https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/9886/Denga.pdf?sequence=1&isAllowed=y
62. Soveral M., Machado V., Botelho J., Mendes J.J., Manso Cr. Effect of Resin Infiltration on Enamel: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Funct. Biomater. 2021;12(3):48; https://doi.org/10.3390/jfb12030048.
63. Zakizade M., Davoudi A., Akhavan A., Shirban F. Effect of Resin Infiltration Technique on Improving Surface Hardness of Enamel Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Evid. Based Dent. Pract. 2020; 20:101405.

*Надійшла до редакції 12.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 24.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування gevkalyuk@tdmu.edu.ua*

**УДК 616.314-08-039.71**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-14**

*Х. В. Шкляр, О. В. Авдєєв*

# РАННІЙ ДИТЯЧИЙ КАРІЄС ЗУБІВ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

**УДК 616.314-08-039.71**

**Х. В. Шкляр, О. В. Авдєєв**
**РАННІЙ ДИТЯЧИЙ КАРІЄС ЗУБІВ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**
*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*
*Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна*

Незважаючи на стрімкий розвиток стоматологічної науки та появу сучасних технологій і можливостей, ВООЗ включила карієс зубів до шести хвороб сучасності, профілактика яких є головним аспектом сьогодення. Початковий карієс – одне з небагатьох захворювань, яке може супроводжувати людину протягом усього життя, починаючи з раннього дитячого віку. Ранній дитячий карієс є міжнародною проблемою охорони здоров'я як у країнах, що розвиваються, так і в промислово розвинутих країнах. Висока поширеність каріозних уражень зубів у дітей зумовлює необхідність розроблення і проведення, перш за все, ефективних сучасних методів профілактики цієї патології, що матиме не лише позитивний вплив на стоматологічне здоров'я дитини, а й забезпечить відносно низьку вартість порівняно з лікуванням.
**Ключові слова:** карієс, поширеність карієсу, інтенсивність карієсу, заходи та засоби профілактики карієсу.

**UDC 616.314-08-039.71**

**Kh. V. Shkliar, O. V. Avdieiev**
**A MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF DENTAL CARIES IN EARLY CHILDHOOD**
*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine*

Because of the rapid development of dental science and modern technologies, World Health Organization (WHO) included dental caries as one of the six modern diseases, prevention of which is the main aspect of nowadays. Initial caries is one of the few diseases that can accompany a person throughout their life, starting from early childhood. Early childhood caries is an international health problem in both developing and industrial countries. The most important aspect is the high prevalence of dental caries in children that makes a necessity to develop and implement, effective modern methods of prevention of this pathology, which would have a positive effect on the dental health of the child, and would ensure a low cost compared to treatment. Given the availability of a number of endogenous and exogenous methods of caries prevention, it remains relevant to improve, further develop and study complex individual treatment and prevention schemes to ensure a high reduction of initial caries. The combination of exogenous and endogenous prophylactic methods would increase the resistance of the oral cavity tissues and whole body to harmful exposure. The prevention of caries in children of young ages is main task of dental caries prevention, especially in children of the risk group, who are exposed by many risk factors that complicates the carious process. This topic is not only about the health of the oral cavity, but also about the health of the child's entire body. Therefore, it is necessary to develop complexes of individual preventive measures by taking into account general and local risk factors for the occurrence of caries.
**Key words:** caries, prevalence of caries, intensity of caries, measures and means of caries prevention.

Початковий карієс – одне з небагатьох захворювань, яке може супроводжувати людину протягом усього життя, починаючи з раннього дитячого віку. Незважаючи на стрімкий розвиток стоматологічної науки та появу сучасних технологій і можливостей, ВООЗ приняла рішення включити карієс до шести хвороб сучасності, профілактика яких є головним аспектом сьогодення [52].

Для визначення ураження зубів карієсом у дітей використовують показники: поширеність карієсу зубів, інтенсивність карієсу зубів (згідно з рекомендаціями ВООЗ), ступінь активності карієсу зубів (за Т.Ф. Виноградовою) та рівень інтенсивності карієсу (РІК) [17]. Епідеміологічні дослідження, які проводять у всіх країнах світу, свідчать про високу поширеність карієсу серед дітей, яка в деяких країнах досягає 100% [6; 11; 26; 32; 33]. Водночас установлено, що карієс зубів у дітей відображається не лише на якості їхнього життя, а й на сім'ї [22]. Потрібно відзначити, що за останні роки прослідковується тенденція до збільшення кількості випадків ураження зубів карієсом у дуже ранньому віці. Уважають, що ранній дитячий карієс є міжнародною проблемою охорони здоров'я як у країнах, що розвиваються, так і в промислово розвинутих країнах.

Варіабельність показників поширеності та інтенсивності ураження твердих тканин зубів у дітей пояснюється його мультифакторною природою. За даними R Harries et al., можна виділити 106 чинників ризику, що впливають на розвиток раннього дитячого карієсу [48; 52; 55].

Виходячи з літературних джерел, під час прогнозування каріозної демінералізації необхідно ретельно обстежити пацієнта для виявлення першочергових чинників ризику розвитку карієсу зубів із включенням стану соматичного здоров'я. Місцевими чинниками виникнення карієсу твердих тканин є накопичення зубного нальоту, нераціональна гігієна [10], кількісний та якісний склад слини, резистентність емалі, збільшення кислотної активності карієсогенної мікрофлори, зниження місцевих захисних механізмів ротової порож-

© Х. В. Шкляр, О. В. Авдєєв, 2023

нини [15]. На місцевому рівні достовірно обґрунтовано, що для розвитку каріозних уражень у порожнині рота повинні переважати процеси демінералізації над процесами ремінералізації, що таким чином виникає карієсогенна ситуація [15].

Ранній дитячий карієс зубів у дітей перших років життя та дошкільного віку, незалежно від того, який термін використовують для його позначення і як оцінюють ступінь розвитку, у більшості країн світу ідентифікують як епідемічне захворювання. Його результатом є біль, порушення функцій жування і мовлення, соціальна дезадаптація дитини, погіршення якості життя. Тривалий час для захворювання, за якого відбувалося каріозне руйнування зубів у маленьких дітей, використовували різні терміни. Сьогодні дослідники повідомляють про різний рівень поширеності та інтенсивності карієсу зубів у дітей раннього віку залежно від наявності біологічних, соціальних, поведінкових чинників ризику. Заходи боротьби із цим захворюванням – від профілактики до реабілітації – повинні ґрунтуватися, перш за все, на розумінні його патогенезу, взаємозв'язків, проявів та поширеності як для конкретної дитини, так і для популяції дітей загалом [53].

Наявні підходи до прогнозування карієсу зубів передбачають переважно визначення гігієнічного стану та дослідження мікробіому порожнини рота, оцінку властивостей ротової рідини та твердих тканин зубів, визначення даних одонто- та дермогліфіки, математичне моделювання карієсогенної ситуації та використання комп'ютерних програм, більшість з яких засновано на мультифакторному аналізі різноманітних показників, у тому числі таких, що прямо не пов'язані зі стоматологічним статусом або вимагають додаткових досліджень. Відомо, що саме такою здатністю володіють нейромережеві програмні продукти [40].

Дослідження українських учених свідчать про високі показники ураженості карієсом дітей дошкільного віку в різних регіонах нашої держави, ці показники подекуди сягають 80–95%, тому ця проблема набуває загальнодержавного значення [20; 33; 43]. За даними Н.В. Біденко, 33,63% дітей віком до трьох років страждає на карієс. Інтенсивність цього захворювання становить 1,83±0,18 за індексом кпв та 3,40±0,44 – за індексом кпвп, рівень інтенсивності за індексом авторки «рівень інтенсивності раннього карієсу тимчасових зубів» (РІКрт) становив 0,99±0,10. Суттєво зростають показники захворюваності у дітей у віці чотирьох та п'яти років [2]. Така рання поширеність каріозних уражень сприяє розвитку карієсу постійних зубів та зумовлює необхідність розроблення і проведення, перш за все, ефективних сучасних методів профілактики цієї патології [32].

Значно менші показники ураженості демонструють результати обстеження дітей Центрального регіону України. Зокрема, у Полтаві поширеність карієсу тимчасових зубів у дітей віком 1,5 роки становить 2,26±0,53% за інтенсивності 0,06±0,02 за індексом кпв та 0,16±0,06 – за індексом кпвп. Зі збільшенням віку обстежених показники поширеності зростають до 6,68±0,90% у дітей у період з 1,5 до 2,5 років та 17,40±1,40% у дітей після 2,5 років [12]. Відсоток дітей 5-річного віку у Вінницькій області, які мають каріозні ураження, становив 82,84±3,23% [28].

Відомо, що ретельна гігієна ротової порожнини є фундаментом стоматологічної профілактики. Саме ефективна гігієна порожнини рота – перша й основна ланка екзогенної профілактики карієсу зубів, про що свідчать рекомендації ВООЗ.

Без урахування цієї ланки виконання основних принципів та підходів до гігієнічного навчання та виховання населення усі затрати на впровадження заходів первинної профілактики можуть не виправдати себе. Тому важливою є також мотивація батьків дітей, яка спрямована на забезпечення правил догляду за ротовою порожниною починаючи з раннього віку, що є одним з актуальних завдань щоденної діяльності лікаря-стоматолога. Виховання мотивації до профілактики − це складне завдання, що вирішується впродовж довготривалої програми з гігієнічного навчання і виховання різних груп населення: дітей, їхніх батьків, педагогів, вихователів, медичного персоналу [37; 41; 43; 49].

Таким чином, корекція гігієнічного стану порожнини рота шляхом проведення індивідуальної та професійної гігієни, а також гігієнічного навчання і виховання як дітей, так і їхніх батьків є одним із провідних напрямів профілактики стоматологічних захворювань [4; 26; 45]. Також лікарі-стоматологи повинні проводити огляд порожнини рота та складати стоматологічні записи під час кожного візиту [47; 52]. Із цією метою також доцільно створити гігієнічне навчання зі здоров'я порожнини рота за допомогою брошур, а також у засобах масової інформації [36; 49].

Професійна гігієна – це система методів і засобів догляду за порожниною рота, спрямована на попередження розвитку стоматологічних захворювань. Така маніпуляція має бути обов'язковим етапом санації порожнини рота, що дасть змогу пацієнту уникнути складних і дороговартісних утручань із реконструкції зубів [24].

Потрібно також скорегувати раціон харчування дитини: 1) обмежити прийом вуглеводів; 2) привчати дитину до жорсткої їжі; 3) скоротити кількість прийомів їжі до 4–5 разів на день; 4) виключити «перекуси»; 5) включити вуглеводи в основний прийом їжі [8].

Окрім поганого стану гігієни порожнини рота, на розвиток карієсу зубів впливає спадковість. Сукупність усіх наявних досліджень ролі фактору спадковості у структурі ризику виникнення чи прогресування каріозної патології умовно розділяється на дві великі категорії: ідентифікацію специфічних локалізованих змін генотипу та верифікацію комбінацій або ж сукупностей таких змін, які можуть визначати схильність до ризику виникнення карієсу [3].

Основною метою профілактики є усунення причин виникнення і розвитку захворювань, а також створення умов для підвищення стійкості організму до впливу екологічних чинників навколишнього середовища [18].

Захворювання твердих тканин зубів нерідко починаються з вогнищевої демінералізації емалі, що призводить до виникнення карієсу зубів та його ускладнень. Прогнозування розвитку карієсу у молоді має велике значення у визначенні та призначенні індивідуаль-

них профілактичних заходів та їх подальшого впливу на мінералізацію твердих тканин зубів [43].

Ще одним напрямом профілактики стоматологічних захворювань у дітей є застосування імуномодуляторів, пробіотиків, фітопрепаратів, які у своєму складі містять вітаміни, мікроелементи, біологічно активні речовини, що нормалізують мікробіоценоз порожнини рота, склад ротової рідини, клітинний метаболізм, підвищують рівень неспецифічної резистентності організму [1; 39; 25; 42; 50; 51].

Висока поширеність каріозних уражень твердих тканин постійних зубів серед населення України, особливо серед дітей і підлітків, зумовлює необхідність розроблення і проведення, перш за все, ефективних сучасних методів профілактики цієї патології [30], що матиме не лише позитивний вплив на стоматологічне здоров'я дитини, а й забезпечить відносно низьку вартість порівняно з лікуванням. Профілактику карієсу зубів слід починати у період формування органічної матриці тимчасових і постійних зубів, їх мінералізації та продовжувати після прорізування до повного дозрівання емалі [5; 31]. Так, великого значення в системі комплексної профілактики набули методики використання препаратів фтору, що під час потрапляння в організм перорально в оптимальній кількості дають можливість досягти відносного зниження частоти карієсу у дітей шкільного і більш молодшого віку [11]. Однак кількість фтору, що вживається ендогенно, наприклад із питною водою чи фторованою сіллю, виявляється недостатньою, оскільки вона здатна компенсувати дефіцит OH-іонів лише в тонкому шарі зубного нальоту, для дії в більш товстих шарах, у проблемних зонах, наприклад у міжзубних просторах з pH4, пероральне надходження фтору є недостатнім [31]. Тому виникає гостра проблема використання фтору локально, що ефективно б підвищувало резистентність емалі. Механізм захисної дії даного препарату на емаль полягає у сприянні затримці фосфорно-кальцієвих сполук в організмі і процесам ремінералізації твердих тканин зуба, а також гальмуванні активності бактеріальних ферментів у порожнині рота та зубному нальоті [29; 30]. Завдяки інгібуванню ферментативної активності карієсогенних мікроорганізмів та процесу гліколізу фтор має як бактерицидний, так і бактеріостатичний вплив. Сьогодні беззаперечним є той факт, що під впливом фториду натрію відбуваються зміни у складі і структурі емалі зуба, особливо в його поверхневому шарі. Одним із механізмів протикаріозного впливу фтору є активація ним ферменту лужної фосфатази в пульпі зуба. Цей фермент є безпосереднім учасником фосфорно-кальцієвого обміну [38].

Іонний склад поверхневого шару емалі зуба, що знаходиться в стадії вторинної мінералізації, змінюється під впливом лікувально-профілактичних паст з умістом фтору. Здатність іонів фтору потрапляти в емаль залежить від носія фториду, його концентрації та часу застосування. Найкращу здатність експортувати іони фтору до емалі має зубна паста, що містить амінофторид [38]. Профілактику карієсу постійних зубів якомога раніше необхідно проводити дітям, які мешкають у регіонах зі зниженим умістом фтору в питній воді. У зоні ендемічного флюорозу профілактику карієсу постійних зубів у першу чергу необхідно проводити тим дітям, у яких флюороз не діагностовано [7].

Загальновідомо, що формування карієсрезистентності емалі пов'язане з постійними змінами, які відбуваються в період первинної мінералізації (до прорізування зуба) і в період дозрівання емалі (після прорізування зуба), тобто чим менша ступінь мінералізації, тим частіше виникають каріозні ураження. [13; 14]. Досить важливу роль у процесах мінералізації твердих тканин зуба відіграє лужна фосфатаза, яка зв'язує іони кальцію та фосфатів, сприяючи при цьому процесам мінералізації та ремінералізації [16].

Сучасні підходи до створення профілактичних програм, у тому числі і програми профілактики карієсу зубів, проводяться згідно з теорією ризиків та передбачають, перш за все, визначення значимості факторів ризику для всього організму, формування та прогресування стоматологічних захворювань та зменшення їхнього негативного впливу на стан стоматологічного здоров'я [31]. Найбільш впливовими та керованими місцевими карієсогенними чинниками ризику розвитку карієсу є: патогенна мікрофлора зубного нальоту, незадовільна гігієна ротової порожнини, зміна кількісних та якісних властивостей слини, вживання харчових продуктів із високим умістом рафінованих вуглеводів [34]. Аналізуючи літературні джерела, можна дійти висновку, що основним завданням профілактики є формування стійкості зубів до негативних оточуючих чинників, що переважно і прогнозує можливість обмеження розвитку каріозного процесу [54].

Емаль належить до мезопористих речовин, вона не містить клітин і не в стані регенеруватися у разі пошкодження, однак у ній постійно відбувається обмін мінеральних іонів, які поступають зі слини через пори і адсорбуються на поверхні емалі. Досить часто у візуально інтактних зубах можна зустріти вогнища ранньої демінералізації, які клінічно визначити неможливо. Місцеві подразнювальні чинники, зокрема зубний наліт та зубний камінь, створюють високий ризик розвитку карієсу. Немає сумніву, що каріозний процес починається з підповерхневої демінералізації, причиною якої є органічні кислоти, що утворюються у процесі ферментації вуглеводів мікроорганізмами зубного нальоту. Під час дії на зуби кислот відбувається втрата мінеральних компонентів із поверхні емалі, що проявляється її поверхневим руйнуванням. Дослідження механізмів демінералізації емалі з утратою іонів кальцію спонукали до вивчення можливості відновлення структури гідроксиапатиту за допомогою безпосереднього впливу іонів кальцію та фосфату на поверхню зуба. Цим пояснюється розроблення комплексів місцевої профілактики карієсу із застосуванням препаратів фториду і кальцію, комплексних препаратів, що містять, зокрема, кальцій, фосфор та інші макро- і мікроелементи, здатні впливати на мінеральний обмін [5; 11; 19; 33; 53].

У лікуванні та профілактиці вогнищ демінералізації сьогодні віддають перевагу місцевій ремінералізуючій терапії, під час проведення якої використовують препарати фтору, кальцію та їх різні комбінації. Ефективність зубних паст у профілактиці карієсу сягає 20–30%, а під час лікування гострого початкового карієсу – 48–78% [24].

На думку Н.В. Біденко, одними з основних цільових ланок для проведення профілактичних заходів є: місцеве застосування фтористих лаків або глибокого фторування, застосування кальційвмісних препаратів (Tooth Mousse на основі казеїнфосфопептиду – аморфного фосфату кальцію або R.O.C.S. Medical Minerals на основі гліцерофосфату кальцію), застосування ксиліту, герметизація фісур та ендогенне застосування препаратів кальцію та регуляторів його обміну і фториста ендогенна профілактика за умови наявності показань [9]. Застосування лікувально-профілактичного комплексу, дія якого спрямована на всі етіопатогенетичні фактори виникнення карієсу у дітей, дає змогу досягнути хорошого результату в короткі терміни. Включення 10% ксиліту (R.O.C.S. Medical Minerals) як фактору, що інгібує мікробну колонізацію, у схему лікування карієсу у дітей призводить до зменшення частоти виділення основної карієсогенної та пародонтопатогенної флори зубної бляшки [35; 46].

Профілактичні заходи, які проводяться з урахуванням вікових особливостей кальцій-фосфорного обміну у дітей у періоди інтенсивного росту, сприяють як підвищенню рівня мінералізації кісткової тканини, так і зростанню ступеня мінералізації емалі постійних зубів. А високий ступінь мінералізації емалі зумовлює її високу карієсрезистентність і, відповідно, нижчий рівень ураження карієсом. Систематичне використання профілактичних засобів, які містять макро- і мікроелементи, підвищують її карієсрезистентність. Такими засобами є гелі, пасти та лаки, до складу яких входять сполуки фтору [37; 23; 44].

Питання вдосконалення стоматологічної допомоги дітям із множинним карієсом неможливо вирішити без вивчення обміну кальцію у змішаній слині, адже слина – це головне джерело постачання мінеральних речовин в емаль зубів Тому провідну роль у профілактиці карієсу мають відігравати втручання, спрямовані на підвищення резистентності зубів шляхом дії на емаль із боку її поверхні, а також на продукування слини і склад ротової рідини.

Поряд із первинною профілактикою карієсу зубів актуальним залишається попередження подальшого розвитку карієсу пломбованих зубів та його ускладнень, тобто вторинна профілактика. Автори пропонують використовувати додаткові методи профілактики вторинного карієсу зубів. Ефективним методом при цьому є глибоке фторування, доцільність використання якого підтверджена дослідженнями. Диференційований підхід до вибору методів екзо- та ендогенної медикаментозної та безмедикаментозної профілактики у дітей із різною соматичною патологією дає змогу знизити вплив найбільш значущих керованих чинників ризику на формування та прогресування стоматологічних захворювань [31; 22]. Рекомендоване використання для ендогенної профілактики постійних зубів у дітей препаратів кальцію третього покоління разом із біологічним антигомотоксичним препаратом, що регулює засвоєння кальцію і не спричиняє додаткового фармакологічного навантаження на організм дитини. За результатами дослідження препарат «Кальціум-D» можна вводити в склад карієспрофілактичного комплексу, адже він має високу карієспрофілактичну ефективність у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, що мають множинний карієс зубів. Також підвищення ефективності профілактики досягається під час включення у склад профілактичних комплексів пробіотиків, що пригнічують ріст карієсогенних і пародонтопатогенних бактерій та сприяють підвищенню ефективності первинної профілактики карієсу [34].

Надання кваліфікованої якісної стоматологічної допомоги дитячому контингенту ускладнюється особливостями психоемоційного статусу пацієнта. Діти здебільшого перебувають у стресовому стані, що передбачає чітке та швидке виконання усіх лікарських маніпуляцій [21].

Дані експериментальних та клінічних досліджень Л.О. Хоменко [41] свідчать про високу ефективність та перспективність використання методу глибокого фторування емалі для профілактики карієсу зубів у дітей, у тому числі й вторинної профілактики, адже завдяки широким показанням до профілактики та лікування різних захворювань твердих тканин зубів глибоке фторування є універсальним методом профілактичної стоматології.

Особливого значення набуває проведення профілактичних заходів у дітей із початковим карієсом у зв'язку з високою поширеністю, тяжкістю перебігу та сумнівним прогнозом лікування. Тому необхідним є розроблення індивідуальних заходів первинної та вторинної профілактики для дітей молодшого віку з урахуванням загальних та місцевих чинників ризику виникнення множинного карієсу. Позитивні результати дадуть змогу розробити раціональні державні програми профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей за участю зубного гігієніста, які матимуть медичну та економічну доцільність та відповідатимуть європейським та світовим стандартам надання стоматологічної допомоги дітям [27].

## ЛІТЕРАТУРА


1. Аналіз використання пробіотиків для профілактики карієсу зубів у дітей / І.І. Якубова та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 4. С. 27–31.
2. Біденко Н.В. Лікування карієсу зубів у дітей раннього віку: кроки до успіху. Частина 1. З чого почати? *Дента клуб.* 2013. № 7–8. С. 6–8.
3. Білинський О.Я., Костенко Є.Я. Генетичні та епігенетичні фактори виникнення карієсу. *Сучасна стоматологія.* 2021. № 1. С. 18–22.
4. Вовчко Л.О. Проведення санітарно-просвітницької роботи в дитячих дошкільних та шкільних закладах. *Профілактична і дитяча стоматологія*. 2014. № 1. С. 18–21.
5. Воєвода О.О. Комплекс препаратів для ендогенної профілактики карієсу постійних зубів у дітей молодшого шкільного віку. *Профілактична та дитяча стоматологія.* 2013. № 2. С. 18.

6. Хоменко Л.О., Шаповалова Г.І. Глибоке фторування – метод профілактики карієсу зубів. Огляд літератури. Частина 2. Дентин-герметизуючий ліквід. *Профілактична та дитяча стоматологія*. 2013. № 1. С. 6–7.
7. Залежність показників карієсу постійних зубів у дітей від концентрації фтору у питній воді та наявності проявів флюорозу / Л.Ф. Каськова та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Т. 1. № 4. С. 322–325.
8. Іскоростенська О.В. Комплексна система профілактики карієсу у дітей із синдромом Дауна : дис. … докт. філософії : 221. Харків, 2021. 186 с.
9. Каськова Л.Ф., Шепеля А.В., Абрамова О.Е. Поширеність та інтенсивність карієсу тимчасових зубів в залежності від особливостей вигодовування у дітей молодшого віку м. Полтава. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2010. № 3. С. 22–24.
10. Каськова Л.Ф., Попик К.М., Уласевич Л.П. Порівняльна характеристика показників гігієни порожнини рота в дітей початкової школи залежно від стоматологічного статусу. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 2. С. 27–30.
11. Каськова Л.Ф., Курдиш Л.Ф., Марченко К.В. Зміна показників тесту емалевої резистентності та мікрокристалізації ротової рідини в дітей із зубощелепними аномаліями під впливом профілактичного комплексу в процесі профілактичних заходів. *Український стоматологічний альманах.* 2012. № 2. С. 75–77.
12. Каськова Л.Ф., Янко Н.В. Профілактика карієсу тимчасових зубів. Полтава : Укрпромторгсервіс, 2017. 75 с.
13. Клітинська О.В., Васько А.А. Ранжування уражень карієсом зубів у дітей при ретроспективному аналізі первинної медичної документації. *Україна. Здоров'я нації.* 2016. № 3(39). С. 45–49.
14. Клітинська О.В., Зорівчак Т.І., Шетеля В.В. Карієсрезистентність – критерій стоматологічного статусу дітей та підлітків. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2021. Т. 6. № 2(30). С. 13–19.
15. Кравець Т.П. Гігієнічне навчання і виховання населення: основні аспекти. *Профілактична та дитяча стоматологія*. 2010. № 2. С. 48–52.
16. Лагода Л.С., Мусій-Семенців Х.Г. Ураження зубів карієсом у дітей, які проживають на територіях із різним екологічним забрудненням. *Клінічна стоматологія.* 2017. № 4. С. 66–72.
17. Лучинський М.А., Рожко В.І. Особливості перебігу карієсу зубів у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. *Клінічна стоматологія.* 2016. № 4. С. 66–69.
18. Мельник В.С., Горзов Л.Ф., Білищук Л.М. Профілактика стоматологічних захворювань : навчальний посібник. Ужгород : ФОП Данило С.І., 2019. 136 с.
19. Мікробіоценоз зубного нальоту в дітей, хворих на лімфобластний лейкоз і лімфогранулематоз / Л.Ф. Каськова та ін. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 3. С. 77–81.
20. Мороз К.А. Карієс і некаріозні ураження твердих тканин зубів. Вінниця : Нова книга, 2012. 240 с.
21. Морозов С.А. Особливості профілактики карієсу зубів у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.22. Одеса, 2014. 20 с.
22. Мусій-Семенців Х.Г. Карієс зубів та рівень гігієни ротової порожнини у дітей раннього віку, які проживають у сільській місцевості. *Вісник стоматології.* 2013. № 1. С. 131–134.
23. Мухіна Я.О. Аналіз ефективності ремінералізуючої терапії карієсу зубів у дітей 6–7 років із високим ступенем активності карієсу. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2015. № 4. С. 20–22.
24. Назарян Р.С., Кривенко Л.С. Досвід підвищення резистентності емалі за застосування оптимізованої методики професійної гігієни порожнини рота. *Український стоматологічний альманах.* 2013. № 6. С. 33–35.
25. Октисюк Ю.В., Рожко М.М. Комплексний метод профілактики карієсу зубів у дітей, що проживають у різних кліматогеографічних зонах Івано-Франківської області. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 3. Т. 3. С. 310–315.
26. Острянко В.І., Потєхова О.М., Якубова І.І. Гігієнічний догляд за порожниною рота у дітей із різними видами зубного нальоту. *Новини стоматології.* 2013. № 1. С. 72–76.
27. Рейзвіх О.Е., Шнайдер С.А., Анісімова Л.В. Динаміка зміни рівня поширеності й інтенсивності карієсу та захворювань пародонту в дітей 6–15 років м. Чорноморськ за 9 років спостереження. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2019. Т. 25. № 3. С. 332–336.
28. Гірчак Г.В., Стадник У.О., Єзерська О.В., Чухрай Н.Л. Рівень санітарно-гігієнічних знань зі стоматології у дітей шкільного віку Львівської області. *Вісник стоматології.* 2012. № 1. С. 68–70.
29. Руда І.В., Попова О.І. Епідеміологія карієсу зубів у дітей віком 5–7 років м. Вінниці. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 2(2). С. 126–129.
30. Савичук Н.О., Трубка І.О. Превентивна терапія і профілактика карієсу зубів – сучасні тенденції. *Український стоматологічний альманах.* 2013. № 5. С. 126–130.
31. Савичук О.В., Немирович Ю.П., Голубєва І.М. Клінічна ефективність комплексної профілактики карієсу і гінгівіту у дитячого населення екологічно несприятливих регіонів. *Новини стоматології.* 2010. № 3. С. 82–84.
32. Сарап Л.Р., Мансімов О.Ю., Сарап Є.В., Фісенко А.В. Оцінка клінічної ефективності комплексу профілактичних заходів у дітей молодшого шкільного віку. *Новини стоматології.* 2012. № 3. С. 46–50.
33. Смоляр Н.І., Дубецька-Грабоус І.С. Чинники ризику виникнення карієсу молочних зубів у період закладки та мінералізації. *Профілактична та дитяча стоматологія.* 2009. № 1. С. 12–17.
34. Смоляр Н.І., Безвушко Е.В., Гутор Т.Г. Тенденція та прогноз ураження зубів карієсом у дітей м. Львова у світлі глобальних цілей. *Новини стоматології.* 2009. № 3. С. 90–92.
35. Смоляр Н.І., Чухрай Н.Л., Нарепеха О.Т. Ураженість карієсом постійних зубів у дітей, що проживають у дитячих будинках та школах-інтернатах. *Новини стоматології.* 2013. № 1. С. 81–82.
36. Стадник У.О., Єзерська О.В. Впровадження заходів гігієнічного навчання та виховання дітей як необхідний крок реалізації освітньої програми з профілактики стоматологічних захворювань. *Вісник стоматології.* 2013. № 1. С. 199–200.

37. Савичук Н.О., Парпалей К.А., Комиссар О.І., Поночова Т.С. Стоматологічна диспансеризація дітей раннього та дошкільного віку – шлях до якісного стоматологічного здоров'я. *Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.* 2007. С. 183–188.
38. Стоматологічна захворюваність дітей Івано-Франківської області / М.А. Лучинський та ін. *Вісник стоматології.* 2010. № 1. С. 66–68.
39. Труфанова В.П., Шешукова О.В., Макаренко О.А. Профілактика карієсу в дітей, що проживають у зоні ендемічного флюорозу, з використанням лікувально-профілактичного комплексу. *Вісник стоматології.* 2013. № 4. С. 100–103.
40. Удод О.А., Вороніна Г.С. Сучасні тенденції та підходи до прогнозування карієсу зубів. *Новини стоматології.* 2019. № 1. С. 75– 79.
41. Хоменко Л.О., Остапко О.І., Сороченко Г.В. Експериментальна оцінка ефективності зубної пасти «Лакалут 8+ (спеціально для захисту дитячих постійних зубів)». *Новини стоматології.* 2011. № 2. С. 76–78.
42. Череп'юк О.М. Дворічний досвід профілактики карієсу тимчасових зубів у дітей дошкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 1. С. 383–390.
43. Чухрай Н.Л. Оцінка гігієнічних навичок догляду за порожниною рота як результату санітарно-просвітницької роботи серед дітей шкільного віку. *Новини стоматології.* 2013. № 1. С. 51–55.
44. Шпотюк О.О. Взаємозв'язок між інтенсивністю карієсу, структурно-функціональною резистентністю емалі та гігієною порожнини рота у дітей із карієсом оклюзійної поверхні жувальної групи зубів. *Клінічна стоматологія.* 2018. № 2. С. 82–87.
45. Якимець М.М. «Урок стоматологічного здоров'я» як складова гігієнічного навчання та виховання дітей шкільного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2. Т. 2. С. 267–269.
46. Cheng L., Zhou X.D. Clinical assessment of caries prevention and management. *Chinese journal of stomatology.* 2021. Vol. 56(1). P. 39–44. URL: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112144-20201104-00551.
47. Expert consensus on dental caries management / Cheng L., Zhang L., Yue L. et al. *Jurnal of Oral Science*. 2022. Vol.14(1). P. 17. DOI: 10.1038/s41368-022-00167-3.
48. Denysova E., Sokolova I. Caries and enamel hypoplasia temporary teeth at children of early age: prevention and treatment. *Journal of Health Sciences.* 2014. Vol. 4(11). P. 283–292.
49. Effectiveness of computer-aided learning in oral health amongpatients and caregivers –a systematic review / N. Malik, J. Zhang, O. L. Lam, L. Jin, C. McGrath. *Journal of the American Medical Informatics*. 2017. Vol. 24. P. 209–217. DOI: 10.1093/jamia/ocw045.
50. Prevention and control of dental caries and periodontal diseasesat individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCAworkshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla et al. *Journal ClinPeriodontol.* 2017. Vol. 44 (Suppl. 18). P. 85–93. DOI: 10.1111/jcpe.12687.
51. Kühnisch J., Thiering E., Kratzsch J. Elevated serum 25(OH)-Vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *Journal of Dental Research.* 2015. Vol. 94. № 2. P. 381–387.
52. Meurman P.K., Pienihäkkinen K. Factors Associated with Caries Increment: A Longitudinal Study from 18 Months to 5 Years of Age. *Caries Research.* 2010. Vol. 44(6). P. 519–524. DOI: 10.1159/000320717.
53. Risk factors of early childhood caries among children in Beijing: a case – control study / S. Zheng, C. Fan, W. Wang, T. Xu et al. *BMC Oral Health*. 2016. Vol. 16(1). P. 98–103.
54. Status and perception of oral health in 6–17-year–old psychiatric inpatients–randomized controlled trial / I.M. Schüler, B. Bock, R. Heinrich-Weltzien et al. *Clin. Oral Investig.* 2017. Feb 16. DOI: 10.1007/s00784–017–2077–3.
55. Wigen T.I., Wang N.J. Maternal health and lifestyle and caries experience in preschool children. A longitudinal study from pregnancy to age 5 yr. *European journal oral sciences*. 2011. Vol. 119(6). P. 463–468. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2011.00862.

**REFERENCES**

1. Yakubova I.I., Isaieva N.S., Ostrianko V.I., Kapii L.M., Shevchenko T.V. Analysis of the use of probiotics for the prevention of dental caries in children. *Fitoterapiia. Chasopys.* 2012;4:27-31. (In Ukrainian).
2. Bidenko N.V. Treatment of dental caries in young children: steps to success. Part 1. Where to start? *Denta klub*. 2013;7-8:6-8. (In Ukrainian).
3. Bilynskyi O.Y, Kostenko Y.Y. Genetic and epigenetic factors of the occurrence of caries. *Suchasna stomatolohiia.* 2021;1:18-22. (In Ukrainian).
4. Vovchko L.O. Carrying out sanitary and educational work in children's preschool and school institutions. *Profilaktychna i dytiacha stomatolohiia*. 2014;2:18-21. (In Ukrainian).
5. Voievoda O.O. Complex of drugs for endogenous prevention of caries of permanent teeth in children of primary school age. *Profilaktychna ta dytiacha stomatolohiia.* 2013;2:18. (In Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ptdc_2013_2_6.
6. Khomenko L.O., Shapovalova H.I. Deep fluoridation is a method of tooth caries prevention. Review of literature Part 2. Dentin-sealing liquid. *Profilaktychna ta dytiacha stomatolohiia.* 2013;1:6-7. (In Ukrainian).
7. Kaskova L.F., Amosova L.I., Yanko N.V., Soloshenko Yu.I., Pavlenkova O.S. The dependence of caries indicators of permanent teeth in children on the concentration of fluoride in drinking water and the presence of manifestations of fluorosis. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019;1(4):322-325. (In Ukrainian).
8. Iskorostenska O.V. Comprehensive system of caries prevention in children with Down syndrome [dissertation]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2021. 186 p. (In Ukrainian).
9. Kaskova L.F., Shepelia A.V., Abramova O.E. Prevalence and intensity of caries of temporary teeth depending on the characteristics of feeding in young children of Poltava. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia».* 2010;3:22-24. (In Ukrainian).

10. Kaskova L.F., Popyk K.M., Ulasevych L.P. Comparative characteristics of oral hygiene indicators in primary school children depending on dental status. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh. 2018;2:27-30. (In Ukrainian).
11. Kaskova L.F., Kurdysh L.F., Marchenko K.V. Changes in the enamel resistance test and microcrystallization of oral fluid in children with dento-jaw anomalies under the influence of the preventive complex in the course of preventive measures. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2012;2:75-77. (In Ukrainian).
12. Kaskova L.F., Yanko N.V. Prevention of caries of temporary teeth. Poltava: Ukrpromtorhservis; 2017. 75 p. (In Ukrainian).
13. Klitynska O.V., Vasko A.A. Ranking of dental caries lesions in children during a retrospective analysis of primary medical documentation. *Ukraina. Zdorovia natsii.* 2016;3(39):45-49. (In Ukrainian).
14. Klitynska O.V., Zorivchak T.I., Shetelia V.V. Caries resistance is a criterion of the dental status of children and adolescents. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu.* 2021;6(2((30))):13-19. (In Ukrainian).
15. Kravets T.P. Hygienic education and education of the population: main aspects. *Profilaktychna ta dytiacha stomatolohiia*. 2010;2:48-52. (In Ukrainian).
16. Lahoda L.S., Musii-Sementsiv Kh.H. Tooth decay in children living in areas with various environmental pollution. *Klinichna stomatolohiia.* 2017;4:66-72. (In Ukrainian).
17. Luchynskyi M.A., Rozhko V.I. Peculiarities of the course of dental caries in children with diseases of the gastrointestinal tract. *Klinichna stomatolohiia.* 2016;4:66–69. (In Ukrainian).
18. Melnyk V.S., Horzov L.F., Bilyshchuk L.M. Prevention of dental diseases: tutorial. Uzhhorod: FOP Danylo S. I.; 2019. 136 c. (In Ukrainian).
19. Kaskova L.F. Vashchenko I.Yu., Karpenko O.O., Korotych N.M., Chupryna L.F. Microbiocenosis of dental plaque in children with lymphoblastic leukemia and lymphogranulomatosis. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2013;3:77-81. (In Ukrainian).
20. Moroz K.A. Caries and non-carious lesions of hard tissues of teeth. Vinnytsia: Nova knyha; 2012. 240 p. (In Ukrainian).
21. Morozov S.A. Features of dental caries prevention in children with intrauterine growth retardation [author's abstract]. Odesa: In-t stomatolohii NAMNU; 2014. 20 p. (In Ukrainian).
22. Musii-Sementsiv Kh.H. Dental caries and the level of oral hygiene in young children living in rural areas. *Visnyk stomatolohii.* 2013;1:131-134. (In Ukrainian).
23. Mukhina Ya.O. Analysis of the effectiveness of remineralizing therapy of dental caries in children 6-7 years old with a high degree of caries activity. *Problemy klinichnoi pediatrii.* 2015;4:20-22. (In Ukrainian).
24. Nazarian R.S., Kryvenko L.S. The experience of increasing enamel resistance using optimized methods of professional oral hygiene. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh.* 2013;6:33-35. (In Ukrainian).
25. Oktysiuk Yu.V., Rozhko M.M. A comprehensive method of dental caries prevention in children living in different climatic and geographical zones of the Ivano-Frankivsk region. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014;3(3):310-315. (In Ukrainian).
26. Ostrianko V.I., Potiekhova O.M., Yakubova I.I. Hygienic care of the oral cavity in children with various types of dental plaque. *Novyny stomatolohii.* 2013;1:72-76. (In Ukrainian).
27. Reizvikh O.E., Shnaider S.A., Anisimova L.V. Dynamics of changes in the level of prevalence and intensity of caries and periodontal diseases in children aged 6–15 years in Chornomorsk during 9 years of observation. *Zhurnal Natsionalnoi Akademii Medychnykh Nauk Ukrainy.* 2019;25(3):332-336. (In Ukrainian).
28. Hirchak H.V., Stadnyk U.O., Yezerska O.V., Chukhrai N.L. Riven of sanitary and hygienic knowledge of dentistry in schoolchildren of the Lviv region. *Visnyk stomatolohii.* 2012;1:68-70. (In Ukrainian).
29. Ruda I.V., Popova O.I. Epidemiology of dental caries in children aged 5-7 years in Vinnitsa. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2014;2(2):126-129. (In Ukrainian).
30. Savychuk O.V., Trubka I.O. Preventive therapy and prevention of dental caries-trends. *Ukrainian almanac* 2013. № 5. С. 126–130. (In Ukrainian).
31. Savychuk O.V., Nemyrovych Yu.P., Holubieva I.M. Clinical effectiveness of comprehensive prevention of caries and gingivitis in the children's population of ecologically unfavorable regions. *Novyny stomatolohii,* 2010;3:82-84. (In Ukrainian).
32. Sarap L.R., Mansimov O.Yu., Sarap Ye.V., Fisenko A.V. Evaluation of the clinical effectiveness of a complex of preventive measures in children of primary school age. *Novyny stomatolohii.* 2012;3:46-50. (In Ukrainian).
33. Smoliar N.I., Dubetska-Hrabous I.S. Officials of risky blame for caries of milk teeth in the period of laying and mineralization. *Profilaktychna ta dytiacha stomatolohiia*. 2009;1:12-17. (In Ukrainian).
34. Smoliar N.I., Bezvushko E.V., Hutor T.H. Tendency and prognosis of dental caries in children of the city of Lvov in light of global goals. *Novyny stomatolohii.* 2009;3:90-92. (In Ukrainian).
35. Smoliar N.I., Chukhrai N.L., Narepekha O.T. Affected by caries of permanent teeth in children living in orphanages and boarding schools. *Novyny stomatolohii.* 2013;1:81-82. (In Ukrainian).
36. Stadnyk U.O., Yezerska O.V. Implementation of measures of hygienic education and upbringing of children as a necessary step in the implementation of the educational program on the prevention of dental diseases. *Visnyk stomatolohii.* 2013;1:199-200. (In Ukrainian).
37. Savychuk N.O., Parpalei K.A., Komyssar O.I., Ponochova T.S. Dental examination of children of early and preschool age – the way to high-quality dental health. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu im. O.O. Bohomoltsia.* 2007:183-188. (In Ukrainian).
38. Luchynskyi M.A., Oktysiuk Yu.V., Luchynskyi A.M., Honchar Yu.I., Luchynskyi V.M. Dental morbidity in children of Ivano-Frankivsk region. *Visnyk stomatolohii.* 2010;1:66-68. (In Ukrainian).
39. Trufanova V.P., Sheshukova O.V., Makarenko O.A. Prevention of caries in children living in the area of endemic fluorosis, using a medical and preventive complex. *Visnyk stomatolohii.* 2013;4:100-103. (In Ukrainian).

40. Udod O.A., Voronina H.S. Modern trends and approaches to predicting dental caries. *Novyny stomatolohii*. 2019;1:75-79. (In Ukrainian).
41. Khomenko L.O., Ostapko O.I., Sorochenko H.V. Experimental evaluation of the effectiveness of toothpaste «Lakalut 8+ (specially for the protection of children's permanent teeth)». *Novyny stomatolohii.* 2011;2:76-78. (In Ukrainian).
42. Cherepiuk O.M. Two-year experience of prevention of caries of temporary teeth in preschool children. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017;1:383-390. (In Ukrainian).
43. Chukhrai N.L. Assessment of hygienic oral care skills as a result of sanitary and educational work among school-aged children. *Novyny stomatolohii.* 2013;1:51-55. (In Ukrainian).
44. Shpotiuk O.O. The relationship between caries intensity, structural-functional enamel resistance and oral hygiene in children with caries of the occlusal surface of the chewing group of teeth. *Klinichna stomatolohiia.* 2018;2:82-87. (In Ukrainian).
45. Iakymets M.M. «Dental health lesson» as a component of hygienic education and upbringing of school-aged children. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2015;2(2):267-269. (In Ukrainian).
46. Cheng L., Zhou X.D. Clinical assessment of caries prevention and management. *Chinese journal of stomatology.* 2021;56(1):39-44. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112144-20201104-00551
47. Cheng L., Zhang L., Yue L., Ling J., Fan M., Yang D., Huang Z., et al. Expert consensus on dental caries management. *Journal of Oral Science*. 2022;14(1):17. doi: 10.1038/s41368-022-00167-3.
48. Denysova E., Sokolova I. Caries and enamel hypoplasia temporary teeth at children of early age: prevention and treatment. Journal of Health Sciences. 2014;4(11):283-92.
49. Malik N., Zhang J., Lam O.L., Jin L., McGrath C. Effectiveness of computer-aided learning in oral health among patients and caregivers –a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics*. 2017;24:209-217. doi: 10.1093/jamia/ocw045 (In Ukrainian).
50. Jepsen S., Blanco J., Buchalla W., Carvalho J.C., Dietrich T., D€orfer C., Eaton K.A. et al. V. Prevention and control of dental caries and periodontal diseasesat individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal ClinPeriodontol.* 2017;44(Suppl. 18):85–93. doi: 10.1111/jcpe.12687.
51. Kühnisch J., Thiering E., Kratzsch J. Elevated serum 25(OH)-Vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *Journal of Dental Research.* 2015;94(2):381-387.
52. Meurman P.K., Pienihäkkinen K. Factors Associated with Caries Increment: A Longitudinal Study from 18 Months to 5 Years of Age. *Caries Res.* 2010;44(6):519-524. DOI: 10.1159/000320717
53. Risk factors of early childhood caries among children in Beijing: a case – control study / S. Zheng, C. Fan, W. Wang, T. Xu et al. *BMC Oral Health*. 2016. Vol. 16 (1). P. 98-103.
54. Schüler I.M., Bock B., Heinrich-Weltzien R., Bekes K., Rudovsky M., Filz C., Ligges C. Status and perception of oral health in 6–17-year–old psychiatric inpatients–randomized controlled trial. *Clin. Oral Investig.* 2017;16. doi: 10.1007/s00784–017–2077–3.
55. Wigen T.I., Wang N.J. Maternal health and lifestyle and caries experience in preschool children. A longitudinal study from pregnancy to age 5 yr. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(6):463-468. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2011.00862.

*Надійшла до редакції 3.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 15.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування shklyar_hv@tdmu.edu.ua*

# ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

**УДК 616.344-002**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-15**

***І. М. Тодуров[1], О. В. Перехрестенко[1], О. К. Прохоренко[1], В. Є. Купець[1], О. О. Панасенко[1], О. І. Плегуца[1], О. М. Бака[1], О. В. Печиборщ[2], В. П. Майданюк[3]***

## ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

[1]Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»
[2]Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь Державної прикордонної служби України), Київ, Україна
[3]Одеський національний медичний університет

**УДК 616.344-002**

**І. М. Тодуров[1], О. В. Перехрестенко[1], О. К. Прохоренко[1], В. Є. Купець[1], О. О. Панасенко[1], О. І. Плегуца[1], О. М. Бака[1], О. В. Печиборщ[2], В. П. Майданюк[3]**

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КРОНА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)**

*[1]Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», Київ, Україна*
*[2]Головний військово-медичний клінічний центр (Центральний клінічний госпіталь Державної прикордонної служби України), Київ, Україна*
*[3]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Хвороба Крона (далі – ХК) – це важке хронічне рецидивуюче гранулематозне запальне захворювання шлунково-кишкового тракту, що може уражати всі його відділи, починаючи з порожнини роту та закінчуючи прямою кишкою [9; 10; 12].

**Мета:** на основі конкретного випадку ХК дослідити та проаналізувати особливості діагностики та лікування означених хворих за допомогою аналітичного методу та системного підходу.

**Матеріали та методи.** Матеріалом слугував клінічний випадок ХК, методи інструментальної діагностики та об'єктивного аналізу.

**Результати.** Досліджено конкретний випадок ХК, визначено особливості обстеження та діагностики.

**Висновки**. Особливістю діагностики та лікування хворих із ХК є постійна настороженість щодо виникнення ускладнень, запорукою попередження яких є мультидисциплінарний підхід у тактиці діагностики та лікування означених хворих.

**Ключові слова:** хвороба Крона, особливості обстеження та діагностики.

**UDC 616.344-002**

**I. M. Todurov[1], O. V. Perekhrestenko[1], O. K. Prokhorenko[1], V. Ye. Kupets[1], O. O. Panasenko[1], O. I. Plehutsa[1], O. M. Baka[1], O. V. Pechyborshch[2],V. P. Maidaniuk [3]**

**FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CROHN'S DISEASE (CLINICAL CASE)**

*[1]State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*
*[2]Main Military Medical Clinical Center (Central Clinical Hospital of the State Border Service of Ukraine), Kyiv, Ukraine*
*[3]Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The exact reason for the occurrence of Crohn's disease remains unknown. It is believed that pathology can be carried out by infectious and viral pathogens, deviations from the norm of natural balance of the microflora of the gastrointestinal tract (hereinafter – the gastrointestinal tract). Many researchers indicate an abnormal autoimmune response of the body on food stimuli – in favor of such an assertion indicates the systematic impression of the internal organs. However, for the emergence and development of this disease, there are significant impacts with harmful habits, such as: smoking, alcoholic beverages and medicines, unbalanced nutrition and the presence of chronic inflammatory gastroids. The inflammatory process begins in the mucous membrane, gradually affects all layers of the wall of the gastrointestinal wall, leads to its destruction and fibrosis and the formation of fistish and stenoses. Therefore, early diagnosis and timely treatment prevents the development of complications, including such severe such as bleeding, perforation of the intestinal wall, intra-abdominal abscesses, internal and external fists, adhesions of the intestine with the development of obstruction.

**Purpose**: on the basis of a specific case of HC to investigate and analyze the features of diagnosis and treatment of these patients using an analytical method and a systematic approach.

**Materials and methods**: The material was a clinical case of HC, methods of instrumental diagnosis and objective analysis.

**The results**: The concrete case of HC is investigated, features of inspection and diagnostics are defined.

**Conclusions**: A feature of the diagnosis and treatment of patients with HC is a constant vigilance about the occurrence of complications, the key to the prevention of which is a multidisciplinary approach in the tactics of diagnosis and treatment of these patients.

**Key words:** Crohn's disease, features of examination and diagnosis.

© І. М. Тодуров, О. В. Перехрестенко та ін., 2022

**Вступ.** На даний момент точна причина виникнення хвороби Крона залишається невідомою. Уважають, що патологія може провокуватися інфекційними та вірусними збудниками, відхиленнями від норми природного балансу мікрофлори шлунково-кишкового тракту (далі – ШКТ). Багато дослідників указують на аномальну аутоімунну реакцію організму на харчові подразники – на користь такого ствердження вказує системне враження внутрішніх органів [1; 9]. Уважається, що існує спадкова схильність до хвороби, тому до факторів ризику розвитку ХК можна віднести людей, у яких є рідні з такою патологією, особливо якщо хворіють батько та мати, то ризик захворіти у їхніх дітей досягає 50%.

Однак слід зауважити, що на виникнення і розвиток цього захворювання суттєвий вплив чинять шкідливі звички: паління, зловживання алкогольними напоями та медикаментами, незбалансоване харчування та наявність хронічних запалень ШКТ [8].

Запальний процес розпочинається у слизовій оболонці, поступово уражає всі шари стінки ШКТ, приводить до її руйнування та фіброзу і утворення нориць та стенозів.

На протязі хронічного багаторічного перебігу періоди загострення та ремісії зазвичай чергуються, однак доволі часто симптоми спостерігаються постійно та призводять до інвалідизації і необхідності виконання оперативного втручання з приводу ускладнень захворювання (у 60% хворих через 10 років), водночас необхідно відзначити, що рецидиви після оперативних утручань зустрічаються до 70% випадків [1; 8; 9].

Водночас доречно відзначити, що рання діагностика та своєчасне лікування запобігають розвитку ускладнень, у тому числі таких тяжких, як кровотечі, перфорація стінки кишки, внутрішньочеревних абсцесів та перитоніту, внутрішніх та зовнішніх нориць, зпайок кишківника з розвитком непрохідності тощо [8; 9]. Небезпечно й те, що хронічне запалення збільшує ризик виникнення раку кишківника [1; 8].

Симптоми ХК гетерогенні, однак у більшості випадків включають: діарею протягом 6 тижнів і більше, біль у животі та/або втрату ваги. До цих проявів можна додати такі загальні симптоми, як втомлюваність, відсутність апетиту та підвищену температуру. Ці симптоми викликають підозру на ХК, особливо у пацієнтів молодого віку[1,8,12]. Найчастіше уражаються нижні відділи тонкого та товстого кишківника, значно рідше – верхні відділи шлунково-кишкового тракту, при цьому дуже характерними є дискретні ураження слизової оболонки кишківника. Це означає одночасну наявність патологічних змін у декількох відділах кишківника та ділянок здорової слизової між ними.

Особливістю течії класичної форми ХК з ураженням кінцевого відділу клубової кишки (40–50% хворих) є прихований початок, рідше – гострий, що нагадує клініку апендициту.

Таким чином, доречно перейти до особливостей діагностики та лікування означеної хвороби.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У контексті своєчасної та якісної діагностики доцільно відзначити, що сьогодні відсутній так званий «єдиний золотий стандарт» для діагностики ХК. Діагноз підтверджується комплексом клінічних, ендоскопічних, радіологічних та біохімічних досліджень.

У комплексному медичному обстеженні лабораторні дослідження дають можливість оцінити рівень анемії, лейкоцитозу, тромбоцитопенію, реакцію осідання еритроцитів тощо; із виявленням антитіл проти Saccharomyces cerevisiave (ASCA) з'являється можливість щодо диференціювання з неспецифічним виразковим колітом; показовим у діагностиці активного запального захворювання кишківника є виявлення кальпротектину та лактоферину.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (далі – УЗД ОЧП), комп'ютерна томографія (далі – КТ), мультиспіральна комп'ютерна томографія (далі – МСКТ) допомагають виявити абсцеси та нориці, візуалізувати стінки кишківника, оцінити його товщину та ширину просвіту. Чутливість цих методів у діагностиці ХК досягає 80% [6].

Ендоскопічні методи дослідження: ілеоколоноскопія, капсульна ендоскопія, ентероскопія з виконанням множинної біопсії є основними в діагностиці ХК. Візуально спочатку визначаються дрібні афтоподібні виразки та набряк слизової оболонки, глибокі виразки різної форми, глибокі лінійні виразки поперек та вздовж кишківника, що створюють ефект «бруківки» [6; 8–10].

Гістологічні дослідження, за різними даними, досягають 60%-го рівня доказовості.

За рекомендацією Інституту імунології та алергології НМУ імені О.О. Богомольця у хворих з уперше виявленою хворобою Крона через вплив генотипу на прогноз тяжкості захворювання та ризик виникнення ускладнень доцільно проводити дослідження поліморфізму генетичного маркера ХК CARD15 (NOD2) (NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN PROTEIN 2 gene) і ATG16. Цей прогностичний тест може бути корисним родичам пацієнтів із діагнозом «хвороба Крона» [13].

Всеукраїнською асоціацією гастроентерологів як резервні діагностичні дослідження хвороби Крона в Адаптованій клінічній настанові, заснованій на доказах 2015 р., рекомендовано такі дослідження:

«Капсульна ендоскопія тонкої кишки (КЕТК) має вищу чутливість порівняно з МРТ або КТ для діагностики уражень тонкої кишки, зокрема для виявлення поверхневих уражень слизової оболонки. КЕТК може використовуватись як тест першої лінії після виключення значного стенозу при використанні капсули прохідності або як тест другої лінії у пацієнтів, у яких залишається високою клінічна підозра на ХК, незважаючи на негативні оцінки методами ілеоколоноскопії та радіології.

Двобалонна ентероскопія (ДБЕ) також має вищу чутливість для виявлення уражень тонкої кишки, ніж радіологічні техніки. Однак повноцінний огляд тонкої кишки обмежений тяжкістю запальних уражень у проксимальних сегментах та пов'язаний із вищими ризиками порівняно з КЕТК. ДБЕ має використовуватися тоді, коли потрібні зразки тканини для досліджень та коли необхідні лікувальні втручання [14].

Як свідчить досвід діагностування означеного захворювання, остаточний діагноз базується на ендоскопічному, радіологічному та гістологічному підтвер-

дженні сегментарних запальних змін шлунково-кишкового тракту, які часто мають грануломатозний тип запалення. На сьогоднішній день, на жаль, не існує точних діагностичних критеріїв, що дають змогу відрізнити ХК від виразкового коліту, тому в 10–12% випадків процес діагностують як «невизначений тип коліту» [8; 10; 11].

Диференційну діагностику ХК клубової кишки проводять із туберкульозом кишки та гострим ілеїтом, а ХК товстого кишківника диференціюють із виразковим колітом та з ішемічним колітом (зазвичай це похилий вік хворих, має початок із кровотечі та швидкий перебіг із характерною локалізацією змін у селезінковому згині), подразненим товстим кишківником та раковим ураженням [10–12].

Класифікують ХК за різними критеріями, ураховуючи локалізацію патологічного процесу, за важкістю патологічних проявів, за перебігом хвороби та ускладнень тощо [2; 11; 14]. Найбільш уживаною є Монреальська класифікація ХК від 2005 р., що враховує вік пацієнтів (до 16 років – A1, 16–40 років – A2, більше 40 років – A3), локалізацію процесу (клубова кишка – L1, товста кишка – L2, клубова і товста кишка – L3, ізольоване ураження верхніх відділів травного тракту – L4), ускладнення (без стриктур і пенетрації – B1, стриктури – B2, пенетрація – B3, перианальні ураження – P (додатково до B1–B3)).

Для визначення тяжкості перебігу загострення ХК («нападу») використовують шкалу активності ХК за Бестом від 1976 р., а також «Ендоскопічний індекс активності ХК SES-CD», що базується на оцінці вираженості чотирьох ендоскопічних ознак (розмір виразок, площа поверхонь із виразкуванням, уражена поверхня, наявність звужень), у балах від 0 до 3, у п'яти ілеотовстокишечних сегментах – клубова, праві відділи ободової кишки, попереково-ободова кишка, ліві відділи та пряма кишка. Сума в 0–2 бали означає, що це ремісія, 3–6 – легка активність процесу, 7–15 – помірна та більше 15 балів – тяжка [5].

Існують також інші індекси та критерії оцінки перебігу ХК, але найбільш важливі та вживані класифікації та шкали, наведено вище [9–12].

Основними завданнями лікування хворих на хронічні запальні захворювання кишківника є контроль над перебігом хвороби, досягнення та підтримка ремісії, а також профілактика ускладнень.

Набуває поширення лікування хвороби Крона таргетними препаратами (моноклональними антитілами). «Таргетна», або прицільна, терапія передбачає, що лікарський препарат взаємодіє з певною мішенню на пухлинній або імунній клітині. Мішенню для таргетної терапії може бути рецептор на поверхні клітини, певний фермент або ростовий фактор судин, мутація в гені. Тобто таргетні препарати діють на певний субстрат, що знаходиться в пухлинній тканині і не характерний для нормальних клітин, тим самим забезпечуючи високу вибірковість і відносно низьку токсичність лікування [15].

Моноклональні антитіла – білкові молекули, що розпізнають свої мішені вибірково та ефективно.

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона при застосуванні антагоністів фактору некрозу пухлин альфа, відзначили, що більше ніж у 60% пацієнтів не було можливості індукувати або підтримати ремісію [16; 17]. У зв'язку із цим стали перевіряти ефективність моноклональних антитіл, які впливають на інтегрильовані рецептори. Інтегрини складаються з двох типів субодиниць: альфа і бета та пересуваються на певних B- і T-лімфоцитах. Під час блокування рецепторів відбувається інгібування міграції лімфоцитів у слизову оболонку травного каналу під час запальних процесів. Ведозулімаб (Ентівіо) являє собою гуманізоване моноклональне антитіло, що проявляє селективний антагонізм до інтегрилінових рецепторів α4β7 у травному каналі. Уважають доцільним включати ведолізумаб у комплексну фармакотерапію хворих із виразковим колітом та хворобою Крона на більш ранніх стадіях хвороби. Можливе також його застосування в комбінації з іншими видами терапії [16; 18].

У контексті висвітлення тактики діагностики і лікування ХК у конкретного пацієнта доречно продемонструвати клінічний випадок.

Пацієнт Б., 1986 р. н., після порушення дієти відчув дискомфорт та помірну болючість у правому фланку живота, субфебрильну температуру, нудоту, загальну слабкість. Під час огляду хірург запідозрив гострий апендицит.

**УЗД ОЧП**: купол сліпої кишки не змінений, ознаки запалення термінального відділу тонкої кишки, апендикса? Помірна кількість вільної рідини в малому тазу та по правому фланку.

Клінічний аналіз крові: у межах вікової норми.

**МСКТ**: нерівномірне потовщення стінки термінального відділу здухвинної кишки (диференціювати між пухлиною та ХК), регіонарна лімфаденопатія (201 група по JSCCR).

**Ілеоколоноскопія**: слизова здухвинної кишки вогнищево гіперемована, інфільтрована, з множинними афтозними ерозіями, поліпоподібними утвореннями (4–5 мм), мікровиразками до 5 мм, контактно кровоточить, війчастість згладжена. Ілеоцекальний клапан: слизова інфільтрована, гіперемована, краплинні ерозії. Слизова правих відділів ободової кишки гіперемована. Під час огляду в режимі NBI (режим вузькоспектральної візуалізації) визначається гіперваскуляризація. Виконана посегментна біопсія.

**Заключення:** Хвороба Крона? Хронічний термінальний ілеїт. Хронічний коліт.

**Патогістологічне дослідження:** хронічний активний ентерит, активний коліт без специфічних ознак. Виявлені морфологічні зміни не є специфічними, однак за відповідних клінічній та ендоскопічній картин можуть відповідати початковим проявам ХК тонкої кишки. Деякі з описаних змін також спостерігаються при інфекційному процесі грибкової, протозойної або бактеріальної етіології.

Фекальний кальпротектин – 301,5 мкг/г.

Діагноз: Хвороба Крона A2L1B1 (термінального відділу тонкої кишки, не стенозуюча), легкого ступеня активності (індекс активності за Бест 280).

Пацієнту призначено: Пентаса 4 г з контролем рівня кальпротектину через 2 місяця та подальшою корекцією терапії. Контрольна колоноскопія через 6 місяців, УЗД ОЧП.

У процесі лікування вже в кінці першого – початку другого тижня пацієнт відчув поліпшення: зникли дискомфорт та болючість у правому фланці живота, нормалізувалася температура тіла, перестало нудити. Загальний стан пацієнта значно поліпшився, також зникла втомлюваність після виконання будь-якої роботи.

**Висновки.** Незважаючи на те що ХК є органним захворюванням, її діагностика потребує постійної настороженості лікарів різних спеціальностей щодо виникнення ускладнень, тому мультидисциплінарний підхід відіграє головну роль у веденні пацієнтів із такою патологією. Раннє виявлення даної патології та своєчасна адекватна специфічна терапія допомагають попередити появу тяжких ускладнень та сприяють поліпшенню якості життя пацієнта. Безперечно, проведення заходів санітарно-профілактичної роботи, спрямованої на поліпшення здорового способу життя та харчування, забезпечить зниження ризику виникнення цього важкого захворювання серед населення нашої держави.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Григорьев Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. Москва : Медицина, 2007.
2. Oistein Houde, BjomAMoum. Epidemiology and clinical course of Crohn′s disease. Results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012-04-21. T. 18. P. 1723–1731.
3. Gert Van Asche, Axel Dignass, Julian Panes, Laurent Beaugerie, John Karagiannis. The Second European evidence – based Consensus on the diagnosis and Management of Crohn′s disease : Definitions and Diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2010-02-01. Vol. 4, iss. 1. P. 7–27. ISSN 1876-4479 1873-9946. DOI: 10.1016, J.Crohn′s, 2009/12/003/.
4. Silverberg M.S. Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology (M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad et al.). *Can.J, Gastroenterol*. 2005. № 19. Sappl. A. P. 5–36.
5. Daperno M. Development and Validation of a new simplified endoscopic activity score for Crohn's disease : the SES-CD (M. Daperno, G.D. Haens, G. Vav Assche et al.). *Gastrointest. Endosc*. 2004. Vol. 60. P. 505–512.
6. Симонова Е.В., Бойко Т.И. Эндоскопическая диагностика болезни Крона. *Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии*. 2011. № 15(3). Р. 18–24.
7. Gasche C., Brynskov J., et al. A simple classification of Crohn′s disease : report of the working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflam.Bowel Dis. 2000, 6:8–15.
8. Євтушенко О.І., М'ясоєдов Д.В., Шевелюк С.Б. Ендоскопія товстої кишки : навчальний посібник. Київ : Вістка, 2007. 292 с.
9. Michael V., Sivak, Jr. Gastroenterologic Endoscopy. WB/Saunders Company, 1987, 1168 p.
10. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / В.Й. Кімакович та ін. Львів : Медицина світу, 2008. 208 с.
11. Справочник классификаций, применяемых в эндоскопии ЖКТ : учебно-методическое пособие / под ред. проф. А.М. Нечитая. Нижний Новгород : НижГМА, 2017. 217 с.
12. Нікішаєв В.І., Тумак І.М., Врублевська О.О. Ендоскопічні класифікації та алгоритми. Київ, 2020. 31 с.
13. Мальцев Д.В. Інститут імунології та алергології НМУ ім. О.О. Богомольця «Дефіцит МЗБ». *Український терапевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 80–89.
14. Хвороба Крона. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2015 року / Державний експертний центр. Всеукраїнська асоціація гастроентерологів.
15. Центр хіміотерапії Клініки Спіженка. URL: https://spizhenko.clinic/uk/tsentr-himioterapii-uk.
16. Спектр фармакологічної активності моноклональних антитіл / Г.В. Зайченко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. Т. 4. № 5(21). С. 17–32.
17. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R., Pollack P.F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007; 132(1): 52-65. PMID: 17241859. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
18. Cherry L.N., Yunker N.S., Lambert E.R., Vaughan D., Lowe D.K. Vedolizumab: an α4β7 integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. Therapeutic advances in chronic disease. 2015; 6(5): 224-33. PMID: 26336591. PMCID: PMC4549690. DOI: 10.1177/2040622315586970.


**REFERENCES**


1. Grigoriev GA, Meshalkina NYu. Crohn's disease. Moscow: Medicine, 2007 (in Russian).
2. Oistein Houde, BjomAMoum. Epidemiology and clinical course of Crohn′s disease. Results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012-04-21. T. 18. P. 1723–1731.
3. Gert Van Asche, Axel Dignass, Julian Panes, Laurent Beaugerie, John Karagiannis. The Second European evidence – based Consensus on the diagnosis and Management of Crohn′s disease : Definitions and Diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2010-02-01. Vol. 4, iss. 1. P. 7–27. ISSN 1876-4479 1873-9946. DOI: 10.1016, J.Crohn′s, 2009/12/003/.
4. Silverberg MS. Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology (M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad et al.). *Can.J, Gastroenterol*. 2005; 19. Sappl. A: 5–36.
5. Daperno M. Development and Validation of a new simplified endoscopic activity score for Crohn's disease : the SES-CD (M. Daperno, G.D. Haens, G. Vav Assche et al.). *Gastrointest. Endosc*. 2004; 60: 505–512.
6. Simonova EV, Boyko TI. Endoscopic diagnosis of Crohn's disease. Ukrainian journal of minimally invasive and endoscopic surgery. 2011; 15(3): 18–24 (in Russian).

7. Gasche C., Brynskov J., et al. A simple classification of Crohn′s disease : report of the working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflam.Bowel Dis. 2000, 6:8–15.
8. Yevtushenko OI, Myasoyedov DV, Shevelyuk SB. Colon endoscopy: a study guide. Kyiv: Vistka. 2007; 292 (in Ukrainian).
9. Michael V., Sivak, Jr. Gastroenterologic Endoscopy. WB/Saunders Company, 1987; 1168.
10. Endoscopy of the alimentary canal. Norm, pathology, modern classifications / V.Y. Kimakovich and others. Lviv: Medicine of the world, 2008; 208 (in Ukrainian).
11. Handbook of classifications used in gastrointestinal endoscopy: teaching aid / ed. prof. A.M. Unreadable. Nizhny Novgorod: NizhGMA, 2017. 217 (in Russian).
12. Nikishaev VI, Tumak IM, Vrublevska OO. Endoscopic classifications and algorithms. Kyiv, 2020; 31 (in Ukrainian).
13. Maltsev D.V. Institute of Immunology and Allergology of NSU named after O.O. "Deficit of MZB" of Bogomolets. Ukrainian therapeutic magazine. 2015; 1: 80–89 (in Ukrainian).
14. Crohn's disease. Adapted evidence-based clinical practice. 2015 / State Expert Center. All-Ukrainian Association of Gastroenterologists (in Ukrainian).
15. Chemotherapy Center of Spizhenka Clinic. URL: https://spizhenko.clinic/uk/tsentr-himioterapii-uk (in Ukrainian).
16. Spectrum of pharmacological activity of monoclonal antibodies / G.V. Zaichenko et al. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 4: 5(21): 17–32 (in Ukrainian).
17. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R., Pollack P.F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007; 132(1): 52-65. PMID: 17241859. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
18. Cherry L.N., Yunker N.S., Lambert E.R., Vaughan D., Lowe D.K. Vedolizumab: an α4β7 integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. Therapeutic advances in chronic disease. 2015; 6(5): 224-33. PMID: 26336591. PMCID: PMC4549690. DOI: 10.1177/2040622315586970.

*Надійшла до редакції 10.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 27.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування todurov@nas.gov.ua*

# НОВІ МЕТОДИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

**УДК 618.15-006.6**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-16**

***О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. В. Музика***

## ДОСВІД ПЕРВИННОГО ВПЛ-ТЕСТУВАННЯ У СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 618.15-006.6**

**О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. В. Музика**
**ДОСВІД ПЕРВИННОГО ВПЛ ТЕСТУВАННЯ В СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**
*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Метою роботи є оцінка ефективності ВПЛ-тестування як первинного скринінгу раку шийки на базі Університетської клініки ОНМедУ. Підбито підсумки проєкту з ВПЛ-тестування за технологією Hybrid Capture (digene HC2 HPV DNA Test) 294 жінок в Одесі. Частота ВПЛ-інфекції високого ризику в досліджуваному регіоні становила 10,5%, середнє вірусне навантаження – 319,97 RLU/COV ratio в загальному зразку, що відповідає високим вірусним навантаженням (більше $3x10^7$ геномних еквівалентів). У 10,7% ВПЛ-позитивних жінок була виявлена патологія шийки матки, рак шийки матки на ранніх стадіях було виявлено у 28% жінок (2 раку in situ і 1 рак IA).

***Ключові слова:*** рак шийки матки, вірус папіломи людини, ВПЛ-тестування, вірусне навантаження, дисплазія шийки матки.

**UDC 618.15-006.6**

**O. V. Bondar, A. I. Rybin, V. V. Muzyka**
**EXPERIENCE OF PRIMARY HPV TESTING IN CERVICAL CANCER SCREENING**
*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The main cause of cervical cancer in almost 100% of cases is the human papillomavirus (HPV), which is also involved in the development of other cancers of the lower genital tract. The malignant transformation of the cervical epithelium is a continuous process that takes decades to develop, and early detection of HPV can prevent the long-term development of cervical cancer and the unfavourable course of the disease. The aim of the study is an evaluation of the effectiveness of HPV testing as primary screening project of the cervical cancer on the base of University clinic of Odessa National Medical University.

*Materials and methods.* The results of a project on HPV-testing by the Hybrid Capture technology (digene HC2 HPV DNA Test) of 294 women in the Odessa were summarized. *Results.* The frequency of high-risk HPV infection in the studied region was 10.5%, the average viral load was 319.97 RLU / COV ratio in the total sample, which corresponds to a high viral load (more than 3x107 genomic equivalents). In 10.7% of HPV-positive women, cervical pathology was revealed, cervical cancer in the early stages was detected in 28% women (2 cancer in situ and 1 cancer IA). *Conclusions.* Thus, the introduction of new screening and prevention technologies using simple and standardised methods shows effective results aimed at reducing female morbidity and mortality. The successful experience of the study makes it possible to recommend the introduction of HPV testing at the compulsory stage of medical examination of the population as a more effective screening in terms of clinical and economic aspects.

**Key words:** cervical cancer, human papillomavirus, HPV-testing, viral load, cervical dysplasia.

**Вступ.** Рак шийки матки посідає четверте місце за частотою серед злоякісних пухлин репродуктивної системи і належить до групи онкологічних захворювань з установленою етіологією [1]. Основною причиною захворювання здебільшого є вірус папіломи людини (ВПЛ), який також бере участь у розвитку інших видів раку нижніх статевих шляхів, із яких рак шийки матки є найбільш поширеним [2]. Злоякісна трансформація епітелію шийки матки – це безперервний процес, який розвивається десятиліттями, а своєчасне виявлення ВПЛ може запобігти довгостроковому розвитку раку шийки матки і несприятливому перебігу захворювання.

Одним зі способів зниження смертності від злоякісних новоутворень є масовий скринінг – виявлення безсимптомного онкологічного захворювання за допомогою регулярних профілактичних оглядів. Першим сучасним напрямом реалізації скринінгових програм є впровадження нових технологій і методів дослідження. Після встановлення ролі вірусу папіломи людини ВПЛ у канцерогенезі шийки матки багато країн почали включати тестування високоонкогенних штамів ВПЛ у програмах скринінгу раку шийки матки [3]. Низка перспективних досліджень показала, що негативний тест на ВПЛ передбачає відсутність раку шийки матки на наступні п'ять років. Спостереження останніх років показали, що використання лише тесту на ВПЛ як методу скринінгу у жінок старше 25 років має однакову ефективність порівняно з гібридним скринінгом, за якого у віці 25–29 років проводиться тільки цитологічне обстеження, а в групі 30 років додатково проводиться тест на ВПЛ [4].

З огляду на високу поширеність раку шийки матки, тестування на ВПЛ є ефективним методом ранньої

© О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. В. Музика, 2023

діагностики передракових процесів та раку шийки матки, відповідно до «Українського національного консенсусу з обстеження та лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу» (2018) було реалізовано на базі Одеського національного медичного університету.

**Метою** роботи є оцінка ефективності ВПЛ-тестування як первинного скринінгу раку шийки на базі Університетської клініки ОНМедУ.

**Матеріали та методи.** Для реалізації дослідження були розроблені інформаційні, організаційні, діагностичні, профілактичні заходи, спрямовані на раннє виявлення безсимптомних передракових і ракових захворювань шийки матки у жінок, які звернулися в рамках щорічних профілактичних оглядів. На першому етапі скринінгу було проведено ВПЛ-тест мазка шийки матки та пап-тест. На другому етапі, за умови позитивного результату ВПЛ-тесту, проведено кольпоскопію, біопсію (за виявлення підозрілої кольпоскопічної картини) та гістологічний аналіз біопсії з початковим результатом тесту на ВПЛ.

Усього було обстежено 294 жінки у віці 19–52 років, відбір матеріалу для дослідження здійснювався під час профілактичних оглядів в Університетській клініці ОНМедУ. Матеріал був узятий із шийки матки за допомогою ендоцервікальних щіток у спеціальне середовище (віалас). У всіх жінок проводили тестування на ВПЛ за допомогою методу гібридного захоплення ДНК-тест Digene HC2 HPV. Дослідження проводилися у лабораторіях CSD та «Арт-Медіуз» (м. Одеса). У роботі використовується набір реагентів Digene HC2 High-Risk HPV DNA Test виробництва QIAGEN GmbH (Німеччина) для виявлення in vitro 13 типів вірусів високого ризику (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) з визначенням загального вірусного навантаження. Інтенсивність світіння вимірювалася на люмінометрі і виражалася у відносних одиницях світла (RLU). На присутність ДНК-ВПЛ у зразках указали результати аналізу (виражені в RLU), еквівалентні величині порогового контролю (Cutoff Value =COV) або перевищують її. Величини RLU нижче COV свідчили про відсутність специфічних ДНК ВПЛ або про таку кількість ДНК ВПЛ, що не перевищує поріг чутливості методу. Рівень COV відповідає концентрації ВПЛ = 1 пг/мл або $10^5$ копій/мл або 5000 копій/тесту. За співвідношення RLU/COV $\geq$ 1,0 зразки вважалися позитивними, за значення співвідношення RLU/COV < 1.0, зразки вважалися негативними. Статистична обробка отриманих даних із застосуванням непараметричних методів (коефіцієнта рангової кореляції Спірмена rS), критерію Вілкоксона (однорідності досліджуваних ознак).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У рамках дослідження було 294 жінки, основний віковий діапазон становив 30–39 років (40,8%), інші вікові категорії – 59,2%. У загальній вибірці частота ВПЛ-позитивних жінок становила 10,5%, тоді як найвища захворюваність інфікування була виявлена серед жінок молодше 30 років – 24,9%.

Технологія аналізу digene HC2 HPV DNA Test, яку ми використовували, дала змогу не лише виявити ВПЛ-позитивних жінок, а й оцінити клінічно значущий рівень вірусного навантаження, що був розрахований шляхом оцінки кількості вірусних частинок у певному обсязі біологічної рідини інфікованого організму.

За правильного і стандартизованого збору клінічного матеріалу клінічно значущим уважається вірусне навантаження до $10^3$ ГЕ (геномні еквіваленти), на 100 тис клітин людини є клінічно малозначущим, оскільки практично не зустрічається при захворюваннях на рак шийки матки і важкій дисплазії. Вірусним навантаженням до $10^5$ ГЕ вважається середнє навантаження, вище цих значень – високе вірусне навантаження.

У методиці, що ми використовували, рівень вірусного навантаження 1 (значення співвідношення RLU/COV) відповідає $10^5$ копій ДНК ВПЛ в 1 мл, 10-$10^6$, 100-$10^7$, 1000-$10^8$ копій геномів ВПЛ.

Середній рівень вірусного навантаження становив 319,97 у жінок до 30 років, що відповідає високому вірусному навантаженню (більше 3x$10^7$), найвище значення – 361,1 було виявлено в групі жінок старше 39 років, а найнижче значення – 287,9 – у віковій групі 30–39 років.

Ми розділили вірусне навантаження на чотири категорії і провели порівняльний аналіз між різними віковими категоріями жінок і величиною співвідношення RLU/COV. Виявилося, що понад $10^8$ копій ДНК онкогенних типів вірусу папіломи людини найчастіше зустрічаються у жінок старше 39 років (у 19%), тоді як у молодих жінок не перевищує 10,1%, найбільші відмінності були виявлені між групами 30–39 років і більше 39 років ($\chi2$=3,583, p=0,058), але відмінності не досягли статистичної значущості. Статистично значущі відмінності були виявлені під час порівняння груп жінок старше 39 років і менше 30 років із вірусним рівнем навантаження від 100 до 1000 RLU /COV ($10^6$ -$10^7$ копій ВПЛ) ($\chi2$=4,842, p = 0,028). З огляду на відсутність однозначних статистично значимих закономірностей рівня вірусного навантаження з віком ВПЛ-позитивних жінок, оцінили розподіл вірусного навантаження ВПЛ у групі жінок залежно від віку за середніми значеннями і медіаною.

Виявилося, що середні значення у всіх групах приблизно рівні і знаходяться всередині діапазону можливих варіантів При цьому медіани в кожній групі невисокі, а 2–3 інтервали квартиля (25–75% результатів) також охоплюють відносно невеликі значення. Із цього можна зробити висновок, що існує виражена асиметрія в розподілі значень у досліджуваних групах, а наявність «викидів» – надзвичайно високі значення у окремих людей.

Із 31 ВПЛ-позитивної жінки 28 (90,3%) пройшли кольпоскопію та біопсію. Було порівняно підозрілі цитологічні результати відповідно до класифікації BETHESDA: ASC-US і ASC-H – 14,2%, LSIL і HSIL – 21,4%, епітеліальна атипія і карцинома – 7,1%, а також аномальні варіанти кольпоскопічної картини 14,2%, біопсія проводилася у 100% із цих випадків.

У результаті біопсії та гістологічних досліджень 28 ВПЛ-позитивних жінок мали різні патології шийки матки: рак шийки матки у 10,7% (2 рак in situ і 1 рак IA за системою TNM) і дисплазія шийки матки різного ступеня прояву у 28% жінок.

Серед жінок із раком шийки матки зазвичай був високий рівень вірусного навантаження – у середньому 548,77 RLU/COV, але діапазон значень був досить великим – від 4.14 до 1637.88. Результати ПАП-тесту цій групі жінок тільки в одному випадку показали ймовірність плоскоклітинного зроговілого раку, в одній – атипії невідомого походження, в інших випадках – дисплазії різного ступеню або нормальна цитологічна картина. Кольпоскопія також здебільшого не виявляла рак шийки матки, і лише гістологічний аналіз біопсійного матеріалу дав змогу встановити діагноз захворювання.

Так, дослідження з тестування на ВПЛ у жінок Одеського регіону показало ефективність цієї технології скринінгу для ранньої діагностики раку шийки матки і вперше виявило частоту інфікування ВПЛ у досліджуваному регіоні.

У більшості розвинених країн світу за останні три десятиліття показники захворюваності і смертності жінок від раку шийки матки мають тенденцію до зниження завдяки систематичній роботі навчальних програм і своєчасному лікуванню [5]. Багаточисельні дослідження, що підтверджують етіологічну роль ВПЛ у розвитку злоякісної трансформації шийки матки, дали змогу таким країнам, як США, Австралія, Нідерланди, Італія та ін., включити ідентифікацію ДНК ВПЛ високоонкогенних типів у програми скринінгу як основну діагностику раку шийки матки.

Поширеність ВПЛ у різних популяціях визначається як медичними, так і немедичними чинниками: географічним розташуванням, соціально-економічним рівнем регіону, віком хворих, методами контрацепції і т. п. Нині загальна ефективність цитологічного пап-тесту все частіше ставиться під сумнів. Літературні дані, а також результати декількох мета-аналізів показують, що пап-тест не виявляє в середньому 50% клінічно значущих передракових і ракових захворювань. Окрім того, залишається проблемою суб'єктивна інтерпретація мазків Папаніколау, адже залежить від кваліфікації цитолога і рівня навантаження на фахівця. Таким чином, через обмеження цитологічного тестування на перший план виходять молекулярні скринінгові тестування ВПЛ. Дослідження показують, що скринінгові тести на ДНК ВПЛ поодинці або з супутнім цитологічним тестуванням показують кращі результати для виявлення передракових змін.

Сьогодні РШМ є однією з найпоширеніших форм раку у жінок у всьому світі. Незважаючи на те що ВПЛ належить до основного чинника, що призводить до раку шийки матки, більшість інфекцій є тимчасовими і можуть бути спонтанно усунені імунною системою організму. Це підтверджується тим, що 60% інфекцій ВПЛ регресують спонтанно протягом одного року і 90% регресують протягом двох років [6; 9].

За персистуючої інфекції ВПЛ необхідні десятиліття для прогресування РШМ. Тривале тимчасове вікно, протягом якого розвивається захворювання, надає прекрасну можливість для клінічного втручання. У цьому аспекті розвиток онкологічного процесу йде шляхом формування багатофакторного захворювання, де крім самої етіологічної причини (наявність вірусної інфекції), для розвитку захворювання необхідні додаткові чинники, якими можуть виступати інші несприятливі чинники середовища (куріння, алкоголь), а також специфічний генетичний профіль та епігенетичні порушення. Таким чином, на перший план виходять пошуки спадкових генетичних і епігенетичних чинників ризику, оскільки вони дадуть змогу краще зрозуміти взаємодії між організмом і вірусом, а також загальне етіологічне розуміння канцерогенеза шийки матки. Доказами впливу генетичних чинників, що сприяють канцерогенезу шийки матки, можуть бути стани, які характеризуються ВПЛ-інфікованістю і високим ризиком розвитку РШМ: гіпогамаглобулінемія, різні імунодефіцитні стани, синдром мієлотаксису, а також синдромом спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча).

Перші дослідження схильності до РШМ були зосереджені на генах сімейства HLA (Human leukocyte antigens) – людські лейкоцитарні антигени, або система тканинної сумісності людини – група антигенів гістосумісності людини(MHC). У декількох роботах було показано збільшення відносного ризику РШМ для генотипів MHC DQB1*0303 і DQB1*0604 і зниження відносного ризику для DQB1*0201 і гетерозигот DQB1*0301/*0501 у афроамериканських жінок [7]. У подальшому в різних популяціях світу для багатьох варіантів генів MHC була виявлена кореляція з РШМ [8]. Нині з'являються дослідження, що вказують на потенційно важливу роль генетичних варіантів, які беруть участь у регуляції клітинного циклу, апоптозу, проліферації і диференціювання клітин, репарації ДНК. Проте ми досі мало знаємо про те, як генетична схильність пов'язана з прогресом РШМ. Тому необхідно розширення функціональних досліджень для розуміння можливих механізмів генетичної схильності до РШМ. Соматичні мутації, що виникають у геномі в ході ВПЛ-індукованого розвитку раку, також є важливим аспектом вивчення канцерогенезу шийки матки. Аналіз мутацій ДНК відіграє важливу роль у виявленні різниці між раковими і нераковими тканинами, а також у визначенні діагностичних та терапевтичних підходів.

Окрім генетичних чинників, останнім часом пильна увага приділяється епігенетичним механізмам розвитку онкологічних захворювань. Поширеним епігенетичним механізмом ВПЛ-індукованого канцерогенезу є метилювання ДНК. Епігеномний профіль ВПЛ як екзогенний патоген може мати велике клінічне значення. За допомогою методу піросеквенування було виявлено, що РШМ пов'язаний із метилуванням областей L1, L2 і E2/E4 в геномі HPV16. Інше дослідження показало значно підвищений рівень метилування ДНК у ділянці E2, L1 і L2 у цервікальній інтраепітеліальній неоплазії 3 міри (CIN3 +), ніж при транзиторній інфекції для типів ВПЛ 18, ВПЛ 31 і ВПЧ 45 [9].

Відомо, що E6 і E7 ділянки ДНК ВПЛ високого ризику безпосередньо пов'язані з функціями ДНК-метилтрансферази, які є ключовими ферментами, відповідальними за метилювання ДНК. Це свідчить про те, що онкогени ВПЛ пов'язані з метилуванням генів людини. Під час прогресування злоякісного новоутворення локальна гіперметилювання острівців CpG у промоторних областях генів – супресорів пухлин може призвести до зниження їх експресії. У дослі-

дженні було показано, що рівень метилювання позитивно корелював із тяжкістю як CIN, так і РШМ. Ця обставина дала змогу створити нові специфічні молекулярні методи діагностики раку шийки матки на основі визначення профілю метилювання зразків пацієнтів із раком шийки матки [10]. Таким чином, змінена модель метилювання ДНК для ВПЛ високого ризику і низки генів людини можуть слугувати потенційними біомаркерами для розвитку злоякісної пухлини і можуть бути використані для скринінгу та діагностики раку шийки матки у майбутніх дослідженнях.

**Висновки.**

1. Проведення ВПЛ-тесту мазка шийки матки у жінок віком 19–52 років дало змогу виявити у 10,5% пацієнтів вірус папіломи людини, причому найвище вірусне навантаження спостерігалося у жінок старше 39 років, найнижче – у віковій групі 30–39 років.

2. Під час подальшого дослідження ВПЛ-позитивних пацієнтів у 7,1% діагностовано епітеліальну атипію і карциному, аномальні варіанти кольпоскопічної картини – у 14,2%.

3. Проведення профілактичного ВПЛ-тестування є ефективним методом ранньої діагностики передракових процесів та раку шийки матки. Успішний досвід дослідження дає змогу рекомендувати впровадження ВПЛ-тестування на обов'язковому етапі медичного огляду населення як більш ефективний скринінг із погляду клініко-економічного аспекту.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2):e191–e203.
2. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ве-дения пациенток / Г.Р. Байрамова и др. *Доктор.Ру*. 2019. № 11(166). С. 61–67. DOI:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67
3. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. Москва : МЕД-прессинформ, 2012. 192 с.
4. Белокриницкая Т.Е, Туранова О.В., Фролова Н.И. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста. *Гинекология*. 2018. № 2. С. 51–54.
5. Современный подход к первичному цервикальному скринингу (обзор литературы) / О.В. Туранова и др. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018. № 3(3). С. 47–53.
6. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном за-боре материала / Т.Е. Белокриницкая и др. *Consilium Medicum*. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 19(1). С. 56–62.
7. Gregoire L., Lawrence W.D., Kukuruga D. et al. Association between HLA-DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. *Int. J. Cancer*. 1994;57:504–507.
8. Odunsi K., Terry G., Ho L. et al. Association between HLA DQB1 * 03 and cervical intra-epithelial neoplasia. *Mol. Med*. 1995;1:161–171.
9. Wentzensen N., Sun C., Ghosh A. et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *JNCI*. 2012;104:1738– 1749.
10. Lando M., Fjeldbo C.S., Wilting S.M. et al. Interplay between promoter methylation and chromosomal loss in gene silencing at 3p11-p14 in cervical cancer. *Epigenetics*. 2015;10:970–980.


## REFERENCES


1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb; 8(2): e191–e203.
2. Bairamova GR, Baranov II, Ezhova LS. et al. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. *Doctor.Ru.* 2019, 11(166):61–67. DOI:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67 (in Russian).
3. Prevention of cervical cancer: a guide for doctors. Sukhikh GT, Prilepskaya VN. ed. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2012: 190 (in Russian).
4. Belokrinitskaya TE, Turanova OV, Frolova NI. Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test. *Gynecology.* 2018; 20(2):51–54. doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.51-54 (in Russian).
5. Turanova OV, Belokrinitskaya TE, Frolova NI. et al. Modern approach to primary cervical cancer screening (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(3): 47–53. doi:10.29413/ ABS.2018-3.3.7 (in Russian).
6. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Turanova OV. et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*. 2017; 19(1): 56–62 (in Russian).
7. Gregoire L., Lawrence W.D., Kukuruga D. et al. Association between HLA-DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. *Int. J. Cancer*. 1994; 57: 504–507 (in Russian).
8. Odunsi K, Terry G, Ho L. et al. Association between HLA DQB1 * 03 and cervical intra-epithelial neoplasia. *Mol. Med*. 1995; 1: 161–171 (in Russian).
9. Wentzensen N, Sun C, Ghosh A. et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *JNCI*. 2012;104:1738– 1749 (in Russian).
10. Lando M, Fjeldbo CS., Wilting SM. et al. Interplay between promoter methylation and chromosomal loss in gene silencing at 3p11-p14 in cervical cancer. *Epigenetics*. 2015; 10: 970–980 (in Russian).


*Надійшла до редакції 11.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 26.11.2022 р.*
*Електронна адреса для листування ovbondar0708@gmail.com*

УДК 617-001-031.14-06:616.151.511]-07-08
DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-17

*О. О. Буднюк, Ю. О. Потапчук, Д. С. Володичев*

# ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЧАСТОТУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ СКЕЛЕТНІЙ ПОЛІТРАВМІ ПІСЛЯ МІЖГОСПІТАЛЬНОГО ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 617-001-031.14-06:616.151.511]-07-08**

**О. О. Буднюк, Ю. О. Потапчук, Д. С. Володичев**

**ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЧАСТОТУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ СКЕЛЕТНІЙ ПОЛІТРАВМІ ПІСЛЯ МІЖГОСПІТАЛЬНОГО ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

У дослідженні взяли участь 240 пацієнтів зі скелетною політравмою. Метою дослідження було поліпшення результатів лікування постраждалих зі скелетною політравмою шляхом обґрунтування методів прогнозування і профілактики різних ускладнень після міжгоспітального транспортування та у відділенні інтенсивної терапії. Нами було встановлено, що після міжгоспітального транспортування пацієнтів виявлено такі ускладнення: жирова емболія (11,6%), анемічний синдром (51,7%), гостра дихальна недостатність (20,3%), пневмонія (13,4%). Основними дефектами на госпітальному етапі були: неповний обсяг лабораторних та інструментальних досліджень (81,7%), несвоєчасний хірургічний остеосинтез (49,2%), не діагностовано ускладнення (31,2%), недооцінка ступеню тяжкості стану (30%), неадекватна корекція гіповолемії, анемічного синдрому, коагулопатії (51,7%, 81,7%, 63,3% відповідно), неадекватна профілактика тромбоемболічних ускладнень та жирова емболія (70%, 51,7%), неадекватна корекція порушень кислотно-лужного стану та диселектролітемії (100%).

**Ключові слова:** політравма, ускладнення, інтенсивна терапія, лікарські помилки.

**UDC 617-001-031.14-06:616.151.511]-07-08**

**O. O. Budniuk, Yu. O. Potapchuk, D. S. Volodychev**

**FACTORS THAT INFLUENCE ON A COMPLICATIONS RATE IN CASE OF SKELETAL POLYTRAUMA AFTER INTERHOSPITAL TRANSPORT AND IN THE INTENSIVE CARE UNIT**

*Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The study involved 240 patients with skeletal polytrauma. The aim of the study was to improve the results of treatment of victims with skeletal polytrauma by substantiating methods for predicting and preventing various complications after interhospital transportation and in the intensive care unit. We found that after interhospital transportation of patients, the following complications were detected: fatty embolism (11.6%), anemic syndrome (51.7%), acute respiratory failure (20.3%), pneumonia (13.4%). The main defects at the hospital stage were: incomplete laboratory and instrumental studies (81.7%), untimely surgical osteosynthesis (49.2%), undiagnosed complications (31.2%), underestimation of the severity of the condition (30%), inadequate correction of hypovolemia, anemic syndrome, coagulopathy (51.7%, 81.7%, 63.3%, respectively), inadequate prevention of thromboembolic complications and fatty embolism (70%, 51.7%), inadequate correction of acid-base disorders and dyselectrolytemia (100%).

**Key words:** Polytrauma, complications, intensive care, medical errors.

**Вступ.** Летальність при політравмі, яка визначається як важка множинна і поєднана травма з важкістю ушкоджень за шкалою ISS (Injury Severity Scale) ≥ 16 балів, залишається високою і становить 15–24% [1].

Дослідження ролі скелетних пошкоджень у патофізіології політравми є перспективним для прогнозування її результату й ускладнень, оптимізації тактики лікування [2]. Зокрема, це важливо для обґрунтування та уточнення показань до застосування концепції етапного лікування Damage Control Orthopedics, визначення оптимальних термінів виконання хірургічних утручань, щоб операція не стала «другим ударом» і не спровокувала погіршення імунологічних порушень і розвиток ускладнень [1; 3]. Патофізіологічне значення скелетних ушкоджень необхідно враховувати під час прогнозування і профілактики ускладнень, розроблення методів інтенсивної терапії та оптимізації тактики хірургічного лікування політравми. Переломи довгих трубчастих кісток і кісток тазу з важкістю ушкоджень AIS ≥ 2 балів мають значення у формуванні при політравмі феномена взаємного обтяження ушкоджень [5].

Важкість отриманих травм нерідко маскує дефекти діагностики та лікування, що ускладнює об'єктивну оцінку наданої медичної допомоги [1; 3].

Найбільш частим дефектом під час надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою є відсутність клінічного маршруту пацієнта і чіткого протоколу [2; 3].

Усе вище вказане зумовило актуальність та необхідність дисертаційного дослідження, що дасть змогу вдосконалити методи прогнозування, профілактики та інтенсивної терапії емболічних ускладнень.

**Мета дослідження** – дослідити результати лікування постраждалих зі скелетною політравмою за використання затверджених протоколів та оновленого маршруту пацієнта (шляхом обґрунтування методів прогнозування та профілактики різних ускладнень після міжгоспітального транспортування та у відділенні інтенсивної терапії).

**Матеріали та методи.** До дослідження були залучені пацієнти зі скелетною політравмою, які знаходи-

© О. О. Буднюк, Ю. О. Потапчук, Д. С. Володичев, 2023

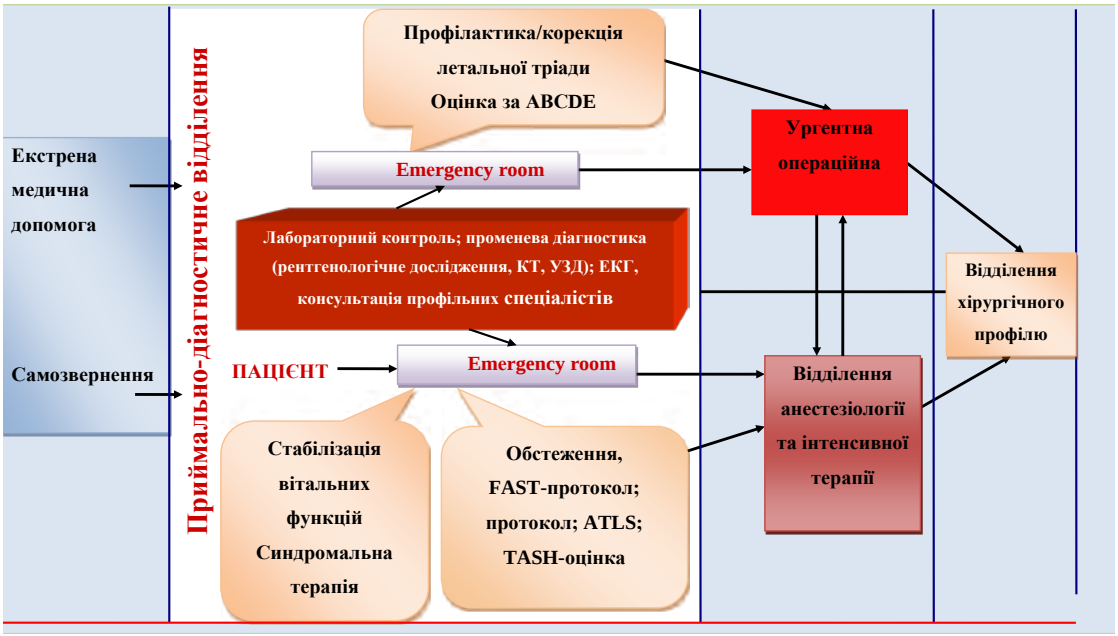



**Схема 1. Запропонований клінічний маршрут пацієнта зі скелетною політравмою**

лися на лікуванні в КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» (третій рівень надання медичної допомоги) та в лікувальних закладах Одеської області (2-й рівень надання медичної допомоги).

Загальна кількість становила 240 пацієнтів. Серед обстежених переважна більшість була представлена чоловіками – 135 осіб (56,3%), 105 постраждалих (43,7%) – жінки.

Усі хворі були розподілені на дві групи: контрольна група (n=120) – пацієнти зв скелетною політравмою, яким медична допомога надавалася згідно із загальноприйнятими рекомендаціями; основна група (n=120) – пацієнти зі скелетною політравмою, яким надання медичної допомоги проводилося згідно із запропонованим клінічним маршрутом пацієнтів, котрий можна застосовувати на другому і третьому рівнях надання медичної допомоги, і запропонованим протоколом медичної допомоги під час міжгоспітального транспортування пацієнта зі скелетною політравмою (схеми 1, 2).

**Схема 2. Запропонований протокол медичної допомоги під час міжгоспітального транспортування пацієнта зі скелетною політравмою**

Критерії включення пацієнтів у дослідження: пацієнти зі скелетною політравмою; вік хворих – від 18 до 65 років; письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: відмова від участі в дослідженні; вік пацієнтів понад 65 років; неможливість адекватного контакту з пацієнтом (наприклад, тяжка черепно-мозкова травма, гостре порушення мозкового кровообігу, деменція, діабетична енцефалопатія); індивідуальна непереносимість препаратів, які застосовувалися протягом дослідження; наявність патології в анамнезі або на час дослідження, яка впливає на систему гемостазу (передозування антикоагулянтами, антагоністами вітаміну К), прийом препаратів, які впливають на згортання крові. Контрольна та основна групи були рандомізовані за локалізацією переломів і виду травми (табл. 1).

Також пацієнти обох груп не відрізнялися між собою за тяжкістю стану (табл. 2). Для об'єктивізації тяжкості стану постраждалого в приймально-діагностичному та відділенні інтенсивної терапії використовували різні оціночні шкали.

Шкала травм – Trauma Score (TS), Circulation Respiration Abdomen Motor&Speech system (CRAMS), Abbreviated Injury Scale (AIS).

Під час надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою ми дотримувалися такої тактики: 1. Невідкладність допомоги (неприпустимі зволікання і затримка чергових фахівців). 2. Постійність спостереження за постраждалим. 3. Наступність реанімаційної допомоги. 4. За необхідності для надання невідкладної допомоги можуть бути тимчасово задіяні чергові лікарі будь-якого профілю. Також ураховували основні концепції в лікуванні політравми: «золотої години»; хірургічної реанімації і demage control; поліорганної недостатності; травматичної хвороби; ортопедичної реанімації. Чинниками, що впливають на прийняття рішення про ранній хірургічний контроль кровотечі, ми вважали: 1) механізм травми; 2) тяжкість травми, що визначається за системами оцінки травм (шоковий індекс; TASH-оцінка (Trauma Associated Severe Hemorrhage) прогнозує можливість масивної трансфузії, використовуючи сім параметрів: систолічний артеріальний тиск, гемоглобін, внутрішньочеревна рідина, переломи трубчатих кісток чи переломи кісток тазу, ЧСС, надлишок основ або лугів, стать; 3) фізіологічний стан пацієнта та його відповідь на реанімацію.

Нами проводилися профілактика та корекція «смертельної тріади»: ацидоз, гіпотермія, коагулопатія. Також нами був рекомендований такий клінічний маршрут пацієнта зі скелетною політравмою, який можна застосовувати на другому і третьому рівнях надання медичної допомоги.

Для корекції геморагічного синдрому, кровотечі: свіжозаморожена плазма, транексамова кислота, вітамін К, а за неефективності вищевказаної терапії – концентрат протромбінового комплексу під контролем коагулограми та тромбоеластографії.

Для профілактики і лікування жирової емболії (ЖЕ) ми рекомендували таку стратегію: адекватна іммобілізація з використанням вакуум-матраца (догоспітальний етап), адекватне знеболювання (парацетамол, декскетопрофен, опіоїди, регіонарна анестезія), корекція травматичного/гіповолемічного шоку (збланосовані ізотонічні кристалоїди, колоїди), ортопедична реанімація – у найближчі години після надходження пацієнта повинні бути фіксовані переломи довгих трубчатих кісток і кісток таза, що дасть змогу ліквідувати вогнища ендотоксикозу; розчинення деземульгованого жиру (ессенціальні фосфоліпіди – 15–20мг/кг/добу); трансфузія альбуміну; кортикостероїди; оксигенотерапія; респіраторна підтримка; профілактика тромбоемболічних ускладнень (низькомолекулярні гепарини).

Усім пацієнтам зі скелетною політравмою проводилася інфузійна терапія (розчинами збалансованих кристалоїдів і колоїдів) відповідно до дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК), за необхідності – на всіх етапах стаціонарного лікування. Інфузійна терапія проводилася через периферичний (розмір – G16–18) і центральний венозний катетери.

Таблиця 1

**Вид травми у пацієнтів контрольної та основної груп**

| Локалізація перелому, вид травми | Групи | | Разом |
|---|---|---|---|
| | Контрольна, n | Основна, n | |
| Відкритий перелом кісток гомілки/закритий перелом стегнової кістки | 12 | 13 | 25 |
| Закритий перелом кісток гомілки/закритий перелом стегнової кістки | 45 | 44 | 89 |
| Закритий перелом стегнової кістки/перелом кісток тазу | 40 | 40 | 80 |
| Множинні переломи кісток тазу | 23 | 23 | 46 |
| Разом | 120 | 120 | 240 |

Таблиця 2

**Ступінь важкості стану у пацієнтів обох груп за даними різних оціночних шкал**

| Ступінь важкості, шкали | Групи | |
|---|---|---|
| | Контрольна, n (бали) | Основна, n (бали) |
| ISS (≥16) | 19,26±3,1 | 20,98±3,0 |
| AIS (≥3) | 3,50±0,6 | 3,58±0,7 |
| TS (≥8) | 9,1±0,8 | 9,1±0,7 |
| CRAMS (≤8) | 6,78±0,8 | 7,03±0,9 |
| PTS (≥9) | 16,56±4,16 | 16,86±4,11 |

Статистичну обробку проводили за допомогою статистичної програми STATSOFT STATISTICA 6.0. Для об'єктивної оцінки реальності та ступеню достовірності результатів вимірювань різних показників у хворих програмний комплекс застосовував вичислення критерію $\chi^2$ Пірсона. Вірогідність різниць середніх показників оцінювали при 95%-му довірчому інтервалі (95% ДІ). Розрахунок чутливості і специфічності проводився за допомогою чотирьохпольної таблиці. Дозвіл на проведення дослідження отримано Комісією з питань біоетики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Інтенсивна терапія на етапі підготовки до транспортування мала свої особливості. Інтенсивна терапія, яка проводилася на другому етапі надання медичної допомоги у пацієнтів зі скелетною політравмою, включала в себе такі етапи: корекція гіповолемії та анемічного синдрому, гемостатична терапія, оксигенотерапія та респіраторна підтримка, антибактеріальна терапія, профілактика та лікування ЖЕ, фармакологічна тромбопрофілактика та синдромальна терапія. Під час показів проводився хірургічний остеосинтез.

Нами було встановлено, що чим пізніше здійснювався перевід пацієнтів зі скелетною політравмою на 3-й рівень надання медичної допомоги, тим вище були частота емболічних ускладнень і летальність. Під час визначення ступеню взаємозв'язку між терміном транспортування і частотою емболічних ускладнень був виявлений тісний кореляційний зв'язок ($r=0,96$, $p<0,05$).

Під час лікування пацієнтів зі скелетною політравмою на 2-му рівні нами було встановлено, що частота діагностичних помилок та емболічних ускладнень становила 47% і 23% відповідно.

Основні дефекти під час надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою: недіагностована домінуюча травма (23,2%) та її ускладнення (31,2%), недооцінка ступеню тяжкості (30%), недостатній обсяг медичної допомоги (39,2%).

Ретро- і проспективно були виявлені такі дефекти під час надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою на другому рівні надання медичної допомоги (табл. 3).

Як видно з табл. 3, основними дефектами на госпітальному етапі під час надання медичної пацієнтам зі скелетною політравмою були: неповний обсяг лабораторних та інструментальних досліджень (81,7%), несвоєчасний хірургічний остеосинтез (49,2%), ведення пацієнтів поза відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) (46,7%), відсутність динамічного спостереження вузькопрофільних спеціалістів (39,2%), відсутність адекватної терапії (39,2%), не діагностовано ускладнення політравми (31,2%), не діагностовано супутню патологію (19,2%) та недооцінка ступеню тяжкості стану пацієнта (30%).

На нашу думку, це пов'язано з декількома чинниками, а саме: низьким рівнем кваліфікації лікарів, недостатньою організацією структури надання медичної допомоги пацієнтам із політравмою, деонтологічними питаннями,

Таблиця 3

**Дефекти на госпітальному етапі під час надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою**

| Види дефектів надання медичної допомоги | Абс. (%) |
|---|---|
| Неповний обсяг лабораторних та інструментальних досліджень | 98 (81,7%) |
| Недооцінка ступеню тяжкості стану пацієнта | 36 (30%) |
| Не діагностовано повний обсяг травми | 10 (8,3%) |
| Не діагностовано ускладнення політравми | 47 (31,2%) |
| Не діагностовано супутню патологію | 23 (19,2%) |
| Відсутність динамічного спостереження вузькопрофільних спеціалістів | 47 (39,2%) |
| Ведення пацієнтів поза відділення ВАІТ | 56 (46,7%) |
| Відсутність адекватної терапії | 47 (39,2%) |
| Несвоєчасний хірургічний остеосинтез | 59 (49,2%) |
| Транспортування пацієнтів без попередньої інтенсивної терапії | 12 (10%) |

Таблиця 4

**Структура діагностичних помилок у ВАІТ на другому рівні надання медичної допомоги у пацієнтів зі скелетною політравмою**

| Помилки | Абс. (%) |
|---|---|
| Відсутність локального протоколу та клінічного маршруту пацієнта з політравмою | 18 (15%) |
| Недооцінка тяжкості стану за шкалою ISS або AIS | 68 (56,7%) |
| Недооцінка стану периферичної мікроциркуляції | 58 (48,3%) |
| Відсутність контролю центрального венозного тиску | 46 (38,3%) |
| Відсутність динамічного контролю стану гемостазу (коагулограма) | 120 (100%) |
| Відсутність динамічного контролю електролітів та кислотно-лужного стану | 120 (100%) |
| Відсутність динамічного інструментального контролю | 88 (73,3%) |
| Відсутність контролю водного балансу | 24 (20%) |
| Відсутність шкали прогнозування венозного тромбоемболізму | 88 (6,7%) |
| Відсутність шкали прогнозування синдрому жирової емболії | 120 (100%) |

Таблиця 5

**Структура діагностичних помилок у ВАІТ на третинному рівні у пацієнтів зі скелетною політравмою**

| Помилки | Абс. (%) |
|---|---|
| Відсутність локального протоколу та клінічного маршруту пацієнта з політравмою | 0 (0%) |
| Недооцінка тяжкості стану за шкалою ISS або AIS | 2 (56,7%) |
| Недооцінка стану периферичної мікроциркуляції | 2 (48,3%) |
| Відсутність контролю центрального венозного тиску | 0 (0%) |
| Відсутність динамічного контролю стану гемостазу (коагулограма) | 0 (0%) |
| Відсутність динамічного контролю електролітів та кислотно-лужного стану | 5 (%) |
| Відсутність динамічного інструментального контролю | 0 (0%) |
| Відсутність контролю водного балансу | 0 (0%) |
| Відсутність шкали прогнозування венозного тромбоемболізму | 0 (0%) |
| Відсутність шкали прогнозування синдрому жирової емболії | 3 (%) |

корпоративними відносинами, відсутністю об'єктивного внутрішнього і зовнішнього аудиту та низьким рівнем матеріально-технічного оснащення деяких лікарень.

У нашому дослідженні проведено аналіз надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою у ВАІТ другого рівня надання медичної допомоги і вивчено структуру лікарських помилок. Нами встановлено, що помилки допущено як у діагностичному, так і в лікувальному плані (табл. 3).

Більше всього помилок пов'язано з відсутністю локального протоколу та клінічного маршруту пацієнта з політравмою, оцінкою тяжкості стану пацієнта (за шкалою ISS, AIS), водно-електролітного балансу, відсутністю адекватної профілактики та діагностики венозних тромбоемболічних ускладнень та ЖЕ (табл. 4). На третинному рівні діагностичних помилок, які впливали на результат лікування пацієнта зі скелетною політравмою, не було (табл. 5). Нами встановлено, що відсутність адекватної інтенсивної терапії знижує виживання пацієнтів із 89% до 82%, при цьому відносний ризик смерті збільшується в 1,5 рази.

Нами доведено, що найбільш частими помилками були такі: неадекватна корекція гіповолемії та анемічного синдрому (51,7%, 81,7% відповідно), неадекватна корекція коагулопатії (63,3%), неадекватна профілактика тромбоемболічних ускладнень (70%), несвоєчасні профілактика та діагностика СЖЕ (51,7%), неадекватна корекція порушень КЛС та диселектролітемії (100%).

Під час аналізу отриманих даних було встановлено, що чим пізніше здійснювався перевод пацієнтів зі скелетною політравмою на 3-й рівень надання медичної допомоги, тим вище були частота емболічних ускладнень і летальність.

Таким чином, основні напрями зниження летальності у пацієнтів зі скелетною політравмою можна розділити на організаційні, діагностичні та лікувальні.

Запропоновані заходи дали змогу знизити частоту венозного тромбоемболізму у пацієнтів основної групи зі скелетною політравмою з 25,8% до 15% ($\chi^2$=13,07, p=0,001), а у пацієнтів із СЖЕ – з 19,2% до 3,3% ($\chi^2$=15,07, p=0,001).

**Висновки.**

1. Основними дефектами на госпітальному етапі (ВАІТ, хірургічне відділення) під час надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою були: неповний обсяг лабораторних та інструментальних досліджень (81,7%), несвоєчасний хірургічний остеосинтез (49,2%), недіагностовано ускладнення (31,2%), недооцінка ступеню тяжкості стану (30%), неадекватна корекція гіповолемії, анемічного синдрому, коагулопатії (51,7%, 81,7%, 63,3% відповідно), неадекватна профілактика тромбоемболічних ускладнень та ЖЕ (70%, 51,7%), неадекватна корекція порушень КЛС та диселектролітемії (100%).

2. На підставі отриманих результатів розроблено і впроваджено в практику клінічний маршрут та алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам зі скелетною політравмою, що дало змогу знизити частоту венозного тромбоемболізму з 25,8% до 15% ($\chi^2$=13,07, p=0,001), а СЖЕ – з 19,2% до 3,3% ($\chi^2$=15,07, p=0,001).

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Європейські рекомендації по веденню масивних кровотеч та коагулопатій внаслідок травми: четверте видання (CRITICAL CARE 2016; 20:100). *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2018. № 1. С. 7–26.
2. Оптимізація інфузійної терапії у постраждалих на політравму в умовах дошпитального етапу / Б.М. Голдовський та ін. *Сучасні медичні технології.* 2011. № 2. С. 39–43.
3. Ляхових Р.М., Бадрах О.К., Герасимів І.М. Політравма: сучасний алгоритм діагностики та лікування на догоспітальному і ранньому госпітальному етапах. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1. С. 67–72.
4. Аналіз результатів лікування пацієнтів з травмою на базі центру політравми / В.М. Лянскорунський та ін. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*. 2020. № 4. С. 55–62.
5. Relja B., Yang B. et al. Different experimental multiple trauma models induce comparable inflammation and organ injury. *Scientific reports*, 2020, 10(1), 20185. URL: https://doi.org/10.1038/s41598-020-76499-z.

**REFERENCES**

1. European guidelines for the management of massive bleeding and coagulopathies due to trauma: fourth edition (CRITICAL CARE 2016; 20:100). PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE №1. 2018:7-26. (in Ukrainian)
2. Holdovskyi B.M. Optimization of infusion therapy in victims of polytrauma in the pre-hospital stage. Modern medical technologies. 2011;2:39-43. (in Ukrainian).
3. Lyakhovych P.M., Badrakh O.K., Gerasimav I.M. Curent algorithms of diagnosis and treatment on the pre-hospital and early stages. Achievements of clinical and experimental medicine. 2014; № 1:67-72. (in Ukrainian).
4. Lianskorunskyi V.M., Burianov O.A., Omelchenko T.M.. et al. Analysis of treatment outcomes in trauma patients in polytrauma center. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE. 2020;№4:55-62. (in Ukrainian).
5. Relja B., Yang B., Bundkirchen K. et al. (2020). Different experimental multiple trauma models induce comparable inflammation and organ injury. Scientific reports, 10(1), 20185. URL: https://doi.org/10.1038/s41598-020-76499-z.

*Надійшла до редакції 17.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 3.12.2022 р.*
*Електронна адреса для листування aleksandr_bundyuk@ukr.net*

# МЕДИЧНА ОСВІТА

**УДК 159.923:316.6**
**DOI 10.54229/2226-2008-2022-1-2-18**

***В. Г. Марічереда, Н. В. Кривцова, О. П. Рогачевський, О. В. Казимір***

## СТРЕС-ТРАНС-КОМУНІКАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ОСОБИСТОСТІ МЕДИКА, ЯКА САМОЗДІЙСНЮЄТЬСЯ В ЕКСТРЕМАЛЬНИХ УМОВАХ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**УДК 159.923:316.6**

**В. Г. Марічереда, Н. В. Кривцова, О. П. Рогачевський, О. В. Казимір**

**СТРЕС-ТРАНС-КОМУНІКАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ОСОБИСТОСТІ МЕДИКА, ЯКА САМОЗДІЙСНЮЄТЬСЯ В ЕКСТРЕМАЛЬНИХ УМОВАХ**

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

У статті представлено результати осмислення екстремальності професійної комунікації медика та аргументовано актуальність проблеми стрес-транс-комунікативного потенціалу особистості, що самоздійснюється в умовах пандемії, глобалізації кризи та інформаційного хаосу. Розглянуто можливість застосування методологічно-методичного інструментарію Психологічної філософії трансфесіоналізму (авторка Н. Кривцова).

Доведено, що аудіальна методика десугестії «Чи все на краще?» (авторка Н. Кривцова) є валідним інструментарієм експрес-діагностики психологічних особливостей стрес-транс-комунікативного потенціалу самореалізації особистості дослідника інформаційних ресурсів. Продемонстровано ефективність методики для прогнозування типів-рівнів глибинно-психологічних детермінант самогармонізації кумулятивно-дисипативних процесів самоздійснення освіченої людини в екстремальних умовах; для розвитку навичок активного слухання та саморефлексії, зростання критичності мислення та адекватної потенційності життєдіяльності освіченої людини, здатної до самоактуалізації стрес-транс-комунікативного потенціалу самореалізації особистості трансфесіонала та зміцнення психологічного здоров'я, зокрема медиків; для підвищення готовності до співтворчості і свідомого продуктивного самозмінювання в екстремальних умовах зі збереженням автентичності свого життя у цілому.

**Ключові слова:** екстремальність, глибинно-психологічні детермінанти самоздійснення, стрес-транс-комунікативний потенціал, психологічна філософія трансфесіоналізму, десугестія.

**UDC 159.923:316.6**

**V. H. Marichereda, N. V. Kryvtsova, O. P. Rohachevskyi, O. V. Kazymir**

**STRESS-TRANS-COMMUNICATIVE POTENTIAL OF THE PHYSICIAN'S PERSONALITY, WHICH IS SELF-FULFILLING IN EXTREME CONDITIONS**

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The article presents the results of understanding the extremes of professional communication of physicians and argues the relevance of the problem of stress-trans-communicative potential of the individual, which is self-fulfilling in a pandemic, globalization crisis and information chaos. The possibility of applying the methodological and methodological tools of the Psychological Philosophy of Transfessionalism (author N. Kryvtsova) is considered.

It's proven that the audio technique of de-suggestion «Is everything for the better?» (author N. Kryvtsova) is a valid tool for rapid diagnosis of psychological features of stress-trans-communicative potential of self-realization of the researcher of information resources. The effectiveness of the method is demonstrated for predicting the types-levels of deep psychological determinants of self-harmonization of cumulative and dissipative processes of self-fulfilling of an educated person in extreme conditions; for the development of skills of active listening and self-reflection, increasing the critical thinking and adequate potential of the life of an educated human, who is capable of self-actualization of the stress-trans-communicative potential of self-realization of the transferor's personality and strengthening of mental health, in particular physicians; to increase the readiness for co-creation and conscious productive self-change in extreme conditions while preserving the authenticity of own life as a whole.

**Key words:** extremity, deep psychological determinants of self-fulfilling, stress-trans-communicative potential, Psychological philosophy of transfessionalism, de-suggestion.

**Постановка проблеми.** Екстремальність умов колективного існування, у вир яких несподівано для себе потрапила сучасна людина, стає однією з рис повсякденного життя.

Різнобічна й тривала дія несприятливих соціальних, психологічних, економічних та інших чинників провокує виникнення певного стану високої нервово-психічної напруги, «важких станів», пов'язаних зі значними змінами у рівнях активації функціональних структур мозку і психофізіологічному стані, що, своєю чергою, викликають порушення у психічних процесах (увага, мислення, пам'ять тощо), різноманітні негативні прояви в поведінці, послаблюють стан здоров'я, призводять до наростання негативних переживань, зниження ефективності і надійності діяльності людини, зокрема медиків [1; 2; 3; 5; 7; 10].

© В. Г. Марічереда, Н. В. Кривцова та ін., 2023

До того ж екстремальна ситуація ставить людину в такі умови, у яких вона не готова оптимально діяти в обставинах, що склалися, використовуючи вироблені раніше конструктивні засоби психологічного захисту. Усе це виснажує, знижуючи особистісно-професійний потенціал особистості, і може призвести не лише до дезадаптації та акцентованої активності, а й до утворення психічних розладів – травматичних і посттравматичних невротичних станів тощо. Це висуває підвищені вимоги до стану психологічного здоров'я, у тому числі медиків, і потребує здібностей та компетенцій іншого рівня, що забезпечать можливість свідомого творчого самозмінювання особистості під час глобалізації криз і невизначеності зі збереженням власної унікальності та продуктивності, відсутність яких руйнує базові почуття безпеки та довіри світові, нівелює відчуття володіння контролем над власним життям у цілому, істотно змінюючи звичний хід подій, що в ньому відбуваються [1; 4; 5; 7].

Актуальною стає проблема стрес-транс-комунікативного потенціалу особистості медика, яка чутлива до кризи, але здатна до самоздійснення в екстремальних умовах.

**Аналіз останніх публікацій.** Інтенсифікація праці фахівців з охорони здоров'я в екстремальних умовах, зокрема під час пандемії, несе загрозу життю, і не лише через вірусну загрозу. Під впливом екстремальних чинників значно зросла захворюваність медиків на інфаркти, інсульти тощо, а сильні емоційні й фізичні навантаження створюють передумови для виникнення психічних розладів, а в деяких випадках і схильність до суїцидальної поведінки [1; 2; 3; 7; 10].

Згідно з результатами досліджень багатьох українських та закордонних учених, професійна комунікація в її вербальному та невербальному компонентах розглядається як один із провідних видів професійної взаємодії, яка можлива лише за умови результативного та вчасного використання засобів ефективного спілкування медиків із колегами та пацієнтами як у процесі збору анамнезу життя і хвороби, так і під час виконання безпосередньо фахових маніпуляцій [1]. Але результати дослідження О. Булаєвської доводять, що навички «правильного спілкування» опановують самостійно 55–58%, під керівництвом досвідчених лікарів – 14–16%, а інші – спілкуючись із колегами, але ефективно спілкуватися впродовж першого року практичної роботи навчаються близько 18%, 72% – протягом двох років і 13% – протягом 3–4 років професійної діяльності [див. п. п].

За результатами численних досліджень психологічних особливостей професійної взаємодії медичного персоналу в екстремальних ситуаціях невідкладної допомоги встановлено, що особливостями спілкування є те, що, з одного боку, воно, як правило, має законодавчо чітко регламентований характер, з іншого – часто є досить примусовим як для хворих, так і для самого медика: не доводиться вибирати – спілкуватися чи ні, а етичній кодекс лікаря вимагає виконувати професійні обов'язки незалежно від його психічного стану, настрою, емоцій тощо [1; 7].

Загальновизнаним є те, що у практиці професійної комунікації медичні працівники контактують переважно з ослабленими людьми та їхніми родичами у кризовому стані (особливо в екстремальних умовах невідкладної допомоги), яким важко спілкуватися за допомогою лише слів. Водночас спеціально організована професійна комунікація надає медичним працівникам психологічну перевагу перед хворим, що ускладнює встановлення контакту через «фактор переваги», тому зростає роль емоційної сфери і позасвідомих невербальних форм спілкування. Ми також погоджуємося з висновками Е.В. Цуканової про те, що у спілкуванні партнерів по спільній діяльності, пов'язаних взаємним чи однобічним негативним міжособистісним ставленням, як правило, виникають значні труднощі, які переростають у непереборні комунікативні бар'єри, що роблять неможливим подальше здійснення спільної діяльності [10]. Це також свідчить про досить незадовільній стан навичок спілкування медика, його вміння встановити психологічний контакт, побудувати довірчі стосунки, вибрати правильну лінію поведінки з урахуванням індивідуально-психологічних, вікових, національних та інших особливостей особистості хворих – усе це не відповідає вимогам часу до професійної діяльності медиків [1, с. 78]. Це призводить зо зростання професійного стресу і ризиків особистісно-професійного виснаження медиків.

**Формулювання мети і завдань статті.** Метою статті є осмислення екстремальності та аналіз психологічних особливостей стрес-транс-комунікативного потенціалу особистості медика, яка самоздійснюється в екстремальних умовах професійної комунікації.

Як завдання було вибрано теоретико-методологічний аналіз проблеми стрес-транс-комунікативного потенціалу особистості та перевірка можливості використання методологічно-методичного інструментарію Психологічної філософії трансфесіоналізму (авторка Н. Кривцова) для прогнозування типів-рівнів глибинно-психологічних детермінант самоактуалізації стрес-транс-комунікативного потенціалу особистості студентів-медиків, яка здатна до самоздійснення в екстремальних умовах.

Нагадаємо, що екстремальні умови (від лат. extremus – крайній, критичний) характеризують не лише специфічну обстановку, у якій спостерігаються крайні значення істотних для життя людини суб'єктивних та/або об'єктивних чинників, зміст яких визначають життєву позицію, специфіку спілкування і діяльності людини, стійкість у різних сферах життя (фізичної, психічної, соціальної, духовної, екзистенціальної), у тому числі суб'єктивно сприймаються як загрозливі.

Йдеться, перш за все, про граничні вимоги до особистості і наявність/відсутність потенційних можливостей долати їхні наслідки для здоров'я і благополуччя як самої людини, так і для соціальної групи, у яку вона включена. До того ж сприйняття ситуації різними людьми не носить універсального характеру, а залежить від безлічі чинників: типу особистості, нервової системи, рівня адаптації до стресу тощо. Мається на увазі позаштатний характер походження подій, вихід зі звичного, «нормального» стану життєдіяльності, актуального для людини у цілому. Причому ступінь екстремальності ситуації визначається саме значимістю подій, що виходять за межі середньостатистичної норми,

порушуючи звичний хід життя. Іншими словами, умови життєдіяльності стають екстремальними не так через об'єктивну загрозу життю і здоров'ю, як через ставлення освіченої людини до того, що відбувається.

І якщо розглянути поняття екстремальної ситуації (техногенні катастрофи, війни, тероризм, насильство, нещасні випадки, особливі умови життя та ін.) із погляду семантичного аналізу, можна відзначити, що для її характеристик часто використовують яскраво забарвлені у смисловому плані образи (травматична, стихійна, катастрофічна, що виходить за межі норми, важка, аномальна та ін.).

Як свідчать результати досліджень В.І. Кабріна, транскомунікація протікає саме в пікових переживаннях і проявляється в метафорах, жартах, гостротах, каламбурах, гуморі, іронії, «у сльозах посмішки» і «в сміху крізь сльози, при цьому між полюсами буквального і переносного значень метафори може бути безліч відтінків, що відкриває, по суті, інший, новий психосемантичний вимір більш високого порядку, що відноситься вже до ментального (у транскультуральному сенсі) і ноетичного (у трансперсональному сенсі) планів буття особистості» [9, с. 14].

Ми погоджуємося з висновками В.І. Кабріна про те, що транскомунікація як смислотворчий процес на рівні особистості має, по суті, ментальну форму існування і в результаті утворює ментальний простір її комунікативного світу в цілому. Причому будь-яке особистісне переживання містить «віддзеркалювання» як ситуації, так і почуття «Я», а «трансендентність, ноетичність і, відповідно, транскомунікабельність душевного виявляється на кордонах тих ідеальних форм, «апорії», архетипів, у яких людина освоює дійсність – часу, простору, інформації, енергії» [9, с. 13]. Важливо також підкреслити: якщо комунікативний стрес містить переживання екзистенціальної тривоги, то комунікативний транс – переживання екзистенціальної рішучості в певних смислових контекстах пережитої комунікативної ситуації [5; 9].

За результатами численних досліджень нами було встановлено, що саме чутливість особистості медиків до кризи забезпечує стадіальний стрибок потенціалу самореалізації, активізуючи глибинно-психологічні детермінанти самоактуалізації і самогармонізації створювальних сил особистості трансфесіонала, сприяє трансформації стресорів на особистісно-професійні ресурси самоздійснення в мінливих умовах інформаційного хаосу [4; 5; 6; 8].

Самореалізація інноваційного потенціалу особистості медиків під час навчання у спеціально організованих умовах екстремальної комунікації постає результатом самоактуалізації базових екзистенційних ресурсів і активації трансендентної функції сизигії, що супроводжується підвищенням ресурсів синергії і готовності освіченої людини до авто-еко-організації створювальних сил мультіформного об'єднання із Всесвітом на різних рівнях як різницево-багатовимірних автопоетичних полісутнісних цілісностей різного походження [4–8].

Поступово стає зрозумілою необхідність урахування складної логіки і динаміки кумулятивно-дисипативних процесів самогармонізації енергетично-інформаційного простору-часу людського буття в мінливих умовах глобалізації криз та інформаційного хаосу зі збереженням продуктивності і автентичності життєдіяльності. Саме тому нами розпочато цикл досліджень глибинно-психологічних детермінант стрес-транскомунікативного потенціалу особистості медиків, яка самоздійснюється в екстремальних умовах.

Це потребує оновлення методологічно-методичного інструментарію, зокрема оздоровлення медичної освіти, що виявило необхідність доповнення філософської рефлексії суто психологічними дослідженнями з використанням статистичних методів математичного моделювання [5; 6; 8]. Здійснюється апробація і впровадження нового методологічно-методичного інструментарію Психологічної філософії трансфесіоналізму (авторка Н. Кривцова), у тому числі SMART-моделей оздоровлення (від рос. «здорово») науково-освітніх теопрактик із використанням методів психотерапевтичної концептуалізації і де-сугестії (акт впровадження № 122 від 02.03.2021). Йдеться про різницево-багатовимірний полісутнісний автопоетичний методологічно-методичний інструментарій.

Нагадаємо, що за результатами численних досліджень (N=1119 осіб) було встановлено, що самореалізація особистості медиків постає як проблема узгодження фаз упорядкування-хаотизації різних масштабів та встановлення межі кумулятивно-дисипативних процесів самоздійснення сильного «Я» (репродуктивно-адаптивної, творчої понад-адаптивної і евристичної нормотворчої як раціональної, так і спонтанної поза вольової та ірраціональної позасвідомої) [4–6]. Саме тому було запропоновано використання трьох форм науково-освітнього коучингу і педменеджменту для підвищення якості медичної освіти, їх лінійні (від англ. coach) і нелінійні (від англ. couch) варіанти (авторка Н.В. Кривцова), а саме: 1) альфо***логічні*** SMART-моделі «Створювальні сили створювального знання особистості трансфесіонала», «Шлях від мрій до успіху» і «Шлях від ідентичності до автентичності»; 2) психосінерг***етичну*** SMART-модель «Шлях до гармонії життя» та 3) тео***практичну*** SMART-модель «Самооцінювання шляхом участі» [5; 6].

Перш за все, це знаряддя людини-творця на шляху до щастя від некритичного сприйняття «істини» (знання як pistis-doxa), самоактуалізації базових екзистенцій них ресурсів і репродуктивно-адаптивної активності особистості дослідників наукової інформації (знання як empeiría) до творчої продуктивної самореалізації особистості дослідника наукових знань (знання як episteme) та осутнення створювальних сил знання особистості трансфесіонала і самоздійснення освіченої людини-творця (знання як sophrosine-techne).

Основна мета викладача в екстремальних умовах – навчити мистецтву «благоговіння перед життям» [11], що підвищує зрілість особистості дослідника інформаційних ресурсів та її готовність до самогармонізації створювальних сил мультиформної єдності із Всесвітом на різних рівнях: природньому, соціальному, культурному та під час організації життя у цілому, перетворюючи стресори на ресурси у цих умовах [5; 8]. Це відкриває нові можливості освіченої людині, чутливої до криз, але здатної до активації трансендентної функції

сизигії та інтегральної функції потенціалу самореалізації, у тому числі завдяки самоактуалізації базових екзистенційних ресурсів і глибинно-психологічних детермінант стрес-транс-комунікативного потенціалу самоздійснення особистості трансфесіонала (теопрактика, психосінергетика та альфолога) [4].

Саме цьому присвячені практичні заняття з курсу «Медична етика, деонтологія та професійна комунікація», які з цього року розпочато на кафедрі симуляційних медичних технологій Одеського медичного національного університету з використанням інноваційних форми навчання. Для підвищення особистісно-професійної ресурсності медиків використовуються як традиційні форми навчання (лекції, практичні заняття, консультації тощо), так і інноваційні методи навчання, наприклад імітаційно-ігрові заняття «Стандартизований пацієнт» із використанням методів «Клінічні випадки», «Мозковий штурм» і «кейс-методи» тощо.

Йдеться також про методологічно-методичний інструментарій Психологічної філософії (авторка Н. Кривцова), зокрема авторські Програми створення ситуації успіху «Навчаючись – навчу», ціннісно-мотиваційного стимулювання свідомої евристичної самореалізації під час «Творчого рішення інноваційно-дослідницьких завдань» (3ДЗ) і алгоритми Самооцінювання шляхом участі в стрес-транс-комунікації, а саме: SMART-моделі «МАПА», «Кодування-де-кодування», «Абсурдизації – дезабсурдизації», «VIKI», «Дайджест» тощо [6–8].

Слід додати, що науково-освітній процес супроводжується використанням SMART-моделей психотерапевтичної концептуалізації і де-сугестії (авторка Н. Кривцова) як прогностичних методів. Під час численних досліджень психологічних особливостей потенціалу самореалізації особистості дослідника наукових знань у спеціально організованих умовах стрес-транс-комунікації студентів, аспірантів і науковців-викладачів Одеського медичного національного університету було доведено доцільність використання психотерапевтичної концептуалізації і де-сугестії для самооцінювання шляхом участі у спеціально організованих умовах науково-дослідницької діяльності та прогнозування ризиків особистісно-професійної дезадаптації освіченої людини в мінливих умовах творчого самозмінювання і загострення психосоматичних розладів із метою зміцнення психологічного здоров'я і підвищення ресурсності у цілому [4–8].

Розглянемо більш детально отримані результати під час використання аудіального методу де-сугестії у процесі тестування медиків у спеціально організованих умовах стрес-транс-комунікації з метою виявлення ролі інтегральної функції потенціалу самореалізації особистості як глибинно-психологічної детермінанти самоактуалізації особистісно-професійних ресурсів самоздійснення. Слід особливо підкреслити, що кожен невербальний код (у нашому випадку звук) має важливу інформацію про динамічні позасвідомі культурно-історичні й психофізіологічні особливості, оскільки елементи невербальної поведінки складно відтворювати за власним бажанням.

До психодіагностичного комплексу стандартизованих методів збору інформації та процедур її обчислювання й інтерпретації інформації увійшли модифіковані та адаптовані до вітчизняних респондентів російськомовні методики (авторка модифікації і адаптації Н. Кривцова), а саме: методика «Чутливість до кризи» (Т.А. Азарних, І.М. Тиртишніков), «Опитувальник щодо виявлення домінуючого інстинкту» (В.І. Гарбузов), «Індивідуально-психологічний опитувальник» (Л.М. Собчик), «Методика вивчення особливостей прояву інноваційного потенціалу» (Ю.О. Власенко), «Тест самоактуалізації особистості» (В.О. Сонін), методика «Конструктивність мотивації» (О.П. Єлісеєв), методика «Здатність до самокерування» (за Н.М. Пейсаховим), «Опитувальних професійних переваг» (Дж. Голланд).

Як інструментарій експрес-діагностики інтегральної функції потенціалу самореалізації особистості як глибинно-психологічної детермінанти самоактуалізації стрес-транс-комунікативного потенціалу самоздійснення було використано прогностичну методику «Чи все на краще?» (авторка Н. Кривцова). Під час спеціально організованої інноваційно-дослідницької діяльності студентам-медикам I, III, V і VI курсів, а також аспірантам та науковцям-викладачам ОНМедУ було несподівано запропоновано вислів: «*Усе, що н-**ІЙЄ** делается, все – к лучшему!*» (коментар для фахівця-діагноста: *темп озвучування всього твердження звичайний, окрім «**ІЙЄ**», що треба зробити дуже швидко, щоб склалося враження, що це нібито один звук).* Далі було надано коментар та запропоновано виконати деякі завдання, а саме: «До речи, після «Н» було використано одразу три звуки. Укажіть, що саме Ви почули і що б написали після літери «Н…», яка емоція при цьому була би більш доцільнішою: спокій, тривожність, агресивність тощо *(темп озвучування завдання швидкий).* Якщо спроміглися зробити вибір звуку, то підберіть символ для його позначення, а якщо ні – опишіть лише свій емоційний стан та/або думки, що з'явилися після прослуховування запропонованого твердження. Чи збігаються почути звуки і вибраній символ для їх позначення в тексті? Укажіть, що це, на Вашу думку, означає» *(темп озвучування завдання звичайний).*

За результатами тестування за допомогою аудіальної методики де-сугестії «Чи все на краще?» було диференційовано респондентів за показником «готовність до самоактуалізації стрес-транс-комунікативного потенціалу самоздійснення особистості дослідника інформаційних ресурсів в екстремальних умовах» на дві підгрупи: до першої підгрупи увійшли особи, які «не зрозуміли», про що йдеться, не визначилися зі звуком та не намагалися виконати завдання несподіваного аудіального тестування; до другої підгрупи увійшли респонденти, які встигли виконати всі завдання за відведений час.

За результатами аналізу отриманих даних за допомогою стандартизованих методів психологічного дослідження було підтверджено, що йдеться про низький (респонденти першої підгрупи) і високий (респонденти другої підгрупи) рівні інтегральної функції потенціалу самореалізації особистості (ПСО). Причому йдеться про 100% достовірність виявлених суттєвих

відмінностей композиції особистісно-професійної ресурсності осіб двох підгруп: 1) із високим рівнем інтегральної функції потенціалу самореалізації особистості – це комплексна нелінійна різницево-багатовимірна характеристика полісутнісної автопоетичної цілісності, що активізує композитну функцію сизигії, підвищуючи здатність особистості дослідника наукових знань до авто-еко-організації і самогармонізації особистісно-професійних ресурсів в екстремальних умовах та її готовність до трансфесіоналізму; 2) із низьким рівнем – це лінійна характеристика особистості як відкритої системи, що виконує функцію системної детермінанти та йдеться про суб'єктне самовизначення й адаптивний тип-рівень самореалізації.

Більш ретельний огляд індивідуально-психологічних особливостей композиції особистісно-професійних ресурсів у респондентів згаданих підгруп із високим і низьким значеннями інтегральної функції (ПСО) представлено на рисунку 3.5. в дисертаційному дослідженні психологічних особливостей потенціалу самореалізації особистості [4, с. 174]. Це підтверджує можливість за допомогою методики «Чи все на краще?» швидко диференціювати респондентів на дві підгрупи за типом-рівнем інтегральної функції потенціалу самореалізації особистості, здатної до авто-еко-організації, які відрізняються за композицією особистісно-професійної ресурсності, що в певних умовах стає джерелом глибинно-психологічних детермінант, у тому числі самоактуалізації стрес-транс-комунікативного потенціалу самоздійснення.

**Висновки і перспективи подальших досліджень.** Представлені результати осмислення специфіки професійної комунікації в умовах пандемії, глобалізації кризи та інформаційного хаосу підтверджують актуальність проблеми стрес-транс-комунікативного потенціалу особистості медика, яка самоздійснюється в екстремальних умовах.

Досвід застосування аудіальної методики де-сугестії «Чи все на краще?» (авторка Н. Кривцова) для підвищення якості медичної освіти шляхом самовдосконалення навичок активного слухання і саморефлексії показав можливість її використання як валідного інструментарію експрес-діагностики узгодженості різних вимірів кумулятивно-дисипативних процесів авто-еко-організації енергетично-інформаційного метаболізму особистості, зокрема першої і другої сигнальних систем. За результатами численних досліджень було виявлено важливу роль невербального складника професійної комунікації медиків в екстремальних умовах, що відкриває можливість прогнозування здатності до суб'єктного самовизначення під час випробувань і складання іспитів, а також готовності до творчого самозмінювання в мінливих умовах криз та інформаційного хаосу зі збереженням продуктивності і автентичности життєдіяльності у цілому.

Запропонована методика надає також можливість швидко диференціювати здобувачів вищої освіти і науковців-викладачів на підгрупи за типами-рівнями глибинно-психологічних детермінант самоактуалізації стрес-транс-комунікативного потенціалу самоздійснення особистості дослідника наукових знань, чутливої до кризи та схильної до трансфесіоналізму, що знайшло своє відображення в типах/рівнях інтегральної функції потенціалу самореалізації особистості, здатної до авто-еко-організації, в індивідуально-психологічних особливостях композиції особистісно-професійних ресурсів (високий і низький рівні, лінійний і нелінійний тип). Це підтверджує доцільність використання нового методологічно-методичного інструментарію Психологічної філософії трансфесіоналізму (авторка Н. Кривцова), у тому числі SMART-моделей психотерапевтичної концептуалізації та де-сугестії, а також упровадження лінійних (від англ. coach) і нелінійних (від англ. couch) форм науково-освітнього коучингу і педменеджменту.

Тому перспективним вважаємо подальші дослідження можливостей використання розглянутого у статті методологічно-методичного інструментарію для створення програм оздоровлення науково-освітніх теопрактик, підвищення якості психологічного супроводу особистісно-професійного зростання та самоздійснення фахівців з охорони здоров'я в умовах екстремальної комунікації та інформаційного хаосу зі збереженням автентичності життя.

## ЛІТЕРАТУРА


1. Булаєвська О.В. Психологічні особливості професійної взаємодії медичного персоналу в екстремальних ситуаціях невідкладної допомоги : дис. … канд. псих. н. : 19.00.09. Луцьк, 2018. 311 с. URL: https://nadpsu.edu.ua/wp-content/uploads/2019/01/bulaevska_o_v_dys.pdf.
2. Козяр М.М. Екстремально-професійна підготовка до діяльності у надзвичайних ситуаціях : монографія. Львів : СПОЛОМ, 2004. 376 с.
3. Корольчук М.С. Психофізіологія діяльності. Київ : Ніка-Центр, 2004. 400 с.
4. Кривцова Н.В. Психологічні особливості потенціалу самореалізації особистості : дис. … канд. психол. наук : 19.00.01. Одеса, 2018. 296 с.
5. Кривцова Н.В. Шлях до гармонії життя: теорія і практика самореалізації : монографія ; 3-є вид., перероб. і доп. Харків : Факт, 2019. 404 с.
6. Кривцова Н.В. Smart-моделі «психологічної філософії» як методологічно-методичний інструментарій підвищення якості медичної освіти: досвід використання для прогнозування ризиків виснаження особистості дослідника інформаційних ресурсів під час випробувань та підвищення її готовності до трансфесіоналізму в умовах пандемічної освіти. *Постнекласична наукова парадигма: методологічні засади та концептуальні моделі* : звіт про науково-дослідну роботу (остаточний) / керівник НДР В.Б. Ханжи ; № держреєстрації 0116U001760. Одеса, 2020. С. 173–207.
7. Марічереда В.Г., Рогачевський О.П., Борщ В.І., Кривцова Н.В. Сучасні технології підвищення якості медичної освіти. *Інтегративна антропологія*. 2018. № 2(32). С. 70–74.

8. Створювальна сила знання : монографія. Книга перша / відп. ред. І.А. Доннікова, Н.В. Кривцова. Одеса : Фенікс, 2020. 250 с.
9. Транскоммуникация: преобразование жизненных миров человека / под ред. В.И. Кабрина. Томск : Том. ун-т, 2011. 400 с.
10. Цуканова Е.В. Деструктивные параметры взаимодействия в ситуации временного дефицита. Психологические исследования общения. Москва : Наука, 1985. С. 285–299.
11. Швейцер А.Ш. Благоговение перед жизнью. Москва : Прогресс, 1992. 576 с.

**REFERENCES**

1. Bulaevska OV. Psychological features of professional interaction of medical personnel in extreme situations of emergency care: dissertation. ... candidate psycho. N. : 19.00.09. Lutsk. 2018; 311. URL: https://nadpsu.edu.ua/wp-content/uploads/2019/01/bulaevska_o_v_dys.pdf (in Ukrainian).
2. Kozyar MM. Extreme professional preparation for activities in emergency situations: monograph. Lviv: SPOLOM, 2004; 376 (in Ukrainian).
3. Korolchuk MS. Psychophysiology of activity. Kyiv: Nika-Center, 2004; 400 (in Ukrainian).
4. Kryvtsova NV. Psychological peculiarities of the potential of self-realization of the individual: diss. ... candidate psychol. Sciences: 19.00.01. Odesa, 2018; 296 (in Ukrainian).
5. Kryvtsova NV. The path to the harmony of life: theory and practice of self-realization: monograph; 3rd ed., revision. and additional Kharkiv: Fakt, 2019; 404 (in Ukrainian).
6. Kryvtsova NV. Smart-models of "psychological philosophy" as methodological tools for improving the quality of medical education: the experience of using them to predict the risks of the researcher's personal exhaustion of information resources during trials and increasing her readiness for transprofessionalism in the conditions of pandemic education. Post-non-classical scientific paradigm: methodological principles and conceptual models: report on research work (final) / head of the NDR V.B. Khanzhi; State registration number 0116U001760. Odesa, 2020; 173–207. (in Ukrainian).
7. Marichereda VG, Rogachevskyi OP, Borshch VI, Kryvtsova NV. Modern technologies for improving the quality of medical education. Integrative anthropology. 2018; 2(32): 70–74. (in Ukrainian).
8. Creative power of knowledge: monograph. Book one / resp. ed. I.A. Donnikova, N.V. Kryvtsova. Odesa: Phoenix. 2020; 250 (in Ukrainian).
9. Transcommunication: the transformation of human life worlds / under the editorship. YOU. Cabryna. Tomsk: Vol. University. 2011; 400 (in Russian).
10. Tsukanova EV. Destructive parameters of interaction in a situation of temporary deficit. Psychological studies of communication. Moscow: Nauka. 1985; 285–299. (in Russian).
11. Schweitzer ASh. Reverence before life. Moscow: Progress, 1992; 576 (in Russian).

*Надійшла до редакції 16.11.2022 р.*
*Прийнята до друку 6.12.2022 р.*

# ПІВТОРАК ВОЛОДИМИР ІЗЯСЛАВОВИЧ
## *(ДО 70-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)*

Двадцять восьмого листопада 2022 року виповнилося 70 років з дня народження та 46 років науково-педагогічної діяльності видатного вченого – морфолога, доктора медичних наук, професора Володимира Ізяславовича Півторака – завідувача кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Своє життя В.І. Півторак присвятив одній з фундаментальних галузей медицини – клінічній анатомії та оперативній хірургії.

Народився ювіляр у селі Овечаче (тепер Дружне) Калинівського району Вінницької області, де пройшло його дитинство.

Закінчив Вінницький державний медичний інституті ім. М.І. Пирогова (1976). Асистент (1976), доцент (1993), професор (2001) кафедри оперативної хірургії і топографічної анатомії, завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії (2017). Академік Міжнародної академії інтегративної антропології, академік Академії медико-технічних наук України. Упродовж 1994–2012 рр. – заступник декана з роботи з іноземними студентами ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Віце-президент наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (з 2015 р.).

Професор В.І. Півторак бере активну участь в атестації наукових і науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації як заступник голови спеціалізованої Вченої ради Д 26.003.06 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова зі спеціальностей нормальна анатомія (14.03.01) та нормальна фізіологія (14.03.02) та є членом спеціалізованої вченої ради Д 76.600.01 із захисту дисертацій з нормальної анатомії (14.03.01), хірургії (14.01.03) та стоматології (14.01.22) при Буковинському державному медичному університеті.

Кандидатська дисертація на тему «Морфофункціональні зміни міокарду при високій обтураційній кишковій непрохідності та її корекції в експерименті», яку він захистив у спеціалізованій вченій раді при Київському медичному інституті імені О.О. Богомольця під керівництвом д.мед.н., проф. Терентьєва Г.В. та д.мед.н., проф. Медвецького Є.Б., отримала схвальні відгуки відомих морфологів України академіка НАПН України проф. Кульчицького К.І. та ректора Київського державного інституту удосконалення лікарів проф. Умовіста М.Н.

Важливим вкладом в науку є докторська дисертація «Топографо-анатомічні, структурно-функціональні особливості та математичне моделювання оперованого шлунка». Науковими консультантами Володимира Ізяславовича були д.мед.н., проф. Костюк Г.Я. та д.мед.н., проф. Жученко С.П. В роботі розвинутий новий напрямок в анатомії шлунка, в основу якого покладено геотопографічний принцип реконструкції форми органа за комп'ютерно-томографічними зрізами. Встановлені структурно-функціональні закономірності змін в оперованому шлунку. Використовуючи математичне моделювання на суцільних електропровідних середовищах, проаналізовані позитивні та негативні сторони реконструктивних операцій після резекції шлунка. В експерименті на тваринах доведена взаємозалежність змін об'ємної форми шлунка, процесів переміщення вмісту, якісного та кількісного складу мікрофлори. Виявлені особливості змін слизової оболонки після резекції шлунка, основані на кількісних методах. Запропонований найбільш оптимальний варіант операції, що проходить апробацію в клініці. Одержані автором нові наукові дані та запропонований підхід до створення нових хірургічних конструкцій гастроентероанастомозів в сукупності забезпечують вирішення важливої прикладної проблеми створення оптимальних способів резекції шлунка, що профілактують післягастрорезекційні синдроми.

Професор В.І. Півторак має значні наукові здобутки в галузі клінічної анатомії та оперативної хірургії. Ним запропоновані нові способи оперативних втручань, нові хірургічні прилади та інструменти, на які видані 45 авторських свідоцтв та патентів на винаходи.

Під його керівництвом захищено 2 докторських та 8 кандидатських дисертацій. Продовжують науковий напрямок його учні: проф. Воровський О.О., проф. Костюк О.Г., проф. Монастирський В.М., доктор філософії і медицини Кфурі Е.Б. (тепер працює у Франції), доц. Одарченко С.П., доц. Малоголовка О.А., доц. Булько М.П., доц. Бурков М.В., доц. Сміюха О.А. та численні здобувачі, що працюють над кандидатськими та докторськими дисертаціями.

Професор В.І. Півторак є автором та співавтором більше 320 наукових і навчально-методичних праць. За підручниками з клінічної анатомії та оперативної хірургії під його редакцією навчаються студенти медичних університетів України. Підручники рекомендовано

Міністерством охорони здоров'я України для студентів вищих медичних навчальних закладів четвертого рівня акредитації. Видано 6 підручників.

З під його пера вийшли в світ посібники:

- Лекції з оперативної хірургії та топографічної анатомії (для студентів стоматологічного факультету) (2000 рік).
- Оперативна хірургія та топографічна анатомія. Навчально-методичний посібник. Практичні заняття. Для медичних факультетів (2004 рік).
- Посібник для студентів стоматологічного факультету з топографічної анатомії та оперативної хірургії. Розділи: голова, шия (2011 рік).
- Клінічна анатомія трійчастого та лицевого нервів. Вегетативні вузли лиця. Місцеве знеболювання: навчальний посібник для студ. вищ. мед. навч. закладів (2012 рік).
- Короткий курс топографічної анатомії та оперативної хірургії (2015 рік).
- Клінічна анатомія сечостатевих органів (2016 рік).
- Клінічна анатомія верхньої кінцівки (2017 рік).
- Короткий курс клінічної анатомії та оперативної хірургії (2019 рік).
- Клінічна анатомія нижньої кінцівки (2019 рік).
- Клінічна анатомія та оперативна хірургія органів таза (2022 рік).

Посібники здобули широке визнання серед викладачів і студентів.

Володимир Ізяславович є членом редколегій двох наукових журналів.

Професор В.І. Півторак – яскравий приклад вченого, педагога, який працює на благо людей та України.

Президія наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України щиро вітає Володимира Ізяславовича Півторака з ювілеєм і бажає йому міцного здоров'я, довгих років життя, творчої наснаги у плідній праці науковця і педагога.

***О.Л. Аппельханс, д.мед.н., професор,***
***зав. кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ***

# Світлій пам'яті академіка НАН України

## СЕРГІЯ АНДРІЙОВИЧА АНДРОНАТІ

Колектив Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України» з глибоким сумом сповіщає про те, що 29 червня 2022 року пішов з життя видатний вчений у галузі біоорганічної та медичної хімії, педагог і організатор наукових досліджень, доктор хімічних наук, професор, академік НАН України, почесний член АН Молдови **Сергій Андрійович Андронаті**.

З 1972 р. С.А. Андронаті працює в НАН України. Він обіймав посади старшого наукового співробітника, завідувача відділу, заступника директора з наукової роботи Фізико-хімічного інституту, а з 1984 р. – директор інституту, голова Південного наукового центру НАН України та МОН України, водночас – завідувач кафедри фармацевтичної хімії ОНУ (1998– 2018), науковий керівник Хіміко-фармацевтичного навчально-науково-виробничого комплексу НАН і МОН України. С.А. Андронаті створив в Одесі наукову школу в галузі біоорганічної і медичної хімії. Він був науковим консультантом 4 докторських і керівником 31 кандидатської дисертації; опублікував разом зі співавторами 9 монографій, більш як 600 наукових статей, одержав понад 125 патентів і авторських свідоцтв на винаходи. На основі фундаментальних досліджень С.А. Андронаті та його співробітників у співдружності з фармакологами створено перший вітчизняний анксіолітичний, снодійний і протисудомний засіб «Феназепам», анксіолітичний препарат денної дії «Гідазепам», перший у світі оральний індуктор ендогенного інтерферону з широким спектром противірусної активності «Аміксин», оригінальний снодійний і анксіолітичний препарат Левана® ІС (Циназепам). Організовано промислове виробництво препаратів (феназепам, гідазепам, аміксин, левана) в Україні, використання їх у медицині, експорт за кордон. С.А. Андронаті – лауреат Державних премій СРСР та України в галузі науки і техніки, премії президентів академій наук України, Білорусі і Молдови, премії імені А.І. Кіпріанова НАН України. Його відзначено почесним званням «Заслужений діяч науки і техніки України», нагороджено орденами «Знак пошани», Дружби народів, «За заслуги» усіх трьох ступенів, почесною грамотою Кабінету Міністрів України.

Високий професіоналізм, цілеспрямованість, працелюбність, відданість своєму покликанню науковця завжди відзначали С.А. Андронаті.

Колеги та друзі запам'ятають Сергія Андрійовичк не лише як відомого вченого й організатора, але й як чуйну, доброзичливу, гідну поваги людину.

***Світла пам'ять!***

**Колегі, друзі, учні…**

# ДЛЯ АВТОРІВ

# «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

**Відомості про видання**

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включено до Переліку наукових фахових видань категорії «Б» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «стоматологія», 222 «медицина», 226 «фармація, промислова фармація», 228 «педіатрія». Наказ Міністерства освіти і науки України № 894 від 10.10.2022, додаток 2; доступ за посиланням https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf і Наказ Міністерства освіти і науки України №185 від 20.02.2023, додаток 4; доступ за посиланням https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf) Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він занесений до Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України».

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проєкту "Підтримка українським редколегіям" (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.
ISSN 2226-2008
DOI 10.54229/2226-2008

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 6–12 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок, короткі повідомлення – до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. В журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямах розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем з таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія: – генетика та прикладні аспекти медичної генетики;

– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології; – роботи з новітніх клітинних технологій;

– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди, лекції, короткі повідомлення, клінічні випадки, матеріали конференцій з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами усіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів, (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкриту публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їхню публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – українська та англійська.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;

д) два резюме – українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);

е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

ж) формулювання мети статті (постановка завдання);

з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах;

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

л) літературні посилання у порядку їхнього цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальновживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах – до 60. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

***Для статей:***

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutririon, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma.* 2012;13(4):12-16. (In Ukrainian). Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/34633

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі на англійську. Транслітерацію можливо зробити автоматично на сайті http://ukrlit.org/transliteratsiia. В бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання "et al." після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, "et al." не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, в **Journal List,** на сайті **ISSN** або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інфор-

мація відносно видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, в круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання в круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номера DOI, PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання.

***Для матеріалів конференцій:***

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22-25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11-15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

***Для монографій та інших книжок:***

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. Lektiny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом на англійську в квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

***Зауважуємо:*** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаків розділення: // і –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їхнього змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 1000 гривень (за 12 сторінок). Кожна додаткова сторінка сплачується окремо у розмірі 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і редагуванням статей, макетуванням журналу та розміщенням його електронної версії. Електронна версія журналу своєчасно розміщується у відкритому доступі на сайті видання. За бажанням автор статті може замовити собі друкований примірник журналу. Вартість друкованого примірника – 800 гривень, які необхідно сплатити додатково до публікаційного внеску. Підтвердження проведеної оплати (відсканована квитанцію або її фотографію) автор надсилає в електронному вигляді на e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. **Контакти редакції «Одеського медичного журналу»:** Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна

Контактна особа – Демченко Христина,
тел.: +380 (68) 4870694; e-mail: omj@onmedu.od.ua
Науковий редактор – Антоненко Петро,
тел.: +380 (97) 5875636;
e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua
Сторінка журналу: journal.odmu.edu.ua

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

*Середній час очікування публікації* (від дня подачі до дня публікації) – 2–3 місяці (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

Додаток до Правил підготовки статей
до «Одеського медичного журналу»

## ДЕКЛАРАЦІЯ
## щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), ***(П.І.Б. автора або авторів – указуються всі автори наукової статті),*** декларую(ємо), що в статті ***(назва наукової статті)*** наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), ***відсутні*** некоректні цитування, запозичення іншого тексту***,*** відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

**Дата** **Підпис(и)**

**Примітки:** 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

## ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ
## рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її удосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. один одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента. В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням з редакційною колегією журналу взаємодія рецензента і автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише у тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладення матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

## INFORMATION ABOUT EDITION

# "ODES'KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL" ("The Odesa Medical Journal")

## Publication information

"Odes'kij medičnij žurnal" ("The Odesa Medical Journal") was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and publisher of "The Odesa Medical Journal" is the Odesa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

"The Odesa Medical Journal" is included in the List of specialized scientific publications of category B (branch – medical sciences, specialties – 221 "dentistry", 222 "medicine", 226 «pharmacy, industrial pharmacy», 228 "pediatrics". Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022, appendix 2; available at https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf and Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 185 dated 20.02.2023, appendix 4; available at https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf). About 100 articles and messages are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, "Scientific Periodics of Ukraine".

In August 2022, the scientific publication "The Odesa Medical Journal" received a three-month scholarship from the "Support to Ukrainian Editorial Staff" (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008
Frequency of the Journal: The Journal appears bimonthly.
DOI 10.54229/2226-2008

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR "ODES'KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL" ("THE ODESA MEDICAL JOURNAL")

1. "Odes'kij medičnij žurnal" ("The Odesa Medical Journal") publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 6–12 pages, reviews – up to 12–20 pages, short reports – up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatry:

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews, lectures, short reports, clinical cases, materials of conferences on the modern actual problems of dentistry, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, farmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for "The Odesa Medical Journal", experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal

of the establishment where the work was done, (2) information about the authors, (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors);

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

***For articles:***

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutririon, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12-16. (In Ukrainian). Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/34633

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: http://ukrlit.org/transliteratsiia. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, in the Journal List,

on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volum's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number, PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link.

***For materials of conferences:***

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI).* 2016 Feb 22-25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology.* 2008 May 11-15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

***For monographs and other books:***

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. Lektiny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

***Please, note:*** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582–97 and National State Standard 7.12–93.

Those who have no assess to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 1,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. The on-line version of the Journal is timely placed in the publically available Journal's website. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. **"Odesa Medical Journal" contacts:** Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine

Person of contact – Khrystyna Demchenko, phone: +380 (68) 4870694; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko,
phone: + 380 (97) 5875636;
e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua
Journal site: journal.odmu.edu.ua

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

*The average waiting time of publication* (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

## DECLARATION
## on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) ***(name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*** declare that in ***(the name of the scientific article)*** the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotings, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine "On Higher Education" ***absent.***

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate's and doctoral dissertations have the proper references.

I'm(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

**Date** **Signature(s)**

**Notes:** 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be sertified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

## MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to "Odes'kij medičnij žurnal" ("The Odesa Medical Journal") need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editorin-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism. com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double "blind" reviewing (neither the author nor the reviewer know each other's names). The review is provided to the author of the article at his request without a signature, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

**НОТАТКИ**

Науково-практичний журнал

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1–2 (179–180) 2022

Коректура • *Наталія Славогородська*

Комп’ютерна верстка • *Світлана Калабухова*

E-mail: omj@onmedu.od.ua
Сайт: http://journal.odmu.edu.ua

Підписано до друку: 27.02.2023.
Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 13,74. Ум. друк. арк. 13,95.
Замов. № 0323/186. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб’єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.