

Моделювання інсулінорезистентності в щурів Wistar, що зумовлена дією з високим вмістом жирів комбінованого походження (експериментальне дослідження, етап 1)

Ю. М. Колесник^{А,Е,Ф}, М. І. Ісаченко^{В,С,Д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Мета роботи – відтворити експериментальну модель інсулінорезистентності (ІРС) у щурів-самців лінії Wistar шляхом використання дієти з високим вмістом жирів комбінованого походження.

Матеріали і методи. Під час експерименту використали 42 щурів-самців лінії Wistar, яких поділили на 2 групи: перша – контрольна (n = 7), друга – експериментальна (n = 35). Для моделювання ІРС протягом 8 тижнів годували комерційним комбікормом жирністю 40 %. Для контролю динаміки метаболічних змін тварин щотижня зважували, рівень глюкози натще вимірювали раз на 2 тижні, робили тест толерантності до глюкози (ГТТ), вимірювали артеріальний тиск і виконували біоімпедансний аналіз складу тіла – раз на 4 тижні, а тест толерантності до інсуліну (ТТІ) – один раз на восьмому тижні після того, як зафіксовано значні зміни за ГТТ.

Результати. У щурів із групи ІРС порівняно з контролем на четвертому тижні маса тіла перевищувала контроль на 13 %, на восьмому – на 9 %; концентрація глюкози натще на четвертому тижні більша на 11 %, на восьмому – на 37 %. Під час аналізу результатів ГТТ виявлено порушення толерантності до глюкози на обох термінах, але гіперглікемічний тип кривої виявлено саме на восьмому тижні, без значних коливань глюкози за ТТІ. На четвертому тижні зафіксовано збільшення систолічного артеріального тиску на 27 %, діастолічного – на 6 %, на восьмому – на 21 % і 20 % відповідно. Біоімпедансний аналіз складу тіла на четвертому тижні показав збільшення жирової маси тіла щурів, на фоні якого формується латентна загальна дегідратація з перерозподільною позаклітинною гіпергідратацією; на восьмому тижні – прогресування ожиріння та дегідратації, але з перерозподілом рідини в бік внутрішньоклітинної гіпергідратації.

Висновки. Годування щурів кормом із високим вмістом жиру комбінованого походження протягом чотирьох тижнів спричиняє ожиріння, про що свідчать збільшення маси тіла, абсолютного й відносного показників жирової маси тіла тварин із порушенням співвідношення, на тлі цього формується латентна загальна дегідратація з перерозподільною позаклітинною гіпергідратацією. Цей строк є недостатнім для індукції ІРС. Продовження дієти протягом восьми тижнів призводить до прогресування ожиріння з формуванням ІРС. Її критеріями є гіперглікемія натще, гіперглікемічний тип кривої за ГТТ, відсутність істотних коливань рівня глюкози за ТТІ та стійке підвищення артеріального тиску. Ці чинники призводять до прогресування відносного дефіциту загальної води організму, зумовленого позаклітинною дегідратацією, з перерозподілом рідини в бік внутрішньоклітинної гіпергідратації.

Ключові слова:

моделювання, інсуліно-резистентність, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, тест толерантності до глюкози, тест толерантності до інсуліну, артеріальний тиск, біоімпедансний аналіз складу тіла, щури.

Патологія. 2025.

Т. 22, № 1(63).
С. 5-11

Modeling insulin resistance in Wistar rats induced by a combined high-fat diet as a predictor of type 2 diabetes (experimental phase 1 study)

Yu. M. Kolesnyk, M. I. Isachenko

The aim was to recreate an experimental model of insulin resistance in male Wistar rats by using a diet with a high fat content of combined origin.

Materials and methods. 42 male Wistar rats were taken into the experiment and divided into 2 groups: 1st – control (n = 7) and 2nd – experimental (n = 35). For modelling the insulin resistance (IRS) the rats were fed with a commercial compound feed with a fat content of 40 % for 8 weeks. To control the dynamics of metabolic changes, the rats of the experimental groups were weighed weekly, fasting glucose was measured once every 2 weeks, a glucose tolerance test (GTT), blood pressure measurement (BP) and body composition bioimpedance analysis (BIS) were performed once every 4 weeks, and an insulin tolerance test (ITT) was performed once at 8 week after receiving convincing changes in the glucose tolerance test.

Results. In rats of the IRS group, compared to the control group, body weight exceeded the control group by 13 % on the 4th week and by 9 % on the 8th week; fasting glucose concentration was higher by 11 % on the 4th week and by 37 % on the 8th week; GTT revealed changes towards impaired glucose tolerance at both periods, however, the hyperglycemic type of curve was detected on the 8th week, which was combined by the absence of significant glucose changes during ITT; on the 4th week – systolic BP increase by 27 % and diastolic – by 6 %, and on the 8th week – by 21 % and 20 %, respectively; BIS on the 4th week revealed an increase in body fat mass, against which latent general dehydration with redistributive extracellular hyperhydration is formed, on the 8th week – progression of obesity and dehydration, but with redistribution of fluid towards intracellular hyperhydration.

Keywords:

modelling, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, glucose tolerance test, insulin tolerance test, arterial blood pressure, bioimpedance analysis of body composition, rats.

Pathologia.

2025;22(1):5-11

Conclusions. Feeding animals a high-fat diet of combined origin for 4 weeks led to obesity, as evidenced by increased body weight and body fat mass with altered fat distribution. This was accompanied by latent general dehydration and extracellular hyperhydration. However, 4 weeks was insufficient to induce insulin resistance. Extending the diet to 8 weeks resulted in further obesity progression and the development of insulin resistance, characterized by fasting hyperglycemia, a hyperglycemic-type curve on the GTT, the absence of significant glucose fluctuations during ITT, and persistently elevated BP. These metabolic disturbances contributed to a relative total body water deficit, driven by extracellular dehydration with fluid redistribution towards intracellular hyperhydration.

За даними ВООЗ, серед усіх хворих на цукровий діабет 95 % випадків припадає саме на 2 тип [1]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) визначають як порушення вуглеводного обміну, що спричинене інсулінорезистентністю (ІРС), супроводжується відносною інсуліновою недостатністю й у 80 % випадків поєднується з ожирінням [2]. Крім значної поширеності асоціації з ожирінням, тяжкість діагнозу зумовлена багатьма ускладненнями, ступінь вираженості яких прямо корелює з віком, спадковістю, способом життя і недостатністю культури харчування (гіподинамія, переїдання і якість їжі) [3].

Чимало досліджень останніх років присвячено саме аліментарному походженню ІРС та ожиріння, що ґрунтуються на процесах посилення адипогенезу, накопичення вільних жирних кислот, що саботує метаболічний баланс, спричиняючи резистентність до інсуліну й уражаючи систему мікробіом – кишечник – мозок. Таке ураження ще більше загострює дисрегуляцію метаболізму через системне запалення, що призводить до прискореної втрати функціональних β -клітин і рецепторної чутливості інсулінозалежних тканин. Надалі це спричиняє поступовий розвиток гіперглікемії [4]. Така багатошаровість патогенезу ІРС та ожиріння зумовлює необхідність розроблення адекватної експериментальної моделі для детальнішого уявлення про механізми розвитку та компенсації; це сприятиме покращенню якості та тривалості життя пацієнтів [5].

Тому логічним є пошук такої моделі ЦД2, яка через специфічну комбінацію нутрієнтів індукуватиме передусім ІРС й ожиріння аліментарного походження та матиме основні етіопатогенетичні характеристики ЦД2. У зв'язку із цим важливим аспектом стає склад дієти, який має бути максимально наближеним до компонентів щоденного харчування західного типу.

Мета роботи

Відтворити експериментальну модель інсулінорезистентності у щурів-самців лінії Wistar шляхом використання дієти з високим вмістом жирів комбінованого походження.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (свідоцтво про технічну компетентність МОЗ України № 181/23 від 21.12.2023 р., діє до 20.12.2028 р.). Експеримент виконали, дотримуючись етичних принципів дослідів на тваринах [6,7], одержали дозвіл локальної комісії з питань біоетики Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету (протокол від 15.03.2023 р. № 2).

Під час експерименту використали 42 нормоглікемічних, нормотензивних щурів-самців лінії Wistar віком 18–22 місяці. Цей віковий період відповідає періоду старіння [8]. Експериментальних тварин поділили на дві групи (рис. 1).

Для моделювання ІРС 35 інтактних нормоглікемічних, нормотензивних щурів-самців лінії Wistar щоденно протягом 8 тижнів годували комерційно розробленим комбікормом жирністю 40 % (ВКК), що містив комбінацію жирів тваринного (свинячий смалець) і рослинного (пальмова олія) походження у співвідношенні 1 : 1; добове дозування на 1 тварину – 30 г. Щури контрольної групи отримували стандартний комбікорм для лабораторних гризунів із жирністю 4 %, що містив рослинні компоненти (пшеницю, ячмінь, висівки, макуху соняшникової) і сухе молоко; добове дозування таке саме. Вміст усіх інших поживних компонентів і вітамінно-мінеральних комплексів у комбікормах зівставний. Тварин утримували з вільним доступом до води, годували щодня о 08:00.

Для контролю динаміки метаболічних змін щурів експериментальних груп щотижня зважували, концентрацію глюкози натще визначали раз на 2 тижні, робили тест толерантності до глюкози (ГТТ), вимірювали артеріальний тиск (АТ) та виконували біоімпедансний аналіз складу тіла (БІС) раз на 4 тижні, а тест толерантності до інсуліну (ТТІ) – один раз на восьмому тижні після того, як зафіксовано значні зміни за ГТТ.

Критерій ефективності моделі – збільшення жирової маси тіла на 25–30 % [9], підвищення рівня глюкози натще (6,1–6,9 ммоль/л), порушення толерантності до глюкози на 120 хв ГТТ (7,8–11,0 ммоль/л) [10], відсутність коливань глюкозної кривої за ТТІ. На восьмому тижні п'ятьох тварин виключено з експерименту, оскільки вони не відповідали наведеним критеріям.

Після 12-годинного голодування щурів експериментальних груп зважували, після цього оброблювали об'єм розчину глюкози відповідно до маси тіла. Порошок глюкози (Істок-Плюс ТОВ, Україна) розчиняли в стерильному 0,9 % NaCl, вводили внутрішньоочеревинно (в/о) в дозуванні 2 г/кг маси тіла тварини. Хвіст щура попередньо обробляли спиртовою серветкою, одноразовим стерильним скальпелем відрізували кінець хвоста завдовжки не більше ніж 1–2 мм і знімали першу краплю крові чистою стерильною серветкою. Концентрацію глюкози вимірювали за допомогою глюкометра Contour plus (BAYER CONSUMER CARE AG, Швейцарія) і тест-смужок Contour plus на 0, 15, 30, 60 і 120 хвилинах. Протягом всього тесту тварини мали вільний доступ до води [9,11].

ТТІ робили через 2 доби після ГТТ – на восьмому тижні дослідження. Після 12-годинного голодування

1

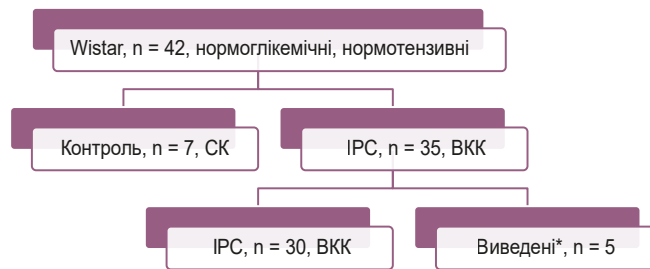


Рис. 1. Дизайн експерименту. СК: стандартний корм для лабораторних гризунів; ВКК: висококалорійний корм із високим вмістом жиру; *: виведені через невідповідність критеріям залучення.

щурів зважували, обраховували індивідуальну дозу для в/о введення інсуліну швидкої дії (Новорапід, Ново Нордск, Данія) з розрахунку 0,5 МО/кг, розчиненого перед введенням у стерильному 0,9 % NaCl. Після введення інсуліну визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра через 0, 15, 30, 60 і 120 хвилин. Протягом усього тесту щури мали вільний доступ до води. У разі ускладнення тесту інсуліновим шоком (концентрація глюкози в крові <1,4 ммоль/л, млявість і пасивність тварини) рекомендовано в/о ввести 10 мкл 20 % розчину глюкози [12]. У нашому дослідженні таких випадків не було.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали за допомогою Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA) на етапі формування експериментальних груп, на четвертому і восьмому тижнях моделювання IPC. Вимірювали показники систолічного та діастолічного АТ.

Для виконання БІС обов'язковою є анестезія тварини, для якої використали ветеринарний засіб «Медісон» (медетомідину гідрохлорид), після завершення дослідження вводили його антидот «Реверсон» (атипамезолу гідрохлорид). Після введення актуальних показників маси тіла (у грамах), назоанальної довжини тіла (в сантиметрах) для кожної піддослідної тварини та коефіцієнта для щурів, відповідно до інструкції виробника аналізатора імідансу Vet BIS1 (ImpediVet, Австралія), одержали розрахункові показники складу тіла (об'єми загальної води в організмі (ЗВО), позаклітинної (ПКР) і внутрішньоклітинної рідини (ВКР) (в мл і % від маси тіла), знежирену (ЗМТ) і жирову масу тіла (ЖМТ) (в г і % від маси тіла) [13].

Статистично результати опрацювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), використали програму Statistica 13.0 (ліцензія № JРZ804І382130ARCN10-J). Усі неперервні змінні перевірено на нормальність розподілу за допомогою W-тесту Шапіро–Вілکا. Безперервні змінні наведено як середнє (М) та середнє значення стандартної помилки (m). Усі параметри порівняли за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу; якщо виявлено значущість, надалі використовували двосторонній тест Тьюкі для численних порівнянь. Двостороннє значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим для всіх тестів.

Результати

Динаміку набору маси тіла щурами експериментальних груп наведено на рис. 2.

Аналіз показників маси тіла тварин показав статистично вірогідне збільшення в групі з IPC порівняно з контролем уже на другому тижні вживання ВКК зі збереженням цієї тенденції протягом усіх тижнів порівнянь (рис. 2). Так, на четвертому тижні цей показник перевищував контроль на 13 %, а на восьмому на 9 %.

Рівні глюкози натще у щурів групи контролю статистично значущо не відрізнялися на всіх термінах дослідження, відповідали нормальному нормоглікемічному діапазону (рис. 3).

У групі щурів з IPC зафіксовано значуще збільшення концентрації глюкози натще на четвертому тижні дослідження – на 11 % порівняно з контролем. На шостому і восьмому тижнях динаміка збільшення концентрації глюкози натще зберігалась, і показник перевищував контроль на 21 % і 37 % відповідно.

Аналіз результатів ГТТ у щурів контролю на четвертому і восьмому тижнях не виявив порушень толерантності до глюкози, а глікемічна крива відповідала нормоглікемічному типу (рис. 4А,В).

У групі щурів з IPC істотні зміни в бік порушення толерантності до глюкози виявлено і на четвертому, й на восьмому тижні дослідження (рис. 3А). Показники глюкози у щурів із групи IPC на всіх хвилинах тесту вірогідно перевищували показники контролю, але відповідність критеріям формування порушення толерантності до глюкози, за рекомендаціями ВООЗ [10], і формування при ГТТ гіперглікемічного типу кривої підтверджено саме на восьмому тижні дослідження (рис. 4В).

Під час ТТІ у щурів групи контролю після введення інсуліну короткої дії виявлено різке зниження рівня глюкози крові на 15 хв і 30 хв з поступовим відновленням збільшення концентрації глюкози, починаючи з 60 хв (рис. 5).

У групі щурів з IPC після введення інсуліну значних коливань рівнів глюкози не виявлено. Діапазон змін порівняно зі стартовою концентрацією глюкози на 0 хв значущо коливався від 5 % до 6 % з максимумом зниження на 30 хв. Це свідчить про формування IPC у тварин з ожирінням (рис. 5).

Вимірювання АТ у щурів контролю не показало статистично значущих відмінностей на четвертому і восьмому тижнях (рис. 6А,В).

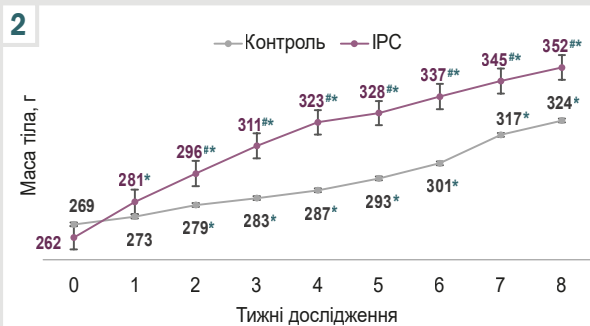


Рис. 2. Динаміка збільшення маси тіла щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах щодо параметрів цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

Рис. 3. Зміни показників глюкози натще в щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

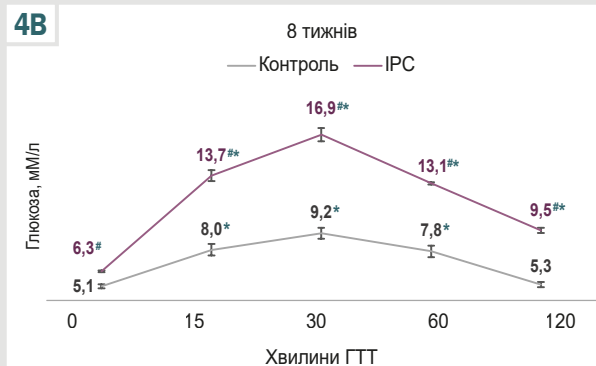
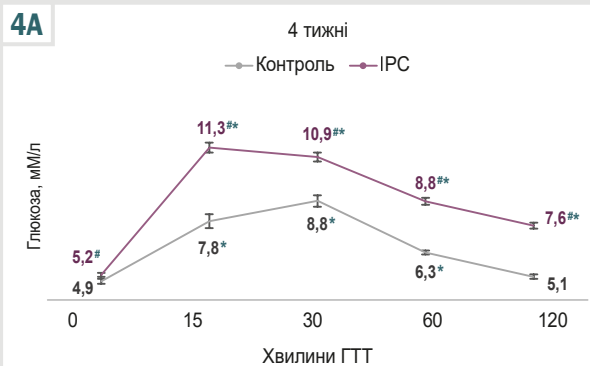
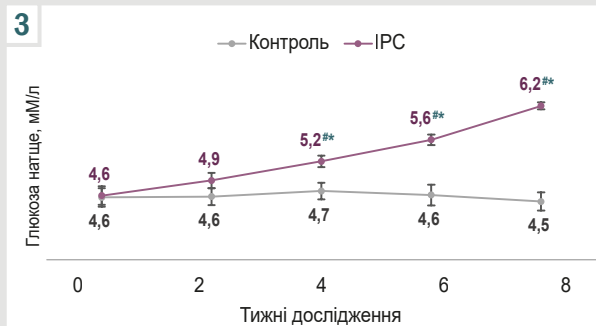


Рис. 4. Внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози в щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

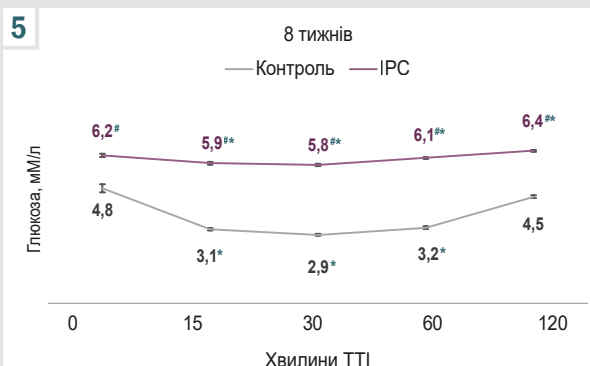


Рис. 5. Внутрішньоочеревинний тест толерантності до інсуліну в щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

Рис. 6. Показники артеріального тиску щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників тварин із групи IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах щодо параметрів цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

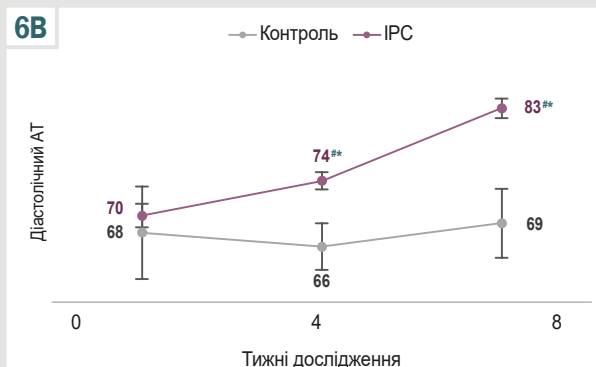




Рис. 7. Показники біоімпедансного аналізу складу тіла щурів експериментальних груп ($M \pm m$). #: статистично значуща різниця показників IPC щодо параметрів контрольної групи у відповідному терміні ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників груп на різних термінах порівняно з параметрами цієї самої групи на нульовому тижні ($p < 0,05$).

У щурів із IPC вже на четвертому тижні зафіксовано значуще збільшення систолічного АТ на 27 %, діастолічного – на 6 % порівняно з вихідними даними (рис. 6A,B). Спрямованість змін зберігалася на восьмому тижні: систолічний АТ достовірно перевищував показник контролю на 21 %, а діастолічний – на 20 % (рис. 6A,B).

Біоімпедансний аналіз складу тіла щурів контрольної групи дав змогу встановити значуще збільшення ЖМТ на 9 % на четвертому тижні дослідження, а на восьмому тижні цей показник збільшився на 27 % порівняно з вихідними даними (рис. 7A).

Показник ЗМТ у контрольних тварин збільшився на 4 % і 19 % на четвертому і восьмому тижнях відповідно. Співвідношення ЖМТ : ЗМТ щодо маси тіла тварин зберігалось в межах норми (1 : 6) протягом усіх термінів спостереження (рис. 7B). Аналіз абсолютного показника ЗВО протягом експерименту дав змогу встановити його значуще збільшення в контролі на 12 % на

четвертому тижні і 29 % на восьмому (рис. 7C) порівняно з вихідними даними. Зауважимо, що відсоток ЗВО від загальної маси тіла тварин істотно не змінювався протягом експерименту (рис. 7D). Втім, це супроводжувалося взаємно пов'язаним зростанням абсолютних значень ПКР і ВКР, щодо яких статистично значущі зміни зафіксовано на восьмому тижні дослідження: перевищення показників нульового тижня становило 30 % і 27 % відповідно (рис. 7E). Співвідношення ПКР : ВКР щодо ЗВО зберігалось в межах норми (46 % : 54 %) протягом усього експерименту (рис. 7F).

Аналіз показників ЖМТ у щурів з IPC на четвертому тижні дослідження показав їх достовірне підвищення порівняно з вихідними даними, що перевищувало показники контролю в 2,4 раза (рис. 7A). Паралельно з цим відбулося зменшення абсолютного й відносного показників ЗМТ порівняно з контролем – на 9 % (рис. 7A,B). Такі зміни трансформували співвідношення ЖМТ : ЗМТ у бік накопичення ЖМТ, зокрема

співвідношення ЖМТ : ЗМТ стало становити 1 : 2 проти початкових 1 : 6 (рис. 7B). Аналіз ЗВО щурів з ожирінням на четвертому тижні не показав вірогідних змін абсолютного показника порівняно з контролем, але щодо маси тіла цей показник зменшився на 9 % (рис. 7C,D), що є ознакою латентної дегідратації на тлі вживання ВКК. Ці зміни спричинені перерозподілом рідини в бік накопичення ПКР, зокрема збільшенням порівняно з контролем на 7 %. Це призвело до порушення співвідношення ПКР : ВКР, що становило 1,0 : 1,1 при нормі 1,0 : 1,2, яка зафіксована у тварин контролю (рис. 7E,F).

На восьмому тижні дослідження в щурів з IPC прогресувало ожиріння, що спричинило збільшення абсолютного показника ЖМТ в 2,7 раза на тлі зменшення ЗМТ на 19 % порівняно з контролем (рис. 7A). При цьому співвідношення ЖМТ : ЗМТ залишилось 1 : 2, як і на четвертому тижні (рис. 7B). Відносний показник ЗВО у щурів з IPC показав зменшення на 13 % порівняно з контролем; це свідчить про відносний дефіцит ЗВО на тлі ожиріння (рис. 7D). Такий дефіцит на восьмому тижні спричинений позаклітинною дегідратацією з перерозподілом рідини в бік внутрішньоклітинної гіпергідратації. Критерієм цього стало статистично значуще зменшення абсолютного показника ПКР на 16 % без достовірних змін ВКР порівняно з контролем (рис. 7E). Разом із тим, ці зміни вплинули на співвідношення ПКР : ВКР, що становило 1,0 : 1,4 (рис. 7F).

Обговорення

Моделі ожиріння на гризунах, зокрема щурах Wistar, широко використовують під час вивчення механізмів розвитку ожиріння та пов'язаних із ним захворювань, особливо ЦД2 [14]. Hossain M. J. et al. здійснили систематичний пошук моделей цукрового діабету 2 типу на щурах і проаналізували матеріали за період з 2009 до 2020 року. Автори опрацювали 63 дослідження моделей ЦД2, який спричинений дієтою та хімічними впливами. Дійшли висновку, що більшість досліджень ґрунтувалися на поєднанні дієти та введення низьких доз стрептозотину (60 із 63 досліджень, 9 – на щурах лінії Wistar). Автори також проаналізували склад і тривалість дієти за даними різних публікацій. Встановили, що у більшості досліджень використано висококалорійну дієту (34 праці), багату на жири і цукор (18 досліджень). Енергія, отримана з жиру, коливалася від 45 % до 60 %, і принаймні у 18 із 60 досліджень сало наведено як джерело жиру в раціоні піддослідних тварин. Тривалість дотримання дієти перед ін'єкцією стрептозотину становила від 2 до 8 тижнів (55 із 60 публікацій), а його доза варіювала від 25 мг/кг до 45 мг/кг; найпоширеніша комбінація (18 досліджень) – 8 тижнів годування ВКК із наступним одноразовим введенням 30 мг/кг стрептозотину [15].

У дослідженні Y. Hua et al. показано ефективність використання дієт із різним складом жирів, особливо з високим вмістом довголанцюгових насичених жирних кислот (НАК): пальмітинової кислоти (16:0), стеарату (C18:0), арахідату (C20:0) та ліноцерату (C24:0), – що містяться в пальмовій олії та свинячому салі [16].

Пальмітинова кислота є основною НАК у пальмовій олії (45 %) і свинячому салі (27 %). Її визначено як найбільш ліпотоксичну порівняно з іншими НАК або ненасиченими жирними кислотами, оскільки вона спричиняє розвиток IPC, запалення та накопичення жиру [17]. Втім, дослідження впливу на інсуліноцити дало змогу встановити ефект пригнічення стимульованої глюкозою секреції інсуліну, зниження експресії генів інсуліну та ініціацію апоптозу через накопичення кераміду, що опосередковане дією серин-пальмітоїл-трансферази і керамідсинтази [18].

У нашому дослідженні встановлено: на фоні дієти з високим вмістом жиру виникало ожиріння, що підтверджено результатами БІС, а також виявлено значне зниження реакції тканин на введення інсуліну під час ТТІ, порушення толерантності до глюкози, за даними ГТТ і моніторингу глюкози натще, яке супроводжувалося збільшенням АТ і маси тіла тварин. Все це свідчить про формування інсулінорезистентності на фоні ожиріння. Імовірно, її розвиток пов'язаний саме з надмірним споживанням пальмітинової та стеаринової кислот, що реалізується через кілька механізмів. По-перше, активація запалення через NF- κ B і JNK шляхи порушує сигналізацію інсуліну в тканинах-мішенях [19]. По-друге, надмірне надходження пальмітинової та стеаринової кислот може спричинити накопичення тригліцеридів, вільних жирних кислот та інших ліпідних метаболітів у клітинах. Ці ліпідні проміжні продукти призводять до змін у сигнальних шляхах інсуліну, знижуючи чутливість клітин до інсуліну, що погіршується внаслідок дисрегуляції рецепторного апарату клітин (через вбудовування в клітинні мембрани цих кислот і зміни їхньої структури та властивостей) [20]. По-третє, надмірне окиснення названих кислот спричиняє підвищення кількості активних форм кисню та спричиняє оксидативний стрес, що може пошкоджувати клітини [21]. Останній, але не менш важливий механізм, – пригнічення ядерного рецептора PPAR- α , що регулює метаболізм ліпідів, а його модифікації призведуть до розвитку IPC [22].

Висновки

1. Годування тварин кормом із високим вмістом жиру комбінованого походження протягом чотирьох тижнів спричиняє ожиріння, що підтверджено збільшенням маси тіла, підвищенням абсолютного й відносного показників жирової маси тіла тварин із порушенням їхнього співвідношення, на фоні якого формується латентна загальна дегідратація з перерозподілом позаклітинною гіпергідратацією. Цей строк є недостатнім для індуkcії інсулінорезистентності.

2. Продовження дієти протягом восьми тижнів призводить до наступного прогресування ожиріння з формуванням інсулінорезистентності. Її критеріями є гіперглікемія натще, гіперглікемічний тип кривої за тестом толерантності до глюкози, відсутність значних коливань рівня глюкози за тестом толерантності до інсуліну та стійке підвищення артеріального тиску. Ці чинники призводять до прогресування відносного дефіциту загальної води організму, зумовленого по-

заклітинною дегідратацією, з перерозподілом рідини у бік внутрішньоклітинної гіпергідратації.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дослідження патогенезу реконструкції міокарда лівих камер серця при артеріальній гіпертензії, обґрунтування алгоритму діагностики та корекції» (клініко-експериментальне дослідження), за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0123U101140 (2023–2025 рр.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2024

Після доопрацювання / Revised: 09.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

Відомості про авторів:

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Ісаченко М. І., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3026-1012

Information about the authors:

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

Isachenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; ESC Member.



Марія Ісаченко (Mariia Isachenko)
fedotova@zsmu.pp.ua

References

- World Health Organization. Diabetes [Internet]. Who.int. [cited 2024 Dec 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Tronko M, Bolshova O, Sokolova L, Belchina Y. [Type 2 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment]. *Praktykuiuchyi likar*. 2021;0(4):35-4. Ukrainian. Available from: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/665>
- Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):337-55. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013
- Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521
- Sun Z, Liu Y, Zhao Y, Xu Y. Animal Models of Type 2 Diabetes Complications: A Review. *Endocr Res*. 2024;49(1):46-58. doi: 10.1080/07435800.2023.2278049
- European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. L276/33, 2010.
- Verkhovna Rada of Ukraine. [On the Protection of Animals from Brutal Treatment. Law of Ukraine dated 2006 Feb 21 No. 3447-IV] [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 1]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15?lang=en#Text>
- Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI J*. 2021;20:1431-45. doi: 10.17179/excli2021-4072
- Bastias-Pérez M, Serra D, Herrero L. Dietary Options for Rodents in the Study of Obesity. *Nutrients*. 2020;12(11):3234. doi: 10.3390/nut12113234
- van Herpt TT, Ligthart S, Leening MJ, van Hoek M, Lieve AG, Ikram MA, et al. Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001529. doi: 10.1136/bmjdc-2020-001529
- Mouse Metabolic Phenotyping Centers. Intraperitoneal Insulin Tolerance Test [Internet]. Mmpc.org. [cited 2024 Dec 14]. Available from: <https://mmpc.org/shared/document.aspx?id=84&doctype=Protocol>
- Laughlin M, McIndoe R, Adams SH, Araiza R, Ayala JE, Kennedy L, et al. The mouse metabolic phenotyping center (MMP) live consortium: an NIH resource for in vivo characterization of mouse models of diabetes and obesity. *Mamm Genome*. 2024;35(4):485-96. doi: 10.1007/s00335-024-10067-y
- Vet BIS1 instructions for use. ImpediMed. 2007 May 23 [cited 2024 Nov 1]. Available from: https://support.brck.co.jp/download_file/force/280/511
- Portes AM, Costa SF, Leite LB, Lavorato VN, Miranda DC, Moura AG, et al. Resistance Exercise Training Mitigates Cardiac Remodeling Induced by a High-Fat Diet in Rodents: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(4):e20230490. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20230490
- Hossain MJ, Kendig MD, Letton ME, Morris MJ, Arnold R. Peripheral Neuropathy Phenotyping in Rat Models of Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating Uptake of the Neurodiab Guidelines and Identifying Future Directions. *Diabetes Metab J*. 2022;46(2):198-221. doi: 10.4093/dmj.2021.0347
- Hua Y, Shen J, Fan R, Xiao R, Ma W. High-fat diets containing different types of fatty acids modulate gut-brain axis in obese mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2022;19(1):40. doi: 10.1186/s12986-022-00675-3
- Sim XY, Ibrahim B, Gam LH. Urinary metabolites of type 2 diabetes rats fed with palm oil-enriched high fat diet. *Heliyon*. 2021;7(9):e08075. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08075
- Nicholas DA, Mbongue JC, Garcia-Pérez D, Sorensen D, Ferguson Bennit H, De Leon M, et al. Exploring the Interplay between Fatty Acids, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *Immuno*. 2024;4(1):91-107. doi: 10.3390/immuno4010006
- Ma K, Zhang Y, Zhao J, Zhou L, Li M. Endoplasmic reticulum stress: bridging inflammation and obesity-associated adipose tissue. *Front Immunol*. 2024;15:1381227. doi: 10.3389/fimmu.2024.1381227
- Murru E, Manca C, Carta G, Banni S. Impact of Dietary Palmitic Acid on Lipid Metabolism. *Front Nutr*. 2022;9:861664. doi: 10.3389/fnut.2022.861664
- Jadhav A, Khaire A, Joshi S. Exploring the role of oxidative stress, fatty acids and neurotrophins in gestational diabetes mellitus. *Growth Factors*. 2020;38(3-4):226-34. doi: 10.1080/08977194.2021.1895143
- Lin Y, Wang Y, Li PF. PPARα: An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1074911. doi: 10.3389/fendo.2022.1074911

Патоморфологічні особливості запального інфільтрату в інвазивному колоректальному раку

С. І. Тертишний^{A,C,D,E,F}, О. Г. Чуча^{B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
інвазивний
колоректальний
рак, запальне
мікрооточення,
патоморфологія.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 1(63).
С. 12-18

Мета роботи – дослідити патоморфологічні особливості та вираженість запальної інфільтрації в колоректальних раках.

Матеріали і методи. Здійснили морфологічне дослідження операційного та біопсійного матеріалу від пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки різних ступенів диференціювання ($n = 38$) та муцинозною аденокарциномою ($n = 7$). Гістологічні препарати дослідили морфологічно, виконали морфометричний аналіз. Результати дослідження опрацьовано з використанням методів описової статистики, для кількісних змінних обчислено медіану (Me). Статистичну значущість різниці між параметрами оцінювали за U-критерієм Манна-Вітні.

Результати. Встановлено, що карцинома кишки розвивалася на фоні хронічного запалення. У залозах часто визначали явища дисплазії, що поступово посилювалися з наближенням до пухлинної тканини. У мікрооточенні пухлини виявлено клітини імунної системи: лімфоцити, макрофаги, плазмочити, клітини мієлоїдної лінії диференціювання. Якщо не виникали деструктивні зміни пухлинної тканини, в запальному мікрооточенні переважали лімфоцити та макрофаги. В умовно стандартизованому полі зору (УСПЗ; 100×100 мкм) кількість клітин становила 77,50 (72,25; 84,25), у краях резекції – 12,50 (9,00; 16,00). Розвиток некротичних змін спричиняв зміну клітинного складу із суттєвим збільшенням клітин мієлоїдного ряду. У трьох випадках в запальному (переважно перитуморальному) інфільтраті виявлено чимало еозинофілів – на рівні 14,5 (11,00; 18,00) в УСПЗ. Інвазивний ріст пухлини з проростанням в м'язовий шар супроводжувався зниженням запальної інфільтрації. Кількість клітин в УСПЗ становила 49,70 (43,50; 54,80). У разі проростання пухлини на всю товщу стінки кишки на межі з жировою клітковиною кількість клітин в УСПЗ становила 28,5 (21,45; 33,75). Муцинпродукувальна карцинома характеризувалася меншою інтенсивністю запального інфільтрату. Кількість клітин в УСПЗ у власній пластинці слизової оболонки при муцинпродукувальній карциномі становила 42,40 (35,65; 48,55). На межі з м'язовим шаром і при інвазії в товщу стінки кишки кількість клітин запального інфільтрату зменшувалася, становила 26,5 (18,90; 32,40) і 18,75 (14,00; 22,30) відповідно. У ділянках виражених склеротичних змін запальну інфільтрацію не виявлено. Проростання пухлини в жирову клітковину супроводжувалося слабо вираженим дифузним запальним інфільтратом у навколишніх тканинах – на рівні 12,50 (7,40; 16,45) клітин в УСПЗ.

Висновки. Запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки кишки при колоректальній карциномі представлена лімфоцитами, макрофагами, плазмочитами та клітинами мієлоїдної лінії диференціювання, максимально виражена у власній пластинці слизової оболонки. Інвазія аденокарциноми в м'язовий шар і проростання всієї стінки кишки супроводжується зниженням перитуморозної запальної інфільтрації. Муцинпродукувальна карцинома характеризується меншою інтенсивністю запального інфільтрату порівняно з тубулярною аденокарциномою.

Keywords:
colorectal
cancer, tumor
microenvironment,
pathomorphology.

Pathologia.
2025;22(1):12-18

Pathomorphological features of inflammatory infiltrate in colorectal cancer

S. I. Tertyshnyi, O. H. Chucha

Aim: to investigate the pathomorphological features and severity of inflammatory infiltration in colorectal cancers.

Materials and methods. A morphological study of surgical and biopsy material of patients with colon adenocarcinoma of various degrees of differentiation ($n = 38$) and mucinous adenocarcinoma ($n = 7$) was performed. Histological specimens were examined morphologically with morphometric analysis. The results were processed by descriptive statistics by calculating the median (Me) for quantitative variables. The statistical significance of the difference between the parameters was evaluated based on the Mann-Whitney U test.

Results. It was found that intestinal carcinoma developed on the background of chronic inflammation. Dysplasia was often detected in the glands, gradually increasing with an approach to the tumor tissue. In the tumor's microenvironment, there were cells of the immune system: lymphocytes, macrophages, plasma cells, and cells of the myeloid lineage. In the absence of destructive changes in the tumor tissue, lymphocytes and macrophages predominated in the inflammatory microenvironment. In the conditionally standardized field of view of $100 \times 100 \mu\text{m}$ (CSFV), the number of cells was 77.50 (72.25; 84.25), in the edges of the resection – 12.50 (9.00; 16.00). The development of necrotic changes led to a change in cellular representation with a significant increase in myeloid cells. In 3 cases, a significant number of eosinophils was found in the inflammatory, mainly peritumoral infiltrate, at the level of 14.5 (11.00; 18.00) in the CSFV. Invasive tumor growth with penetration into the muscle layer was accompanied by a decrease in inflammatory infiltration. The number of cells in the CSFV was 49.70 (43.50; 54.80). When the tumor invaded the entire thickness of the intestinal wall at the border with adipose tissue, the number of cells in the CSFV was 28.50 (21.45; 33.75). Mucin-producing carcinoma was characterized by a lower intensity of inflammatory infiltrate.

The number of cells in the CSFV in the mucosal lamina propria in mucin-producing carcinoma was 42.40 (35.65; 48.55). At the border with the muscular layer and in case of invasion into the intestinal wall thickness, the number of inflammatory infiltrate cells decreased and amounted to 26.50 (18.90; 32.40) and 18.75 (14.00; 22.30), respectively. In areas of severe sclerotic changes, inflammatory infiltration was not detected. Tumor invasion into adipose tissue was accompanied by a mild diffuse inflammatory infiltrate in the surrounding tissues, at the level of 12.50 (7.40; 16.45) cells in the CSFV.

Conclusions. The inflammatory infiltration in the intestinal mucosa in colorectal carcinoma is represented by lymphocytes, macrophages, plasma cells and cells of myeloid lineage and is maximally expressed in the intestinal mucosa. Invasion of the adenocarcinoma into the muscle layer and invasion of the entire intestinal wall is accompanied by a decrease in peritumor inflammatory infiltration. Mucin-producing carcinoma is characterized by a lower intensity of inflammatory infiltrate compared to tubular adenocarcinoma.

Колоректальний рак (КРР) – одна з найпоширеніших форм онкологічної патології, характеризується неухильним зростанням показників захворюваності, значною частотою розвитку рецидивів і раннім метастазуванням [1,2].

Розуміння механізмів канцерогенезу дає змогу досліджувати клінічні та морфологічні патерни пухлини, пов'язані з інвазивним ростом пухлини та розвитком лімфогенного метастазування. Нині відомі багато молекулярно-біологічних і генетичних маркерів, що беруть участь у розвитку КРР, зумовлюючи клінічний перебіг хвороби та її прогресування. Спочатку виникнення КРР пов'язували з генетичною схильністю, проте згодом довели, що здебільшого він виникає спорадично. Нині як критичний фактор прогресування раку визначено запалення, оскільки чимало пухлин виникають у місцях інфікування, хронічного подразнення та запалення [3].

Мікрооточення пухлини, яке складається переважно з запальних клітин, визначають як обов'язковий елемент неопластичного процесу, що спричиняє розвиток проліферації, виживання та міграцію клітин пухлини. Водночас роль клітин запального інфільтрату досить суперечлива. Так, у частині досліджень показано, що зменшення кількості нейтрофілів зумовлює ріст пухлини та посилення її агресивності [4]. Тому вважають, що наявність вираженого запального інфільтрату в зоні пухлини є сприятливим прогностичним фактором при раку товстої та прямої кишок. Виражене параканкрозне запалення може бути ознакою адекватної відповіді організму на пухлину. Втім, за даними інших дослідників, нейтрофіли спричиняють розвиток раку шляхом взаємодії з іншими імунними клітинами. Вони інгібують Т-клітини, що інфільтрують карциному товстої кишки, через опосередковану матриксною металопротеїназою активацію трансформувального фактора β (TGF β) [5].

Також суперечливою залишається роль макрофагів, асоційованих із пухлиною. Згідно з сучасними даними, макрофаги відіграють важливу роль у пухлинному мікрооточенні, спричиняють розвиток пухлини, але й сприяють протипухлинному захисту, впливаючи на протипухлинний імунітет [6,7].

Беручи до уваги неоднозначну роль запалення у канцерогенезі, а також розробку сучасних терапевтичних стратегій, спрямованих на запальне мікрооточення пухлини, дослідження запальних змін при злоякісних новоутвореннях товстої кишки є актуальним завданням теоретичної і практичної медицини.

Мета роботи

Дослідити патоморфологічні особливості та вираженість запальної інфільтрації в колоректальних раках.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили морфологічне дослідження операційного та біопсійного матеріалу від пацієнтів із колоректальним раком. Після фіксації матеріалу в 10 % рН-нейтральному формаліні протягом 24–48 годин матеріал обробляли за стандартною методикою та заливали в парафін. Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 4–5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином. Морфологічне дослідження здійснили за допомогою світлового мікроскопа AxioscopeA1 (Carl Zeiss). Гістологічні мікропрепарати фотографували цифровою камерою AxioCam MRc5 із програмою комп'ютерного опрацювання зображень «Відеотест – Морфологія 5.2.0.158».

Під час дослідження визначали належність пухлини до гістологічного типу. У 38 (84,21 %) хворих на колоректальний рак діагностовано аденокарциному товстої кишки різних ступенів диференціювання. Кількість операційного та біопсійного матеріалу – 17 і 21 спостереження відповідно. У 6 (15,78 %) випадках діагностовано муцинозну аденокарциному. Кількість операційного та біопсійного матеріалу – 2 і 4 спостереження відповідно.

Дослідження здійснили, дотримуючись всіх морально-етичних норм, затверджених українськими та міжнародними нормативними документами. Одержали дозвіл Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 9 від 12.10.2024 р.).

Під час гістологічного дослідження новоутворення оцінювали такі параметри: ступінь диференціювання пухлини, глибину інвазії в шари стінки кишки (в операційному матеріалі), наявність і ступінь вираженості запальної інфільтрації, наявність некротичних змін.

Ступінь некрозу оцінювали напівкількісно, розрізняли негативний (немає некротичних змін), осередковий (менше ніж 10 % площі пухлини), помірний (10–30 % площі пухлини) та обширний (понад 30 % площі пухлини) некроз.

У гістологічних препаратах обраховували клітини запального інфільтрату, асоційованого з пухлиною, і в краях резекції в умовно стандартизованому полі зору (УСПЗ, 100 × 100 мкм). Дослідили не менше ніж 10 полів зору в кожному випадку.

Результати опрацювали методами описової статистики з обчисленням медіани (Me) для кількісних

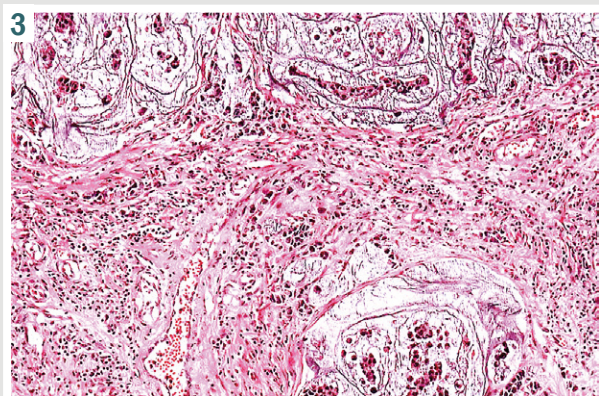
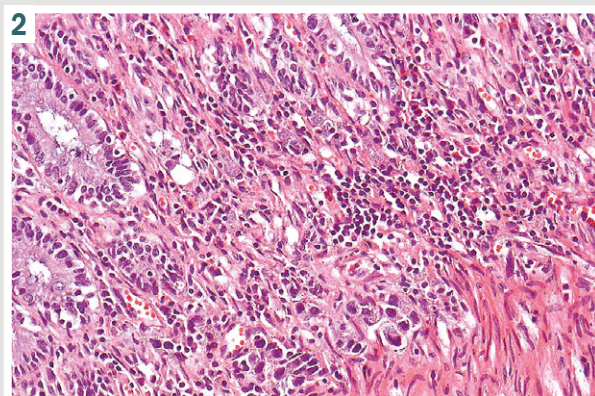
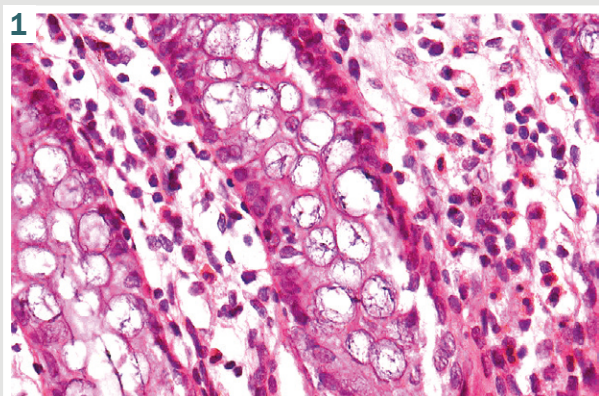


Рис. 1. Клітинний склад запальної інфільтрації слизової оболонки товстої кишки в краях резекції у пацієнта з аденокарциною. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 2. Низькодиференційований тип аденокарциноми. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 200$.

Рис. 3. Муцинопродукувальна карцинома. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 100$.

змінних. Визначено інтерквантильний розмах (Q25; Q75). Статистичну значущість відмінностей між параметрами оцінювали за U-критерієм Манна-Вітні. Статистично значущими вважали відмінності на рівні 95 % ($p < 0,05$). Бази даних сформовано в електронних таблицях Microsoft Excel пакету Microsoft Office (Microsoft Corporation, США). У цій програмі обрахували показники, необхідні для описової статистики.

Для статистичного опрацювання даних також використано програмне забезпечення Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати

Гістологічно в усіх досліджених випадках карцинома кишки розвивалася на фоні хронічного запалення (коліту). Це діагностовано в операційному матеріалі в краях резекції. Напівкількісне оцінювання запальної інфільтрації дало змогу інтерпретувати виразність запалення як слабо виражену або помірну.

Залози кишки мали правильну орієнтацію та розташовувалися перпендикулярно до підслизового шару і м'язової пластинки. У міжзалозистому просторі визначили різні за ступенем вираженості набрякові зміни та клітинну інфільтрацію, що представлена лімфоцитами, плазмocyтами, макрофагами, нейтрофілами та незначною кількістю еозинофілів (рис. 1). Навіть беручи до уваги ділянки з вираженою клітинною інфільтрацією міжзалозистого простору, інтраепітеліальне ураження не визначено.

На межі з пухлиною визначено і помірно виражену, й значну запальну інфільтрацію, що поширювалася також на підслизовий і м'язовий шари. На поверхні слизової оболонки часто визначали ерозії з нашаруванням у цих ділянках фібрину з клітинним детритом. У залозах часто виявляли дисплазію, що поступово посилювалася з наближенням до пухлинної тканини. Поряд із цим у ділянках поза пухлиною, в залозах визначено атрофічні зміни, а товщина власної пластинки була неоднорідною, в міжзалозистій тканині виявлено ділянки склерозу.

У досліджених випадках високодиференційований тип аденокарциноми характеризувався наявністю тубулярних ракових структур, які займали понад 95 % площі пухлинної паренхіми. При помірнодиференційованому типі відсоток тубулярних ракових структур варіював від 50 % до 95 % площі паренхіми раку. При низькодиференційованому типі, який включав від 5 % до 50 % тубулярних ракових структур (рис. 2), встановлена виражена тенденція до солідизації паренхіми пухлини.

На частку перших двох типів припадало до 78,94 % ($n = 30$) випадків аденокарциноми товстої кишки. У паренхімі таких пухлин виявлено клітини Панета, ділянки з нейроендокринним диференціюванням і осередки плоскоклітинної метаблазії. У шести випадках колоректальних карцином з-поміж дослідженого операційного і біопсійного матеріалу визначено муцинозну форму. Нині новоутворення визначають як цю форму, якщо вони містять позаклітинний слиз, що займає більше ніж половину площі пухлини в гістологічних зрізах.

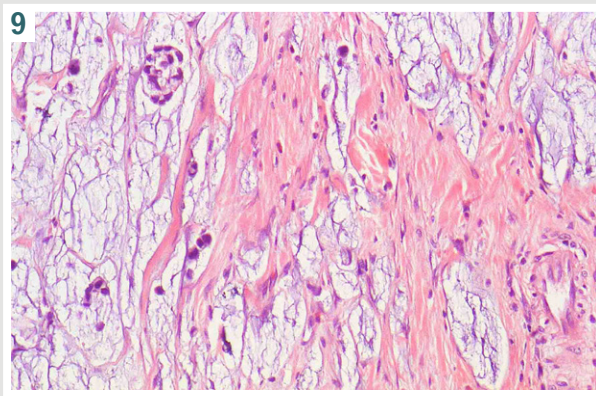
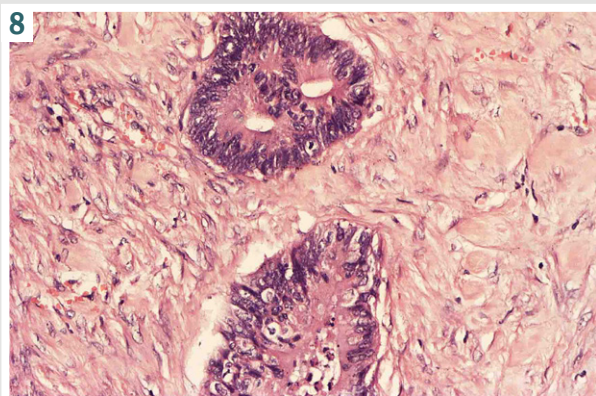
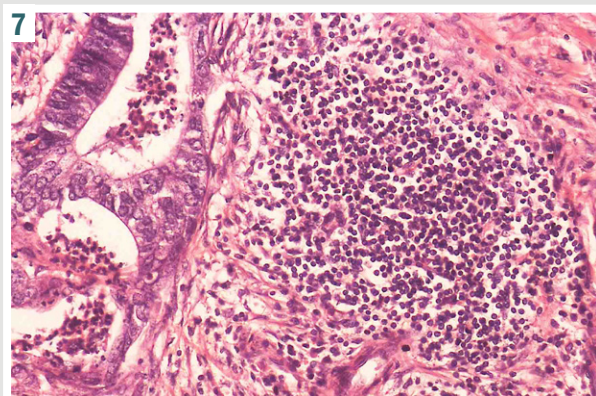
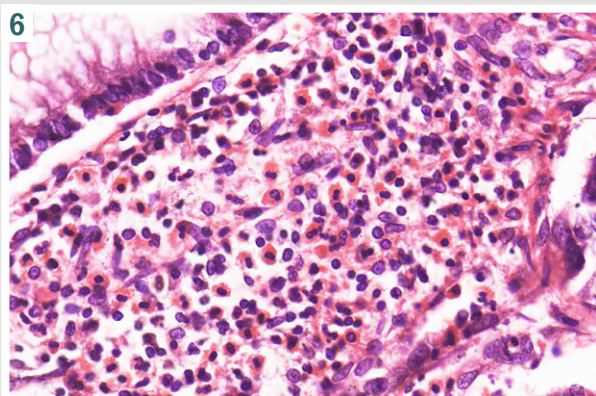
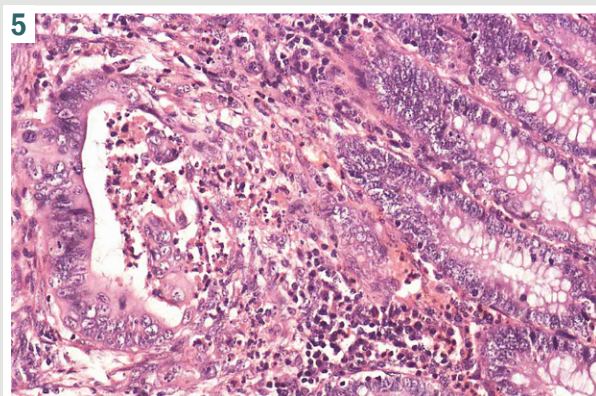
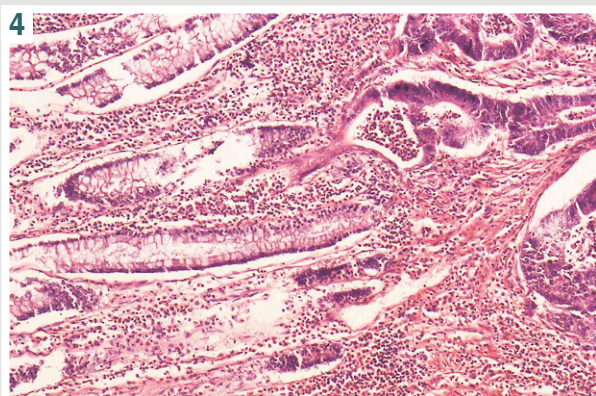


Рис. 4. Виражена запальна інфільтрація у високодиференційованій аденокарциномі. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 100$.

Рис. 5. Некротичні зміни в пухлині з поліморфноклітинною інфільтрацією. Помірnodиференційована аденокарцинома. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 200$.

Рис. 6. Поліморфноклітинна інфільтрація з великою кількістю еозинофілів. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 7. Формування лімфоїдного фолікула в пухлинній тканині. Помірnodиференційована аденокарцинома. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 8. Виражені склеротичні зміни навколо пухлинних залоз, запального інфільтрату немає. Високодиференційована аденокарцинома. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 400$.

Рис. 9. Відсутність запального інфільтрату при інвазії пухлини в товщу стінки кишки. Муцинопродукувальна карцинома. Забарвлення гематоксином і еозином. 36. $\times 400$.

Досліджені випадки муцинопродукувальних карцином мали різну гістологічну будову в межах однієї пухлини. Зазвичай в пухлині виявляли чітко відмежовані, солідні, трабекулярні або інсулярні групи пухлинних клітин із заокругленими контурами (рис. 3). Периферія клітинних груп оточена візуально незрілими клітинами з круглими везикулярними ядрами й амфотильною

або дещо прозорою цитоплазмою; це відносно бідні на муцин ділянки пухлини. Більш центральні ділянки, як правило, мали більшу кількість внутрішньоцитоплазматичного муцину. Також виявлено обмежені дрібні осередки екстравазації муцину.

У всіх досліджених випадках виявлено запальну інфільтрацію й у самій пухлині, й у навколишніх тка-

10

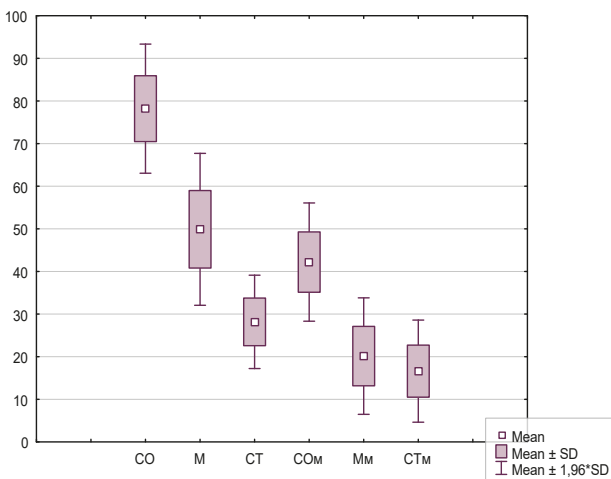


Рис. 10. Кількість клітин у мікрооточенні пухлини при аденокарциномі та муцинозній аденокарциномі у відповідних шарах кишкової стінки. **CO:** слизова оболонка; **M:** м'язовий шар; **CT:** уся товща кишкової стінки; **MM:** муцинозна аденокарцинома.

нинах. Виражену інфільтрацію визначили у власній пластинці слизової оболонки (рис. 4). У мікрооточенні пухлини виявлено майже всі типи клітин імунної системи: лімфоцити, макрофаги, плазмацити, клітини мієлоїдної лінії диференціювання. Якщо не було деструктивних змін пухлинної тканини, в запальному мікрооточенні переважали лімфоцити і макрофаги. В УСПЗ у міжзалозистому просторі кількість клітин становила 77,50 (72,25; 84,25), а в краях резекції, навіть за умов хронічного коліту, ці показники становили 12,50 (9,00; 16,00). Отже, у пухлинній тканині кількість клітин у запальному інфільтраті більша в 6,2 раза.

Розвиток некротичних змін виявлено в 7 (21,05 %) спостереженнях помірно- і низькодиференційованих аденокарцином. Він спричиняв зміни клітинного складу з суттєвим збільшенням клітин мієлоїдного ряду (рис. 5).

Збільшення запального інфільтрату визначено при осередкових некротичних змінах, що розташовувалися мозаїчно і становили менше ніж 10 % від загальної площі поля зору. Некротичні зміни призводили до руйнування епітелію залоз і міжзалозистого інтерстиціального матриксу, їх зазвичай виявляли при помірно- і низькодиференційованих аденокарциномах. У разі масивних некротичних змін із залученням до 30 % площі пухлини кількість клітин запального інфільтрату зменшувалася, імовірно, внаслідок розпаду частини клітин. Кількість клітин у таких випадках становила 30,00 (23,75; 34,75) в УСПЗ.

У 3 випадках у запальному, передусім перитуморальному, інфільтраті виявлено велику кількість еозинофілів – на рівні 14,50 (11,00; 18,00) в УСПЗ (рис. 6). Відносно до загальної кількості клітин це становило 19,07 %.

На обмежених ділянках визначено скупчення лімфоїдної тканини (рис. 7) з формуванням лімфатичних вузликів. У просвіті пухлинних залоз також часто виявляли скупчення клітин запального інфільтрату, за типом крипт-абсцесів у ньому переважали ней-

трофіли. В окремих спостереженнях пухлинні клітинні комплекси майже повністю були оточені лімфоїдним інфільтратом.

З наближенням до м'язового шару запальна інфільтрація зменшувалася. Кількість клітин в УСПЗ становила 64,00 (51,75; 74,25). В інфільтраті переважали лімфоцити, плазматичні клітини та макрофаги.

Інвазивний ріст пухлини з проростанням в м'язовий шар супроводжувався зниженням запальної інфільтрації навколо пухлинних комплексів. Кількість клітин в УСПЗ становила 49,50 (41,75; 58,25). У разі проростання пухлини на всю товщу стінки кишки на межі з жировою клітковиною кількість клітин в УСПЗ становила 27,50 (19,00; 31,00). Окремі клітини виявлено в жировій клітковині. Однак проростання пухлини в жирову клітковину призводило до збільшення запального інфільтрату, який розташовувався навколо дрібних артеріол. Зменшення запального інфільтрату також відбувалося зі зменшенням кількості пухлинної тканини та посиленням склеротичних змін. У всіх досліджених випадках ділянки пухлини з вираженими склеротичними змінами майже не супроводжувалися запальною інфільтрацією (рис. 8).

Муцинпродукувальна карцинома характеризувалася меншою інтенсивністю запального інфільтрату. У таких випадках запальна реакція найбільш виражена на межі з підслизовим шаром, безпосередньо навколо пухлинних залоз виявлено слабку та помірну запальну інфільтрацію. Кількість клітин в УСПЗ у власній пластинці слизової оболонки при муцинпродукувальній карциномі становила 42,00 (37,00; 48,25). При інвазії в підслизовий і м'язовий шари стінки кишки кількість клітин запального інфільтрату зменшувалася, становила 27,00 (18,75; 31,00) і 19,50 (14,00; 26,25) відповідно. При інвазії в товщу всієї стінки кишки кількість клітин запального інфільтрату в УСПЗ становила 17,00 (13,00; 22,00). На окремих ділянках пухлина представлена суцільними полями слизу, що розмежовані окремими гладком'язовими волокнами та пучками волокон сполучної тканини без запальної інфільтрації (рис. 9).

Проростання пухлини в жирову клітковину супроводжувалося слабо вираженим дифузним запальним інфільтратом у навколишніх тканинах. Кількість клітин в УСПЗ становила в цих випадках 12,50 (7,40; 16,45).

На рис. 10 наведено кількість клітин у мікрооточенні пухлини при аденокарциномі та муцинозній аденокарциномі у відповідних шарах кишкової стінки.

Відмінності між двома вибірками відповідно до певного шару кишкової стінки при інвазії пухлини, та між аденокарциномою та муцинозною карциномою статистично достовірні ($p < 0,05$).

Обговорення

Досліджено запальну інфільтрацію при немучинозній і муцинозній карциномі. Цей вибір пояснюємо тим, що муцинозна аденокарцинома характеризується істотними молекулярними відмінностями від немучинозної колоректальної аденокарциноми, тому має інший механізм онкогенезу. Крім того, вважають, що пацієнти з такою пухлиною мають гірший прогноз [8,9].

Проаналізувавши результати, зауважимо, що дослідження запальних змін при злоякісних новоутвореннях, і зокрема при колоректальному раку, викликає певні труднощі, враховуючи наявність у нормі клітин імунної системи у власній пластинці слизової оболонки, а також хронічне запалення, що часто передусь утворенню пухлини. Збирають усе більше доказів того, що клітини вродженого імунітету (макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини, природні клітини-кілери тощо), а також клітини адаптивного імунітету (Т-і В-клітини) безпосередньо беруть участь в онкогенезі [10]. Виражена запальна відповідь на місцевому рівні частіше асоціюється з покращенням клінічних результатів у пацієнтів із колоректальним раком, але роль різних запальних клітин, які належать до пухлинного мікрооточення, остаточно не з'ясована і часто досить суперечлива.

У результаті цього дослідження виявлено, що тканини колоректального раку інфільтровані різними імунними / запальними клітинами. Втім, за даними фахової літератури, важливе значення має саме кількість Т-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. Цей критерій є прогностичним фактором тривалішої виживаності хворих на рак товстої кишки [11]. Так, показано: висока інфільтрація CD8+ Т-клітин у центрі пухлини пов'язана з тривалішим виживанням [12].

Поряд із CD8+ Т-лімфоцитами, покращувати прогноз пацієнтів із колоректальним раком може наявність і ступінь інфільтрації стромы пухлини NK-клітинами [13]. Крім безпосереднього знищення пухлинних клітин, NK-клітини посилюють протипухлинну імунну відповідь [14]. Разом із тим, ступінь протипухлинної активності NK-клітин істотно залежить від цитокінового фону пухлини, тому велика кількість NK-клітин у стромі пухлини може не бути пропорційною їхній реальній протипухлинній активності.

За результатами нашого дослідження, лімфоцитарний інфільтрат при колоректальному раку майже завжди супроводжувався нейтрофільними та макрофагальними клітинами, що, як відомо, можуть мати і позитивний, і негативний прогностичний ефект. Встановлено, що нейтрофіли є пухлиноцитотоксичними. Втім, опубліковано результати досліджень, згідно з якими нейтрофіли беруть участь у метастазуванні пухлини. Крім того, як показано у дослідженнях останніх років, кількість нейтрофілів і пов'язані з нейтрофілами зміни асоційовані з прогресуванням раку [15].

Серед запальних клітин чимало асоційованих із пухлиною макрофагів, що є основними продуцентами багатьох медіаторів запалення, спричиняють активацію та підтримують хронічні запальні процеси [16]. Роль макрофагальної інфільтрації у прогресуванні раку залишається суперечливою [17]. Так, показано, що у мікрооточенні пухлини макрофаги можуть мати і про-, й протипухлинні функції [18].

Роль нейтрофілів, пов'язаних із пухлиною, остаточно не з'ясована [19]. Описано дві субпопуляції нейтрофілів – N1 і N2, що можуть діяти різними способами. Коли вони перебувають у режимі N1, то вивільняють фактори, що пригнічують ріст пухлини та метастазування, а режим N2 є пропухлинним. Дослідження дали змогу зробити висновок, що ней-

трофіли, асоційовані з пухлиною, можуть індукувати мезенхімальні стовбурові клітини до трансформації в пов'язані з пухлиною фібробласти та спричиняти проліферацію та метастазування [20]. За даними нашого дослідження, нейтрофіли виявлено в операційному матеріалі в краях резекції та у власній пластинці слизової оболонки поза пухлиною. Безпосередньо в пухлині, серед клітин запального інфільтрату їх визначали вкрай рідко, але в ділянках некрозу їхня кількість значно переважала кількість інших клітин.

У частині випадків зафіксовано чимало еозинофілів у запальному інфільтраті. В окремих дослідженнях вивчали вплив еозинофілів на перебіг раку, але експериментальні дослідження показали суперечливі результати. Lopez-Perez D. et al. встановили, що еозинофіли пов'язані зі сприятливим прогнозом [21], і їхня наявність сприяє пригніченню росту й інвазії пухлини. Це свідчить про потенційну роль у прогнозі перебігу колоректального раку. Разом із тим є вказівки на їхній зв'язок із несприятливим прогнозом [22].

Фібробласти, асоційовані з раком, також відіграють важливу роль у розвитку мікрооточення пухлини та відповідають за формування десмопластичної стромы. Пов'язані з раком фібробласти опосередковано можуть впливати на рекрутинг і активність імунних клітин [23], сприяти ремоделюванню екстрацелюлярного матриксу. Як і інші клітини пухлинного мікрооточення, фібробласти можуть мати і стимулювальний, і інгібувальний фенотип пухлини. Перший бере участь у пухлиногенезі, розвитку та стійкості до лікування, а другий може пригнічувати проліферацію та ріст пухлини [24]. Під час нашого дослідження виявили зменшення запального інфільтрату в пухлині з посиленням склеротичних змін. Ці зміни опосередковано можуть свідчити, що щільний стромальний матрикс може стримувати міграцію Т-клітин, у такий спосіб послаблюючи протипухлинний імунітет.

Отже, за даними наукової літератури, клітини пухлинного мікрооточення можуть мати подвійні властивості, зокрема спричиняти чи пригнічувати ріст пухлини. На підставі цього дійшли висновку, що пухлина може самостійно контролювати навколишнє клітинне мікрооточення, щоб розвиватися, рости й поширюватися. Один із головних способів цього досягти – перепрограмування вроджених імунних клітин для сприяння росту та виживанню пухлини, пригнічення імунного захисту, а отже погіршення прогнозу виживаності [10].

Висновки

1. Запальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки кишки при колоректальній карциномі представлена лімфоцитами, макрофагами, плазмоцитами та клітинами мієлоїдної лінії диференціювання. Запальна інфільтрація максимально виражена у власній пластинці слизової оболонки, що зумовлено наявністю хронічної запальної інфільтрації, на фоні якої виникає карцинома кишки.

2. Інвазія аденокарциноми в м'язовий шар і проростання всієї стінки кишки супроводжується зниженням перитуморозної запальної інфільтрації.

Кількість клітин запального інфільтрату в умовно стандартизованому полі зору в цих випадках становить 49,50 (41,75; 58,25) і 27,50 (19,00; 31,00) відповідно; це в 1,56 і 2,81 раза менше, ніж у власній пластинці слизової оболонки.

3. Муцинопродукувальна карцинома характеризується меншою інтенсивністю запального інфільтрату порівняно з тубулярною аденокарциномою різних ступенів диференціювання. Це може свідчити про істотніше пригнічення протипухлинного імунітету.

Перспективи подальших досліджень передбачають ідентифікацію окремих різновидів імунних і запальних клітин у пухлинному мікрооточенні різних гістологічних варіантів колоректального раку. Це може сприяти теоретичному обґрунтуванню для імунотерапевтичних заходів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 11.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 17.02.2025

Відомості про авторів:

Тертишний С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3856-4234

Чуча О. Г., асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-4239-1329

Information about the authors:

Tertyshnyi S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chucha O. H., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Сергій Тертишний (Serhii Tertyshnyi)
tertyshniypath@gmail.com

References

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54. doi: [10.3322/caac.21772](https://doi.org/10.3322/caac.21772)
2. Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(4):222-36. doi: [10.1016/j.tips.2023.01.003](https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.01.003)
3. Nardone OM, Zammarchi I, Santacroce G, Ghosh S, Iacucci M. Inflammation-Driven Colorectal Cancer Associated with Colitis: From Pathogenesis to Changing Therapy. *Cancers (Basel).* 2023;15(8):2389. doi: [10.3390/cancers15082389](https://doi.org/10.3390/cancers15082389)
4. Liu W, Kuang T, Liu L, Deng W. The role of innate immune cells in the colorectal cancer tumor microenvironment and advances in anti-tumor therapy research. *Front Immunol.* 2024;15:1407449. doi: [10.3389/fimmu.2024.1407449](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1407449)
5. Germann M, Zangger N, Sauvain MO, Sempoux C, Bowler AD, Wirapati P, et al. Neutrophils suppress tumor-infiltrating T cells in colon cancer via matrix metalloproteinase-mediated activation of TGFβ. *EMBO Mol Med.* 2020;12(1):e10681. doi: [10.15252/emmm.201910681](https://doi.org/10.15252/emmm.201910681)
6. Yahaya M, Lila M, Ismail S, Zainol M, Afizan N. Tumour-Associated Macrophages (TAMs) in Colon Cancer and How to Reeducate Them. *J Immunol Res.* 2019;2019:2368249. doi: [10.1155/2019/2368249](https://doi.org/10.1155/2019/2368249)
7. Lecoultr M, Dutoit V, Walker PR. Phagocytic function of tumor-associated macrophages as a key determinant of tumor progression control: a review. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001408. doi: [10.1136/jitc-2020-001408](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001408)
8. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun (Lond).* 2019;39(1):13. doi: [10.1186/s40880-019-0361-0](https://doi.org/10.1186/s40880-019-0361-0)
9. Li J, Yang L, Bai F, Cai Y, Zhang J, Wu Z, et al. Clinicopathological, molecular features and prognosis of colorectal cancer with mucinous component. *Future Oncol.* 2021;17(11):1351-62. doi: [10.2217/fon-2020-1055](https://doi.org/10.2217/fon-2020-1055)
10. Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res.* 2019;79(18):4557-66. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-18-3962](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3962)
11. Picard E, Verschoor CP, Ma GW, Pawelec G. Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:369. doi: [10.3389/fimmu.2020.00369](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00369)
12. Zhao Y, Ge X, He J, Cheng Y, Wang Z, Wang J, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer differs by anatomical subsite: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):85. doi: [10.1186/s12957-019-1621-9](https://doi.org/10.1186/s12957-019-1621-9)
13. Coppola A, Arriga R, Lauro D, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al. NK Cell Inflammation in the Clinical Outcome of Colorectal Carcinoma. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:33. doi: [10.3389/fmed.2015.00033](https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00033)
14. Maiorino L, Daßler-Plenker J, Sun L, Egeblad M. Innate Immunity and Cancer Pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:425-57. doi: [10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-032221-115501)
15. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):173. doi: [10.1186/s13045-021-01187-y](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y)
16. Zhang M, Li X, Zhang Q, Yang J, Liu G. Roles of macrophages on ulcerative colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1103617. doi: [10.3389/fimmu.2023.1103617](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1103617)
17. Chen T, Wang Y, Nan Z, Wu J, Li A, Zhang T, et al. Interaction Between Macrophage Extracellular Traps and Colon Cancer Cells Promotes Colon Cancer Invasion and Correlates With Unfavorable Prognosis. *Front Immunol.* 2021;12:779325. doi: [10.3389/fimmu.2021.779325](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779325)
18. Li S, Hao L, Hu X. Biological Roles and Clinical Therapeutic Applications of Tumor-Associated Macrophages in Colorectal Liver Metastasis. *J Inflamm Res.* 2024;17:8429-43. doi: [10.2147/JIR.S493656](https://doi.org/10.2147/JIR.S493656)
19. Burgos-Molina AM, Téllez Santana T, Redondo M, Bravo Romero MJ. The Crucial Role of Inflammation and the Immune System in Colorectal Cancer Carcinogenesis: A Comprehensive Perspective. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):6188. doi: [10.3390/ijms25116188](https://doi.org/10.3390/ijms25116188)
20. Zheng W, Wu J, Peng Y, Sun J, Cheng P, Huang Q. Tumor-Associated Neutrophils in Colorectal Cancer Development, Progression and Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4755. doi: [10.3390/cancers14194755](https://doi.org/10.3390/cancers14194755)
21. Lopez-Perez D, Prados-Lopez B, Galvez J, Leon J, Carazo A. Eosinophils in Colorectal Cancer: Emerging Insights into Anti-Tumoral Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):6098. doi: [10.3390/ijms25116098](https://doi.org/10.3390/ijms25116098)
22. Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Lucarini V, Marone G, Mattei F, et al. Eosinophils: The unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology.* 2017;7(2):e1393134. doi: [10.1080/2162402X.2017.1393134](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1393134)
23. Yamamoto Y, Kasashima H, Fukui Y, Tsujio G, Yashiro M, Maeda K. The heterogeneity of cancer-associated fibroblast subpopulations: Their origins, biomarkers, and roles in the tumor microenvironment. *Cancer Sci.* 2023;114(1):16-24. doi: [10.1111/cas.15609](https://doi.org/10.1111/cas.15609)
24. Saw PE, Chen J, Song E. Targeting CAFs to overcome anticancer therapeutic resistance. *Trends Cancer.* 2022;8(7):527-55. doi: [10.1016/j.trecan.2022.03.001](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.03.001)

Ensuring optimal metabolism during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass

V. I. Cherniy^{id}^{E,F}, L. O. Sobanska^{id}^{A,B,C,D}

State Institution of Science "Center of Innovative Healthcare Technologies" State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Aim: to reduce perioperative complications in cardiac surgeries with cardiopulmonary bypass (CPB) by developing a comprehensive, personalized approach to ensure optimal tissue metabolism.

Materials and methods. A comprehensive approach to metabolic monitoring and correction was tested on 25 patients who underwent minimally invasive coronary artery bypass grafting under CPB conditions. As a component of multimodal analgesia, Pectoralis Plane Nerve Block I (PEC I) and Pectoralis Plane Nerve Block II (PEC II) were performed. For energy monitoring, a computer program titled "Energy Monitoring During Cardiac Surgery" was developed. This program allows for the assessment of the degree of metabolic disturbances in real time and facilitates timely adjustments in therapeutic strategy. The study was divided into three stages: Stage 1 – pre-CPB, Stage 2 – during CPB, and Stage 3 – post-CPB.

Results. The functionality of the program was demonstrated using the case of a patient who underwent minimally invasive triple-vessel coronary artery bypass grafting. At Stage 1, the patient's baseline condition showed metabolic strain despite normal hemodynamic parameters. Performing PEC I and PEC II blocks improved the patient's metabolic status. During CPB, metabolism could be influenced by factors such as the composition and volume of the priming solution for the extracorporeal circuit, hemoglobin levels, perfusion index, gas-air mixture flow rate, patient body temperature, acid-base balance of the blood, and pharmacological regulation of vascular tone. Post-CPB, the indication for the use of sympathomimetics was a decrease in oxygen delivery and worsening metabolic parameters.

Conclusions. The use of the "Energy Monitoring During Cardiac Surgery" program enables real-time assessment of a patient's metabolic needs, allowing for informed decisions regarding therapeutic adjustments at all stages of the surgical intervention. Performing PEC I and PEC II blocks contributes to improved metabolism by reducing the severity of metabolic disturbances.

Keywords:

ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, metabolism, energy monitoring, cardiopulmonary bypass, regional anesthesia.

Pathologia.

2025;22(1):19-26

Забезпечення оптимального метаболізму при аортокоронарному шунтуванні зі штучним кровообігом

В. І. Черній, Л. О. Собанська

Мета роботи – зменшення періопераційних ускладнень під час кардіохірургічних операцій із застосуванням штучного кровообігу (ШК) шляхом розроблення комплексного персоналізованого підходу для забезпечення оптимального тканинного метаболізму.

Матеріали і методи. Комплексний підхід до моніторингу та корекції метаболізму апробовано на 25 пацієнтах, яким виконано малоінвазивне аортокоронарне шунтування в умовах ШК. Як компонент мультимодальної аналгезії виконали блокаду Pectoralis Plane Nerve Block I (PEC I) та Pectoralis Plane Nerve Block II (PEC II). Для енергетичного моніторингу розроблено комп'ютерну програму «Енергомоніторинг під час кардіохірургічних операцій», що дає змогу оцінювати ступінь метаболічних порушень у пацієнта в режимі реального часу та своєчасно корегувати лікувальну тактику. Дослідження передбачало три етапи: перший – до ШК, другий – під час нього, третій – після ШК.

Результати. Роботу програми показано на прикладі пацієнта, якому виконано малоінвазивне аортокоронарне шунтування трьох судин. На першому етапі встановлено, що вихідний стан пацієнта супроводжувався метаболічним напруженням, але гемодинамічні показники залишалися нормальними. Блокади PEC I та PEC II покращили метаболічний статус пацієнта. Під час ШК на метаболізм можна впливати через склад і об'єм заповнення екстракорпорального контуру оксигенатора, рівень гемоглобіну, індекс перфузії, швидкість подачі газоповітряної суміші, температуру тіла пацієнта, кислотно-основного стану крові та шляхом медикаментозної регуляції судинного тону. Після завершення ШК призначення симпатоміметиків обґрунтоване зниженням доставки кисню та погіршенням метаболічних показників.

Висновки. Використання програми «Енергомоніторинг під час кардіохірургічних операцій» дає можливість у режимі реального часу оцінювати метаболічні потреби пацієнта та ухвалювати обґрунтовані рішення щодо корекції лікувальної тактики на всіх етапах оперативного втручання. Виконання блокад PEC I та PEC II сприяє покращенню метаболізму, зменшуючи вираженість метаболічних порушень.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, аортокоронарне шунтування, метаболізм, енергомоніторинг, штучний кровообіг, регіонарна анестезія.

Патологія. 2025.

Т. 22, № 1(63).
С. 19-26

The primary objective of anesthesiologic-perfusion management during coronary artery bypass grafting (CABG) with cardiopulmonary bypass (CPB) is to maintain hemodynamic stability and balance oxygen delivery (DO_2) with oxygen consumption (VO_2) [1]. Any mismatch between DO_2 and VO_2 can contribute to postoperative complications [2]. In ischemic heart disease, ensuring adequate oxygen supply to tissues and mitigating the negative effects of oxygen debt are of paramount importance.

Surgical trauma is invariably accompanied by various changes in the adaptive-compensatory responses of the body, manifested as disruptions in homeostasis and metabolic parameters [3]. It is estimated that basal metabolic rate may increase by 10–25 % during surgical intervention; however, active energy production does not rise proportionately [4]. The increased energy expenditure in response to surgical trauma is associated with activation of the sympathoadrenal system: elevated catecholamine levels provoke oxygen consumption that exceeds its delivery capacity. Furthermore, catecholamines reduce the efficiency of energy production, leading to excessive oxygen and substrate consumption due to membrane and enzyme damage caused by free radicals, metabolic byproducts, and lipid peroxidation.

Aim

To reduce perioperative complications during cardiac surgeries with CPB by developing a comprehensive, personalized approach to ensure optimal tissue metabolism.

Materials and methods

The cardiac surgery team has several tools at its disposal to address the goals of this study.

Reducing the intensity of intraoperative trauma and surgical stress can be achieved through the choice of surgical access and the use of regional anesthesia techniques. One of the key advantages of minimally invasive CABG is reduced tissue trauma, achieved by employing thoracotomy instead of traditional sternotomy. This less invasive approach minimizes tissue damage, lowers the risk of infectious complications, and reduces intraoperative blood loss [5]. Patients undergoing minimally invasive surgery generally experience less severe postoperative pain, resulting in lower activation of the sympathoadrenal system and reduced stress hormone secretion. This, in turn, limits catabolic processes and decreases the body's energy expenditure, stabilizing metabolism. The reduction in metabolic stress ensures more efficient utilization of energy resources, accelerating postoperative recovery, while lower tissue trauma shortens rehabilitation periods and hospital stays [6].

Ineffective pain control increases the risk of cardiovascular and pulmonary complications and exacerbates stress responses, which may lead to hospital mortality [7]. To reduce intraoperative and postoperative pain, current research focuses on regional anesthesia under ultrasound guidance as part of multimodal anesthesia in cardiac surgery [8]. These methods include local anesthetic infiltration, neuraxial techniques such as thoracic epidural anesthesia (EA), and peripheral nerve blocks

[9,10]. Peripheral nerve blocks are classified as low-risk interventions for bleeding and do not require specific time intervals before and after anticoagulant and antiplatelet administration, unlike EA [11].

In our center, during minimally invasive CABG, we perform Pectoralis Plane Nerve Block I (PEC I) as a component of multimodal analgesia, where a local anesthetic (25–50 mg of bupivacaine (longocaine) with an adjuvant – 4 mg dexamethasone) is injected between the pectoralis major and minor muscles at the level of the third rib (Fig. 1). Additionally, we perform Pectoralis Plane Nerve Block II (PEC II), where the local anesthetic (50 mg of bupivacaine with 4 mg dexamethasone) is injected between the pectoralis minor and serratus anterior muscles at the level of the third rib (Fig. 2) [12].

The pectoral nerve block is a contemporary regional anesthesia technique first described by Blanco et al. in 2011. It involves the ultrasound-guided injection of a local anaesthetic into the tissue plane between the pectoralis major and pectoralis minor muscles to anesthetize the pectoral nerves. The use of interfascial blocks improves the quality of analgesia and significantly reduces the need for opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the early postoperative period. This approach enhances anaesthetic management techniques for this patient population.

In our clinic, a protocol for anaesthetic management of cardiac surgery patients undergoing interfascial chest muscle blocks has been developed. This protocol is presented in Table 1.

Perioperative management during CABG is conducted in accordance with the developed protocol for managing patients with ischaemic heart disease [13].

Anaesthetic-perfusion management of metabolic regulation. At the State Institution of Science “Center of Innovative Healthcare Technologies” State Administrative Department, a computer program titled “Energy Monitoring During Cardiac Surgery”. This program facilitates timely decision-making regarding adjustments in therapeutic strategies. It is a logical continuation of a previously developed method for perioperative energy monitoring of patients [14].

This program includes three stages of analysis. During the pre-(Stage I) and post-cardiopulmonary bypass periods (Stage III), the following parameters are recorded: patient age, sex, height, body weight, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), haemoglobin levels (Hb), arterial (SaO_2) and venous oxygen saturation (SvO_2), venous blood pH, and HCO_3 at the time of assessment. During the cardiopulmonary bypass phase (Stage II), instead of SBP, DBP, and HR, mean perfusion pressure (MPP) and perfusion index (PI) are recorded. Additionally, the patient's body temperature is taken into account to adjust the metabolic rate calculations based on the CPB temperature conditions.

Based on these parameters, calculations are performed for the following: body surface area, mean arterial pressure, stroke volume, cardiac output, cardiac index, total vascular resistance index (TVRI), DO_2 , oxygen delivery index, VO_2 , oxygen consumption index, oxygen extraction ratio (O_2ER), oxygen extraction index (O_2EI),

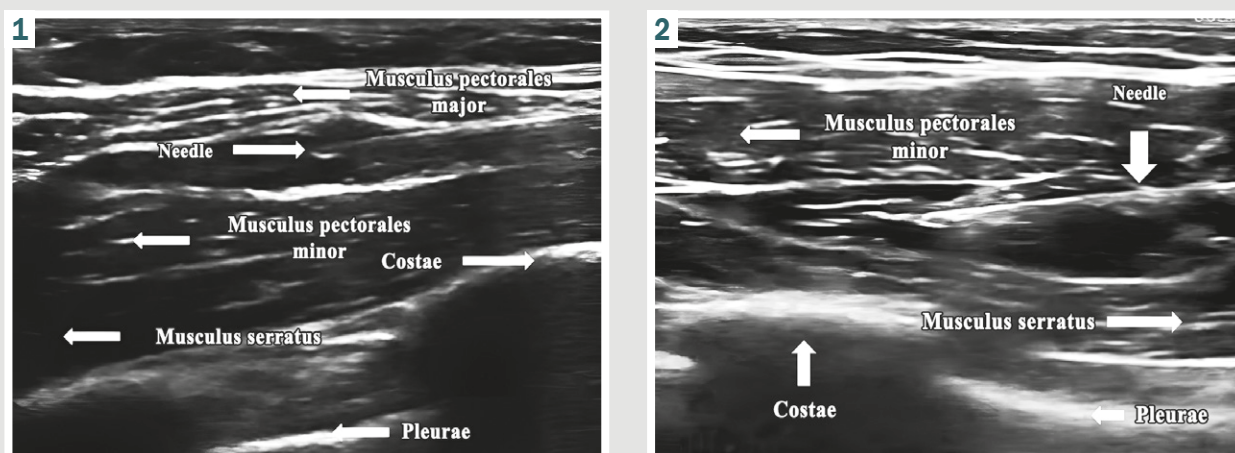


Fig. 1. Pectoralis Plane Nerve Blocks I.

Fig. 2. Pectoralis Plane Nerve Blocks II.

Table 1. Standard anaesthesia protocol with the use of interfascial blocks in cardiac surgery

Stage	Protocol
Monitoring	ECG in leads II, V5, oxygen saturation, invasive arterial pressure, central venous pressure, blood gases.
Premedication	Diazepam (2.5–5.0 mg), fentanyl (0.025–0.050 mg), paracetamol (Infuglan) 1000 mg IV.
Induction	Propofol 1.5–2.5 mg/kg body weight, titrated in increments of 30–40 mg. Muscle relaxation: atracurium besilate at a dose of 0.5–0.6 mg/kg body weight.
Maintenance	Oxygen-sevoflurane mixture with FiO_2 – 70 %, sevoflurane – 1.4–1.6 vol. % at a flow rate not exceeding 1 L/min. Muscle relaxation: fractional administration of atracurium besilate. Propofol 5–8 mg/kg/hour via infusion (during cardiopulmonary bypass).
Intraoperative analgesia	Fentanyl 0.03–0.05 mg/kg/min intravenously. Dexketoprofen (Dexalgin) 50 mg IV.
Regional anaesthesia methods under Ultrasound Guidance	Combination of blocks: SAP block / PEC I block / PEC II block, depending on the type of surgical intervention.
Postoperative analgesia	Dexketoprofen (Dexalgin) 1–2 mg/kg/day or paracetamol (Infuglan) 1–2 mg/kg/day IV. Morphine hydrochloride 0.125–0.500 mg/kg/day (if required).

metabolic rate (MR), metabolic rate index (MRI), target metabolic rate (TMR), target metabolic rate index, basal metabolic rate index, and metabolic disorder (MD).

MR refers to the patient's observed metabolic activity at a specific moment in time. TMR represents the desired optimal metabolic rate for the given patient, ensuring an oxygen balance without deficits at that specific moment. MD is calculated as the percentage deviation of metabolic rate from target metabolic [15].

The utilisation of this program enables real-time monitoring of metabolic dynamics at all stages of cardiac surgery, providing the opportunity for timely correction of metabolic disturbances.

Replenishment of energy substrates. One of the key responsibilities of an anaesthetist during cardiac surgery is to ensure the replenishment of expended energy, preventing the depletion of the body's energy reserves. Restoring energy substrates can help reduce the activation of the sympathoadrenal system, which in turn preserves autoregulatory mechanisms.

It is currently accepted that the primary energy source for the cardiac muscle is free fatty acids (FFAs), which are broken down into acetyl-Coenzyme A. This is subsequently oxidised in the tricarboxylic acid cycle and participates in oxidative phosphorylation. Glucose and lactate contribute a smaller portion of the heart's energy

production. Myocardial FFA utilisation depends on the balance between carbohydrates and lipids involved in oxidative processes. Elevated concentrations of FFAs enhance their utilisation by the heart, whereas inhibition of lipolysis shifts the energy substrate preference toward glucose.

Myocardial blood flow is normally heterogeneous, leading to metabolic differences across various regions of the heart. Under aerobic conditions, blood flow and metabolism are closely interrelated. However, myocardial ischaemia disrupts metabolic processes in both ischaemic and intact zones. During ischaemia, glucose and lactate become the primary energy substrates, leading to impaired cellular homeostasis, the development of acidosis, and a reduction in ATP levels. In severe ischaemia, the myocardium loses its ability to utilise FFAs, and carbohydrates play a more significant role in meeting the heart's energy demands during functional stress.

Hypoxia highlights differences in the metabolism of energy substrates: glucose can undergo anaerobic metabolism, while FFAs require oxygen for their utilisation. Furthermore, lipid peroxidation is activated during ischaemia, causing cardiomyocyte damage. Following ischaemic episodes, the accumulation of circulating FFAs and their oxidation products reduces myocardial contractility and contributes to arrhythmias [16].

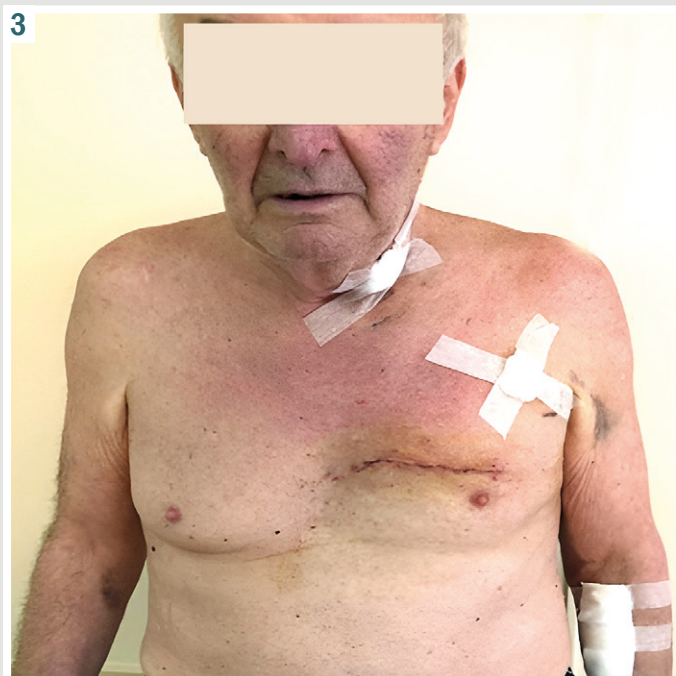


Fig. 3. Patient M., aged 75, who underwent minimally invasive CABG-3 under cardiopulmonary bypass conditions, with the use of PEC I and PEC II blocks and metabolic monitoring at three stages of the surgical intervention.

The use of glucose-insulin-potassium solution to maintain cellular energy potential, as well as the myocardial's electrolyte, biochemical, and functional integrity, enables effective metabolic protection of the myocardium [17,18].

The composition of the priming volume for the oxygenator's extracorporeal circuit during cardiac surgeries significantly impacts the patient's metabolism. Different types of solutions can cause varying degrees of haemodilution, which affects haemoglobin levels and, consequently, oxygen delivery to tissues.

The use of crystalloids alone may lead to a reduction in plasma oncotic pressure, promoting the development of oedema and impairing metabolic processes in tissues. Incorporating colloid solutions, such as albumin or synthetic colloids, helps maintain oncotic pressure and improves microcirculation, thereby positively influencing metabolism.

The priming composition also affects the electrolyte and acid-base balance, which are critical for cellular metabolic processes. Optimising the priming volume composition can support the energy status of cells and enhance overall metabolic stability [19].

Results

These approaches were tested on 25 patients at our clinic. Below, we present an illustration of the comprehensive approach to metabolic monitoring and correction using the case of Patient M., aged 75, weighing 78 kg, with a height of 171 cm, who underwent minimally invasive CABG-3 under cardiopulmonary bypass conditions (Fig. 3).

The patient was admitted with the following diagnosis: Coronary heart disease. Effort angina, functional class III. Atherosclerotic and post-infarction cardiosclerosis (unknown duration). Stenosing atherosclerosis of the coronary arteries.

Coronary angiography performed on 04.06.2024. Left coronary artery ostium – 25 % stenosis. Left anterior descending artery: first segment – 50 % stenosis; second segment – 100 % occlusion. Circumflex artery: first segment – 50 % stenosis; second segment – 50 % stenosis; third segment – 75 % stenosis. Right coronary artery: first segment – 100 % occlusion. Hypertensive disease, stage III, grade 2, risk 4. Chronic heart failure stage IIA (left ventricular ejection fraction 55 %).

Date hospitalization: 10.06.2024. Date surgery: 11.06.2024. Date discharge from hospital: 18.06.2024.

In our clinic, as part of the Enhanced Recovery After Cardiac Surgery program, patients are admitted the day before surgery with results from a comprehensive preoperative evaluation package, which includes: fibrogastro-duodenoscopy, complete blood count, urinalysis, blood biochemistry, syphilis serology, coagulation profile, blood type with Rh factor, chest X-ray, Doppler ultrasound of the neck and leg vessels, and echocardiography.

Additionally, all patients undergo mandatory evaluation by a neurologist and a computed tomography angiography of the major vessels with contrast enhancement. This is performed to promptly detect plaques, aneurysms, dissections, tortuosity, or foreign materials, ensuring safe vascular cannulation.

Premedication was administered on the operating table using diazepam (2.5 mg) and fentanyl (0.025 mg). Subsequently, radial artery catheterisation was performed for invasive arterial pressure monitoring.

According to the protocol, induction of anaesthesia was carried out with propofol at a dose of 1.5 mg/kg body weight, titrated in increments of 30–40 mg. Muscle relaxation was achieved with atracurium besilate at a dose of 0.5 mg/kg body weight.

A distinctive feature of minimally invasive cardiac surgeries is the requirement for femoral artery cannulation to establish CPB. In this process, oxygenated blood is delivered to the patient's body retrogradely. If effective cardiac activity and parallel perfusion are present, antegrade blood flow occurs in the aorta from the left ventricle. The gas composition of this portion of blood is independent of perfusion-related oxygenation and is entirely determined by gas exchange in the lungs.

Anterograde blood flow in the aorta during ineffective or disconnected mechanical ventilation can result in local hypoxaemia in the territories of the coronary arteries and branches of the aortic arch. Consequently, at certain stages of surgery, single-lung ventilation may be required.

In our practice, we use special double-lumen endotracheal tubes, available in left-sided or right-sided models with two inflatable cuffs (bronchial and tracheal). Inflation and deflation of these cuffs allow for the isolation of one lung. The longer part of the tube is inserted into the left or right main bronchus, while the shorter part is positioned in the distal trachea.

After intubation, catheterisation of the left internal jugular vein was performed via the "superior" approach

Table 2. Energy monitoring parameters of the patient at stage 1 before cardiopulmonary bypass

Parameter, units of measurement	Study period					
	1	2	3	4	5	6
Hb, g/L	130	129	125	125	122	120
SBP, mmHg	155	160	115	118	126	125
DBP, mmHg	75	90	65	69	72	85
HR, bpm	62	82	63	71	72	75
SaO ₂ , %	98	100	100	97	97	98
SvO ₂ , %	72	70	71	73	72	70
pH, units	7.336	7.354	7.371	7.324	7.326	7.401
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	25.6	24.6	25.6	27.4	26.8	25.7
TVRI, dyn×sec×cm ⁻⁵ ×m ⁻²	2971.32	4312.01	3789.26	3182.75	3394.51	6458.63
DO ₂ , mL/min	914.68	725.13	602.04	695.21	671.29	591.08
VO ₂ , mL/min	242.66	217.53	156.53	172.01	173.01	168.88
O ₂ El, %	26.53	30.00	26.00	24.74	25.77	28.57
MR, kcal/min	1213.31	1087.69	782.65	860.06	865.07	546.91
TMR, kcal/min	1157.80	1032.06	790.87	846.33	879.42	658.44
MD, %	-4.794	-5.390	1.040	-1.623	1.633	16.942

1: baseline parameters; 2: tracheal intubation; 3: PEC I and PEC II block; 4: thoracotomy; 5: harvesting of the mammary artery; 6: cannulation of the femoral artery / vein.

using an 8 Fr, 15 cm double-lumen catheter. Monitoring of central venous pressure was initiated. Under sterile conditions, bladder catheterisation was carried out using a Foley catheter (14 Fr). An orogastric tube and a temperature probe were inserted into the oesophagus for temperature monitoring.

For analgesia before and after CPB, fentanyl was administered at a dosage of 0.03–0.05 mg/kg/min. Anaesthesia was maintained using a low-flow sevoflurane regimen at a concentration of 1.4–1.6 vol. %. Muscle relaxation was achieved with atracurium besilate at a dose of 0.3 mg/kg/hour administered intermittently. The infusion regimen consisted of 2.5–5.0 mL/kg of crystalloid solutions, with a preference for polyionic solutions. Prior to thoracotomy, PEC I and PEC II blocks were performed under ultrasound guidance. Heparinisation was conducted according to the standard protocol at 300 IU/kg body weight, monitored by activated clotting time.

Cardiopulmonary bypass was performed using a membrane oxygenator in a non-pulsatile flow mode under moderate hypothermia (32 °C). The priming volume of the extracorporeal circuit was 1300 mL, consisting of 700 mL of 4 % succinylated gelatin solution, 200 mL of 15 % mannitol, 200 mL of 4.2 % sodium bicarbonate solution, 200 mL of Reosorbilact, and 1.3 mL of heparin. Target blood flow rates were maintained at 2.3–2.5 L/min/m², with mean perfusion pressure kept within 60–80 mmHg. During perfusion, anaesthesia was maintained with propofol at a dosage of 5–8 mg/kg/hour via infusion. Analgesia was provided using fentanyl at 0.03–0.05 mg/kg/min, and muscle relaxation was achieved with atracurium besilate at a dose of 0.3–0.6 mg/kg/hour administered intermittently.

Throughout all three stages of the surgical intervention, metabolic dynamics were monitored, with the key parameters presented in Tables 2, 3, and 4.

From the data in Table 2, it is evident that the patient's baseline condition was not accompanied by significant metabolic disturbances.

During tracheal intubation, the patient experienced an increase in arterial blood pressure, which, according

to calculations, was associated with elevated systemic vascular resistance and heart rate (HR). Against this background, oxygen delivery to the tissues intensified, resulting in a slight shift in the metabolic balance toward hypermetabolism.

After performing PEC I and PEC II blocks, a decrease in oxygen consumption, a reduction in the O₂El, and an improvement in the patient's metabolic status were observed.

In the course of thoracotomy stage, the patient was switched to single-lung ventilation of the right lung. Although the SaO₂ level was lower than in previous stages, metabolic disturbances were less pronounced due to a decrease in systemic vascular resistance (SVR) and normalisation of O₂El. This trend persisted during the harvesting of the mammary artery.

During femoral artery and vein cannulation, a sharp increase in SVR occurred, leading to enhanced oxygen delivery to the tissues and more pronounced metabolic disturbances compared to earlier stages of the first phase of the study. This can be explained by a reflex response to manipulation of large vessels.

At the time of CPB, metabolism can be influenced by the composition and volume of the priming solution for the extracorporeal circuit, haemoglobin levels, perfusion index, gas-air mixture flow rate, patient body temperature, blood acid-base balance, and pharmacological regulation of vascular tone.

At the onset of perfusion, haemodilution has a significant impact on metabolism (Table 3).

From the mathematical formula for calculating DO₂ to tissues, it follows that a decrease in haemoglobin leads to a reduction in DO₂. The compensatory mechanism involves maintaining the tissue perfusion index.

In our example, using the "Energy Monitoring During Cardiac Surgery" program, to sustain DO₂ at higher levels, the perfusion index had to be at least 2.2 L/min/m² with haemoglobin levels above 100 g/L and no less than 2.5 L/min/m² with haemoglobin levels below 90 g/L. CPB was conducted under moderate hypothermia, which facilitates reduced oxygen consumption.

Table 3 Energy monitoring parameters of the patient at stage 2 of the surgical intervention during cardiopulmonary bypass

Parameter, units of measurement	Study period			
	1	2	3	4
Hb, g/L	101	92	98	105
PI, L/min/m ²	2.3	2.5	2.5	2.3
Body temperature, °C	33.5	32.0	36.6	36.6
SaO ₂ , %	100	100	100	100
SvO ₂ , %	82	88	72	76
pH, units	7.362	7.413	7.351	7.33
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	22.45	26.1	22.5	24.1
TVRI, dyn×sec×cm ⁻⁵ ×m ²)	2955.48	2302.34	3038.95	2642.18
DO ₂ , mL/min	621.51	615.48	655.62	646.12
VO ₂ , mL/min	111.87	73.85	177.01	155.06
O ₂ ER, %	18.00	12.00	27.00	24.00
MR, kcal/min	559.35	338.52	885.09	775.34
TMR, kcal/min	551.29	367.18	540.39	857.18
MD, %	-1.461	5.568	14.921	9.544

1: start of cardiopulmonary bypass (5–10 minutes); 2: 30–40 minutes of cardiopulmonary bypass; 3: patient rewarming; 4: before weaning from CPB.

Table 4. Energy monitoring parameters of the patient at stage 3 after cardiopulmonary bypass

Parameter, units of measurement	Study period					
	1	2	3	4	5	6
Hb, g/L	105	105	107	108	108	110
SBP, mmHg	90	122	125	115	118	26
DBP, mmHg	65	78	77	75	72	74
HR, bpm	69	86	89	86	85	85
SaO ₂ , %	97	99	100	100	100	100
SvO ₂ , %	68	72	75	77	77	75
pH, units	7.322	7.328	7.324	7.326	7.325	7.336
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	24.45	25.14	25.51	26.14	25.15	26.24
TVRI, dyn×sec×cm ⁻⁵ ×m ²	4436.82	3980.85	3471.78	3862.44	3205.06	3125.12
DO ₂ , mL/min	359.87	517.99	613.21	528.27	629.45	687.59
VO ₂ , mL/min	107.59	141.27	153.30	121.50	144.77	171.89
O ₂ ER, %	29.89	27.27	25.00	23.00	23.00	25.00
MR, kcal/min	537.95	706.36	766.51	607.51	723.87	859.49
TMR, kcal/min	638.87	798.44	817.92	642.65	768.45	911.23
MD, %	15.797	11.537	6.281	5.468	5.802	5.679

1: CPB cessation, transition to autonomous cardiac activity; 2: initiation of dobutamine infusion; 3: administration of protamine; 4: decannulation; 5: suturing of the surgical wound; 6: period prior to patient transfer to the intensive care unit.

Under hypothermic CPB, oxygen dissolved in the blood is actively extracted, while the extraction of haemoglobin-bound oxygen is limited. As a result, during the rewarming phase, metabolic manifestations of oxygen debt may occur. These are characterised by an increase in oxygen extraction by the tissues and a rise in metabolic disturbances.

The period before the end of perfusion is associated with the transition to two-lung ventilation and parallel perfusion, where the CPB machine operates simultaneously with the heart's own contractions. This requires adjustments in the patient's ventilation to prevent respiratory alkalosis.

After the cessation of CPB, a decrease in SBP and HR was observed, leading to a reduction in DO₂ and an increase in oxygen extraction by the tissues, which resulted in worsening metabolism (*Table 4*).

The patient was prescribed dobutamine infusion at a rate of 3 mg/kg/min, which improved haemodynamics, reduced metabolic disturbances, and enhanced metabolism following CPB.

Discussion

Ensuring intraoperative safety for cardiac surgery patients requires comprehensive monitoring of haemodynamics and metabolism.

This approach enables personalised and integrated control of metabolic status, which serves as a key indicator of the interplay between energy balance, central haemodynamics, and oxygen status. These parameters reflect the adequacy and efficiency of perfusion in cardiac surgery patients under cardiopulmonary bypass conditions.

The primary goal of monitoring is to maintain an optimal balance between oxygen delivery and consumption, which may be disrupted due to surgical intervention or the patient's pre-existing critical condition.

The presented clinical case demonstrates the potential capabilities of energy monitoring in cardiac surgery procedures.

The analysis of *Table 2* data indicates that the absence of significant metabolic disorders prior to the initia-

tion of cardiopulmonary bypass was maintained due to an increased oxygen extraction index ($O_2EI\%$), whose value slightly exceeded the norm. This suggests a strained state of cellular metabolic autoregulation at the baseline stage.

During tracheal intubation, considering the increase in SVR, the therapeutic strategy was aimed at reducing arterial blood pressure using vasodilators. It should be emphasised that relying solely on the parameters of SpO_2 , arterial blood pressure, and HR displayed on the monitor, without taking into account metabolic parameters, would make it impossible to timely detect and adequately assess subclinical manifestations of metabolic disorders.

The result observed after performing PEC I and PEC II blocks can be explained by several mechanisms:

1. Reduction in pain levels: pectoral blocks provide effective regional analgesia, leading to a decrease in the patient's stress levels. This, in turn, reduces the activation of the sympathetic nervous system, lowering oxygen consumption by the tissues.

2. Reduction in metabolic load: the alleviation of pain and the suppression of stress responses contribute to a decrease in the overall metabolic load on the body, manifested as reduced oxygen consumption and a lower oxygen extraction index.

3. Improvement in tissue perfusion: blocking pain signals can improve regional microcirculation by reducing vasoconstriction. This enhances oxygen availability to the tissues and decreases the need for elevated oxygen extraction by cells.

4. Stabilisation of systemic haemodynamics: PEC I and PEC II blocks may also reduce the level of sympathetic nervous system hyperactivity, resulting in more stable haemodynamics. This decreases the burden on the cardiovascular system and, indirectly, improves the patient's metabolic status.

5. Overall improvement in oxygen balance: reduced tissue oxygen demand and a more uniform distribution of oxygen among organs and systems contribute to an improvement in the patient's metabolic status.

Thus, the combined effects of pectoral blocks on pain relief, haemodynamics, and metabolic processes ensure a reduction in oxygen consumption, a decrease in the oxygen extraction index, and an improvement in the patient's overall condition.

During the transition to one-lung ventilation of the right lung, a decrease in SpO_2 levels occurs due to the reduced surface area available for gas exchange. However, the metabolic disturbances in this case were less pronounced. This clinical situation can be explained by a reduction in systemic vascular resistance, which facilitates blood flow and improves oxygen delivery to tissues. The normalisation of the oxygen extraction index indicates more efficient oxygen utilisation by tissues. These changes suggest the body's adaptation and compensatory mechanisms that help maintain metabolic balance. A similar trend was observed during the mobilisation of the mammary artery, confirming a stable state of metabolic autoregulation.

A sharp increase in SVR during femoral vessel cannulation led to enhanced oxygen extraction by tissues, compensating for the reduced oxygen delivery caused by increased resistance. This may be associated with a

reflex response to manipulations involving large vessels, including vasospasm and increased sympathetic activity, which impair systemic haemodynamics and increase the metabolic burden on tissues.

Metabolic monitoring plays a crucial role in the timely diagnosis and correction of changes occurring after cardiopulmonary bypass. At stage 3, the patient experienced a decrease in systemic arterial pressure and heart rate, leading to a reduction in oxygen delivery to tissues and a compensatory increase in oxygen extraction index. These changes indicated a deterioration in the patient's metabolic condition.

Thanks to the monitoring of metabolic parameters, it became possible not only to detect metabolic disturbances at an early stage but also to evaluate the effectiveness of therapy. Metabolic monitoring demonstrated that the infusion of dobutamine resulted not only in improved haemodynamics (increased DO_2) but also in a reduction of metabolic disturbances, confirming the efficacy of the therapy.

This approach to intraoperative patient management ensures a more personalised and targeted treatment strategy.

Conclusions

1. A comprehensive approach to metabolic control during minimally invasive CABG enables the adjustment of therapy at all stages of the surgical intervention.

2. Performing PEC I and PEC II blocks contributes to metabolic improvement by reducing the severity of metabolic disturbances.

3. Considering factors influencing metabolism during CPB, such as haemodilution, temperature changes, and the perfusion index, allows for the optimisation of extracorporeal circulation strategies to ensure adequate metabolic exchange.

4. The use of the "Energy Monitoring During Cardiac Surgery" program provides real-time assessment of the patient's metabolic needs and facilitates informed decisions on adjusting treatment strategies.

5. This approach enhances the efficiency of anaesthetic and perfusion management, allowing for the timely identification and adequate evaluation of subclinical manifestations of metabolic disturbances.

Prospects for further research. Future research will focus on studying the long-term benefits of using PEC I and PEC II blocks in minimally invasive heart surgeries. This will include evaluating their effects on postoperative pain management, metabolic stability, and the severity of postoperative pain syndromes.

Ethical approval

This study was conducted at the State Institution of Science "Centre of Innovative Healthcare Technologies" of the State Administrative Department, in accordance with the approval of the ethics committee (ethics committee protocol No. 4 dated 28.09.2023). Written informed consent to participate in the study was obtained from all patients.

Funding

The study was performed without financial support.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 05.12.2024
 Після доопрацювання / Revised: 11.02.2025
 Схвалено до друку / Accepted: 28.02.2025

Information about the authors:

Cherniy V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, State Institution of Science "Center of Innovative Healthcare Technologies" State Administrative Department, Kyiv, Ukraine; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9885-9248

Sobanska L. O., PhD, Research Fellow of the Scientific Department of Minimally Invasive Surgery, State Institution of Science "Center of Innovative Healthcare Technologies" State Administrative Department, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0162-0442

Відомості про авторів:

Черній В. І., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, м. Київ, Україна; чл.-кор. Національної академії наук України.

Собанська Л. О., PhD, науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, м. Київ, Україна.



Володимир Черній (Volodymyr Cherniy)
vladimircherniy3@gmail.com

References

- Mallat J, Rahman N, Hamed F, Hernandez G, Fischer MO. Pathophysiology, mechanisms, and managements of tissue hypoxia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(4):101087. doi: [10.1016/j.accpm.2022.101087](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101087)
- Coeckelenbergh S, Desebbe O, Carrier FM, Thepault F, De Oliveira C, Pellerin F, et al. Intraoperative measurement of the respiratory exchange ratio predicts postoperative complications after liver transplantation. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):405. doi: [10.1186/s12871-022-01949-2](https://doi.org/10.1186/s12871-022-01949-2)
- Gao Z, Zhou W, Lv X, Wang X. Metabolomics as a critical tool for studying clinical surgery. *Crit Rev Anal Chem.* 2024;54(7):2245-58. doi: [10.1080/10408347.2022.2162810](https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2162810)
- Dobson GP. Trauma of major surgery: a global problem that is not going away. *Int J Surg.* 2020;81:47-54. doi: [10.1016/j.ijsu.2020.07.017](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.07.017)
- Ruel M, Halkos ME. Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting is the Future: Pro. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;S1043-0679(24)00078-9. doi: [10.1053/j.semtcvs.2024.09.003](https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2024.09.003)
- Weymann A, Amanov L, Beltsios E, Arjomandi Rad A, Szczechowicz M, Merzah AS, et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: Sixteen years of single-center experience. *J Clin Med.* 2024;13(11):3338. doi: [10.3390/jcm13113338](https://doi.org/10.3390/jcm13113338)
- Shim JG, Ryu KH, Kim PO, Cho EA, Ahn JH, Yeon JE, et al. Evaluation of ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative management of video-assisted thoracoscopic surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Thorac Dis.* 2020;12(8):4174-82. doi: [10.21037/jtd-20-689](https://doi.org/10.21037/jtd-20-689)
- Kelava M, Alfirevic A, Bustamante S, Hargrave J, Marciniak D. Regional anesthesia in cardiac surgery: an overview of fascial plane chest wall blocks. *Anesth Analg.* 2020;131(1):127-35. doi: [10.1213/ANE.0000000000004682](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004682)
- Dost B, De Cassai A, Balzani E, Tulgar S, Ahiskalioglu A. Effects of ultrasound-guided regional anesthesia in cardiac surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):409. doi: [10.1186/s12871-022-01952-7](https://doi.org/10.1186/s12871-022-01952-7)
- Hu M, Wang Y, Hao B, Gong C, Li Z. Evaluation of different pain-control procedures for post-cardiac surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Innov.* 2022;29(2):269-77. doi: [10.1177/15533506211068930](https://doi.org/10.1177/15533506211068930)
- Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(2):100-32. doi: [10.1097/EJA.0000000000001600](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001600)
- Cherniy VI, Myrona VS, Topolov PO. Rehionalni metodyky znebolennia pid kontrolem UZD pry operatyvnykh vtruchanniakh na orhanakh hruudnoi klitky. *Anatomichni osoblyvosti ta fatsialni prostory hruudnoi klitky* [Regional methods of ultrasound-guided analgesia during surgical interventions on the chest organs. Anatomical features and fascial spaces of the chest]. In: Zhdan VM, Holovanova IA, editors. [Public health in Ukraine: achievements and challenges of modern times]. Poltava, Ukraine: Poltava State Medical University; 2023. p. 145-54. Ukrainian. Available from: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/21243>
- Cherniy VI, Kurylenko YV, compilers. Peryoperatsiyni menedzhment pry aorto-koronarnomu shuntuvanni u patsientiv, khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia [Perioperative management of coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease]. Kyiv, Ukraine; 2022. Ukrainian. Available from: <https://cp-medical.com/downloads/guidelines/guidelines-2022-4.pdf>
- Denysenko AI, Cherniy VI, inventors. 141889 Ukrainy. MPK A61B 5/083 (2006.01). Sposib perioperatsiynoho enerhomonitorynhu patsientiv [Method of perioperative energy monitoring of patients]. Ukrainian patent UA 141889. 2020 Apr 27. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/en/search/detail/1425628/>
- Cherniy VI, Denysenko AI. [Current possibilities of use of indirect calorimetry in perioperative energy monitoring]. *Klinichna ta profylaktychna medytsyna.* 2020;(2):79-89. Ukrainian. doi: [10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.05)
- Tian H, Zhao X, Zhang Y, Xia Z. Abnormalities of glucose and lipid metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother.* 2023;163:114827. doi: [10.1016/j.biopha.2023.114827](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114827)
- Straus S, Gerc V, Kacila M, Faruk C. Glucose-Insulin-Potassium (GIK) solution used with diabetic patients provides better recovery after coronary bypass operations. *Med Arch.* 2013;67(2):84-7. doi: [10.5455/medarh.2013.67.84-87](https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.84-87)
- Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-Insulin-Potassium in cardiac surgery: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1650-7. doi: [10.1016/j.athoracsur.2004.03.007](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.007)
- Cherniy V, Sobanska L. [The use of a multicomponent hyperosmolar priming volume oxygenator during cardiopulmonary bypass surgeries]. *Emergency medicine.* 2020;16(5):114-22. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0586.16.5.2020.212232](https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.5.2020.212232)

Оцінювання індексу коморбідності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця напередодні аортокоронарного шунтування

О. О. Журба^{1B,C,D,E}, А. В. Руденко^{1B,2A}, К. В. Руденко^{1B,2,F}

¹Комунальне неприбуткове підприємство «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради», Україна,

²Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначити поширеність і встановити частоту супутньої патології у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при плануванні реваскуляризації міокарда шляхом виконання аортокоронарного шунтування.

Матеріали і методи. До дослідження залучили пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким здійснено аортокоронарне шунтування (n = 3672): 3059 (83,3 %) чоловіків, 613 (16,7 %) жінок. Середній вік учасників дослідження становив 61,1 ± 0,8 року. Дизайн дослідження передбачав розподіл учасників на чотири вікові групи відповідно до класифікації ВООЗ. Матеріал для аналізу – анамнестичні та діагностично-лікувальні дані з 3672 електронних історій хвороб пацієнтів з ішемічною хворобою серця за період з 2015 до 2021 року. Всі хворі, які залучені до дослідження, перебували під диспансерним спостереженням у Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» та у Комунальному неприбутковому підприємстві «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради». Для стандартизації підходів під час оцінювання коморбідності визначили індекс коморбідності Чарльсона (CCI) та індекс коморбідності Чарльсона, доповнений віком (CA-CCI), а також порівняли комплексну оцінку коморбідності з результатами аортокоронарного шунтування.

Результати. Встановили частоту найпоширеніших супутніх захворювань у хворих на ішемічну хворобу серця напередодні реваскуляризації міокарда шляхом аортокоронарного шунтування. Відповідно до дизайну дослідження, враховуючи вік пацієнтів, встановлено частоти супутніх захворювань, що входять до стандартного, хоча й обмеженого, підходу до обчислення CCI. Як найпоширеніші супутні патології при ішемічній хворобі серця визначено хронічну серцеву недостатність (84,0 %), інфаркт міокарда (58,7 %), хронічні захворювання нирок (29,5 %) і цукровий діабет 2 типу (19,7 %). Вивчили статистичні відмінності за частотою найпоширеніших супутніх захворювань, беручи до уваги вік пацієнтів. Встановили, що найвищий CA-CCI мали пацієнти старшого (6,8) та похилого (5,4) віку.

Висновки. Середня кількість хвороб в одного хворого з вибірки становила 2,6 ± 0,3, а варіаційний ряд кількості діагностованих супутніх захворювань коливався від 1 до 7. Середній CCI становив 3,1 ± 0,3, середній вік-асоційований CA-CCI – 4,6 ± 0,3. Це необхідно враховувати під час планування методу реваскуляризації міокарда, оскільки окремі патології взаємодіють, посилюючись внаслідок агресивного впливу хірургічної травми та зумовлюючи виникнення цілого спектра ускладнень, що спричинені оперативними втручаннями. Названі чинники можуть зумовлювати підвищення періопераційної летальності. Комплексне оцінювання частоти супутніх патологій у когорті хворих на ішемічну хворобу серця великого доцентрового дослідження напередодні реваскуляризації міокарда за допомогою обрахунку CCI та CA-CCI сприяє об'єктивізації вибору тактики лікування.

Ключові слова:

супутні хвороби, індекс коморбідності Чарльсона, вікові особливості, аортокоронарне шунтування, післяопераційна летальність.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 1(63).
С. 27-32

Assessment of the comorbidity index in patients with ischemic heart disease before coronary artery bypass treatment

O. O. Zhurba, A. V. Rudenko, K. V. Rudenko

The aim of the work: to determine the prevalence and establish the frequency of comorbidity in patients with ischemic heart disease when planning myocardial revascularization by performing coronary artery bypass grafting.

Materials and methods. The study included patients with ischemic heart disease who underwent coronary artery bypass grafting on a working heart (n = 3672), both male (n = 3059, 83,3 %) and female (n = 613, 16,7 %), the average age of the study participants was 61.1 ± 0.8 years. The study design consisted of dividing participants into four age groups according to the WHO classification. The material for the analysis was anamnestic and diagnostic and treatment data of 3672 electronic medical histories of patients with ischemic heart disease for the period from 2015 to 2021. All patients included in the study were under dispensary observation at the State Institution "National Institute of Cardiovascular Surgery named after M. M. Amosov NAMS of Ukraine" and at the municipal non-profit enterprise "Cherkasy Regional Cardiology Center of the Cherkasy Regional Council". To standardize approaches to assessing comorbidity, the Charlson Comorbidity Index (CCI) and the Charlson Age-Augmented Comorbidity Index (CA-CCI) were determined, and a comprehensive assessment of comorbidity was compared with the results of coronary artery bypass grafting.

Results. The frequencies of the most common comorbidities in patients with ischemic heart disease on the eve of myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting were determined. In accordance with the study design, taking into account

Keywords:

comorbidity, Charlson comorbidity index, age factors, coronary artery bypass grafting, postoperative mortality.

Pathologia.
2025;22(1):27-32

the age of the patients, the frequencies of comorbidities included in the standard deficit of the calculation of the CCI were established. It was determined that the most common comorbidities with ischemic heart disease are: chronic heart failure – 84.0 %, myocardial infarction – 58.7 %, chronic kidney disease – 29.5 % and type 2 diabetes mellitus – 19.7 %. Statistical differences in the frequencies of the most common comorbidities were established taking into account the age of the patients. It was found that the highest CA-CCI was in patients of senile age – 6.8 and in elderly patients – 5.4.

Conclusions. It was determined that the average number of diseases per patient in this sample was 2.6 ± 0.3 , and the variation series of the number of existing concomitant diseases ranged from 1 to 7 diseases. The determined average CCI was 3.1 ± 0.3 , and the average age-associated CA-CCI was 4.6 ± 0.3 , which must be taken into account when planning the method of myocardial revascularization due to the interaction of a separate pathology, which is exacerbated by the aggression of surgical trauma and causes a different spectrum of complications during surgical interventions, increasing perioperative mortality. A comprehensive assessment of the frequency of existing concomitant diseases in a cohort of patients with ischemic heart disease of a large center-based study on the eve of myocardial revascularization by calculating CCI and CA-CCI increases the objectivity of the choice of treatment tactics.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце в структурі захворюваності та смертності серед серцево-судинних захворювань у всьому світі, й останніми роками її частота тільки зростає. У 2019 році на ІХС хворіли майже 126 млн осіб, тобто майже 1,72 % населення світу, зареєстровано 9 млн смертей внаслідок ІХС [1]. З 1990 до 2019 року показник кількості років життя, втрачених внаслідок погіршення здоров'я, інвалідності та передчасної смерті внаслідок ІХС, у загальній популяції збільшився на 50,4 %, а у віковій групі осіб, старших за 75 років, – на 66,6 % [2]. Разом із тим, стандартизований за віком рівень смертності від ІХС знизився на 30,8 % за останні 30 років [3].

Для України ця проблема особливо актуальна. Впродовж 2010–2020 років Україна втратила майже 4,6 млн жителів внаслідок прогресування серцево-судинних захворювань. Провідна причина смерті – ІХС, її частка становила 46,1 % серед усіх випадків летальності, 69,7 % – серед випадків, спричинених серцево-судинними захворюваннями. Зауважимо, що в більшості випадків (76,4 %) смерть від ІХС пов'язана з атеросклерозом коронарних артерій.

За даними Американського товариства торакальних хірургів, 30-денна летальність після ізольованого аортокоронарного шунтування (АКШ) в середньому становила 2,7 %, серед найчастіших ускладнень – фібриляція передсердь (26,0 %), мозковий інсульт (МІ; 1,5 %), ниркова недостатність (2,3 %), інфекційні ускладнення (0,7 %), тривала штучна вентиляція легень (7,5 %), повторна операція (2,6 %) та 30-денна реадмісія (9,4 %) [4]. Втім перелік ускладнень після черезшкірних коронарних втручань значно більший, а їхня частота істотно варіює залежно від виразності хірургічної агресії та вихідних показників конкретного пацієнта.

Кардіохірургічні втручання належать до технологічно найскладніших оперативних втручань із численними факторами впливу на організм пацієнта. Хірургічна травма, анестезіологічне забезпечення, крововтрата, інфузійна та трансфузійна терапія під час втручання, гіповолемія та гіперволемія, гіпотермія, застосування штучного кровообігу та штучна вентиляція легень спричиняють ішемічно-реперфузійні наслідки, як-от оксидативний стрес, місцеві та системні запальні реакції тощо [5,6].

Отже, для мінімізації хірургічної травми та загалом шкоди від АКШ доцільним вважаємо детальне дослідження впливу коморбідної патології в пацієнтів з ІХС.

Мета роботи

Визначити поширеність і встановити частоту супутньої патології у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при плануванні реваскуляризації міокарда шляхом виконання аортокоронарного шунтування.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили пацієнтів з ІХС, яким здійснено АКШ ($n = 3672$): 3059 (83,3 %) чоловіків, 613 (16,7 %) жінок. Середній вік учасників дослідження становив $61,1 \pm 0,8$ року. Дизайн дослідження передбачав розподіл учасників на чотири вікові групи відповідно до класифікації ВООЗ. Матеріал для аналізу – анамнестичні та діагностично-лікувальні дані з 3672 електронних історій хвороб пацієнтів з ІХС за період з 2015 до 2021 року. Всі хворі, які залучені до дослідження, перебували під диспансерним спостереженням у Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» та у Комунальному неприбутковому підприємстві «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради».

Для стандартизації підходів під час оцінювання коморбідності визначили індекс коморбідності Чарльсона (CCI) та індекс коморбідності Чарльсона, доповнений віком (CA-CCI), а також порівняли комплексну оцінку коморбідності з результатами АКШ. CCI та CA-CCI обрахували за стандартною методикою [7].

Дизайн дослідження побудований, враховуючи належність пацієнта до вікової групи відповідно до класифікації ВООЗ. Згідно з цією класифікацією, учасників дослідження поділили на чотири групи: до групи 1 залучили 108 осіб молодого віку (36–44 роки); групи 2 – 1732 пацієнтів середнього віку (45–60 років); групи 3 – 1654 хворих похилого віку (61–74 роки), групи 4 – 178 осіб старечого віку (75–85 років).

Дослідження здійснили, дотримуючись основних етичних принципів виконання наукових медичних досліджень за участю людини. Матеріали, використані під час цього дослідження, не порушують принципів біоетики і можуть бути оприлюднені відкритим друком (витяг з протоколу № 2 засідання Комісії з біоетики Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» від 02 липня 2022 року). Пацієнти брали участь у дослідженні за власним бажанням; про це

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів з ІХС за виявленою коморбідною патологією, що включена до алгоритму обрахунку CCI, n = 3672

Показник, одиниці вимірювання	Групи пацієнтів за віком (ВООЗ), n (%)				Загалом, n = 3672
	1, n = 108	2, n = 1732	3, n = 1654	4, n = 178	
Середній вік, роки (M ± m)	38,8 ± 4,7	55,1 ± 1,2	66,5 ± 1,2	77,1 ± 3,1	61,1 ± 0,8
Інфаркт міокарда, n (%)	69 (63,9)	1102 (63,6)	896 (54,2)	88 (49,4)	2155 (58,7)
Хронічна серцева недостатність, n (%)	85 (78,7)	1462 (84,4)	1397 (84,5)	140 (78,7)	3084 (84,0)
Захворювання периферичних судин, n (%)	15 (13,9)	301 (17,4)	407 (24,6)	64 (36,0)	787 (21,4)
МІ / ТІА, n (%)	3 (2,8)	140 (8,1)	218 (13,2)	23 (12,9)	384 (10,5)
Деменція, n (%)	–	–	60 (3,6)	3 (1,7)	63 (1,7)
Хронічні хвороби легень, n (%)	1 (0,9)	252 (14,5)	253 (15,3)	33 (18,5)	539 (14,7)
Хвороби сполучної тканини, n (%)	3 (2,8)	38 (2,2)	62 (3,7)	12 (6,7)	115 (3,1)
Пептична виразка, n (%)	19 (17,6)	307 (18,8)	311 (18,8)	28 (15,7)	665 (18,1)
Хронічні хвороби печінки, n (%)	3 (2,8)	40 (2,3)	49 (3,0)	7 (3,9)	99 (2,7)
ЦД 2 типу, n (%)	9 (8,3)	315 (18,2)	368 (22,2)	33 (18,5)	725 (19,7)
Геміплегія, n (%)	–	–	3 (0,2)	–	3 (0,1)
Хронічне захворювання нирок, n (%)	17 (15,7)	459 (26,5)	542 (32,8)	67 (37,6)	1085 (29,5)
Злоякісні новоутворення, n (%)	7 (6,5)	122 (7,0)	163 (9,9)	26 (14,6)	318 (8,7)
Лейкемія, n (%)	–	–	–	–	–
Лімфома, n (%)	–	–	–	–	–
СНІД, n (%)	–	–	–	–	–

свідчить їхній особистий підпис в інформованій згоді. Кожного пацієнта персонально поінформовано про його права та обов'язки, а також про можливість у будь-який момент за власним бажанням припинити участь у дослідженні, без жодних наслідків і необхідності пояснювати причини.

Достовірність відмінностей за частотами ознак, що вивчали, між групами дослідження при рівні значущості 0,05 визначили за критерієм χ^2 з поправкою Єйтса. Статистично результати дослідження опрацювали на комп'ютері Macbook Pro (Apple, США), застосували статистичний пакет SPSS Statistics (IBM, США) версія 26.0. Для первинної підготовки таблиць і проміжних обрахунків використали Microsoft Excel for Mac 2019.

Результати

До дослідження залучили 3672 пацієнтів з ІХС, у яких напередодні ревааскуляризації міокарда шляхом АКШ вивчали коморбідні патології та їхню частоту. Крім того, в усіх пацієнтів обрахували CCI, який дає змогу визначити ризик летальності на найближчі 10 років для хворих із хронічними захворюваннями. CCI визначають за сумою балів таких хронічних захворювань, виявлених у пацієнта, як:

- інфаркт міокарда, серцева недостатність, ураження периферичних судин, деменція, МІ / транзиторна ішемічна атака (ТІА), хронічні хвороби легень, хвороби сполучної тканини, цукровий діабет (ЦД), пептична виразка, хронічні хвороби печінки – оцінюють 1 балом;

- геміплегія, порушення функції нирок помірного / тяжкого ступеня, ЦД з ураженням органів-мішеней, злоякісні пухлини, лейкози, лімфоми – оцінюють 2 балами;

- порушення функції печінки помірного / тяжкого ступеня – оцінюють 3 балами;

- СНІД, метастази – оцінюють 6 балами.

Обраховані значення CCI оцінюють та інтерпретують для прогнозування обсягу надання медичної

допомоги. Під час цього дослідження обраховували й інтерпретували CCI для визначення поширеності й встановлення частоти супутньої патології в пацієнтів з ІХС під час планування ревааскуляризації міокарда шляхом АКШ (табл. 1).

За результатами аналізу супутньої патології, інфаркт міокарда в анамнезі був у 58,7 % пацієнтів з ІХС. Визначили, що інфаркт міокарда достовірно частіше виявляли в пацієнтів молодого та середнього віку порівняно з хворими похилого ($\chi^2 = 28,61$, $p = 0,0001$) та старечого ($\chi^2 = 66,76$, $p = 0,0001$) віку. Встановлено також, що у хворих похилого віку інфаркт міокарда діагностували достовірно частіше порівняно з пацієнтами старечого віку ($\chi^2 = 4,99$, $p = 0,025$).

Поширеність хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС становила 84,0 %. Достовірно вищі показники поширеності встановлено у групі пацієнтів середнього віку щодо групи молодого віку ($\chi^2 = 19,95$, $p = 0,0001$), а також у пацієнтів похилого віку щодо старечого ($\chi^2 = 16,52$, $p = 0,0001$).

Встановлено, що частота хвороб периферичних судин прогресивно збільшувалася з віком: достовірно нижчі показники зафіксовано у групі пацієнтів молодого віку щодо інших вікових груп хворих: середнього – $\chi^2 = 33,83$, $p = 0,0001$; похилого – $\chi^2 = 19,42$, $p = 0,0001$; старечого віку – $\chi^2 = 98,87$, $p = 0,0001$ відповідно.

Поширеність МІ / ТІА в середньому становила 10,5 % та характеризувалася прогресивним збільшенням із віком пацієнтів. Про це свідчить достовірно вища частота МІ / ТІА у хворих похилого ($\chi^2 = 16,01$, $p = 0,0001$) та старечого ($\chi^2 = 14,98$, $p = 0,0001$) віку порівняно з показником, що встановлений у групі пацієнтів молодого віку.

Деменцію діагностували тільки у хворих старших вікових груп. Частота виявлення деменції у цій вибірці становила 1,7 %, достовірно більша у групі хворих похилого віку порівняно з групою пацієнтів старечого віку ($\chi^2 = 13,52$, $p = 0,0001$).

Частка хронічних хвороб легень становила 14,7 %, характеризувалася достовірним зростанням відпо-

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів з ІХС за ССІ та СА-ССІ, n = 3672

Група за віком (ВООЗ)	n	Середня кількість хвороб, M ± m	ССІ, M ± m	СА-ССІ, M ± m
1	108	1,9	2,1	2,1
2	1732	2,6 ± 0,4	3,1 ± 0,4	3,9 ± 0,5
3	1654	2,9 ± 0,4	3,4 ± 0,4	5,4 ± 0,6
4	178	3,1 ± 1,3	3,7 ± 1,4	6,8 ± 1,9
Загалом	3672	2,6 ± 0,3	3,1 ± 0,3	4,6 ± 0,3

відно до віку пацієнтів. Так, встановлено, що у групі хворих молодого віку їхня частота достовірно нижча порівняно з іншими групами за віком: середнього – $\chi^2 = 28,67$, $p = 0,0001$; похилого – $\chi^2 = 32,56$, $p = 0,0001$; старечого – $\chi^2 = 50,86$, $p = 0,0001$.

Вивчивши частоту хронічних захворювань сполучної тканини, встановили: цей показник у вибірці становив 3,1 %, достовірно збільшувався з віком. Це підтверджено достовірними закономірностями, які виявлені в результаті порівняння груп хворих середнього і похилого віку – $\chi^2 = 110,02$, $p = 0,0001$, а також за результатами зіставлення з показниками групи старечого віку – $\chi^2 = 94,76$, $p = 0,0001$.

Частота пептичної виразки шлунка становила у цій вибірці 18,1 %, характеризувалася відносно рівномірним розподілом у групах молодого, середнього та похилого віку. Зазначимо, що лише у групі хворих старечого віку встановлено достовірно нижчу частоту пептичної виразки порівняно з групою пацієнтів похилого віку ($\chi^2 = 45,91$, $p = 0,0001$).

Визначена частота хронічних хвороб печінки у вибірці цього дослідження становила 2,7 % та характеризувалася відносно рівномірним розподілом за групами за віком. Встановлено достовірне зростання частоти хронічних хвороб печінки у пацієнтів старечого віку щодо відповідного показника у хворих похилого віку – $\chi^2 = 9,09$, $p = 0,003$.

Поширеність ЦД 2 типу становила 19,7 % всієї вибірки. Визначено вірогідне збільшення частоти ЦД 2 типу з віком, за виключенням вікової групи пацієнтів старечого віку, де частота виявлення цього захворювання зіставна з показником групи середнього віку. Отже, частота ЦД 2 типу достовірно збільшувалася у вікових групах пацієнтів: $\chi^2 = 15,22$, $p = 0,0001$ та $\chi^2 = 95,76$, $p = 0,0001$ відповідно.

Частота геміплегії становила 0,1 %, її виявлено лише у трьох хворих із групи похилого віку.

Поширеність хронічних захворювань нирок становила 29,5 % вибірки. Встановлено, що цей показник вірогідно підвищувався з віком пацієнтів і був достовірно більшим у кожній наступній віковій групі: середнього віку – $\chi^2 = 20,29$, $p = 0,0001$; похилого – $\chi^2 = 6,65$, $p = 0,01$; старечого – $\chi^2 = 3,71$, $p = 0,05$.

Частота злоскісних новоутворень становила 8,7 % усієї вибірки, зростала з віком пацієнтів. Зафіксовано вірогідно більшу частоту виявлення злоскісних новоутворень у групі пацієнтів похилого віку порівняно з групою середнього віку ($\chi^2 = 39,81$, $p = 0,0001$), а також у групі похилого віку щодо старечого віку ($\chi^2 = 107,89$, $p = 0,0001$).

Хронічні хвороби, як-от лейкоз, лімфома та СНІД, у пацієнтів із вибірки цього дослідження не виявлено.

Отже, за результатами обрахунку загальної кількості хвороб можна визначити ССІ та СА-ССІ у хворих на ІХС напередодні реваскуляризації міокарда шляхом АКШ (табл. 2).

Проаналізувавши ССІ та СА-ССІ, встановили: кількість супутніх патологій на одного хворого з вибірки цього дослідження на час направлення для здійснення реваскуляризації становила від 1 до 7, у середньому – $2,6 \pm 0,3$. Величина ССІ в середньому у вибірці – $3,1 \pm 0,3$. Статистично значущих відмінностей за значенням ССІ у різних групах хворих за віком не виявлено ($p > 0,05$). Встановлено, що значення СА-ССІ з віком прогресивно зростало, а його середнє значення у вибірці хворих, які залучені до цього дослідження, становило $4,6 \pm 0,3$, достовірно значущі відмінності за СА-ССІ не зафіксовано ($p > 0,05$).

Результати обрахунку ССІ та СА-ССІ доцільно враховувати під час планування АКШ, оскільки окремі патології взаємодіють, посилюючись внаслідок агресивного впливу хірургічної травми та зумовлюючи виникнення цілого спектра ускладнень, що спричинені оперативними втручаннями. Названі чинники можуть зумовлювати підвищення періопераційної летальності [8].

Обговорення

Діагностика та визначення частоти супутніх хвороб на етапі планування реваскуляризації пацієнтам з ІХС потребує від лікарів серцевої команди особливої уваги та індивідуального підходу. Це пов'язано з синдромом системної запальної відповіді, який виявляють у 28,3–96,2 % кардіохірургічних пацієнтів. Він зумовлює гіперсекрецію прозапальних цитокінів, ендотеліальну дисфункцію, пошкодження глікокаліксу, активацію нейтрофілів, призводить до системного шоку, вторинної кровотечі, зменшення фракції викиду лівого шлуночка (у 30–50 %), тромбоемболії, зрештою спричиняє тканинну та полісистемну деструкцію органів (найчастіше – з ураженням серця, легень, мозку і нирок) [9,10,11,12]. Стійке збільшення прозапальних цитокінів при вираженому синдромі системної запальної відповіді може відігравати певну роль у виникненні післяопераційних серцево-судинних подій [13].

Інтенсивність імунно-запальних реакцій залежить від багатьох факторів, як-от обраної методики АКШ, вихідного стану пацієнта, тяжкості основної патології та наявності супутніх кардіальних та екстракардіальних захворювань, патогенез яких, своєю чергою, залежить від розвитку системного запалення [14]. Тому на етапі планування реваскуляризації необхідно брати до уваги стадію, ступінь вираженості кожної коморбідної патології, а також ліки, які отримує пацієнт, їхню сукупну фармакологічну дію тощо.

Під час цього дослідження вивчено частоту супутньої патології, зокрема нозологічних форм, передбачених методикою обрахунку ССІ та СА-ССІ. Ці дані відповідають та доповнюють результати вивчення мультиморбідності на етапі планування АКШ, що одержані в інших дослідженнях [8,15,16].

Так, Г. З. Мороз і співавт. вивчали супутні хвороби у пацієнтів з ІХС напередодні реваскуляризації

міокарда шляхом інтервенційного черезшкірного коронарного втручання. Дослідники визначили частоту супутніх патологій, обрахували CCI та CA-CCI; результати зіставні з тими, що ми одержали [15]. Дещо інші дані оприлюднили L. Harik et al.: частота ЦД 2 типу, за їхніми даними, сягала 30,0 % й асоціювалася з ожирінням, артеріальною гіпертензією та хронічними захворюваннями нирок [16]. За результатами нашого дослідження, частота ЦД 2 типу становила 19,7 %, тобто в 1,6 раза нижча. Це можемо пояснити тим, що у пацієнтів, яким виконано АКШ на серці, що працює, діагностовано ЦД 2 типу переважно компенсованого стану, легкого та середнього перебігу. У самій же методиці обрахунку CCI та CA-CCI передбачено ретельне врахування ступеня компенсації та наявності уражень органів-мішеней. Отже, оцінювання CCI та CA-CCI може відбуватися по-різному у різні терміни в одних і тих самих пацієнтів.

Висновки

1. Середня кількість хвороб в одного хворого із вибірки цього дослідження становила $2,6 \pm 0,3$, а варіаційний ряд кількості супутніх захворювань коливався від 1 до 7.

2. Середній CCI становив $3,1 \pm 0,3$, середній вік-асоційований CA-CCI – $4,6 \pm 0,3$. Це необхідно враховувати під час планування методу ревазуляризації міокарда, оскільки окремі патології взаємодіють, посилюючись внаслідок агресивного впливу хірургічної травми та зумовлюючи виникнення цілого спектра ускладнень, що спричинені оперативними втручаннями. Названі чинники можуть зумовлювати підвищення періопераційної летальності.

3. Комплексне оцінювання частоти супутніх патологій у когорті хворих на ішемічну хворобу серця великого доцентрового дослідження напередодні ревазуляризації міокарда за допомогою обрахунку CCI та CA-CCI сприяє об'єктивізації вибору тактики лікування.

Фінансування

Дослідження є фрагментом НДР ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України»: «Розробити та впровадити методи діагностики, лікування та профілактики ранньої дисфункції коронарних шунтів при хірургічному лікуванні ішемічної хвороби серця», за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0124U000185 (2024–2026 pp.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.01.2025
Після доопрацювання / Revised: 28.02.2025
Схвалено до друку / Accepted: 10.03.2025

Відомості про авторів:

Журба О. О., канд. мед. наук, зав. відділення серцево-судинної хірургії, КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради», Україна.
ORCID ID: 0009-0008-4248-7036

Руденко А. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАН України, академік НАМН України.
ORCID ID: 0000-0003-1099-1613

Руденко К. В., д-р мед. наук, заступник директора з науково-координаційної роботи ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.
ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

Information about the authors:

Zhurba O. O., MD, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Communal Non-Profit Enterprise "Cherkasy Regional Cardiology Center of the Cherkasy Regional Council", Ukraine.
Rudenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work of National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.
Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific Coordination of National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.



Олег Журба (Oleg Zhurba)
olegzhurba.hearturgery@gmail.com

References

- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SK, AlKath-eeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Shu T, Tang M, He B, Liu X, Han Y, Liu C, et al. Assessing global, regional, and national time trends and associated risk factors of the mortality in ischemic heart disease through Global Burden of Disease 2019 Study: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2024;10:e46821. doi: 10.2196/4682
- Kim KM, Arghami A, Habib R, Daneshmand MA, Parsons N, Elhalabi Z, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research. *Ann Thorac Surg*. 2023;115(3):566–74. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.12.033
- Čurko-Cofek B, Jenko M, Taleska Stupica G, Batičić L, Krsek A, Batinac T, et al. The crucial triad: endothelial glycocalyx, oxidative stress, and inflammation in cardiac surgery-exploring the molecular connections. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):10891. doi: 10.3390/ijms252010891
- Muenster S, Zarragoikoetxea I, Moscatelli A, Balcells J, Gaudard P, Pouard P, et al. Inhaled NO at a crossroads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1374635. doi: 10.3389/fcvm.2024.1374635
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130–9. doi: 10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83
- Pontiroli AE, Tagliabue E, Madotto F, Leoni O, Antonelli B, Carluccio E, et al. Association of non-cardiac comorbidities and sex with long-term Re-hospitalization for heart failure. *Eur J Intern Med*. 2025;131:125–32. doi: 10.1016/j.ejim.2024.10.018
- Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):629–38. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.001
- Shemesh E, Zafir B. Coronary angiography in the very old: impact of diabetes on long-term revascularization and mortality. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(1):27–32. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.006
- Abbasiano RG, Tomassini S, Roman MA, Rizzello A, Pathak S, Ramzi J, et al. Effects of interventions targeting the systemic inflammatory response to cardiac surgery on clinical outcomes in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):CD013584. doi: 10.1002/14651858.CD013584.pub2

12. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection. *Anesth Analg*. 2020;131(6):1693-1707. doi: [10.1213/ANE.0000000000005175](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005175)
13. Squicciarro E, Stasi A, Lorusso R, Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2022;46(4):568-77. doi: [10.1111/aor.14171](https://doi.org/10.1111/aor.14171)
14. Velho TR, Pereira RM, Guerra NC, Ferreira R, Pedrosa D, Neves-Costa A, et al. The impact of cardiopulmonary bypass time on the Sequential Organ Failure Assessment score after cardiac surgery. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2024;38(5):ivae082. doi: [10.1093/icvts/ivae082](https://doi.org/10.1093/icvts/ivae082)
15. Moroz GZ, Hidzyska IM, Lasytsia TS. [Comprehensive assessment of comorbidity in clinical practice: methodical approaches and practical use]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2021;(2):32-8. Ukrainian. doi: [10.31612/2616-4868.2\(16\).2021.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(16).2021.04)
16. Harik L, Perezgrovas-Olaria R, Jr Soletti G, Dimagli A, Alzghari T, An KR, et al. Sex differences in coronary artery bypass graft surgery outcomes: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2023;15(9):5041-54. doi: [10.21037/jtd-23-294](https://doi.org/10.21037/jtd-23-294)

Pathomorphological analysis of the qualitative composition of the inflammatory infiltrate around the pilosebaceous unit of the scalp in perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens

O. V. Poslavska^{1,C,E}, O. L. Statkevych^{1,2,B,C}, T. V. Sviatenko^{1,C,D}, I. S. Shponka^{1,A,E,F}

¹Dnipro State Medical University, Ukraine, ²Medical Center of the Private Enterprise "Dzerkalo", Dnipro, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (PCAS) or Hoffman's disease is considered a rather rare therapeutically complex purulent skin disease of unknown etiology. An active search for information regarding the qualitative and quantitative composition of the inflammatory infiltrate in PCAS, which could become a source for understanding the pathogenesis of this disease, revealed a lack of studies using the immunohistochemical staining method and authoritative recommendations on the interpretation of the obtained histological changes in punch biopsies for further treatment.

The aim of the work is to investigate the peculiarities of the location and number of CD20+, CD3+ cells and their populations of CD4+ / CD8+ T-lymphocytes of the inflammatory infiltrate around the pilosebaceous unit of the scalp in PCAS.

Materials and methods. In the work, the material of 12 male patients with a diagnosis of undermining abscessing perifolliculitis of the head (Hoffman's disease), aged from 20 to 51 years, the average age was 35.50 ± 11.54 years, and 5 samples of clean resection edges (conditional norm) of benign nevi of the scalp were examined. Heads of men aged 34 to 48 years, the average age was 32.10 ± 9.42 years (the control group compared with the research group did not show a statistically significant difference, $p > 0.05$). Immunohistochemical examination was performed according to the protocols of TermoScientific (TS) with primary antibodies against B-lymphocytes (CD20, RTU), T-lymphocytes (CD3, RTU), T-helper / T-regulatory cells (CD4, RTU), T-cytotoxic lymphocytes (CD8, RTU). Lab Vision Quanto imaging system (TS, USA) was used with detection of the reaction using DAB Quanto Chromogen (TS, USA).

Results. The pathohistological pattern of damage to the pilosebaceous unit of the scalp in PCAS is characterized by a deep inflammatory infiltrate located at the level of the reticular dermis or hypodermis, the development of perifolliculitis in the direction of the formation of deep abscesses and the destruction of follicles with the formation of lymphoplasmacytic granulomas or granulomas with giant cells, obligatory hyperplasia of the sebaceous apparatus glands that open into the hair follicle. Given the bactericidal and fungicidal properties of each fat that actively produces sebaceous glands, their hyperplasia in PCAS may be an indirect confirmation of an adaptive response to commensal biological factors in the development of this pathology. Accumulation of CD20 (+) cells in the outer root epithelial sheath and CD3 (+) cells in the outer and inner root epithelial sheath around the shaft of the hair follicle bud, which is a source of stem cells for reparative regeneration of the epidermis and epithelization of the wound surface, is likely to lead to long-term healing period and alopecia in PCAS. A high density of infiltration by CD20 (+) and CD3 (+) cells in the area of the excretory ducts of the sebaceous glands and CD3 (+) cells in the area of the secretory departments of the sebaceous glands probably leads to hyperplasia of the sebaceous gland apparatus as a reactive process of reparative regeneration in PCAS.

Conclusions. The predominance of CD4⁺-T-helpers, compared to CD8⁺-T-cytotoxic lymphocytes, among the CD3 (+) cells of the inflammatory infiltrate in PCAS indicates the superiority of the effector mechanisms of the immune response, which as a result leads to the activation of macrophages, neutrophils and CD20 (+) B-lymphocytes, which is reflected in the accumulation of these cells in the foci of chronic inflammation around pilosebaceous units of the scalp. The strong humoral response that develops in PCAS as a result of the activation of CD20 (+) B-lymphocytes through effector CD4⁺-T-helpers is effective in the fight against extracellular microorganisms and their toxins and works most powerfully against microorganisms that have a capsule of polysaccharides and lipids, which become a target for antibodies produced by plasma cells, while the smaller number of CD8⁺-T-cytotoxic lymphocytes are able to respond only to protein antigens. Thus, the study of the features of the immune response in PCAS indirectly helps to clarify the spectrum of etiological factors for improving the treatment strategy.

Keywords:

abscessing perifolliculitis of the head, Hoffman's disease, dissecting cellulitis of the scalp, abscessing and undermining perifolliculitis of the head, cicatricial changes of the scalp, alopecia cicatrisata, dermatology, trichology, hair diseases, skin pathomorphology, immunohistochemistry, B-lymphocytes, T-lymphocytes.

Pathologia.
2025;22(1):33-40

Патоморфологічний аналіз якісного складу запального інфільтрату навколо пілосебацеозної одиниці шкіри голови при підривному перифолікуліті голови з абсцедуванням

О. В. Пославська, О. Л. Статкевич, Т. В. Святенко, І. С. Шпонька

Підришний перифолікуліт голови з абсцедуванням (англ. perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens), який ще називають хворобою Гофмана (ХГ), є доволі рідкісним, терапевтично складним гнійним захворюванням шкіри невідомої етіології. Пошук інформації щодо якісного та кількісного складу запального інфільтрату при ХГ, що міг би стати кроком до розуміння патогенезу цього захворювання, показав брак досліджень, під час яких застосовували імуногістохімічний

Ключові слова: перифолікуліт голови абсцедуючий, хвороба Гофмана, розсікаючий целюліт шкіри голови, абсцедуючий і підривний перифолікуліт голови, рубцеві зміни волосистої частини голови, рубцева alopecia, дерматологія, трихологія, хвороби волосся, патоморфологія шкіри, імуногістохімія, В-лімфоцити, Т-лімфоцити.

Патологія. 2025. Т. 22, № 1(63). С. 33-40

метод забарвлення, й авторитетних рекомендацій щодо інтерпретації виявлених гістологічних змін у панч-біопсіях для наступного лікування.

Мета роботи – дослідити особливості розташування й кількість CD20+, CD3+ клітин і їхніх популяцій CD4+ / CD8+ Т-лімфоцитів запального інфільтрату навколо пілосебацеозної одиниці шкіри голови при підривному перифолікуліті голови з абсцедуванням.

Матеріали і методи. Досліджено матеріал від 12 пацієнтів-чоловіків із діагнозом підривний перифолікуліт голови з абсцедуванням (хвороба Гофмана), віком від 20 до 51 років (середній вік – $35,50 \pm 11,54$ року), та 5 зразків чистих країв резекції (умовна норма) доброякісних невисів волосистої частини голови чоловіків віком від 34 до 48 років (середній вік – $32,10 \pm 9,42$ року). Пацієнти з групи контролю та групи дослідження за віком статистично достовірно не відрізнялися, $p > 0,05$. Імуногістохімічне дослідження здійснили за протоколами TermoScientific (TS) із первинними антитілами до В-лімфоцитів (CD20, RTU), Т-лімфоцитів (CD3, RTU), Т-хелперів / Т-регуляторних клітин (CD4, RTU), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8, RTU). Використали систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з визначенням реакції за допомогою хромогену DAB Quanto Chromogen (TS, США).

Результати. Для патогістологічної картини ушкодження пілосебацеозної одиниці шкіри голови при ХГ характерним є глибокий запальний інфільтрат, розміщений на рівні ретикулярної дерми або гіподерми, розвиток перифолікуліту в напрямі формування глибоких абсцесів і руйнування фолікулів з утворенням лімфоплазмочитарних гранульом або гранульом з гігантськими клітинами, обов'язково є гіперплазія апарату сальних залоз, що відкриваються у волоссяний фолікул. Беручи до уваги бактерицидні та фунгіцидні властивості шкірного сала, що активно продукують сальні залози, їхня гіперплазія при ХГ може бути непрямим підтвердженням адаптивної реакції на комасальні біологічні чинники розвитку цієї патології. Накопичення CD20 (+) клітин у зовнішній кореневій епітеліальній піхві та CD3 (+) клітин у зовнішній і внутрішній кореневій епітеліальній піхві навколо валика бруньки волоссяного фолікула, що є джерелом стовбурових клітин для репаративної регенерації епідермісу та епітелізації ранової поверхні шкіри, імовірно, й спричиняє тривалий період загоєння й alopecії при ХГ. Висока щільність інфільтрації CD20 (+) та CD3 (+) клітинами в зоні вивідних протоків сальних залоз і CD3 (+) клітин у зоні секреторних відділів сальних залоз, імовірно, призводить до гіперплазії апарату сальних залоз як реактивного процесу репаративної регенерації при ХГ.

Висновки. Перевага CD4+–Т-хелперів, порівняно з CD8+–Т-цитотоксичними лімфоцитами серед CD3 (+) клітин запального інфільтрату при ХГ свідчить про перевагу ефektorних механізмів імунної відповіді, що в результаті призводить до активації макрофагів, нейтрофілів і CD20 (+) В-лімфоцитів. Це позначається на накопиченні цих клітин в осередках хронічного запалення навколо пілосебацеозних одиниць шкіри голови. Виражена гуморальна відповідь, що виникає при ХГ внаслідок активації CD20 (+) В-лімфоцитів через ефektorні CD4+–Т-хелпери, є ефективною у боротьбі з позаклітинними мікроорганізмами та їхніми токсинами, найактивніше працює проти мікроорганізмів, що мають капсулу з полісахаридів і ліпідів, які й стають мішенню для продуктованих плазмочитами антитіл, а менш численні CD8+–Т-цитотоксичні лімфоцити можуть реагувати тільки на білкові антигени. Отже, дослідження особливостей імунної відповіді при ХГ опосередковано допомагає визначити спектр етіологічних чинників для оптимізації лікувальної стратегії.

Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (PCAS) or Hoffman's disease is considered a rather rare therapeutically complex purulent skin disease of unknown etiology, characterized by painful nodules, the formation of chronic abscesses, purulent fistulas and sinuses, resulting in progressive scarring alopecia and formation keloids on the scalp [1,2,3,4,5].

Due to the lack of a clear classification and terminology, as well as the untimely address of patients to specialists, it is difficult to determine the prevalence of this disease in the population [6,7,8].

In reports from economically developed countries, PCAS predominantly occurs in black men aged 20–40 years, often associated with adverse social conditions. As for Ukraine, the relevance of this disease has increased significantly over the past eight years against the background of an increase in men who are in difficult sanitary conditions due to military actions and constantly use protective equipment (helmets), which leads to long-term traumatization of the scalp, chronic inflammation and occlusion of follicles.

The clinical picture of PCAS has a rather specific appearance during the manifestation of the disease. The process is located mainly on the skin of the occipital and parietal areas of the head. The onset of the disease is determined by the presence of erythematous-papular and papular-pustular elements, which later transform into purulent nodules, which eventually form foci of atrophic

changes, which is the main cause of cicatricial alopecia [9,10,11,12].

An active search for information on the qualitative and quantitative composition of the inflammatory infiltrate in PCAS, which could become a source for understanding the pathogenesis of this disease, revealed a lack of studies using the immunohistochemical staining method and authoritative recommendations on the interpretation of the obtained histological changes in punch biopsies for further treatment. In addition, many researchers note that reliable randomized control trials are also urgently needed to determine the most effective approaches to the treatment of PCAS, because the therapy of this debilitating dermatosis is difficult due to the relapsing nature of the course [2,7,13].

Starting from the third month, the development of hair is initiated in the skin due to the ingrowth of the epidermis deep into the dermis. Epithelial growth is stimulated by special mesenchyme cells that form hair papillae. Simultaneously with the development of hair, the formation of sebaceous glands occurs, the secretion of which (sebum) forms a syrupy film on the surface of the fetal skin and protects it from maceration. The morphogenetic, anatomical and functional connection of the hair root with the apparatus of the sebaceous gland logically formed the term – “pilosebaceous unit”, which in the context of this pathology should be considered as the smallest unit of damage [8].

Aim

To investigate the features of the location and number of CD20+, CD3+ cells and their populations of CD4+ / CD8+ T-lymphocytes in the inflammatory infiltrate around the pilosebaceous unit of the scalp in PCAS.

Materials and methods

The paper examines the material of 12 male patients with a diagnosis of PCAS in the erythematous-papular or suppurative stage, who were examined and treated at the Medical Center of the Private Enterprise "Dzerkalo" (Dnipro, Ukraine). The age of the patients ranged from 20 to 51 years; the average age was 35.50 ± 11.54 years. The diagnosis was made based on clinical, anamnestic, laboratory (clinical and biochemical blood tests), instrumental (trichoscopy and dermatoscopy), microbiological and pathomorphological studies (puncture punch biopsy with histological examination in stained hematoxylin-eosin). For the control group, 5 samples of clean resection edges (conditional norm) of benign nevi of the scalp of men aged 34 to 48 years were selected, the average age was 32.10 ± 9.42 years (in comparison with the study group, no statistically significant difference was found, $p > 0.05$).

The study was approved by the commission on biomedical ethics of the Dnipro State Medical University (based on the extract from the minutes of Meeting No. 3 dated 16 November 2022) and was conducted in accordance with the written consent of the patients and in accordance with the principles of bioethics set forth in the Helsinki Declaration "Ethical Principles of Medical Research Involving Humans" and the "Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO)".

Histological method. 12 formalin-fixed and paraffin-embedded blocks of puncture punch biopsies of patients with PCAS and 5 formalin-fixed and paraffin-embedded blocks of the conventional norm (clean resection edges of benign nevi) were taken from the archive of CE "Dnipropetrovsk Regional Clinic Hospital named after I. I. Mechnikov", in the period from April 2023 to February 2024. In all cases, diagnostic and morphological features were evaluated and confirmed by repeated examination by two independent pathologists. Sections with a thickness of 4 μ m were made on a Microm HM-340 microtome, stained according to the standard method with hematoxylin and eosin [14].

According to the histological structure, all observations were presented by the skin of the scalp, which corresponded to the structure of thin skin with long hair, for the possibility of assessing structural disorders with the development of cicatricial alopecia, biopsies were selected for further immunohistochemical staining, including 2 or more pilosebaceous units (hair together with adjacent sebaceous glands).

Immunohistochemical method (IHC). Immunohistochemical staining was performed according to the protocols of ThermoScientific (TS) with primary antibodies against B-lymphocytes (CD20, RTU), T-lymphocytes (CD3, RTU), T-helper / T-regulatory cells (CD4, RTU), T-cytotoxic lymphocytes (CD8, RTU). The Lab Vision Quanto visualization system (TS, USA) was used with

reaction detection using DAB Quanto Chromogen (TS, USA) [15].

According to the recommendations of D. E. Branis-teanu et al. (2009), the presence of an inflammatory infiltrate was evaluated in the area of the epidermal-dermal junction, in various structures of the pilosebaceous unit, perivascular, and separately in the departments of sweat glands. At the same time, the immunoreactivity of CD20 and CD3 markers was evaluated as follows: (–) – negative, without staining or background brown staining in non-specific areas of cells, (+) – staining of membranes, or membranes and cytoplasm of cells with the calculation of the number of cells in the field of view of the microscope ($\times 400$) [6]. To obtain digital photos, a Zeiss Primo Star microscope camera – Axiocam ERC 5s with licensed software ZEN 2 blue edition was used.

Statistical analysis was carried out in the software environment R version 3.4.1 (2017-06-30); the R Foundation for Statistical Computing Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit) under the GNU General Public License. The significance of intergroup relationships by quantitative distribution was determined using Fisher's exact test. The difference between subgroups was considered probable at $p < 0.05$ [16].

Results

The main morphological manifestations of damaged areas of the scalp (thin skin with long hair), where biopsy samples were obtained, stained with hematoxylin and eosin, showed abscessation, melting of the connective tissue of the dermis with granulomatous inflammation, which resembled a reaction to a foreign body (the formation of giant cells of the "foreign body" type). Macroscopically, this corresponds to areas of conglobate acne and cicatricial alopecia of the scalp with recurrent inflammatory nodules on the surface of the alopecia plaques and follicular pustules at their margin. The multilayered flat epidermis of these areas was moderately acanthotic, with perivascular and perifollicular lymphoplasmacytic infiltrates were always observed in the dermis (Fig. 1a). Separately, it is necessary to note hyperplasia of the sebaceous glands, which was also accompanied by chronic inflammatory infiltration with a predominance of plasma cells (Fig. 1b), follicular hyperkeratosis, blockage and dilatation of their lumens (Fig. 1c).

However, the very dense infiltrate did not allow us to assess the qualitative composition of the cells. Therefore, we performed an IHC study to detect B-lymphocytes (CD20 (+) cells), T-lymphocytes (CD3 (+) cells), and their subpopulations, namely, CD4 (+) and CD8 (+) cells.

But the very dense infiltrate did not make it possible to assess the qualitative composition of the cells. Therefore, we conducted an IHC study to detect B-lymphocytes (CD20 (+) cells), T-lymphocytes (CD3 (+) cells), and their subpopulations, namely, CD4 (+) and CD8 (+) cells. Evaluating the distribution and accumulation of CD20 (+) cells (B-lymphocytes), which ensure the production of antibodies and support the local humoral response to damage, it is necessary to note their uneven distribution around and in hair follicles and the tendency to form very dense clusters of the granuloma type (Fig. 2). Many

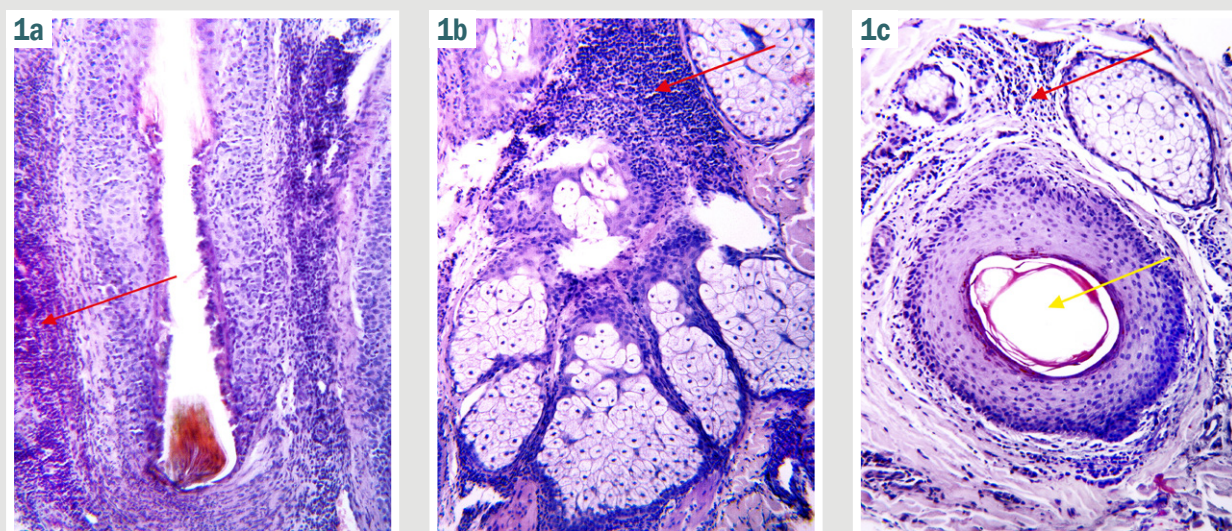


Fig. 1. Layers of the deep dermis and subcutaneous tissue of the hairy part of the head, stained with hematoxylin and eosin ($\times 200$). **a:** intense granulomatous inflammation (red arrow) around a hair follicle containing a small remnant of the hair shaft, with accumulation of plasma cells (mostly), lymphocytes, epithelioid cells, and foreign body type giant cells; **b:** hyperplasia of the sebaceous glands with massive inflammatory infiltration in the area of the ducts (red arrow); **c:** horizontal section of a hair follicle with dilatation (yellow arrow), the inflammatory infiltrate is denser on the side of the follicle facing the sebaceous gland (red arrow).

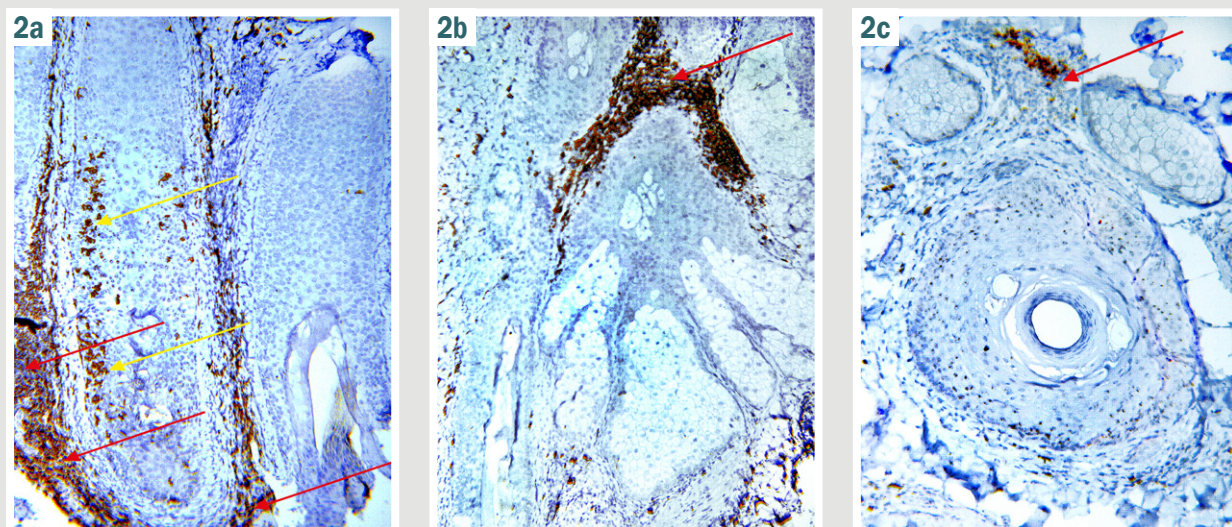


Fig. 2. Layers of deep dermis and subcutaneous tissue of scalp areas, reaction of inflammatory cells with the CD20 marker, IHC method with Mayer's hematoxylin ($\times 200$). **a:** dense clustering of CD20 (+) cells around the dermal pouch of the hair follicle (red arrows) and in the outer root epithelial sheath (yellow arrows); **b:** accumulation of CD20 (+) cells around the excretory ducts of the sebaceous glands (red arrow), characterized by significant hyperplasia; **c:** infiltration by CD20 (+) cells has a greater density precisely in the area of the sebaceous gland and generally decreases in the upper parts of the dermis.

CD20 (+) cells were detected in the connective tissue around the dermal bag, which forms the hair dermal papilla (protrusion of loose connective tissue at the base of the hair root) and ensures the production of growth regulators and cyclic changes in the hair follicle (Fig. 2a, red arrow).

Another center of accumulation of CD20 (+) cells was found in the outer root epithelial sheath (Fig. 2a), especially in the middle third of the hair follicle, where the hair follicle bud ridge is located (local thickening of the outer root sheath near the attachment of the hair straightener muscle). Probably, B-lymphocytes penetrate there from the outside through the vitreous membrane (thick basement membrane), which should separate the connective tissue of the dermal bag from the epithelial structures of the hair follicle, or at the bottom of the hair

follicle, where the outer root epithelial sheath is very thin and consists of only one layer of epithelial cells. Due to damage to the area of the shaft, hair growth and its restoration stops.

Additionally, a significant accumulation of CD20 (+) cells was found around the excretory ducts of hyperplastic sebaceous glands, short and wide tubules lined by stratified epithelium and opening into hair follicles (Fig. 2b). The infiltrate of CD20 (+) cells was preserved in large cells around the follicles and seemed almost homogeneous, but if we analyzed the distribution of CD20 (+) cells in the horizontal plane, it turned out that the accumulation of B lymphocytes had a greater density in the area of the sebaceous glands, and judging by the layer-by-layer sections increased from top to bottom (Fig. 2c).

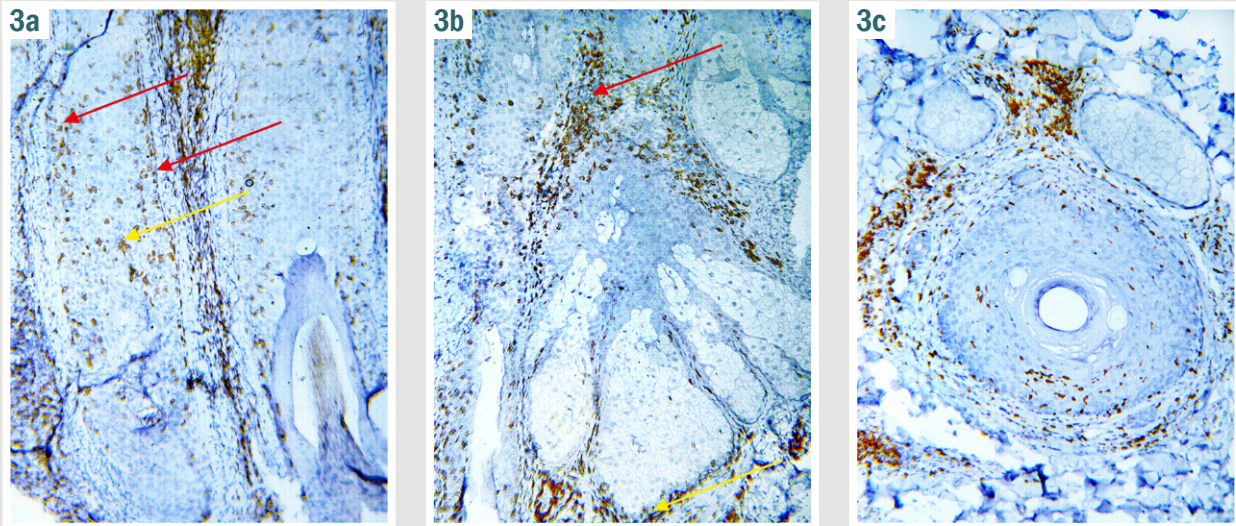


Fig. 3. Layers of deep dermis and subcutaneous tissue of scalp areas, reaction of inflammatory cells with CD3 marker, IHC method with Mayer's hematoxylin ($\times 200$). **a:** diffuse arrangement of CD3 (+) cells along the hair follicle, in the outer root epithelial sheath (red arrows) and focally in the inner root epithelial sheath (yellow arrow); **b:** accumulation of CD3 (+) cells around the excretory ducts of the sebaceous glands (red arrow) and secretory compartments with infiltration of the basal layer of cells (yellow arrow); **c:** infiltration of CD3 (+) cells has a greater density in the upper parts of the dermis, compared to CD20 (+) cells.

The control group was characterized by the absence of CD20 (+) cells in the structures of the hair follicle with the sebaceous gland and the surrounding areas, instead, single B-lymphocytes (2–3 CD20 (+) cells in the field of view at a magnification of $\times 400$) were found in the stroma between the vessels and at the border epidermal-dermal junction.

The distribution of CD3 (+) cells (T-lymphocytes) mostly repeated the accumulation of CD20 (+) cells (B-lymphocytes) but had a lower density of infiltration in the granulomas of the hypodermis around the hair follicles, instead, it was denser in the upper parts of the dermis and the basal layers of the epidermis (Fig. 3).

The accumulation of CD3 (+) cells in the outer root epithelial sheath turned out to be more significant, compared to CD20 (+) cells, and was more evenly distributed along the entire length of the follicle from top to bottom, with the involvement of the inner root epithelial sheath (Fig. 3a), which is not characteristic of CD20 (+) cells.

It should be noted that CD3 (+) cell infiltration of the sebaceous glands was found not only around the excretory ducts but also in the secretory departments (glandular sacs) located on the border of the papillary and reticular dermis layers (Fig. 3b). T-lymphocytes were also found between the basal cells of the terminal compartments and sebocytes, which is probably relevant to the pathogenesis of the development of sebaceous gland hyperplasia in PCAS.

In the control group, CD3 (+) cells were more frequent than CD20 (+) cells and diffusely distributed in the deep and superficial layers of the dermis (with a density of 6–8 CD3 (+) cells in the field of view at $\times 400$ magnification), but clusters of CD3 (+) no cells were found in the divisions of the pilosebaceous unit. Also, single T-lymphocytes (at the level of 3–4 CD3 (+) cells in the field of view when magnified $\times 400$) were found around blood vessels, sweat glands and among keratinocytes.

Evaluating the distribution and ratio of subpopulations of T-lymphocytes – CD4 (+) and CD8 (+), it is necessary to emphasize their different functions. Namely, CD4⁺–T-helpers are responsible for activation of B-lymphocytes (humoral immunity), macrophages (cellular immunity) and stimulation of inflammation. Also, CD4 (+) receptors have regulatory T-lymphocytes on their surface, which influence the immune response through the maintenance of immune tolerance and block the functions of other T cells. Meanwhile, CD8⁺–T-cytotoxic lymphocytes can destroy cells infected with intracellular pathogens and tumor cells.

Comparing the infiltration density of CD4 (+) and CD8 (+) T-lymphocytes, it was found that CD4 (+) cells had a significant advantage (Fig. 4). A large number of CD4 (+) cells were found in the dermal pouch, the outer and inner root epithelial sheath of the hair follicle (Fig. 4a), around the excretory ducts and secretory compartments of the sebaceous glands (quite densely around the hair-raising muscle) (Fig. 4c), in the form of stromal clusters, which included giant cells of the “foreign body” type, as well as in the areas of the epidermal-dermal junction and among keratinocytes. Evaluating the number of CD8 (+) T-lymphocytes in these localizations, we found small infiltrates of CD8⁺–T-cytotoxic lymphocytes at the level of 15–20 CD3 (+) cells in the field of view at $\times 400$ magnification (Fig. 4).

Thus, infiltrates of CD3 (+) T-lymphocytes, which were detected in PCAS in the scalp, consist almost entirely of CD4⁺–T-helper / CD4⁺–T-regulatory cells, which in turn cause the accumulation of CD20 (+) B-lymphocytes (active humoral immunity), CD68 (+) macrophages (formation of giant cells) and support chronic inflammation.

In the control group, CD4 (+) cells were also recorded more often compared to CD8 (+) cells around vessels in the deep and dermis layers (with a density of 2–4 CD4 (+) cells / 0–1 CD8 (+) cells in the field of view at increased $\times 400$), but no CD8 (+) cells were detected in

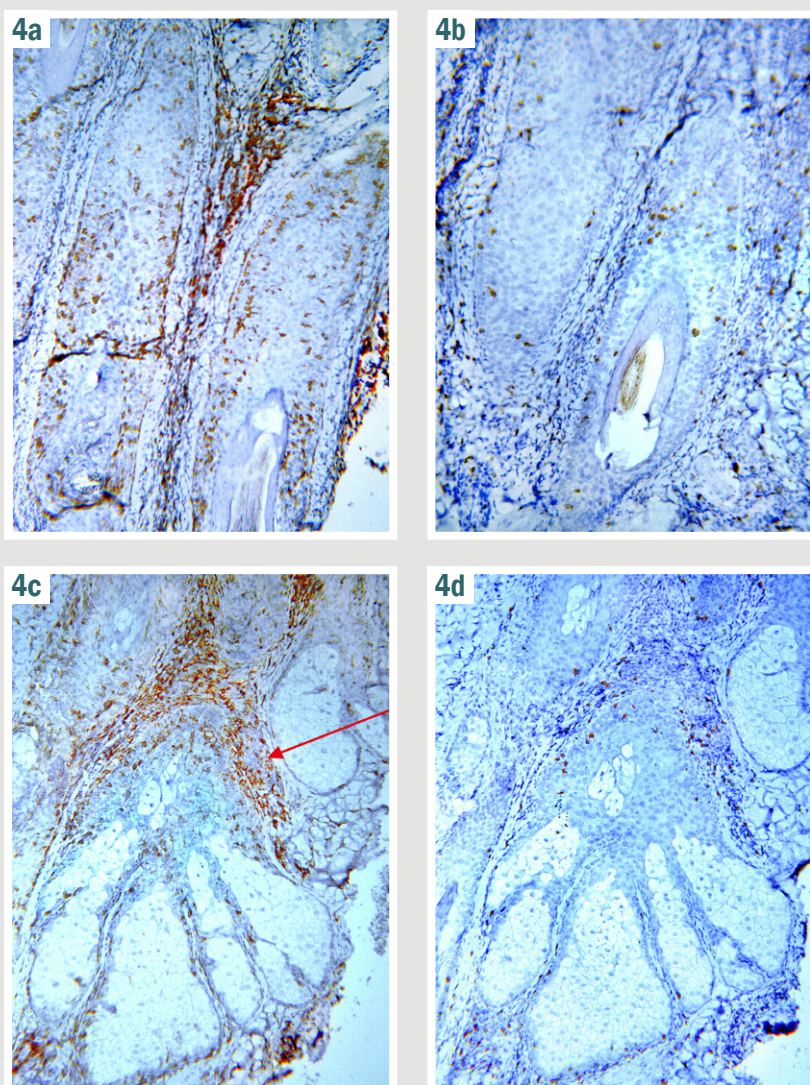


Fig. 4. Layers of deep dermis and subcutaneous tissue of scalp areas, ratio of CD4 / CD8 cells, IHC method with Mayer's hematoxylin ($\times 200$). **a:** massive infiltration of CD4 (+) cells of the outer and inner root sheath and stroma of the dermal pouch; **b:** single CD8 (+) cells in the outer root sheath of a hair follicle; **c:** dense infiltration of CD4 (+) cells around the excretory ducts and secretory compartments of the sebaceous glands, which is quite prominent around the elevator pilar muscle (red arrow); **d:** single CD8 (+) cells around the excretory ducts of the sebaceous glands.

the pilosebaceous unit. As a rule, CD4 (+) T-lymphocytes were always found at the border of the epidermal-dermal junction (at the level of 3–4 CD4 (+) cells in the field of view when magnified $\times 400$).

Discussion

According to many researchers, dissecting cellulitis of the scalp or Hoffman's disease, also known as perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, is a severe dermatological disease resulting from occlusion of the follicle due to hyperkeratosis, and possibly has the same mechanism as hidradenitis suppurativa or inverse acne. These dermatoses can be associated with or have an isolated course.

PCAS is one of the primitive cicatricial alopecia of the neutrophilic type (with pustules). The evolution of the disease during the procedures is often with outbreaks and short periods of remission of acne lesions and nodular lesions of the scalp. The characteristic manifestations of PCAS in men that we described during macroscopic examination, such as fluctuating pustules, prominent erythematous nodules on the scalp, pus-filled fistulas,

and large patches of alopecia, have been described by all researchers, particularly Qingyun Wu et al. [2]. However, the clinical diagnosis of PCAS is difficult, especially at the initial stage of the disease, so it is very important to collect the correct anamnesis of the disease, a complete clinical examination and the need for paraclinical studies (histopathological study of biopsy of the lesion – microscopy and immunohistochemistry) [3,5,6,7,8].

Immunohistochemical examination in patients with this pathology is very rare in literature, despite its usefulness in understanding the pathogenesis of the disease, which may be due to the reluctance of patients to additionally injure the scalp during punch biopsy or the limitation of diagnostic resources of dermatological clinics. In this aspect, our study is undoubtedly useful, because it contains the results of IHC studies of inflammatory infiltrate cells.

Yuanting Yu et al. in their review, which is also accompanied by a case report of a 15-year-old male patient [1] and Rahul Masson et al. [3], analyzing this problem, emphasize that PCAS is part of the "follicular occlusion tetrad", namely the group of these diseases

includes PCAS, acne conglobata, hidradenitis suppurativa and pilonidal sinus [1]. All of them demonstrate follicular hyperkeratosis, which leads to follicular occlusion with subsequent stretching and rupture of follicles, progressive skin infections with the formation of fistulas and abscesses, which was also thoroughly described in our study.

The etiology of PCAS remains unclear and differs from hidradenitis suppurativa, as evidenced by their varied response to therapy and their histological differences. PCAS involves both follicular dysfunction and an excessive cutaneous immune response to the bacterial flora present, such as staphylococci. In addition, the incidence of PCAS in Ukraine is probably underestimated, due to the lack of referral to specialist dermatologists and the difficult situation due to the war, but this problem is becoming increasingly relevant, especially with the increase in the number of male military personnel over the past eight years.

The literature states that most cases of PCAS can now be effectively treated, however, the lack of clinical studies on PCAS hinders a complete understanding of the disease and limits the ability to define a consensus treatment algorithm [1,2,6,7]. The complexity of treatment and the lack of a single strategy for patients with PCAS are noted by almost all authors, in particular T. Takahashi et al. conducted a review of the current literature in PubMed, Web of Science, Cochrane, and Scopus evaluating new approaches to the treatment of PCAS, and the search provided information on the use of TNF inhibitors after failure of conventional treatments [13].

TNF- α is a cytokine involved in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. Therapeutic drugs act as antagonists by blocking the interaction of TNF- α with type 1 (TNFR1) and type 2 (TNFR2) receptors and have been actively investigated in the last few years, as reported by E. Maxon et al. [7]. However, Rahul Masson et al. together with systemic therapy such as antibiotics and oral retinoids, which are most often used in PCAS, draw attention to procedural treatments such as surgical excision, photodynamic therapy, laser treatment and radiotherapy, which are generally effective in autoimmunization and have a low level of reported side effects [3].

Receptors on the surface of immune cells, which we studied in relation to autoimmunity, divide cells according to the direction of action, such as the humoral link (CD20) and the cellular link (CD3, CD4, CD8) of immunity. Branisteanu D. E. et al. also describe in their study the distribution of CD20, CD3 and CD8 cells, but do not consider the CD4 subpopulation [6], which, according to our research, has an important antigen-presenting function and significantly exceeds the number of CD8 cells.

To better understand the functional distribution of the cells we studied, it should be noted that the CD20 cluster of differentiation is mainly expressed on B-lymphocytes, a marker that stains 35–37 kDa molecular structures of the tetraspan family (TM4SF), which is related to calcium ion channels and plays a possible role in the activation and regulation of B cells. In turn, the expression of the CD3 differentiation cluster occurs on the surface of T-cells and is responsible for signal transmission to antigen receptors, the molecular weight of which ranges from 20 kDa to 28 kDa, is part of the cytoplasmic tail of the ITAM

complex (immunoreceptor tyrosine activating motif) and includes 3 CD3 γ subunits, CD3 ϵ , CD3 δ [10]. According to D. E. Branisteanu et al., it was CD3 positive cells that occupied up to 90 % of the entire lymphoid infiltrate, and CD20 positive B lymphocytes were single and located around the vessels [6]. These data completely contradict our results, where the density of CD20 positive B-lymphocytes was by no means lower, and sometimes even higher, than CD3 positive T-lymphocytes, and could differ only in localization and depth of location in the dermis. In addition, our work separately investigated the location of the inflammatory infiltrate in the structures of the pilosebaceous unit, which we did not find in any published study.

The protection of the body, which is provided by the effector functions of T-lymphocytes, is called cellular immunity. T-lymphocytes are important for the elimination of microbial pathogens that multiply intracellularly, as well as for the elimination of some extracellular pathogens, most often by recruiting other leukocytes. CD4 has a molecular weight of 55 kDa and belongs to the Ig superfamily, performs the function of a coreceptor during the activation of T cells or macrophages; whereas activation can be induced by any antigen and restricted by the major histocompatibility complex of class II. CD4 $^{+}$ -T-helpers can differentiate into four types – Th1 (cytokine IFN- γ), Th2 (cytokine IL-4, IL-5, IL-13), Th17 (cytokine IL-17, IL-22), Tfh (cytokine IL-21) responsible for immune responses with activation of macrophages (Th1), activation of eosinophils and mast cells, alternative activation of macrophages (Th2), mobilization and activation of neutrophils (Th17) and production of B-cell antibodies (Tfh) [10]. Our study revealed a significant accumulation of CD4 $^{+}$ -T-regulatory cells as an effector link of antigen-presenting cell immunity. Together with the activation of B-lymphocytes, this situation indicates in favor of autoimmunization, which is also noted by Yuanting Yu et al. [1].

CD8 is a heterodimer of two subunits CD8a and CD8b, having a molecular weight of 34 kDa and belonging to the Ig superfamily, which performs the function of a coreceptor during the activation of T-cells or a separate population of dendritic cells; whereas activation can be induced by any antigen and restricted by the main histocompatibility complex of class I [10]. Branisteanu D. E. et al. in their IHC studies of inflammatory infiltrates examined the fraction of CD8 $^{+}$ -T-lymphocytes and noted their small proportion among CD3 $^{+}$ lymphocytes [6], which coincides with our results: the majority of CD3 $^{+}$ lymphocytes were identified by us as CD4 $^{+}$ -T-helpers.

An increase in the number of CD4 $^{+}$ -T-helper and CD20 $^{+}$ -B-lymphocytes compared to CD8 $^{+}$ -T-cytotoxic lymphocytes in PCAS indicates a powerful humoral response that is responsible for the protection of the host organism through secreted antibodies that are effective in combating extracellular microorganisms and their toxins. It is believed that the humoral response is most powerful against microorganisms that have a capsule of polysaccharides and lipids, which become a target for produced antibodies, while CD8 $^{+}$ -T-cytotoxic lymphocytes can respond only to protein antigens. Thus, the study of the features of the immune response in PCAS indirectly helps to clarify the spectrum of etiological factors for improving the treatment strategy.

Conclusions

1. Thus, the pathohistological picture of damage to the pilosebaceous unit of the scalp in PCAS is characterized by a deep inflammatory infiltrate located at the level of the reticular dermis or hypodermis, the development of perifolliculitis in the direction of the formation of deep abscesses and the destruction of polysal follicles with the formation of lymphoplasmacytic granulomas or granulomas with giant cells, ligamentous hyperplasia of the apparatus of sebaceous glands opening into the hair follicle. Given the bactericidal and fungicidal properties of each fat that actively produces sebaceous glands, their hyperplasia in PCAS may be an indirect confirmation of an adaptive response to commensal biological factors in the development of this pathology.

2. Accumulation of CD20 (+) cells in the outer root epithelial sheath and CD3 (+) cells in the outer and inner root epithelial sheath around the shaft of the hair follicle bud, which is a source of stem cells for reparative regeneration of the epidermis and epithelization of the wound surface of the skin, probably leads to a prolonged period of healing and alopecia in PCAS.

3. The high density of infiltration by CD20 (+) and CD3 (+) cells in the excretory ducts of the sebaceous glands and CD3 (+) cells in the secretory departments of the sebaceous gland apparatus, as a reactive process of reparative regeneration in PCAS.

4. The predominance of CD4⁺–T-helpers, compared to CD8⁺–T-cytotoxic lymphocytes, among the CD3 (+) cells of the inflammatory infiltrate in PCAS indicates the superiority of the effector mechanisms of the immune response, which as a result leads to the activation of macrophages, neutrophils and CD20 (+) B-lymphocytes, which is reflected in the accumulation of these cells in the foci of chronic inflammation around pilosebaceous units of the scalp.

Prospects for further research. Continuing the study of Hoffman's disease requires information on the expression of markers of intercellular adhesion in the epidermis and hair follicles, as well as the state of vascularization around pilosebaceous units, which may be the cause of hair loss due to damage to the reparative properties of stem cells in hair follicles.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 31.10.2024
Після доопрацювання / Revised: 28.01.2025
Схвалено до друку / Accepted: 03.02.2025

Information about the authors:

Poslavskaya O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-3133-8413

Statkevych O. L., MD, Medical Center of the Private Enterprise "Dzerkalo", Dnipro, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-2324-998X

Sviatenko T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Dnipro State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4303-2937

Shponka I. S., MD, PhD, DSc, Professor, First Vice-Rector of Dnipro State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-7561-6489

Відомості про авторів:

Пославська О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Статкевич О. Л., аспірант каф. шкірних хвороб, Дніпровський державний медичний університет; лікар-дерматовенеролог, Медичний центр приватного підприємства «Дзеркало», м. Дніпро, Україна.

Святенко Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. шкірних та венеричних хвороб, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Шпонька І. С., д-р мед. наук, професор, перший проректор, Дніпровський державний медичний університет, Україна.



Oleksandra Poslavskaya (Олександра Пославська)
alexandra.poslavskaya@gmail.com

References

1. Yu Y, Ding X, Guo F, Ze K, Sun X, Li X. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens treatment with tumor necrosis factor inhibitors and baricitinib: A case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1132574. doi: 10.3389/fmed.2023.1132574
2. Wu Q, Bu W, Zhang Q, Fang F. Therapeutic options for perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens: A review. *Dermatol Ther*. 2022;35(10):e15763. doi: 10.1111/dth.15763
3. Masson R, Jeong CY, Ma E, Crew AB, Fragoso NM, Shi VY, et al. Treatments for Dissecting Cellulitis of the Scalp: A Systematic Review and Treatment Algorithm. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(11):2487-526. doi: 10.1007/s13555-023-01018-7
4. Tran AX, Lefante JJ, Murina A. Risk factors for dissecting cellulitis of the scalp: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:941-3. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.076
5. Kurokawa I. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens with hidradenitis suppurativa and nodulocystic acne treated with adalimumab. *J Dermatol*. 2021;48:e374-5. doi: 10.1111/1346-8138.15945
6. Branisteanu DE, Molodoi A, Ciobanu D, Badescu A, Stoica LE, Branisteanu D, et al. The importance of histopathologic aspects in the diagnosis of dissecting cellulitis of the scalp. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(4):719-24.
7. Maxon E, Modlin K, Durso TA, Miletta NR. A case report of tumor necrosis factor alpha inhibitors in an active duty service member with dissecting cellulitis of the scalp resistant to treatment. *Mil Med*. 2020;185:e1309-11. doi: 10.1093/milmed/usz394
8. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Billings SD, McKee PH. McKee's Pathology of the Skin : With Clinical Correlations. Philadelphia: Elsevier Limited; 2019.
9. Chen Y, Yang YP, Qiu F, Wang YJ, Fan YM. Immunophenotyping comparison of inflammatory cells between Malassezia folliculitis and pityriasis versicolor lesions. *Med Mycol*. 2021;60(1):myab073. doi: 10.1093/mmy/myab073
10. Abbas AK, Lichtman AH, Shiv Pillai, Baker DL. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2023.
11. Cuellar TA, Roh DS, Sampson CE. Dissecting cellulitis of the scalp: a review and case studies of surgical reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(8):e3015. doi: 10.1097/GOX.0000000000003015
12. Melo DF, Lemes LR, Pirmez R, Duque-Estrada B. Trichoscopic stages of dissecting cellulitis: a potential complementary tool to clinical assessment. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):514-7. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.008
13. Takahashi T, Yamasaki K, Terui H, Omori R, Tsuchiyama K, Fujimura T, et al. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens treatment with tumor necrosis factor inhibitors: A case report and review of published cases. *J Dermatol*. 2019;46(9):802-7. doi: 10.1111/1346-8138.14998
14. Varenuk IM, Dzerzhynskiy ME. Metody tsyto-histologichnoy diahnostyky [Methods of cyto-histological diagnosis]. Kyiv, Ukraine: Interservis; 2019. Ukrainian.
15. Nguyen T. Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge: Cambridge University Press; 2022.
16. Strakhova OP, Androssov OI. Statystychni metody opratsiuvannia rezul'tativ medyko-biologichnykh doslidzhen [Statistical methods for processing the results of biomedical research]. Lviv, Ukraine: Vydavets Marchenko TV; 2021. Ukrainian.

Експериментальне дослідження щодо ефективності пробіотичних дезінфектантів під час лікування поширеного перитоніту

О. О. Біляєва^{1,А,В}, І. В. Кароль^{2,В,Д}, О. О. Дядик^{1,С,Е}

¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ, ²Комунальне неприбуткове підприємство «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради», Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити ефективність пробіотичних дезінфектантів для санації черевної порожнини при експериментальному перитоніті.

Матеріали і методи. Експериментальне дослідження здійснено в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на 45 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar віком 4–5 місяців, яким моделювали перитоніт. Дослідних тварин поділили на 3 групи по 15 тварин у кожній. Лікування тварин основної групи (І група) передбачало промивання черевної порожнини 5 % розчином пробіотичного дезінфектанту, після чого наносили пробіотичний дезінфікувальний спрей, після зашивання операційної рани на неї наносили гель із пробіотиками. Для санації черевної порожнини щурів групи порівняння (ІІ група) використали розчин сорбенту. Лікування щурів групи плацебо-контролю (ІІІ група) передбачало промивання черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl. У післяопераційному періоді всі тварини отримували антибактеріальну та знеболювальну терапію. Релапаротомії для санації черевної порожнини виконували з інтервалом 24–48 годин. Здійснили імунологічне, гістологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження.

Результати. У групі, яку лікували пробіотичними дезінфектантами, вижили 10 (66,7 %) щурів, у яких ліквідовано перитоніт, що підтверджено клінічними, імунологічними та морфологічними даними. У групі порівняння вижили 8 (53,3 %) щурів, у яких ліквідовано перитоніт. Усі тварини групи плацебо-контролю загинули від тяжкого перитоніту. Використання розробленого лікування у тварин І групи в експерименті сприяло зниженню цитолітичної активності сироватки крові щодо власних лейкоцитів і збереженню функціональних можливостей моноцитів на адаптованому рівні вже на п'яту добу експерименту. На сьому добу показники функціональної активності моноцитів відповідали референтним значенням. У експериментальних тварин ІІ групи досліджені показники оптимізувалися тільки на сьому добу експерименту, але все одно не відповідали референтним межах. У ІІІ групі досліджені показники значно знижені щодо референтних протягом усього спостереження.

Висновки. У І групі вижили 66,7 % тварин, в ІІ групі – 53,3 %, а в ІІІ групі всі щури загинули, що свідчить про неефективність санації черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl при поширеному перитоніті. При застосуванні пробіотичних дезінфектантів у тварин І групи відбувається поступове збільшення кількості CD68+ клітин у тканинному інфільтраті з достовірним відновленням функціональності моноцитів за загальним НСТ-тестом. У разі застосування сорбенту та 0,9 % розчину NaCl на сьому добу зафіксовано критичне зниження кількості CD68+ клітин з одночасним пригніченням їхньої функції. Це свідчить про активацію імунної відповіді та позитивний вплив розробленого лікування у тварин І групи.

Ключові слова: перитоніт, лікування, експеримент, ендогенна інтоксикація, поліорганна недостатність, пробіотики.

Патологія. 2025. Т. 22, № 1(63). С. 41-46

An experimental study on the effectiveness of probiotic disinfectants in the treatment of disseminated peritonitis

O. O. Bilyayeva, I. V. Karol, O. O. Diadyk

The aim of the work was to investigate the effectiveness of probiotic disinfectants for sanitation of the abdominal cavity in experimental peritonitis.

Material and methods. An experimental study was conducted at the Shupyk National Healthcare University of Ukraine on 45 white sexually mature male Wistar rats aged 4–5 months, which were used to simulate peritonitis. The rats were divided into 3 groups, 15 animals in each. The treatment of animals in the main group (group I) was as follows: the abdominal cavity was washed with a 5 % solution of probiotic disinfectant, after which a probiotic disinfectant spray was applied, and after suturing the surgical wound, a gel with probiotics was applied to it. A sorbent solution was used to clean the abdominal cavity of rats in the comparison group (group II). Treatment of rats in the placebo control group (group III) consisted of washing the abdominal cavity with 0.9 % NaCl solution. In the postoperative period, all animals received antibacterial and analgesic therapy. Relaparotomies for the purpose of abdominal cavity sanitation were performed at intervals of 24–48 hours. Immunological, histological, histochemical and immunohistochemical studies were performed.

Results. In the group of animals treated with probiotic disinfectants, 10 (66.7 %) rats survived, in which peritonitis was eliminated, as evidenced by clinical, immunological and morphological results. In the animals of the comparison group, 8 (53.3 %) rats survived, in which peritonitis was eliminated. All animals of the placebo control group died from severe peritonitis. The use of the developed treatment in the experiment in animals of group I contributes to a decrease in the cytolytic activity of blood serum in

Keywords: peritonitis, treatment, experiment, endogenous intoxication, multiple organ failure, probiotics.

Pathologia. 2025;22(1):41-46

relation to their own leukocytes and the preservation of the functional capabilities of monocytes at an adapted level already on the 5th day of the study. At the same time, on the 7th day, the indicators of the functional activity of monocytes corresponded to the reference values. At the same time, in experimental animals of group II, optimization of the studied indicators occurred only on the 7th day of the experiment. However, they did not correspond to the limits of the reference values. In group III, the studied indicators were significantly reduced relative to the reference values throughout the study.

Conclusions. In group I, 66.7 % of animals survived, in group II – 53.3 %, while in group III – all animals died, which indicates the ineffectiveness of abdominal cavity sanitation with 0.9 % NaCl solution in widespread peritonitis. When using probiotic disinfectants in animals of group I, there is a gradual increase in the number of CD68+ cells in the tissue infiltrate with a significant restoration of monocyte functionality according to the general NCT test. While when using the sorbent and 0.9 % NaCl solution, a critical decrease in the number of CD68+ cells with simultaneous suppression of their function is noted on the 7th day, which indicates the activation of the immune response and the positive effect of the developed treatment in animals of group I.

Однією з найскладніших проблем абдомінальної хірургії є перитоніт. Широке використання в клінічній практиці комп'ютерної томографії, ендоскопічних і лапароскопічних методик для діагностики та лікування перитоніту, впровадження найновіших досягнень інтенсивної терапії та анестезіології не відповідають вимогам щодо поліпшення лікування поширеного перитоніту [1].

Нині антибіотикорезистентність мікроорганізмів – збудників перитоніту та абдомінального сепсису – є однією з найскладніших проблем під час лікування таких пацієнтів. Новим напрямом для подолання антибіотикорезистентності під час лікування перитоніту є застосування пробіотичних дезінфектантів, і широкий спектр їхніх властивостей сприятиме вирішенню багатьох питань.

Bacillus subtilis – добре відома грампозитивна бактерія, один із перших організмів, геном якого успішно анований. *B. subtilis* добре відома за безпечним статусом, що полегшує очищення білка або метаболітів без ендотоксину [2]. Поряд із *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* є найкраще вивченим мікроорганізмом. *B. subtilis* викликає науковий інтерес через свою здатність утворювати термостійкі спори. Інша особливість *B. subtilis* – активне поглинання екзогенної ДНК. Це робить її придатною для генетичних маніпуляцій і досліджень. Різні властивості, як-от модуляція мікробіому та продукування ферментів, роблять *B. subtilis* оптимальною для використання в інноваційних мийних засобах для твердих поверхонь, особливо в лікарнях, де вона запобігає колонізації патогенними організмами [3].

Група *B. subtilis* об'єднує найпоширеніші грампозитивні бактерії з чудовим потенціалом адаптації, що дає їм змогу виживати навіть за екстремальних умов [4]. *B. subtilis* – модельний організм, який використовують для дослідження рухливості клітин, утворення біоплівки, секреції білка, поділу клітин, біосинтезу вторинних метаболітів [5]. Крім того, *B. subtilis* є комерційно важливим пробіотиком, що, як відомо, продукує вторинні метаболіти з антибактеріальною, протигрибковою, противірусною та протизапальною діями [6].

Отже, актуальним вважаємо продовження досліджень для оптимізації результатів лікування хворих на поширений перитоніт.

Мета роботи

Дослідити ефективність пробіотичних дезінфектантів для санації черевної порожнини при експериментальному перитоніті.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження здійснили в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на 45 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar віком 4–5 місяців. Тварин утримували у віварії, дотримуючись загальноприйнятих норм. Під час виконання експериментального дослідження керувались загальноприйнятими вітчизняними та світовими етичними законами, одержали дозвіл Комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол від 07.11.2022 р. № 8). Усі болючі маніпуляції тваринам здійснили під загальною анестезією. Перитоніт моделювали шляхом введення в черевну порожнину 10 % розчину калової суспензії з розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини [7]. Щурів виводили з експерименту передозуванням препаратів для анестезії.

У процесі експерименту здійснили клінічні, морфологічні, мікробіологічні та імунологічні дослідження. У цій статті наведено окремі результати клінічних, імунологічних та морфологічних досліджень.

Дослідних щурів поділили на 3 групи по 15 тварин у кожній. Розвиток перитоніту визначали клінічно, підтверджували інтраопераційно на 1–2 добу після моделювання. Лікування тварин основної групи (I група) передбачало промивання черевної порожнини 5 % розчином пробіотичного дезінфектанту «SVITECO PHS», після цього наносили пробіотичний дезінфікувальний спрей «AREDERMA» на органи черевної порожнини, після зашивання операційної рани на неї наносили гель з пробіотиками «SVITECO PPG». Для санації черевної порожнини щурів групи порівняння (II група) використали розчин сорбенту «Ентеросгель». Лікування щурів групи плацебо-контролю (III група) передбачало промивання черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl 3–5 разів.

У післяопераційному періоді всі тварини отримували антибактеріальну та знеболювальну терапію. Релапаротомії для санації черевної порожнини виконували з інтервалом 24–48 годин.

Патоморфологічне дослідження здійснили на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (завідувачка кафедри – О. О. Дядик). Дослідили зразки парієтальної очеревини розміром 5–7 мм², що одержані інтраопераційно. Вивчили зміни парієтальної очеревини на 1, 3, 5 та 7 доби від початку лікування.

Здійснили гістологічне, гістохімічне й імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Фрагменти парієтальної очеревини фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7.4) протягом 24–48 годин. Після фіксування отриманого матеріалу виконали стандартну проводку в апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), потім заливали в парафін на апараті HistoStar (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія). З отриманих парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (ThermoShandon, Велика Британія) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 2–3 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозин, пікрофуксином за ван Гізеном [8].

Для визначення наявності та кількості макрофагів у клітинному інфільтраті здійснили ІГХД з моноклональними антитілами (МКА) мишиними до макрофагів CD68 (clone KP-1), Master Diagnostica, Spain. Для ІГХД зрізи поміщали на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина), використали систему візуалізації Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase) (Incl. DAB Chromogen), Master Diagnostica, Spain. Експресію маркера оцінювали за наявністю коричневого забарвлення клітин різних ступенів інтенсивності, відповідно до візуальної аналогової шкали. Інтенсивність експресії оцінювали від 0 (немає) до +++ (виражена) [9]. Позитивні CD68 макрофаги обраховували на сканері 3d HISTECH Pannoramic DESK DWII. Використали програму SlideViewer, застосували плагін QuantCenter. Обрахунки здійснили при збільшенні об'єктива – 63, окуляр – 10 (63 × 10) у трьох полях зору. Позитивними вважали клітини, щодо яких визначено експресію від ++ до +++, негативними – з негативною та/або слабо позитивною експресією.

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування здійснили, використавши світлооптичні мікроскопи ZEISS (Німеччина) з системою обробки даних Axio Imager.A2 при збільшенні об'єктивів ×5, ×10, ×20, ×40, біокулярної насадки – 1,5 та окулярів – 10 з камерою ERc 5s, Carl Zeiss PrimoStar з камерою Axiocam105 color.

Для визначення рівня інтоксикації та динаміки перитоніту оцінювали функціональну активність моноцитів у загальному НСТ-тесті.

Статистично результати дослідження опрацювали, застосували програму Statistical software EZR v. 1.64 (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Якщо вибірка відповідала закону нормального розподілу, статистичні гіпотези щодо рівності середніх у двох залежних або незалежних вибірках оцінювали за критеріями t Стюдента або F Фішера при рівні значущості 95 % ($\alpha = 0,05$). Коли показники не відповідали закону нормального розподілу даних, використали методи непараметричної статистики, застосували критерії для перевірки статистичних гіпотез Вілкоксона–Манна–Вітні (U) та рангових сум Вілкоксона (T). У всіх випадках статистичного оцінювання значення $p < 0,05$ визначено як вірогідні.

Результати

У таблиці 1 наведено клінічні дані щодо виживаності щурів, що зафіксовані під час експериментального до-

Таблиця 1. Виживаність щурів під час експериментального дослідження

Група дослідження	Вижило щурів		Загибло щурів	
	абс.	%	абс.	%
I, n = 15	10	66,7	5	33,3
II, n = 15	8	53,3	7	46,7
III, n = 15	0	0	15	100

слідження. В основній групі вижили 10 (66,7 %) щурів, у групі порівняння – 8 (53,3 %), у групі плацебо-контролю всі тварини загинули від тяжкого перитоніту.

Під час ІГХД у I групі щурів з МКА до CD68 макрофагів на 1 добу виявлено позитивну експресію CD68 позитивних макрофагів у ділянках запалення (рис. 1), що становила 26,36 % клітин інфільтрату. На 7 добу кількість позитивних макрофагів із вираженою експресією збільшилася, становила 34,84 % клітин інфільтрату (рис. 2).

Під час ІГХД у II групі щурів з МКА до CD68 макрофагів на 1 добу встановлена наявність CD68 позитивних макрофагів у ділянках запалення, що становили 45,41 % клітин інфільтрату (рис. 3). На 7 добу кількість позитивних макрофагів із вираженою експресією зменшилася, становила 0,56 % клітин інфільтрату (рис. 4).

Під час ІГХД у III групі щурів з МКА до CD68 макрофагів на 1 добу визначено наявність CD68 позитивних макрофагів у ділянках запалення, що становила 28,44 % клітин інфільтрату (рис. 5). На 7 добу кількість позитивних макрофагів із вираженою експресією зменшилася, становила 0,51 % клітин інфільтрату (рис. 6).

Аналіз результатів і обрахунків позитивних і негативних CD68 макрофагів у всіх трьох дослідних групах наведено в таблиці 2. CD68+/- клітини інфільтрату обрахували на сканері 3d HISTECH Pannoramic DESK DWII, використавши програму SlideViewer і плагін QuantCenter.

Кількість CD68+ у I групі тварин збільшилася з 26,36 % на 1 добу до 34,84 % на 7 добу ($p = 0,011$) на фоні використання для санацій черевної порожнини пробіотичних дезінфектантів, що є стимуляторами макрофагів. У II групі зниження кількості CD68+ з 45,41 % на 1 добу до 0,56 % на 7 добу ($p < 0,001$) відбулося через відсутність стимуляції макрофагів під час санацій черевної порожнини сорбентом. Також стимуляція макрофагів не відбувалася під час санацій черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl у тварин III групи, про що свідчило зменшення кількості CD68+ з 28,44 % на 1 добу до 0,51 % на 7 добу ($p < 0,001$).

У таблиці 3 наведено дані щодо функціональної активності моноцитів в експериментальних тварин. Встановлено, що накопичення в сироватці крові токсичних продуктів мікробного походження зумовлює пригнічення функціональної активності моноцитів периферичної крові – основних клітин-регуляторів антимікробної реактивності організму.

У I групі встановлено зниження функціональної активності моноцитів щодо референтних значень у 2,6 раза на 1 добу дослідження. Втім, спостерігали поступове підвищення показників до 7 доби, коли вони до-

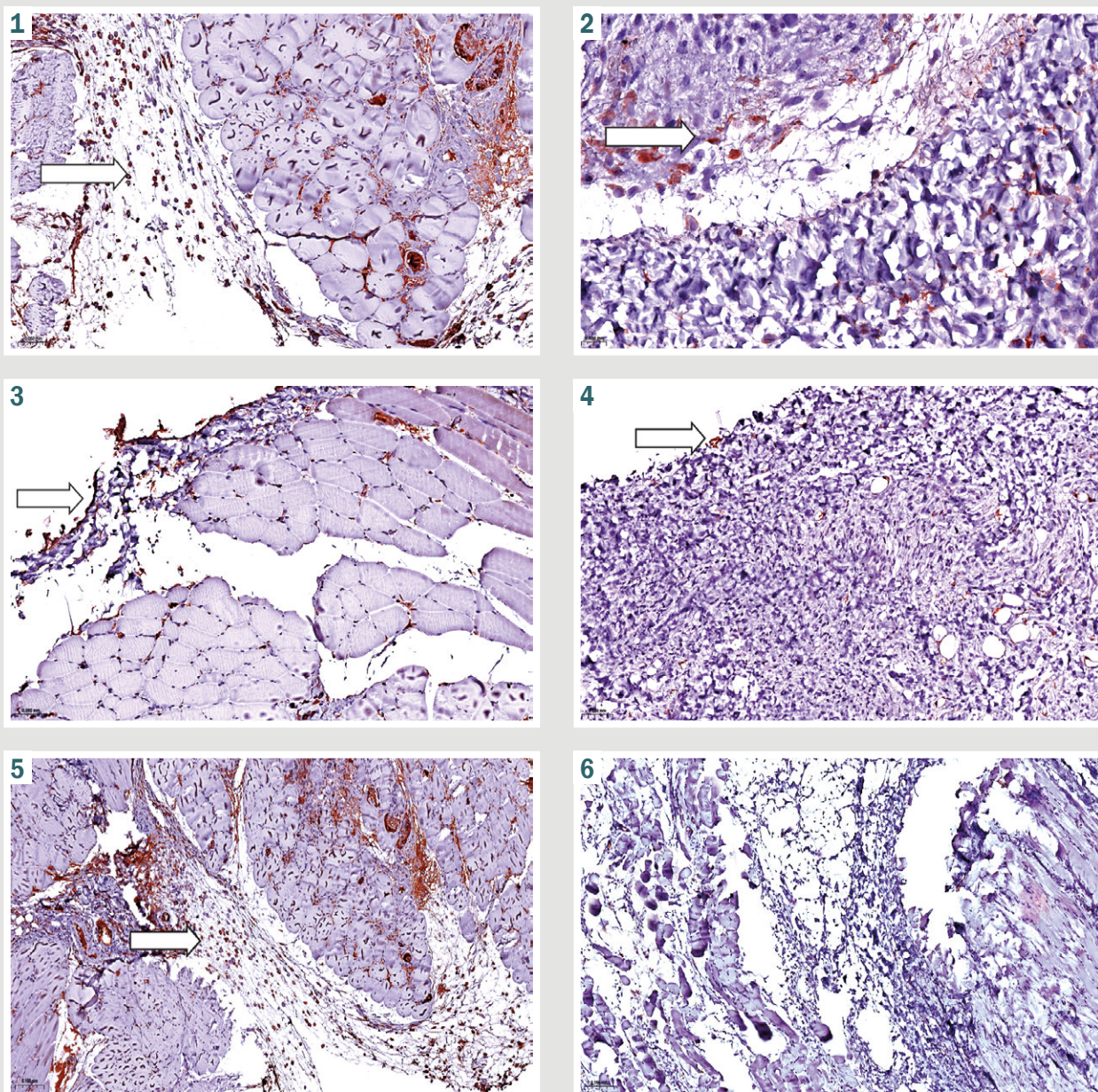


Рис. 1. I група, 1 доба. Позитивна експресія макрофагів у ділянках клітинного інфільтрату. ІГХД з МКА до CD68, збільшення $\times 200$.

Рис. 2. I група, 7 доба. Виражена позитивна експресія макрофагів у зоні регенерації мезотелію. ІГХД з МКА до CD68, збільшення $\times 400$.

Рис. 3. II група, 1 доба. Позитивна експресія макрофагів у ділянках клітинного інфільтрату. ІГХД з МКА до CD68, збільшення $\times 200$.

Рис. 4. II група, 7 доба. Позитивна експресія поодиноких макрофагів в зоні регенерації та ділянках клітинних інфільтратів. ІГХД з МКА до CD68, збільшення $\times 200$.

Рис. 5. III група, 1 доба. Позитивна експресія поодиноких макрофагів у ділянках клітинного інфільтрату. ІГХД з МКА до CD68, збільшення $\times 300$.

Рис. 6. III група, 7 доба. У полі зору немає позитивних клітин – макрофагів у ділянках клітинного інфільтрату. ІГХД з МКА до CD68, збільшення $\times 100$.

сягли референтних значень і становили $8,06 \pm 0,74 \%$. Зазначимо, що вже на 5 добу дослідження виявлено збереження функціональних можливостей моноцитів на адаптованому рівні.

У II групі на 1 добу встановлено зниження функціональної активності моноцитів щодо референтних значень в 3,3 раза ($p < 0,05$). На 7 добу виявлено тенденцію до підвищення активності моноцитів щодо показника 1

добу дослідження, але значення залишалися зниженими щодо референтних – в 1,8 раза ($p < 0,05$).

У результаті аналізу даних III групи тварин визначено істотне пригнічення функції моноцитів периферичної крові щодо референтних значень – в 4,9 раза ($p < 0,05$). На 7 добу дослідження у III групі показники не оцінювали, оскільки більшість тварин загинула до цього терміну.

Таблиця 2. Обрахунок CD68+/- клітин інфільтрату у групах дослідження

Показник	I група		p	II група		p	III група		p
	1 доба, n = 258	7 доба, n = 907		1 доба, n = 196	7 доба, n = 718		1 доба, n = 1199	7 доба, n = 597	
CD68+	68 (26,36 %)	316 (34,84 %)	0,011	89 (45,41 %)	4 (0,56 %)	<0,001	341 (28,44 %)	3 (0,51 %)	<0,001
CD68-	190 (73,64 %)	591 (65,16 %)	0,011	107 (54,59 %)	714 (99,44 %)	<0,001	858 (71,56 %)	594 (99,49 %)	<0,001

Таблиця 3. Показники функціональної активності моноцитів у тварин у процесі лікування

Функціональна активність моноцитів в загальному НСТ-тесті, %	Термін дослідження				Референтні значення (0 доба)
	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	
I група	3,13 ± 1,11	3,53 ± 0,70	6,47 ± 1,36	8,06 ± 0,74	8,07 ± 1,53
II група	2,46 ± 0,63	2,60 ± 0,56	3,13 ± 0,34	4,36 ± 1,07	8,00 ± 1,47
III група	1,7 ± 0,7	1,53 ± 0,56	1,13 ± 0,23	–	8,40 ± 1,60

Отже, у результаті дослідження встановлено, що застосування розробленої схеми лікування сприяє зниженню токсичного навантаження на ефекторні клітини природної резистентності. Це, своєю чергою, сприяє збереженню їхньої функціональності й активізує реакції антимікробної резистентності. Наведені тенденції більш виражені у щурів першої групи.

Обговорення

Проаналізувавши результати дослідження, зробили висновок, що у щурів з експериментальним перитонітом розвиток ендотоксикозу тяжкого ступеня пов'язаний із накопиченням в аутологічній сироватці крові молекул середньої маси мікробного походження. Ці тенденції спричиняють підвищення цитолітичної активності сироватки крові щодо аутологічних лейкоцитів і зменшення токсинзв'язувальної здатності білків сироватки крові. Зниження детоксикаційних властивостей аутологічної сироватки крові призводить до накопичення токсинів мікробного та гістіогенного походження, що зумовлює токсичне пошкодження моноцитів, які є основними ефекторними клітинами справжнього фагоцитозу та регуляторами адаптаційного імунітету.

Використання в експерименті розробленого лікування з використанням пробіотичних дезінфектантів у тварин I групи сприяло зниженню цитолітичної активності сироватки крові щодо власних лейкоцитів і збереженню функціональних можливостей моноцитів на адаптованому рівні вже на п'яту добу дослідження. На сьому добу показники функціональної активності моноцитів відповідали референтним значенням. У експериментальних тварин II групи оптимізація досліджених показників відбулася тільки на сьому добу спостереження, але ці дані все одно не відповідали референтним межах. У III групі виявлено значуще зниження показників, які вивчали, щодо референтних даних протягом усього експерименту.

Моноцити – основна ланка справжнього фагоцитозу, вони відіграють визначальну роль у реалізації реакцій природної та адаптованої імунологічної відповіді. Під час генералізованих інфекційних процесів, як-от перитоніту, порушення функціональних можливостей моноцитів зумовлює високий ризик розвитку системної запальної відповіді та формування поліорганної недостатності. Тому збереження адаптивної реакції моноцитів є важ-

ливим завданням під час лікування септичних процесів.

Використання у лікуванні пробіотичних дезінфектантів зумовлює зниження антигенного навантаження на основні ефекторні клітини неспецифічної резистентності внаслідок антагоністичних ефектів проти патогенів шляхом конкурентного виключення. Крім того, застосування пробіотичних дезінфектантів сприяє активації киснезалежних механізмів фагоцитарної активності моноцитів внаслідок того, що продуценти пробіотиків діють як сигнальні рецептори проти патогенів і активують вироблення бета-дефенсинів, які підвищують функціональну активність моноцитів і в зоні запалення, і в організмі загалом [10].

Здійснене експериментальне дослідження представляє новий напрям у галузі розроблення комплексного лікування перитоніту. У доступній фаховій літературі не виявлено досліджень, де вивчали б ефективність санацій черевної порожнини пробіотичними дезінфектантами. Разом із тим, опубліковано результати багатьох досліджень, під час яких вивчали застосування пробіотичних препаратів для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, пробіотичних дезінфектантів – навіть у складі терапії гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. За результатами окремих досліджень показано, що терапія пробіотиками може запобігати первинному та вторинному спонтанному бактеріальному перитоніту при цирозі печінки [11]. Інші автори вивчали вплив пробіотичних препаратів, введених ентерально, на організм при перитоніті. Дійшли висновку: незважаючи на те, що пробіотичні штами мали толерантність до антибіотиків, їхнє застосування не показало значущої клінічної ефективності, хоча мало високий рівень позитивного впливу на дисбіоз кишечника [12].

Висновки

1. За нашими даними, пробіотичні дезінфектанти є ефективними для санацій черевної порожнини при перитоніті, що доведено за результатами експериментального дослідження. Так, у I групі вижило 66,7 % тварин, у II – 53,3 %, а в III групі всі дослідні щури загинули. Це свідчило про неефективність санацій черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl при поширеному перитоніті.

2. У разі застосування пробіотичних дезінфектантів у тварин I групи спостерігали поступове збільшення

кількості CD68+ клітин у тканинному інфільтраті з достовірним відновленням функціональності моноцитів за загальним НСТ-тестом. У разі використання сорбенту та 0,9 % розчину NaCl на сьому добу визначено критичне зниження кількості CD68+ клітин з одночасним пригніченням їхньої функції. На підставі цих даних зробили висновок про активацію імунної відповіді та позитивний вплив розробленого лікування у тварин I групи.

Перспективи подальших досліджень. Результати експериментального дослідження впроваджуються в клінічну практику. Отримані дані обґрунтовують використання пробіотичних дезінфектантів для санації черевної порожнини при перитоніті.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 05.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 16.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 26.12.2024

Відомості про авторів:

Біляєва О. О., д-р мед. наук, професор каф. загальної та невідкладної хірургії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Кароль І. В., канд. мед. наук, зав. відділення загальної та малоінвазивної хірургії, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» ООП, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

Дядик О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. морфології, клінічної патології та судової медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-9912-4286

Information about the authors:

Bilyayeva O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General and Emergency Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Karol I. V., PhD, Head of the Department of General and Minimally Invasive Surgery, Odesa Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Diadyk O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.



Ольга Біляєва (Olha Bilyayeva)

pr.bilyayeva@gmail.com

References

1. Bilyayeva OO, Kryzhevsky VV, Karol IV. [Causes of unsatisfactory results of diagnostics of peritonitis at the prehospital stage]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2021;(4):1-4. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.144.214004
2. Pramastya H, Song Y, Elfahmi EY, Sukrasno S, Quax WJ. Positioning *Bacillus subtilis* as terpenoid cell factory. *J Appl Microbiol*. 2021;130(6):1839-56. doi: 10.1111/jam.14904
3. Stülke J, Gruppen A, Bramkamp M, Pelzer S. *Bacillus subtilis*, a Swiss Army Knife in Science and Biotechnology. *J Bacteriol*. 2023;205(5):e0010223. doi: 10.1128/jb.00102-23
4. Iqbal S, Begum F, Rabaan AA, Aljeldah M, Al Shammari BR, Alawfi A, et al. Classification and Multifaceted Potential of Secondary Metabolites Produced by *Bacillus subtilis* Group: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2023;28(3):927. doi: 10.3390/molecules28030927

5. Kovács ÁT. *Bacillus subtilis*. *Trends Microbiol*. 2019;27(8):724-5. doi: 10.1016/j.tim.2019.03.008
6. Wang X, Hao G, Zhou M, Chen M, Ling H, Shang Y. Secondary metabolites of *Bacillus subtilis* L2 show antiviral activity against pseudorabies virus. *Front Microbiol*. 2023;14:1277782. doi: 10.3389/fmicb.2023.1277782
7. Mascena GV, Melo MC, Gadelha DN, Oliveira TK, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. *Acta Cir Bras*. 2014;29(9):615-21. doi: 10.1590/s0102-8650201400150010
8. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier, Copyright; 2018.
9. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2021.
10. Fijan S, Frauwallner A, Langerholc T, Krebs B, Ter Haar Née Younes JA, Heschl A, et al. Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature. *Biomed Res Int*. 2019 2019:7585486. doi: 10.1155/2019/7585486
11. Leistner R, Kohlmorgen B, Brodzinski A, Schwab F, Lemke E, Zakonsky G, et al. Environmental cleaning to prevent hospital-acquired infections on non-intensive care units: a pragmatic, single-centre, cluster randomized controlled, crossover trial comparing soap-based, disinfection and probiotic cleaning. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101958. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101958
12. Polyovyy VP, Sydorchuk RI, Fedonyuk LY, Rotar OV, Polyovyy PV, Chepega IG, et al. Application of antibiotics and probiotics for prevention of antibiotic-associated dysbiosis in patients with generalized peritonitis and enteral dysfunction supports staff awareness. *Wiad Lek*. 2021;74(3 cz 1):508-11. doi: 10.36740/WLek202103123

Нейроаксіальна анестезія при реконструктивних операціях з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок

А. В. Масуді^{1,2,A,B,D,C}, Д. О. Дзюба^{1,2,A,E,F}

¹КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Україна, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Комбінована спінально-епідуральна (КСЕА) техніка анестезії є ефективним підходом, що поєднує переваги спінальної та епідуральної анестезії. Цей метод особливо корисний для пацієнтів, яким виконано хірургічне втручання на нижніх кінцівках і які потребують додаткової анестезії (з можливістю введення епідуральних анестетиків під час операції та в ранньому післяопераційному періоді).

Мета роботи – порівняння ефективності різних методів анестезіологічного забезпечення під час реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок.

Матеріали і методи. Під час роботи порівняли ефективність спінальної анестезії (СА) без використання ад'ювантів і КСЕА для визначення оптимального підходу, що сприятиме досягненню кращої анестезії та анагетичного ефекту, запобіганню післяопераційним ускладненням. Обстежено 60 пацієнтів, які мали показання до реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок; вік пацієнтів – $65,61 \pm 7,36$ року; III–IV клас за ASA. Пацієнти з групи СА ($n = 30$) отримували гіпербаричний 0,5 % бупівакаїн в об'ємі 3 мл без додавання ад'юванта, прооперовані з групи КСЕА ($n = 30$) одержували розчин гіпербаричного бупівакаїну гідрохлориду 0,5 % (15 мг, 3 мл); епідуральна анестезія – тест-доза 0,25 % ізобаричного розчину бупівакаїну гідрохлориду (12,5 мг), надалі вводили 0,25 % ізобаричний розчин бупівакаїну гідрохлориду (20 мг) в епідуральний катетер через 3 години після початку операції. Визначено тривалість анагезії, час початку та регресії сенсорної та моторної блокади, здійснено оцінювання за візуальною аналоговою шкалою, зафіксовано побічні ефекти.

Результати. Встановлено, що тривалість анагезії значно подовжена в групі КСЕА порівняно з групою СА – $437,05 \pm 43,36$ хв проти $238,33 \pm 32,27$ хв відповідно ($p < 0,0801$). Початок сенсорної та моторної блокади не мав значущих відмінностей у групах дослідження. Оцінка за візуальною аналоговою шкалою нижча у групі КСЕА протягом 48 годин після операції. У групі СА зафіксована більша частота виникнення післяопераційної нудоти та блювання, тремтіння. У пацієнтів групи КСЕА виявлено гіпотензії, затримки сечовипускання, а пригнічення дихання не виникало.

Висновки. Комбінована спінально-епідуральна анестезія є ефективнішою за спінальну, оскільки поєднує переваги спінальної та епідуральної блокади і водночас мінімізує їхні недоліки. КСЕА зменшує необхідні дози місцевих анестетиків порівняно з епідуральною анестезією для досягнення бажаного рівня блокади. Встановлено, що КСЕА забезпечує краще періопераційне знеболювання, ніж спінальна анестезія.

Ключові слова: техніка анестезії, анестезіологічні ускладнення, анестетична ефективність, комбінована спінально-епідуральна анестезія, лікування болю, спінальна анестезія, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок.

Патологія. 2025. Т. 22, № 1(63). С. 47-56

Neuroaxial anesthesia for lower limbs peripheral vascular disease reconstructive surgeries

A. V. Masoodi, D. O. Dziuba

Combined spinal-epidural anesthesia (CSEA) is an effective approach that combines the advantages of both spinal and epidural anesthesia into a single technique. This method is particularly beneficial for patients who have undergone lower extremity surgery and require additional anesthesia, with the ability to administer epidural anesthetics both during the surgery and in the early postoperative period.

The aim of the study was to compare the effectiveness of different methods of anesthetic support during reconstructive surgery for atherosclerosis obliterans of the lower extremities.

Methods and materials. We compared the effectiveness of spinal anesthesia (SA) without the use of adjuvants and CSEA in order to determine the optimal approach to achieve better anesthesia, analgesic effect, and reduce postoperative complications. A total of 60 patients, aged 65.61 ± 7.36 years, with indications for reconstructive surgery due to peripheral artery disease of the lower limbs and classified as ASA III–IV, participated in the study. The SA group (30 patients) received a 0.5 % hyperbaric bupivacaine solution (3 ml) without an adjunct, while the CSEA group (30 patients) received a 0.5 % hyperbaric bupivacaine hydrochloride solution (15 mg, 3 ml). Epidural anesthesia – test dose of 0.25 % isobaric bupivacaine hydrochloride solution (12.5 mg), followed by the administration of 0.25 % isobaric bupivacaine hydrochloride solution (20 mg) through the epidural catheter 3 hours after the start of the surgery. The duration of analgesia, onset and regression times of sensory and motor blockade, VAS scores, and any side effects were evaluated and recorded.

Results. The duration of analgesia was significantly prolonged in the CSEA group (437.05 ± 43.36 minutes) compared to the SA group (238.33 ± 32.27 minutes; $p < 0.0801$). The onset of sensory and motor blockade did not show significant differences

Keywords: anesthesia, anesthetic complications, anesthetic effect, combined spinal-epidural anesthesia, pain management, spinal anesthesia, lower limb, peripheral artery disease.

Pathologia. 2025;22(1):47-56

between the groups. The VAS scores were lower in the CSEA group throughout the 48 hours postoperatively. The SA group experienced a higher incidence of postoperative nausea and vomiting, as well as tremors. In contrast, the CSEA group had a higher incidence of hypotension and urinary retention. Respiratory depression was not observed in either group.

Conclusions. CSEA is a superior alternative to both epidural blockade and spinal anesthesia, combining the benefits of both techniques while minimizing their side effects. CSEA reduces the required doses of local anesthetics compared to epidural anesthesia to achieve the desired level of blockade. Additionally, CSEA provides better perioperative analgesia than spinal anesthesia.

Останніми роками нейроаксіальна анестезія стала методом вибору під час багатьох реконструктивних хірургічних процедур на нижніх кінцівках [1]. Ця техніка забезпечує блокаду передачі нервових імпульсів на рівні корінців спинномозкових і периферичних нервів шляхом ін'єкції місцевого анестетика. Регіонарна анестезія має перевагу над загальною анестезією, оскільки знижує ймовірність розвитку таких ускладнень, як нудота, блювання, травми дихальних шляхів, гіпоксія, бронхоаспірація та дихальна недостатність [2,3]. Крім того, центральна нейроаксіальна блокада знижує ризик тромбоемболічних подій, інтраопераційної крововтрати, стресової реакції на операцію, а також смерті та захворюваності у хірургічних пацієнтів високого ризику [4]. Згідно з результатами досліджень, регіонарна анестезія ефективно зменшує інтенсивність післяопераційного болю, зменшує потребу в післяопераційній опіоїдній аналгезії, знижує частоту побічних ефектів від анестетиків та скорочує тривалість перебування пацієнта в стаціонарі [5].

Комбінована спінально-епідуральна техніка анестезії є ефективним підходом, що поєднує переваги спінальної та епідуральної анестезії. Застосування методів регіонарної анестезії, тобто спінальної, епідуральної та комбінованої спінально-епідуральної анестезії (КСЕА), розширює спектр можливостей анестезіолога, забезпечуючи оптимальну анестезіологічну допомогу, що включає післяопераційну аналгезію, підвищення задоволеності пацієнта та раннє розпізнавання смертельних ускладнень [6].

Застосування техніки КСЕА передбачає ін'єкцію анестетика в цереброспінальну рідину субарахноїдального простору після встановлення постійного епідурального катетера. Цей підхід сприяє швидшому початку дії порівняно з тільки епідуральною анестезією, а водночас постійний катетер дає змогу посилити або доповнити спінальну анестезію, подовжити її ефект протягом операції та знизити інтенсивність післяопераційного болю [7].

У судинній хірургії епідуральний катетер може бути застосований для анестезіологічного забезпечення в разі необхідності повторного хірургічного втручання через тромбоз артеріальних шунтів після первинної операції.

Попри те, що вже підтверджено ефективність епідуральної анестезії під час мікросудинної реконструкції нижніх кінцівок, наукові дані щодо застосування комбінованої спінально-епідуральної техніки як виду анестезіологічного забезпечення під час реконструктивних операцій на судинах нижніх кінцівок залишаються обмеженими. Тому вважаємо за доцільне оцінити інтра- та післяопераційні результати пацієнтів, яким виконано реконструктивне оперативне втручання з приводу облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Мета роботи

Порівняння ефективності різних методів анестезіологічного забезпечення під час реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок.

Матеріали і методи дослідження

Під час роботи порівняли ефективність спінальної анестезії (СА) без використання ад'ювантів і КСЕА для визначення оптимального підходу, що сприятиме досягненню кращої анестезії та аналгетичного ефекту, запобіганню післяопераційним ускладненням.

До дослідження залучили пацієнтів, які мали показання до здійснення реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Середній вік пацієнтів становив $65,61 \pm 7,36$ року, фізичний статус – III та IV за класифікацією Американського товариства анестезіологів за наявності супутньої патології. Це проспективне, рандомізоване дослідження здійснено в період з вересня 2021 до вересня 2024 року. Усіх пацієнтів, які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання їхніх даних для наукових цілей, обстежили. Під час дослідження дотримувалися принципів Гельсінської декларації, одержали схвалення Етичного комітету Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021 року).

Пацієнтів із вираженими коагулопатіями, протипоказаннями до СА, хворих на цукровий діабет, осіб з алергією на місцеві анестетики та опіоїди виключено з дослідження.

Обстежених випадковим чином поділили на дві групи за методом закритих конвертів. Пацієнти з групи СА ($n = 30$) отримували розчин гіпербаричного бупівакаїну гідрохлориду 0,5 % (15 мг, 3 мл) без додавання ад'юванта. Хворим із групи КСЕА ($n = 30$) для спінальної анестезії введено розчин гіпербаричного бупівакаїну гідрохлориду 0,5 % (15 мг, 3 мл), для епідуральної – тест-дозу 0,25 % ізобаричного розчину бупівакаїну гідрохлориду (12,5 мг), надалі їм введено 0,25 % ізобаричного розчину бупівакаїну гідрохлориду (20 мг) в епідуральний катетер через 3 години після початку операції.

Після ретельного передопераційного обстеження пацієнтам надано роз'яснення щодо використання візуальної аналогової шкали (ВАШ, Visual Analog Scale) для оцінювання болю. В операційній моніторували базові параметри, встановлено внутрішньовенний доступ катетером 18G. Після цього пацієнтам виконали інфузію 20 мл/кг збалансованими кристалоїдними розчинами. За асептичних умов застосовано техніки анестезії, що відповідали групам спостереження.

Таблиця 1. Демографічний профіль пацієнтів

Параметр	Група СА	Група КСЕА	p-value
Кількість пацієнтів	30	30	–
Вік, роки	64,50 ± 7,24	66,80 ± 7,54	0,524
Стать Ч/Ж	24/6	29/1	NS
Маса тіла, кг	74,8 ± 18,3	75,1 ± 10,2	0,551
Стадія за класифікацією Фонтейна III/IV	20/10	20/10	NS
Вид операції: СПШ / ПГШ / ТЕК	24/5/1	26/4/0	NS
ASA III/IV*	29/1	30/0	NS
Тривалість операції, хв	147,20 ± 58,50	147,86 ± 47,10	<0,1235

ASA: American Society of Anaesthesiologists; NS: not significant – відмінності невірні; СПШ / ПГШ / ТЕК: стегново-підколінне шунтування / підколінно-гомилкове шунтування / тромбектомія.

Сенсорний блок оцінювали за допомогою пружинного уколу (18G тупою голкою) в каудо-цефалічному напрямі. Визначено час початку сенсорного блоку (немає чутливості на дерматомі T10), час досягнення максимального рівня сенсорного блоку та загальну тривалість сенсорного блоку (регресія до дерматома T10). Моторний блок оцінювали за модифікованою шкалою Бромажа (0 – без паралічу, збережена здатність до згинання в тазостегнових, колінних і гомілко-востопних суглобах; 1 – здатність рухати колінами, нездатність піднімати випрямлені нижні кінцівки; 2 – здатність згинати гомілковостопні, нездатність згинати колінні суглоби; 3 – нездатність рухати будь-якою частиною нижньої кінцівки). Визначено час досягнення максимального рівня моторного блоку та загальну тривалість моторного блоку (від моменту введення препарату в спинномозковий канал до повного відновлення рухів за шкалою Бромажа – 0). Оцінювання сенсорного та моторного блоків здійснювали кожні 2 хвилини протягом 10 хвилин після введення анестезії. У випадку недостатнього сенсорного чи моторного блоку пацієнту вводили препарати для загальної анестезії, після цього хворого виключали з дослідження.

Головні параметри фіксували до початку анестезії та з інтервалом у 5 хвилин до завершення операції, а також після завершення втручання, через 6, 24 і 48 годин після нього. Зниження середнього артеріального тиску більш ніж на 20 % від вихідного значення або до <60 мм рт. ст. визначали як гіпотонію. Зменшення частоти серцевих скорочень до <50 уд./хв визначали як брадикардію, коригували введенням 0,5 мг атропіну. У разі зниження сатурації кисню до <93 % діагностували гіпоксію, яку коригували шляхом подання кисню через маску.

Перед операцією, після її завершення, а також через 6, 24 і 48 годин після втручання оцінювали біль за ВАШ. У разі підвищення бала за ВАШ >4 у післяопераційному періоді пацієнтам вводили нестероїдний протизапальний препарат (декскетопрофен 50 мг тричі на добу), а у разі інтенсивного болювого синдрому – внутрішньом'язові ін'єкції морфіну гідрохлориду. Якщо встановлено епідуральний катетер, для післяопераційного знеболювання вводили анестетик в епідуральний простір. Загальну тривалість анальгезії оцінювали від моменту введення препарату в спинномозковий канал до часу, коли пацієнт потребував першої дози допоміжного знеболювального засобу.

Протягом 48 годин після операції в пацієнтів визначали наявність побічних ефектів: гіпотонії, брадикардії,

післяопераційної нудоти та блювання, затримки сечовипускання, свербіжу, головного болю, пригнічення дихання або післяопераційного тремтіння.

Оскільки головною метою цього дослідження було порівняння двох груп пацієнтів за тривалістю анальгезії, оцінювали ефективність спінальної анестезії без додавання ад'ювантів і комбінованої спінально-епідуральної анестезії як методів анестезіологічного забезпечення під час реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Вивчили такі параметри, як поширення анестезії, інтенсивність болю, якість післяопераційного знеболювання, потреба в наркотичних і ненаркотичних анальгетиках у періопераційному періоді, частота виникнення ускладнень, а також рівень тривоги та депресії в пацієнтів.

Для статистичного аналізу використано програмне забезпечення Statistical Package for Social Sciences (SPSS). Для аналізу даних застосовано тест Шаніро–Вілکا для визначення розподілу вибірки, виконано парний і непарний t-тести, а також аналіз дисперсії. Дані наведено як середнє значення ± стандартне відхилення. Значення $p < 0,05$ оцінювали як статистично вірогідне.

Результати

Усі учасники завершили дослідження. За демографічними характеристиками групи дослідження статистично не відрізнялися (табл. 1).

Спінальну анестезію та комбіновану спінально-епідуральну анестезію виконано в положенні пацієнта сидячи. Епідуральний катетер залишали на місці, щоб посилити або доповнити спінальну анестезію, подовжити інтраопераційну анестезію та зменшити післяопераційний біль. Крім того, після тест-دوزи через 3 години інтраопераційно болюсно вводили 20 мг буфівакаїну гідрохлориду. Визначили, що час, необхідний для виконання СА, становив $3,02 \pm 0,77$ хв, а для КСЕА – 7 хвилин 20 секунд; різниця становила 4 хвилини 18 секунд. Встановлено статистично достовірну різницю груп спостереження за цим показником ($p = 0,00001$ за критерієм Манна–Вітні).

У результаті оцінювання характеристик сенсорної аферентної та еферентної блокади у групах порівняння визначено швидкість настання блокади, а також тривалість анестезії. Ці дані важливі для планування тактики ведення пацієнта і під час операції, й у післяопераційному періоді. Час настання сенсорного

Таблиця 2. Характеристики сенсорного та моторного блоку, рівня анестезії та тривалості анестезії

Параметр, одиниці вимірювання	СА, n = 30	КСЕА, n = 30	Значення p-value
Час початку сенсорної блокади до Т10 дерматому, хв	4,16 ± 0,62	4,25 ± 0,64	<0,8965
Час до максимального сенсорного блоку, хв	10,42 ± 1,99	15,35 ± 1,61	<0,0010
Час регресії сенсорної блокади, хв	227,71 ± 39,07	425,53 ± 41,70	<0,0403
Початок моторного блоку Bromage 3, хв	4,48 ± 0,65	4,54 ± 0,66	<0,8728
Регресія моторного блоку Bromage 0, хв	202,11 ± 30,07	383,51 ± 49,88	<0,0098
Тривалість аналгезії, хв	238,33 ± 32,27	437,05 ± 43,36	<0,0801

та моторного блоку, рівень анестезії та тривалість оперативного втручання наведено в таблиці 2.

Час початку сенсорної блокади визначено як інтервал між ін'єкцією препарату та повною відсутністю реакції на укол в обох нижніх кінцівках. Тривалість сенсорного блоку оцінювали як часовий інтервал між досягненням повного сенсорного блоку (повна відсутність реакції на укол) і першим післяопераційним болем. У нашому дослідженні після інтратекального введення препарату середній час до настання сенсорної блокади на рівні дерматому Т10 становив $4,16 \pm 0,62$ хв у групі СА та $4,25 \pm 0,64$ хв у групі КСЕА. Статистичної різниці груп за початком сенсорної блокади не виявлено ($p = 0,8965$).

Під час дослідження не виявлено значущих відмінностей за часом настання сенсорної та моторної блокад між групами СА та КСЕА. Однак встановлено, що час досягнення максимального сенсорного блоку довший у групі КСЕА, де він становив $15,35 \pm 1,61$ хв, а в групі СА – $10,42 \pm 1,99$ хв. Відмінності груп дослідження за цим показником статистично значущі ($p = 0,0010$) (табл. 3).

Групи спостереження статистично вірогідно відрізнялися за показниками часу регресії сенсорної блокади. У групі СА цей показник становив $227,71 \pm 39,07$ хв, і це достовірно менше за показник групи КСЕА, де час регресії сенсорної блокади становив $425,53 \pm 41,70$ хв ($p = 0,0403$) (табл. 3). Таку суттєву різницю за часом регресії сенсорної блокади пояснюємо додаванням анестетика в епідуральний катетер інтраопераційно після 3 години оперативного втручання. Статистично значущих відмінностей за показниками початку моторного блоку за шкалою Bromage 3 (хв) не виявлено. У групі пацієнтів СА, яким вводили бупівакаїну гідрохлорид, цей показник становив $4,48 \pm 0,65$ хв, у групі КСЕА – $4,54 \pm 0,66$ хв ($p = 0,8728$) (табл. 3).

Групи спостереження істотно відрізнялися за часом регресії моторного блоку до рівня Bromage 0 (хв). Так, у пацієнтів із групи СА, яким вводили бупівакаїну гідрохлорид, цей показник становив $202,11 \pm 30,07$ хв, а у хворих із групи КСЕА – $383,51 \pm 49,88$ хв ($p = 0,0098$) (табл. 3). Відмінності статистично значущі за критерієм Манна-Вітні.

Групи також статистично вірогідно відрізнялися за тривалістю аналгезії. У пацієнтів групи СА, яким вводили бупівакаїну гідрохлорид, цей показник становив $238,33 \pm 32,27$ хв, у групі КСЕА – $437,05 \pm 43,36$ хв ($p = 0,0801$ за критерієм Манна-Вітні) (табл. 3). Різниця показників статистично значуща. Разом із тим, тривалість оперативного втручання не мала статистично достовірних відмінностей. Усі оперативні втручання виконували три бригади досвідчених хірургів з

однаковим рівнем кваліфікації. В оперованих із групи СА, яким вводили бупівакаїну гідрохлорид, тривалість операції становила $142,25 \pm 58,50$ хв, із групи КСЕА – $147,86 \pm 51,48$ хв ($p = 0,1235$) (табл. 3).

У межах дослідження оцінювали інтенсивність болю за ВАШ у пацієнтів до та після операції, а також через 6, 24 і 48 годин після втручання. Встановлено, що до операції біль у всіх пацієнтів з обох груп виражений. У хворих із групи СА інтенсивність болю становила $8,26 \pm 1,55$, із групи КСЕА – $8,10 \pm 1,46$, відмінності статистично недостовірні ($p = 0,5092$ за критерієм Манна-Вітні). Пацієнти з критичною ішемією зазвичай мають дуже виражений больовий синдром, що підтверджено високими показниками інтенсивності болю.

Інтенсивність болю за ВАШ після операції в пацієнтів із групи СА становила $2,43 \pm 2,04$, а в групі КСЕА цей показник значно нижчий – $0,33 \pm 0,59$. Різниця груп за цим показником статистично значуща – $p = 0,00001$ за критерієм Манна-Вітні. Ці дані свідчать про зменшення інтенсивності болю в групі КСЕА, що може бути пов'язано з тривалішим ефектом аналгезії завдяки введенню додаткового болюсу місцевого анестетика в епідуральний простір. У групі СА зафіксовано більш виражені відчуття болю наприкінці операції, коли сенсорна блокада завершилась, і пацієнти почали відчувати дискомфорт у рані. Ці явища зареєстровані у трьох пацієнтів.

Інтенсивність болю за ВАШ через 6 годин після операції в пацієнтів із групи СА становила $6,33 \pm 2,02$, а в групі КСЕА – $2,90 \pm 0,90$. Відмінності між групами статистично значущі ($p = 0,00001$ за критерієм Манна-Вітні). На рис. 1 наведено показники інтенсивності болю за ВАШ, зокрема і статистично значущу різницю за цим показником між групами СА та КСЕА через 24 години після операції. Так, показники інтенсивності болю у цьому періоді становили $6,23 \pm 1,60$ і $3,66 \pm 1,04$ відповідно за групами ($p = 0,00001$ за критерієм Манна-Вітні). В обох групах пацієнти відчували біль різної інтенсивності, але в групі СА він вираженіший.

Інтенсивність болю за ВАШ через 48 годин після операції у групі СА становила $5,20 \pm 1,70$, а в групі КСЕА – $2,46 \pm 0,92$, різниця статистично достовірна ($p = 0,00001$ за критерієм Манна-Вітні). Це підтверджує доцільність та ефективність встановлення епідурального катетера (рис. 1).

У післяопераційному періоді за необхідності пацієнтам і групи СА, і КСЕА для знеболювання вводили нестероїдні протизапальні препарати (декскетопрофен 50 мг тричі на добу); у разі інтенсивного больового синдрому призначали внутрішньом'язові ін'єкції морфіну гідрохлориду, а якщо оперованим

1

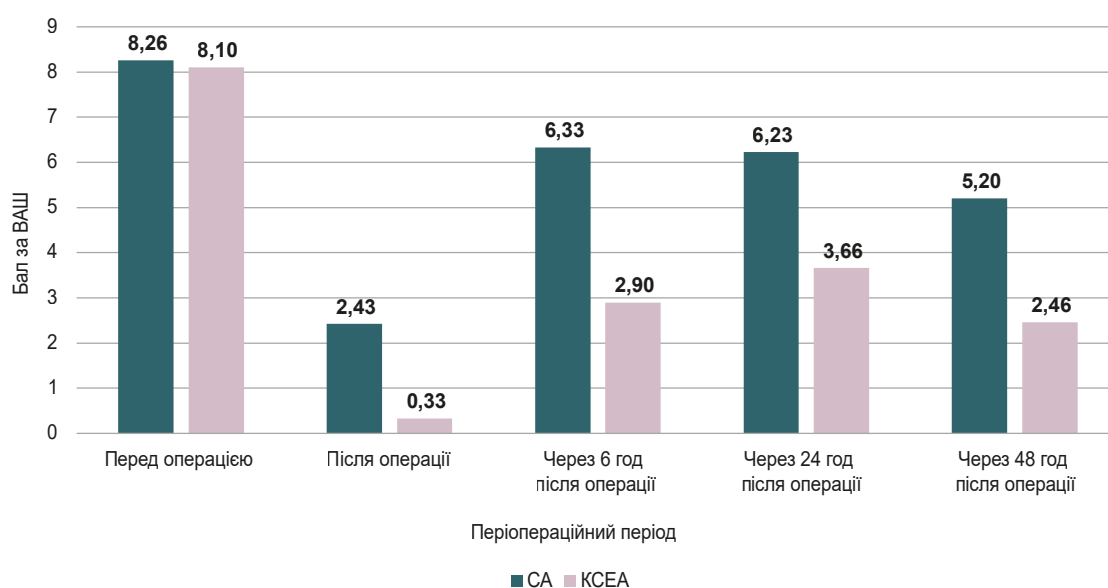


Рис. 1. Інтенсивність болю за ВАШ.

2

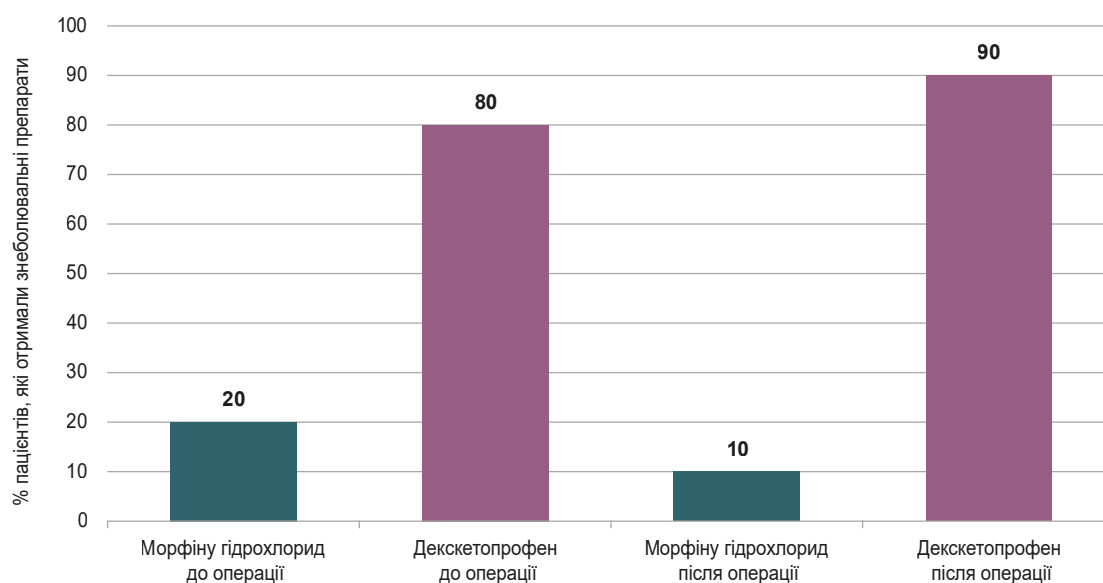


Рис. 2. Методи знеболювання пацієнтів із групи CA перед операцією та після втручання.

встановлено епідуральний катетер, призначали ін'єкції місцевого анестетика в епідуральний простір. У передопераційному періоді всі пацієнти групи CA отримували нестероїдний протизапальний засіб (декскетопрофен). Зауважимо: 24 (80 %) пацієнти не потребували застосування наркотичних анальгетиків, 6 (20 %) хворих мали інтенсивний больовий синдром та отримали внутрішньом'язову ін'єкцію морфіну гідрохлориду (рис. 2).

Кількість пацієнтів, які потребували введення декскетопрофену в період до 48 годин після операції (без введення морфіну гідрохлориду), становила 27 (90 %) осіб. У післяопераційному періоді введення морфіну гідрохлориду потребували 3 (10 %) пацієнти із групи CA.

У групі KCEA перед операцією 8 (26,67 %) пацієнтів потребували введення морфіну гідрохлориду, а 22 (73,33 %) хворих отримували нестероїдний протизапальний засіб (декскетопрофен) без введення опіоїдних анальгетиків до втручання.

За даними, що наведено на рис. 3, усі пацієнти із групи KCEA потребували знеболювання після завершення операції та протягом 48 годин спостереження. Введення декскетопрофену в період до 48 годин після операції без введення морфіну гідрохлориду, потребували 7 (16,67 %) пацієнтів, яким встановлено епідуральний катетер. Зауважимо, що це введення одноразове, а не протягом 48 годин. У групі KCEA один (3,33 %) пацієнт потребував введення морфіну

3

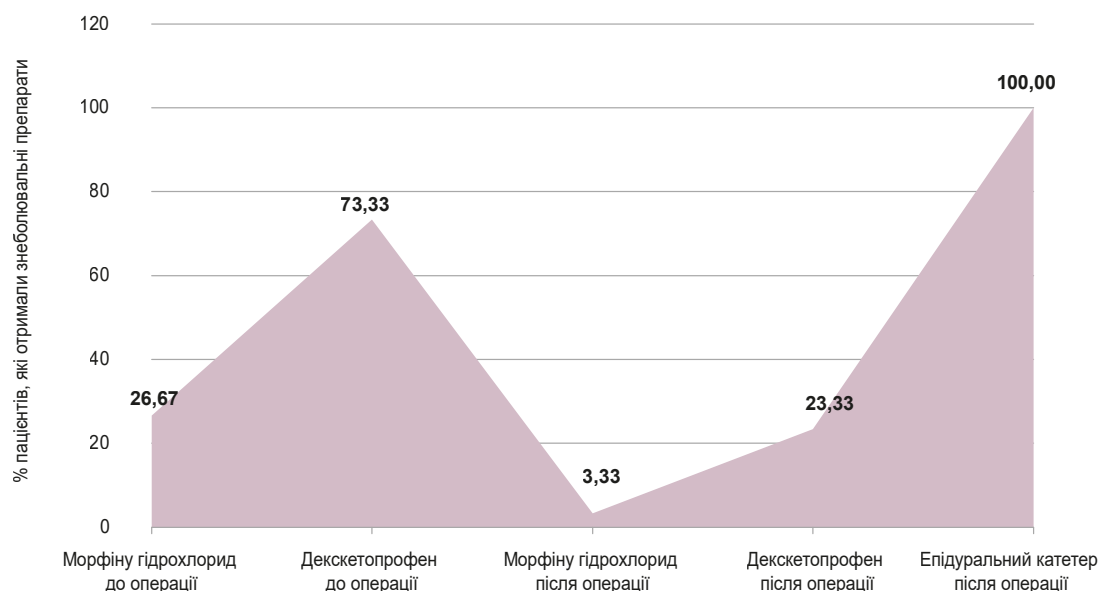


Рис. 3. Знеболювання пацієнтів із групи КСЕА перед операцією та після втручання.

Таблиця 3. Частота виникнення ускладнень у групах дослідження, n (%)

Ускладнення	СА	КСЕА
Післяопераційна нудота та блювання	4 (13,33 %)	2 (6,67 %)
Брадикардія	10 (33,33 %)	9 (30,00 %)
Тремтіння	1 (3,33 %)	–
Гіпотензія	9 (30,00 %)	12 (50,00 %)
Неприємні відчуття в рані наприкінці операції	3 (10,00 %)	–
Високий блок	1 (3,33 %)	–
Утруднене сечовипускання	3 (10,00 %)	4 (13,33 %)
Випадіння епідурального катетера	–	1 (3,33 %)
Тромбоз шунта	–	1 (3,33 %)

гідрохлориду в післяопераційному періоді внаслідок випадіння епідурального катетера. Всі пацієнти (100 %) отримували анестетик шляхом введення через епідуральний катетер.

Кількість пацієнтів, які потребували знеболювання в післяопераційному періоді, відрізнялася у групах спостереження. Зазначимо, що в обох групах пацієнтам вводили анальгетики і до, і після операції. Перебіг післяопераційного періоду без використання анальгетиків позитивно впливає на профіль безпеки пацієнтів, оскільки знижує кількість ускладнень, пов'язаних із застосуванням цих препаратів. Це також сприяє зменшенню витрат у післяопераційному періоді та поліпшенню комфорту пацієнтів. Однак повністю уникнути використання анальгетиків у групах СА та КСЕА не вдалося. Разом із тим, у групі КСЕА мінімізовано використання опіоїдів та нестероїдних протизапальних препаратів.

Під час кожного оперативного втручання, а також анестезіологічного забезпечення можуть виникнути ускладнення. Частоти виникнення різних ускладнень у групах СА та КСЕА, зафіксовані під час спостереження, наведено у таблиці 3. Встановлено, що частота

виникнення післяопераційної нудоти та блювання у пацієнтів із групи СА на 6,67 % вища, ніж у групі КСЕА. Незважаючи на це, більшість пацієнтів почали харчуватись упродовж перших 2 годин після операції.

Проаналізувавши частоту виникнення тремтіння у пацієнтів під час операції, встановили: лише 1 (3,3 %) пацієнт із групи СА мав такі скарги, у групі КСЕА такі випадки не зафіксовано (табл. 3). Кожному пацієнту після інтратекальної ін'єкції анестетика внутрішньом'язово вводили розчин нефопаму гідрохлориду для профілактики післяопераційного тремтіння.

Встановлено суттєві гемодинамічні зміни в обох групах спостереження. Частота виникнення брадикардії становила 10 (33,33 %) випадків у групі СА та 9 (30,00 %) у групі КСЕА. Частота виникнення гіпотензії у групі КСЕА вища, ніж у групі СА. У групі СА зафіксовано випадок виникнення високого блоку, що супроводжувався значною гіпотонією та брадикардією.

Наприкінці операції 3 (10 %) пацієнти мали скарги на неприємні відчуття в рані, що може бути пов'язано з часом регресії сенсорного блоку. У групі КСЕА такі випадки не зареєстровані. Випадки утрудненого сечовипускання виявлено в обох групах спостереження, зокрема у 3 (10,00 %) пацієнтів із групи СА та 4 (13,33 %) прооперованих із групи КСЕА.

У результаті підтверджено загальну безпеку СА та КСЕА, оскільки пацієнти з обох груп не зазнали потенційно летальних побічних ефектів під час інтраопераційної та післяопераційної фаз. У жодного з пацієнтів, котрі залучені до цього дослідження, не виник головний біль після пункції дуральної мозкової оболонки, не виявлені транзиторні неврологічні симптоми, випадки епідуральної гематоми та пошкодження нерва, а також не діагностовано тотальну анестезію.

Метою періопераційного догляду є забезпечення оптимальних умов і поліпшення якості життя пацієнта

Таблиця 4. Рівень тривожності та депресії в пацієнтів із груп дослідження

Шкала оцінювання	Період спостереження	Група СА	Група КСЕА	p-value
Шкала Цунга	До операції	44,26 ± 10,31	37,60 ± 7,57	0,0088
	Після операції	41,46 ± 7,45	37,40 ± 6,46	0,0433
Шкала HADS	Шкала тривоги			
	До операції	8,76 ± 2,26	7,60 ± 1,62	0,0587
	Після операції	7,03 ± 1,25	6,16 ± 1,68	0,0292
	Шкала депресії			
	До операції	7,20 ± 1,24	7,20 ± 1,83	0,7113
	Після операції	7,06 ± 1,26	6,20 ± 1,33	0,0331
	Шкала задоволеності анестезією*			
	Після операції	8,00 ± 1,32	9,60 ± 0,71	0,00001

HADS: Госпітальна шкала тривоги та депресії; *: 1–3 бали – незадоволений, 4–7 балів – помірно задоволений, 8–10 балів – задоволений.

на всіх етапах хірургічного лікування – до, під час та після операції. У межах дослідження оцінювали стан пацієнтів щодо наявності тривожності та депресії в день госпіталізації, а також після оперативного втручання, коли пацієнти перебували у палатах.

Рівень депресії оцінювали за шкалою Цунга, за якою значення менше ніж 50 балів свідчить, що в пацієнта немає депресії, 50–59 балів – легка депресія, 60–69 балів – помірна, ≥70 – тяжка депресія. У пацієнтів з обох груп спостереження (СА та КСЕА) в середньому не виявлено симптомів депресії. Лише в одного пацієнта з групи СА в післяопераційному періоді виникли суїцидальні думки. Хоча кількість балів, встановлена в обох групах, не вказувала на наявність депресії в пацієнтів, між групами встановлена статистично значуща різниця за цим показником (табл. 4).

Рівень тривоги та депресії оцінювали за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS), за якою результат 0–7 балів відповідає нормі, 8–10 балів свідчить про наявність субклінічно вираженої тривоги та депресії, ≥11 балів – клінічно вираженої тривоги та депресії. Окремо оцінювали рівні тривоги та депресії у пацієнтів до та після операції.

Встановлено, що рівень тривоги до операції в пацієнтів із групи СА становив 8,76 ± 2,26 бала, у групі КСЕА – 7,60 ± 1,62 бала; це відповідає показникам субклінічно вираженої тривоги. Не визначено статистично значущу різницю між групами за цим показником ($p = 0,0587$ за критерієм Манна–Вітні).

Після операції рівень тривоги знизився в пацієнтів з обох груп, становив 7,03 ± 1,25 бала у групі СА та 6,16 ± 1,68 бала у групі КСЕА. Ці зміни статистично значущо відрізнялися ($p = 0,0292$ за критерієм Манна–Вітні). Щодо рівня депресії до операції, зазначимо: в обох групах показники відповідали нормальним – 7,20 ± 1,24 бала у групі СА та 7,20 ± 1,83 бала у групі КСЕА, відмінності статистично невірні ($p = 0,7113$ за критерієм Манна–Вітні).

Рівні депресії після операції також відповідали нормальним показникам: 7,06 ± 1,26 бала у групі СА та 6,20 ± 1,33 бала у групі КСЕА. Після операції пацієнти залишалися у нормальному психологічному стані, хоча різниця між групами достовірна – $p = 0,0331$ за критерієм Манна–Вітні. У групі КСЕА одержали нижчі бали за шкалою депресії. Це свідчить про покращення психологічного стану пацієнтів із групи КСЕА після втручання порівняно з оперованими з

групи СА, різниця рівня депресії статистично значуща після втручання.

Під час спілкування з пацієнтами вивчали їхні думки щодо методів анестезіологічного менеджменту та рівня задоволення процедурою. Результати опитування, що здійснили після операції, показали значну різницю між групами за рівнем задоволення. Так, пацієнти із групи КСЕА були впевненішими у виборі методу анестезії завдяки ефективнішому контролю болю та поліпшенню якості сну в післяопераційному періоді. Оскільки у групі КСЕА визначено нижчу інтенсивність болю, а також покращення психологічного стану, більшість пацієнтів позитивно ставилися до використання комбінованої спінально-епідуральної анестезії.

Пацієнти, яким виконано СА, оцінювали свій стан у середньому як 8,00 ± 1,32 бала за 10-бальною шкалою, а прооперовані із групи КСЕА – в середньому 9,60 ± 0,71 бала ($p < 0,0001$). Отже, відмінності статистично значущі, і на підставі цього зробили висновок: застосування комбінованої спінально-епідуральної анестезії мало сприятливіший ефект для пацієнтів, що позначилося на результатах самооцінювання стану після операції. Вищий рівень задоволення в групі КСЕА можна пов'язати з ефективнішим контролем болю, вищою якістю сну та кращим загальним відновленням порівняно з групою, пацієнти якої отримували лише спінальну анестезію.

Обговорення

Проаналізували відомості світової літератури щодо часу виконання комбінованої спінально-епідуральної анестезії та часу проведення спінальної анестезії. Встановлено, що часові показники, наведені у різних публікаціях, варіювали, тому ми не змогли об'єднати результати окремих досліджень. Згідно з даними метааналізу [8], час від початку блокади до готовності до операції в групі комбінованої спінально-епідуральної анестезії становив 13,3 хв (медіана), що значно перевищує показник у групі спінальної анестезії (10,6 хв). Встановлено, що середній час від індукції до початку операції значно більший у групі КСЕА (29,4 хв) порівняно з даними, що встановлені у групі спінальної анестезії (17,8 хв) [9]. У дослідженні S. W. Simmons et al. [10] показано: час виконання анестезії значно довший у групі комбінованої спінально-епідуральної анестезії. За результатами дослідження V. H. Ross

et al. [11], до якого залучено породіль з ожирінням, KCEA не поступається спінальній техніці. Chun E. H. et al. здійснили дослідження та порівняли час виконання однорівневої та дворівневої KCEA. Автори не виявили відмінностей за процедурним часом між двома групами, і цей аспект, імовірно, мало впливає на клінічний вибір анестезіологами техніки KCEA [12].

У нашому дослідженні час, що необхідний для виконання спінальної анестезії, становив $3,02 \pm 0,77$ хв, а KCEA – 7 хвилин 20 секунд (табл. 2).

У дослідженні D. Bhattacharya et al. порівняли послідовну KCEA з СА у пацієнтів похилого віку з високим ризиком, які перенесли ортопедичну операцію на нижніх кінцівках. Встановили, що початок сенсорної блокади становив $10,1 \pm 1,1$ хв для групи KCEA та $9,8 \pm 1,0$ хв для групи СА [13]. Ці висновки не збігаються з результатами нашого дослідження. Так, ми виявили, що після інтратекального введення препарату середній час до настання сенсорної блокади на рівні дерматому T10 становив $4,16 \pm 0,62$ хв у групі СА та $4,25 \pm 0,64$ хв у групі KCEA. Не виявили статистично значущої різниці між початком сенсорної блокади у групах дослідження ($p = 0,8965$).

За результатами дослідження S. A. Vegum et al. [14], середній час досягнення цільового рівня сенсорного блоку значно більший у групі KCEA порівняно з групою СА ($11,21 \pm 2,20$ хв проти $3,50 \pm 1,50$ хв, $p < 0,001$). Крім того, середня тривалість анестезії значно більша у групі KCEA, ніж у СА ($256,57 \pm 33,56$ хв проти $214,71 \pm 18,03$ хв, $p = 0,001$). Встановлено, що середня тривалість аналгезії, середній час для досягнення цільового рівня сенсорного блоку та середній час для регресії сенсорного і моторного блоку значно більші у групі KCEA порівняно з СА. Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень, згідно з якими повна аналгезія, відмінне розслаблення м'язів і тривале знеболювання через епідуральний катетер забезпечувалися послідовним застосуванням KCEA [15, 16].

Симптоми облітеруючого атеросклерозу на пізній стадії істотно погіршують якість життя пацієнтів. Втрата працездатності надалі призводить до суттєвих клінічних, соціальних та економічних витрат, особливо серед осіб працездатного віку. Коли біль стає постійним і супроводжується преатрофічними й атрофічними змінами, відчуттям скутості та судомами, інтенсивність яких збільшується, він локалізується в ішемізованих м'язах. Крім специфічного терапевтичного підходу до основного захворювання та його наслідків, важливим є активне лікування болю; це особливо актуально для пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок. Тому планування анестезіологічного забезпечення для ефективного контролю післяопераційного болю є важливим завданням для анестезіолога.

Інтенсивність болю, що під час нашого дослідження оцінена за ВАШ, відповідає даним, що наведені у праці I. R. Gadekar et al. [17]: середній бал за ВАШ у групі KCEA через 180 хвилин становив 0,13, і це значно нижче, ніж середній бал за ВАШ у групі СА – 2,47, $p < 0,001$. Згідно з результатами дослідження, пацієнти із групи KCEA відчували значно менший біль, ніж із групи СА у різні строки операції [17].

У дослідженні S. A. Mutahar et al. зафіксовано більше випадків нудоти та блювання в групі СА порівняно з KCEA, й однакову частоту випадків гіпотензії у групах обстеження [18]. Частота брадикардії та артеріальної гіпотензії у групах зіставна ($p > 0,05$). Отже, KCEA може мати кращий профіль безпеки, ніж СА, беручи до уваги зниження системних побічних ефектів у групі KCEA. Ці результати зіставні з даними, що наведені у раніших працях [19].

Для оцінювання тривоги та депресії у пацієнтів під час нашого дослідження використали Госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS). Відомо, що тривогу визначають як суб'єктивне неприємне відчуття страху, пов'язане з очікуванням малоімовірної події, наприклад, з відчуттям неминучої смерті. Доволі часто тривога супроводжується неспокоєм, втомою, труднощами з концентрацією та м'язовим напруженням. У післяопераційному періоді тривогу визначають як нечітке відчуття дискомфорту, джерело якого часто є неспецифічним і невідомим пацієнту [20].

Відомо, що стресові фактори, включаючи оперативне втручання, спричиняють зміни гемодинаміки через активацію симпатичної, парасимпатичної та ендокринної систем. Передопераційний період є однією з найбільш стресових подій у житті людини, що часто призводить до активації емоційних, когнітивних і фізіологічних відповідей організму. Ці реакції можуть бути тимчасовими (транзиторними) або переходити в хронічну форму, впливаючи на загальний стан пацієнта у майбутньому.

Зіставивши результати попередніх досліджень із власними даними, B. M. Katsnelson et al. дійшли висновку, що передопераційна оптимізація психічного здоров'я пацієнтів із тривогою може сприяти зменшенню окремих пов'язаних із втручанням негативних наслідків і зниженню частоти використання додаткових медичних послуг [21].

Дослідження, яке здійснили L. Y. Kiyohara et al., дало змогу встановити: у пацієнтів, які отримали детальну інформацію під час візиту до анестезіолога, спостерігають зниження рівня тривоги [22]. Отже, під час спілкування з пацієнтами потрібно намагатися надати якомога більше інформації, щоб переконати їх у позитивному результаті оперативного втручання. В одному з найновіших досліджень, яке здійснили M. G. Rizzo Jr et al., показано, що застосування доповненої та віртуальної реальності також може бути ефективним засобом для зниження передопераційної тривожності пацієнтів [23].

Висновки

1. Порівняли комбіновану спінально-епідуральну анестезію та спінальну анестезію під час реконструктивних операцій з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок. Групи дослідження зіставні за вихідними характеристиками пацієнтів (вік, зріст, маса тіла тощо).

2. Встановлено, що аналгезія починалася дещо швидше в групі спінальної анестезії, але тривала значно довше в групі комбінованої спінально-епідуральної анестезії. Визначено зіставний початок моторної

блокади, проте тривалість блоку в групі комбінованої спінально-епідуральної анестезії значно більша.

3. Щодо параметрів гемодинаміки, в групі комбінованої спінально-епідуральної анестезії зафіксовано прогресивне зниження систолічного артеріального тиску, незначне зменшення діастолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень.

4. Аналгезія під час післяопераційного періоду та комфорт пацієнта, досягнуті за допомогою комбінованої спінально-епідуральної анестезії, істотно кращі порівняно зі спінальною анестезією; зафіксовано меншу кількість епізодів післяопераційної нудоти та блювання. На противагу цьому, у групі спінальної анестезії виявили більшу частоту небажаних ефектів.

5. Встановлено, що комбінована спінально-епідуральна анестезія є ефективнішою за спінальну, оскільки поєднує переваги спінальної та епідуральної блокад і водночас мінімізує їхні недоліки. Крім того, комбінована спінально-епідуральна анестезія забезпечує краще періопераційне знеболювання, ніж спінальна.

6. Підтверджено загальну безпеку спінальної та комбінованої спінально-епідуральної анестезії, оскільки у жодній із груп пацієнтів не зафіксовано потенційно летальних побічних ефектів під час інтраопераційної та післяопераційної фаз.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 19.02.2025

Відомості про авторів:

Масуді А. В., аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; лікар-анестезіолог відділення анестезіології, інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8517-272X

Дзюба Д. О., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; зав. відділення анестезіології, інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9979-8889

Information about the authors:

Masoodi A. V., MD, PhD student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; Anesthesiologist at the Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Extracorporeal Detoxification, Kyiv Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Dziuba D. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; Head of Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Extracorporeal Detoxification, Kyiv Regional Clinical Hospital, Ukraine.

References

- Kamel I, Ahmed MF, Sethi A. Regional anesthesia for orthopedic procedures: what orthopedic surgeons need to know. *World J Orthop.* 2022;13(1):11-35. doi: [10.5312/wjo.v13.i1.11](https://doi.org/10.5312/wjo.v13.i1.11)
- Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(3):193-9. doi: [10.2106/JBJS.K.01144](https://doi.org/10.2106/JBJS.K.01144)
- Memsoudis SG, Sun X, Chiu YL, Stundner O, Liu SS, Banerjee S, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology.* 2013;118(5):1046-58. doi: [10.1097/ALN.0b013e318286061d](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318286061d)
- Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD010108. doi: [10.1002/14651858.CD010108.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010108.pub2)
- Ciudad P, Escandón JM, Manrique OJ, Escobar H, Pejerrey Mago B, Arredondo Malca A. Efficacy of Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Lower Extremity Microvascular Reconstruction. *J Surg Res.* 2023;291:700-10. doi: [10.1016/j.jss.2023.07.026](https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.07.026)
- Roofthoof E, Rawal N, Van de Velde M. Current status of the combined spinal-epidural technique in obstetrics and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2023;37(2):189-98. doi: [10.1016/j.bpa.2023.04.004](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2023.04.004)
- Tomar A, Yadav JB, Singh D, Singh RB, Verma RR, Pandey S. Comparative Study of Spinal, Epidural, and Sequential Combined Spinal Epidural Anesthesia in Geriatric Patients for Transurethral Resection of the Prostate. *Cureus.* 2024;16(4):e58099. doi: [10.7759/cureus.58099](https://doi.org/10.7759/cureus.58099)
- Jing C, Wang C. Combining Spinal-Epidural Anesthesia versus Single-Shot Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit.* 2019;25:2859-67. doi: [10.12659/MSM.913744](https://doi.org/10.12659/MSM.913744)
- Klimek M, Rossaint R, van de Velde M, Heesen M. Combined spinal-epidural vs. spinal anaesthesia for caesarean section: meta-analysis and trial-sequential analysis. *Anaesthesia.* 2018;73(7):875-88. doi: [10.1111/anae.14210](https://doi.org/10.1111/anae.14210)
- Simmons SW, Dennis AT, Cyna AM, Richardson MG, Bright MR. Combined spinal-epidural versus spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD008100. doi: [10.1002/14651858.CD008100.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008100.pub2)
- Ross VH, Dean LS, Thomas JA, Harris LC, Pan PH. A randomized controlled comparison between combined spinal-epidural and single-shot spinal techniques in morbidly obese parturients undergoing cesarean delivery: time for initiation of anesthesia. *Anesth Analg.* 2014;118(1):168-72. doi: [10.1213/ANE.0000000000000022](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000022)
- Chun EH, Cho S, Woo JH, Kim YJ. A randomized double-blind comparison of the double-space technique versus the single-space technique in combined spinal-epidural anesthesia for cesarean section. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):29. doi: [10.1186/s12871-020-0948-7](https://doi.org/10.1186/s12871-020-0948-7)
- Bhattacharya D, Tewari I, Chowdhuri S. Comparative study of sequential combined spinal epidural anaesthesia versus spinal anaesthesia in high risk geriatric patients for major orthopaedic surgery. *Indian Journal of Anaesthesia.* 2007;51(1):32-6. Available from: https://journals.lww.com/ijaweb/abstract/2007/51010/comparative_study_of_sequential_combined_spinal.5.aspx
- Begum SA, Akhtaruzzaman AK, Bhowmick DK, Banik D, Rahman MA, Rahman AK, et al. Effects of combined spinal epidural anaesthesia and spinal anaesthesia on Peri-operative pulmonary status in geriatric patients in lower extremity surgery. *J Biosci Med.* 2020;8(10):132-47. doi: <http://dx.doi.org/10.4236/jbm.2020.810012>
- Abdelaziz MS, Elshaar AN, Elagamy AE, Ibrahim MA, Saleh MA. Continuous spinal anesthesia versus combined spinal epidural anesthesia for major orthopedic hip surgeries. *QJM.* 2020;113(Suppl_1):hcaa039.001. doi: [10.1093/qjmed/hcaa039.001](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa039.001)
- Tummala V, Rao LN, Vallury MK, Sanapala A. A comparative study-efficacy and safety of combined spinal epidural anesthesia versus spinal anesthesia in high-risk geriatric patients for surgeries around the hip joint. *Anesth Essays Res.* 2015;9(2):185-8. doi: [10.4103/0259-1162.153764](https://doi.org/10.4103/0259-1162.153764)
- Gadekar IR, Rawat HS, Paul A. A Comparative Study of Combined Spinal Epidural Anesthesia Versus Spinal Anesthesia in Major Lower Limb Orthopedic Surgeries. *Cureus.* 2024;16(8):e67354. doi: [10.7759/cureus.67354](https://doi.org/10.7759/cureus.67354)
- Madhavi S, Akif Muthahar S, Unmesh S, Swati K, Somika A. Comparison of sequential combined spinal epidural anaesthesia and spinal anaesthesia in lower limb surgery: A prospective randomised double blind study. *Ind J Clin Anaesth.* 2019;6(1):66-70. doi: [10.18231/2394-4994.2019.0013](https://doi.org/10.18231/2394-4994.2019.0013)
- Ahluwalia A, Sharma G. Effects of combined spinal epidural anesthesia in orthopaedic surgery of elderly patients. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2018;25(2):83-7. Available from: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/4420>



Анна Масуді (Anna Masoodi)
apantas@ukr.net

20. Carreon LY, Jespersen AB, Støttrup CC, Hansen KH, Andersen MO. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale Associated With Outcomes After Lumbar Spine Surgery? *Global Spine J.* 2020;10(3):266-71. doi: [10.1177/2192568219845662](https://doi.org/10.1177/2192568219845662)
21. Katsnelson BM, Rancu AL, Winter AD, Grauer JN. Preoperative Anxiety: An Important Risk Factor of Postoperative Adverse Events and Increased Reoperation Rates in Patients Undergoing Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2024;8(10):e24.00204. doi: [10.5435/JAOSGlobal-D-24-00204](https://doi.org/10.5435/JAOSGlobal-D-24-00204)
22. Kiyohara LY, Kayano LK, Oliveira LM, Yamamoto MU, Inagaki MM, Ogawa NY, et al. Surgery information reduces anxiety in the pre-operative period. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59(2):51-6. doi: [10.1590/s0041-87812004000200001](https://doi.org/10.1590/s0041-87812004000200001)
23. Rizzo MG Jr, Costello JP 2nd, Luxenburg D, Cohen JL, Alberti N, Kaplan LD. Augmented Reality for Perioperative Anxiety in Patients Undergoing Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2329310. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2023.29310](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.29310)

Рекомендації щодо протоколу патогістологічного дослідження зразків після цистектомії в пацієнтів із раком сечового міхура згідно з оновленнями V видання класифікації BOO3 (2022)

Н. С. Бондаренко^{id A,B,C,D}, О. О. Бондаренко^{id B,C,E,F}, М. Ю. Поліон^{id B,E}, П. О. Гриценко^{id C,E}

Дніпровський державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Рак сечового міхура (PCM) – четверте за поширеністю онкологічне захворювання в чоловіків. Майже чверть діагностованих випадків PCM характеризується наявністю інвазії м'язової оболонки органа (м'язовоінвазивний PCM), лікування якого зазвичай пов'язане з радикальною цистектомією. У 2022 році оприлюднено V редакцію класифікації пухлин сечової системи та чоловічих статевих органів Всесвітньої організації охорони здоров'я. У новому виданні наведено комплексний підхід до класифікації PCM, враховуючи клінічні, морфологічні та молекулярно-генетичні дані.

Мета роботи – навести головні оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура BOO3 (2022) та розробити стандартизований протокол патогістологічного дослідження для зразків із PCM після цистектомії шляхом адаптації міжнародних чек-листів і рекомендацій (CAP, ICCR).

Матеріали і методи. Проаналізували відомості наукової літератури з наукових баз даних PubMed і Web of Science. Під час пошуку використали такі ключові слова: bladder, cystectomy, pathology report, urothelial tumor, stage, molecular subgroups, WHO 2022.

Результати. За результатами огляду фахової літератури запропоновано стандартизований протокол патогістологічного дослідження зразків із PCM після радикальної цистектомії, беручи до уваги оновлення класифікації пухлин сечовидільної та чоловічої статевої систем за BOO3 (2022), детально описано його складові.

Висновки. Фахове патоморфологічне оцінювання зразків із PCM після цистектомії відіграє визначальну роль під час обрання тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання. Знання оновлень V видання класифікації пухлин BOO3 (2022) мають бути запроваджені у повсякденну клінічну практику лікаря-патолога, зокрема шляхом використання запропонованого протоколу патогістологічного дослідження.

Ключові слова:

рак сечового міхура, цистектомія, уротеліальна карцинома, протокол патогістологічного дослідження.

Патологія. 2025. Т. 22, № 1(63). С. 57-68

Protocol for pathologic examination of bladder cancer according to the updates of the 5th edition of the WHO classification (2022): radical cystectomy specimens

N. S. Bondarenko, O. O. Bondarenko, M. Yu. Polion, P. O. Hrytsenko

Bladder cancer (BC) is the fourth most common cancer in men. Approximately a quarter of diagnosed cases of BC are characterized by the presence of invasion of the muscle layer of the organ (muscle-invasive BC), the treatment of which is usually associated with radical cystectomy. In 2022, the new 5th edition of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs was presented. The new edition provides a comprehensive approach to the classification of BC, taking into account clinical, morphological and molecular genetic data.

The aim of the study is to highlight the main updates of the latest WHO classification of bladder tumors (2022) and to develop a pathology reporting standard for radical cystectomy specimens by adapting international check-lists and recommendations (CAP, ICCR).

Materials and methods. We analyzed the literature in the scientific databases PubMed and Web of Science. The following keywords were used for the search: bladder, cystectomy, pathology report, urothelial tumor, stage, molecular subgroups, WHO 2022.

Results. In this literature review, we proposed a standardized protocol for the pathologic examination of radical cystectomy specimens, taking into account the updates of the WHO classification of tumors of the urinary and male genital systems (2022) and described its components in detail.

Conclusions. Professional pathologic evaluation of BC radical cystectomy specimens is crucial for further treatment and prognosis. Knowledge of the updates of the 5th edition of the WHO tumor classification (2022) should be implemented in the daily clinical practice of a pathologist, in particular, by using the proposed pathology reporting standard for the BC radical cystectomy specimens.

Keywords:

bladder cancer, cystectomy, urothelial carcinoma, pathological reporting.

Pathologia. 2025;22(1):57-68

Рак сечового міхура (PCM) – четверте за поширеністю онкологічне захворювання в чоловіків, на його частку припадає 6 % нових випадків раку та 4 % зумовлених цим злоякісним новоутворенням смертей [1]. В Україні у 2022 році зареєстровано 3438 випадків PCM, із них 2824 – у чоловіків; кількість померлих становила 1126 осіб, з-поміж них 953 чоловіки. Зауважимо, що найвищі показники захворюваності та смертності зафіксовано у Львівській та Дніпропетровській областях [2].

Під час встановлення діагнозу майже у чверті випадків PCM виявляють інвазію м'язової оболонки органа (muscle-invasive bladder cancer) з високим ризиком метастазування, а в решті – нем'язовоінвазивний PCM (non-muscle invasive bladder cancer) [3]. Гістологічний тип PCM у майже 90 % випадків – уротеліальна карцинома, в інших випадках – переважно плоскоклітинний рак, аденокарцинома або нейроендокринна карцинома [4]. Згідно з сучасними рекомендаціями Європейської асоціації урологів, радикальна цистектомія в поєднанні з лімфодисекцією є оптимальним методом лікування м'язовоінвазивного PCM [5], втім у 50 % пацієнтів після операції діагностують віддалене метастазування [6]. Прогноз PCM після операції пов'язаний із патологічною стадією захворювання, що встановлена лікарем-патологом до операції [7].

У попередній роботі розглянуто головні оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура BOO3 (2022) та запропоновано стандартизований протокол патогістологічного дослідження (ПГД) біопатів і зразків трансуретральної резекції сечового міхура (СМ) [8]. За основу взято чек-листи Коледжу американських патологів (CAP, 2023) та рекомендації Міжнародного співробітництва щодо звітності про рак (ICCR, 2018) [9,10].

Цю роботу присвячено стандартизації патогістологічного оцінювання зразків після цистектомії у пацієнтів із PCM згідно з переглянутим V виданням класифікації BOO3 (2022) [11]. Оскільки окремі категорії оцінювання зразків, як-от клінічні дані, гістологічний тип і підтип, ступінь морфологічної атипії (grade), лімфоваскулярна та перинеуральна інвазія, детально розглянуто в попередній роботі, у цьому дослідженні увагу зосереджено на макроскопічному аналізі зразків після цистектомії, визначенні ступеня інвазії пухлини та її патологоанатомічному стадіюванні, оцінюванні країв резекції, статусі регіональних лімфатичних вузлів, впливі неоад'ювантної хімієтерапії, оцінюванні предиктивних маркерів відповіді на інгібітори імунних контрольних точок і молекулярній класифікації м'язовоінвазивного PCM.

Мета роботи

Навести головні оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура BOO3 (2022) та розробити стандартизований протокол патогістологічного дослідження для зразків із PCM після цистектомії шляхом адаптації міжнародних чек-листів і рекомендацій (CAP, ICCR) [12,13].

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували відомості наукової літератури з наукових баз даних PubMed і Web of Science. Під час пошуку

використали такі ключові слова: bladder, cystectomy, pathology report, urothelial tumor, stage, molecular subgroups, WHO 2022. Особливу увагу приділили макроскопічному оцінюванню зразків після цистектомії, патологоанатомічному стадіюванню PCM, впливу неоад'ювантної терапії, предиктивним біомаркерам відповіді на інгібітори імунних контрольних точок і молекулярній класифікації м'язовоінвазивного PCM.

Результати

Використовуючи синоптичні звіти (synoptic reports) Коледжу американських патологів (CAP, 2023) та рекомендації від Міжнародної кооперації щодо звітності про рак (ICCR, 2018) та враховуючи останні оновлення V видання класифікації пухлин сечовидільних і чоловічих статевих органів BOO3, проаналізували й адаптували протокол ПГД зразків PCM для зразків після цистектомії (табл. 1).

Показанням до радикальної цистектомії є м'язовоінвазивний PCM ($\geq T2$), рецидивний поверхневоінвазивний PCM і рефрактерна CIS (після кількох курсів БЦЖ-терапії). Причиною цистектомії можуть бути також такі неонкологічні захворювання, як інтерстиціальний цистит, рефрактерний променевий цистит тощо. Протокол дослідження зразків СМ після цистектомії передбачає деталізацію наявних клінічних даних, виду оперативного втручання, опису зразків, що додаються, локалізації та осередковості пухлини (табл. 1). Ця частина має бути надана / заповнена хірургом-онкоурологом. Крім того, під час дослідження зразків СМ після цистектомії лікар-патолог має брати до уваги відомості щодо попередньої терапії, оскільки нерідко на час радикальної цистектомії пацієнти вже отримували передопераційне лікування (трансуретральна резекція (ТУР), БЦЖ, променева терапія, а також неоад'ювантна хімієтерапія в пацієнтів, яким доцільне застосування цисплатином). Так, неоад'ювантна хімієтерапія може призвести до значної відповіді та регресу пухлини, що потребуватиме ретельного макроскопічного та мікроскопічного оцінювання залишкової пухлини. При метастатичному PCM роль патолога зазвичай полягає в оцінюванні експресії PD-L1 для ухвалення рішення щодо імунотерапії блокаторами імунних контрольних точок (immune checkpoint inhibitors) (табл. 2).

Наступний етап передбачає макроскопічне дослідження (grossing) зразка та оцінювання країв резекції після цистектомії, що здійснює лікар-патолог. Радикальна цистектомія у чоловіків включає СМ, сечоводи, простату, сім'яні пухирці та сім'яносні протоки, а у жінок – СМ, уретру, сечоводи, передню вагінальну манжету, матку, шийку матки, маткові труби, яєчники. Щоб правильно зорієнтувати зразок, можна уявити собі передню поверхню СМ як шорсткий великий «живіт», а верхню і задню поверхню – подібно до гладенької пласкої «спинки». Необхідно промаркувати СМ чорнилом, використовуючи чотири кольори для переднього, заднього, лівого та правого відділів. Для СМ, що отриманий від жінки, забарвлення чорнилом має покрити уретру [15]. Можна використовувати й один колір чорнил, маркуючи лише ділянки нерівно-

Таблиця 1. Протокол дослідження зразків пацієнтів із раком сечового міхура після цистектомії

Клінічні дані Попередня історія захворювання сечовидільних шляхів або метастазів (підкреслити) - Немає попередньої історії - Невідомо - Неінвазивна папілярна - Карцинома <i>in situ</i> - Інвазія <i>lamina propria</i> - Інвазія в м'язову оболонку - Інше, специфікуйте - Дистантні метастази Попередня терапія - Не призначали - Невідомо - ТУР - БЦЖ - Інтравезикулярна хіміотерапія, специфікуйте: - Системна хіміотерапія - Променева терапія - Інше, специфікуйте: _____ Інша клінічна інформація, специфікуйте:	Гістологічний тип, згідно з BOOЗ 2022 УРОТЕЛІАЛЬНЕ НОВОУТВОРЕННЯ - Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома - Уротеліальна карцинома <i>in situ</i> - Інвазивна уротеліальна карцинома (звичайна) - Мікропапілярна уротеліальна карцинома - Гніздова уротеліальна карцинома - Великогніздова уротеліальна карцинома - Тубулярна та мікрокістозна уротеліальна карцинома - Лімфоепітеліомоподібна уротеліальна карцинома - Плазмоцитодна уротеліальна карцинома - Гігантоклітинна уротеліальна карцинома - Уротеліальна карцинома, багата на ліпіди - Світлоклітинна уротеліальна карцинома (багата на глікоген) - Саркоматоїдна уротеліальна карцинома - Низькодиференційована уротеліальна карцинома - Уротеліальна карцинома з плоскоклітинною диференціацією - Уротеліальна карцинома з залозистою диференціацією - Уротеліальна карцинома з трофобластичною диференціацією - Уротеліальна карцинома з Мюллерівською диференціацією ПЛОСКОКЛІТИННЕ НОВОУТВОРЕННЯ - Плоскоклітинна карцинома - Веррукозна карцинома - Плоскоклітинна карцинома <i>in situ</i> ЗАЛОЗИСТІ НОВОУТВОРЕННЯ - Аденокарцинома, NOS - Аденокарцинома, кишкова - Аденокарцинома, муциозна - Аденокарцинома, змішана - Аденокарцинома, перстнеподібноклітинна - Аденокарцинома <i>in situ</i> УРАХАЛЬНІ ТА ДИВЕРТИКУЛЯРНІ НОВОУТВОРЕННЯ - Урахальна карцинома - Дивертикулярна карцинома ПУХЛИНИ МЮЛЛЕРОВОГО ТИПУ - Світлоклітинна аденокарцинома - Ендометріодна карцинома НЕЙРОЕНДОКРИННІ НОВОУТВОРЕННЯ - Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома - Великоклітинна нейроендокринна карцинома - Добре диференційована нейроендокринна пухлина - Інший гістологічний тип (специфікуйте) - Карцинома, тип якої не визначається Визначте відсоток гістологічного підтипу та наявної дивергентної диференціації (сумарно 100 %) - Інвазивна уротеліальна карцинома (звичайна): _____ % - Мікропапілярна уротеліальна карцинома: _____ % - Гніздова уротеліальна карцинома: _____ % - Великогніздова уротеліальна карцинома: _____ % - Тубулярна та мікрокістозна уротеліальна карцинома: _____ % - Лімфоепітеліомоподібна уротеліальна карцинома: _____ % - Плазмоцитодна уротеліальна карцинома: _____ % - Саркоматоїдна уротеліальна карцинома: _____ % - Гігантоклітинна уротеліальна карцинома: _____ % - Уротеліальна карцинома, багата на ліпіди: _____ % - Уротеліальна карцинома, багата на глікоген: _____ % - Низькодиференційована уротеліальна карцинома: _____ % - Плоскоклітинна диференціація: _____ % - Залозиста диференціація: _____ % - Трофобластична диференціація: _____ % - Мюллерівська диференціація: _____ % - Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома: _____ % - Крупноклітинна нейроендокринна карцинома: _____ % - Інше (специфікуйте): _____ % Гістологічний тип, коментар: _____
Вид оперативного втручання - Часткова цистектомія - Радикальна цистектомія - Радикальна цистпростатектомія - Передня тазова екзентерація - Інше, специфікуйте: _____	
Зразки, що додаються - Матка - Простата - Уретра пеніса - Вагінальна манжета - Сім'яні пухирці - Фалопієві труби: - Праве - Ліве - Латеральність не специфіковано - Яєчники - Праве - Ліве - Латеральність не специфіковано - Сечоводи - Праве - Ліве - Латеральність не специфіковано - Інше, специфікуйте: _____	
Локалізація - Трикутник - Dome - Ліва латеральна стінка - Права латеральна стінка - Передня стінка - Задня стінка - Інше, специфікуйте: _____ - Не може бути оцінена	
Осередковість пухлини Уніфокальна - Мультифокальна Не може бути оцінена	
Розміри пухлини Найбільший розмір _____ см Додаткові розміри _____ × _____ см	
Ступінь поширеності пухлини (макроскопічно) - Не може бути оцінена - Немає макроскопічно видимої пухлини - Видима неінвазивна пухлина - Інвазія у стінку СМ - Інвазія у перивезикулярну тканину - Залучення перитонеальної поверхні - Залучення інших структур, специфікуйте: _____	

Продовження табл. 1.

Ступінь морфологічної атипії (Grade) Для уротеліальних карцином, гістологічних підтипів або дивергентної диференціації - Низького ступеня (low-grade) - Високого ступеня (high-grade) Для плоскоклітинної карциноми або аденокарциноми - G1, добре диференційована - G2, помірно диференційована - G3, низько диференційована - Gx, не може бути визначена Інше: _____ - Не може бути оцінена - Не застосовується	Краї резекції - Інвазивна пухлина виявлена у краях резекції Край (краї), залучені до інвазивної пухлини - Правий сечовід: _____ - Лівий сечовід: _____ - Уретра: _____ - М'які тканини: _____ - Інші краї, специфікуйте: _____ - Не можна визначити (пояснити): _____ - Не застосовується Статус країв резекції для карциноми <i>in situ</i> / неінвазивної папілярної карциноми - Усі краї негативні щодо карциноми <i>in situ</i> / неінвазивної папілярної уротеліальної карциноми - Карцинома <i>in situ</i> / неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома виявлена у краях резекції, залучені краї: - Правий сечовід: _____ - Лівий сечовід: _____ - Уретра: _____ - Інші краї, специфікуйте: _____ - Не можна визначити (пояснити): _____
Неінвазивна карцинома - Не ідентифікується - Не визначається - Карцинома <i>in situ</i>: Фокальна Мультифокальна - Папілярна карцинома, неінвазивна - Інше, специфікуйте: _____	
Ступінь інвазії - Неінвазивна папілярна карцинома - Уротеліальна карцинома <i>in situ</i> - Інвазія субепітеліальної сполучної тканини (<i>lamina propria</i>) - Поверхнева інвазія м'язової оболонки (<i>inner half</i>) - Глибока інвазія м'язової оболонки (<i>outer half</i>) - Перивезикулярна інвазія м'яких тканин, мікроскопічно - Перивезикулярна інвазія м'яких тканин, макроскопічно (екстравезикулярна маса) - Інвазія прилеглих структур: - Простатична стома (трансмуральна інвазія з СМ) - Сім'яні міхурці - Матка - Піхва - Яєчники - Стінка таза - Черевна стінка - Пряма кишка - Інше, специфікуйте: _____ - Не може бути оцінена - Немає доказів первинної пухлини	Регіональні лімфатичні вузли Статус регіонарних лімфовузлів (л/в) - Не застосовується (регіонарні л/в не надані або не виявлені) - Виявлені регіонарні л/в - Усі регіонарні л/в, негативні на пухлину - Пухлина в регіонарних л/в: ● Кількість л/в з пухлиною - Точна кількість (зазначити): ____ - Щонайменше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ Інше (зазначити): ____ ● Розмір найбільшого вузлового метастатичного осередку - Точний розмір: ____ см - Щонайменше (зазначити): ____ см - Більше ніж: ____ см - Менше ніж: ____ см - Інше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ ● Л/в із найбільшим метастатичним осередком (зазначити місце): ____ ● Розмір найбільшого л/в з пухлиною - Точний розмір: ____ см - Щонайменше (зазначити): ____ см - Більше ніж: ____ см - Менше ніж: ____ см - Інше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ ● Найбільший л/в із пухлиною (вказати місце): ____ ● Екстранодальне поширення - Не ідентифіковано - Є - Неможливо визначити: ● Зазначте розташування залучених л/в: _____ Інше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ ● Кількість обстежених лімфовузлів - Точна кількість (зазначити): _____ - Принаймні (зазначити): _____ - Інше (зазначити): _____ - Не можна визначити (пояснити): _____
Лімфатична і/або васкулярна інвазія - Є - Немає - Не може бути оцінена	
Відповідь на неоад'ювантну терапію (БЦЖ не включено) - Доопераційна неоад'ювантна терапія невідома - Повна відповідь (ypT0): немає гістологічно ідентифікованих залишкових неопластичних клітин і значного фіброзу ложа пухлини після неоад'ювантної терапії (TRG1); - Сильна відповідь: переважає фіброз ложа пухлини з залишковими неопластичними клітинами, що займають менше ніж 50 % цієї ділянки (ступінь регресії пухлини TRG2); - Слабка відповідь / немає відповіді: залишкові неопластичні клітини займають ≥50 % ложа пухлини або регресивні зміни не виявлені (ступінь регресії пухлини TRG3); - Інше, специфікуйте: _____	
Краї резекції Статус країв резекції для інвазивної карциноми - Усі краї негативні щодо інвазивної пухлини Найближчий край до інвазивної пухлини та точна відстань (у мм): - Правий сечовід: ____ мм - Лівий сечовід: ____ мм - Уретра: ____ мм - М'які тканини: ____ мм - Інші краї, специфікуйте: ____ мм	Віддалені метастази - Не застосовується - Неможливо визначити: _____ - Нерегіонарний лімфатичний вузол(и): _____ - Інші ділянки, крім нерегіонарних лімфатичних вузлів (зазначити): _____

Продовження табл. 1.

Патологоанатомічне стадіювання (pTNM, AJCC TNM 8th ed.) TNM дескриптори - m – множинна первинна синхронна пухлина в одному органі - г – рецидив - y – постнеоад'ювантна терапія pT категорія - pT не призначено (неможливо визначити на основі патологічної інформації, що надана); - pT0 – немає ознак первинної пухлини; - pTa – неінвазивна папілярна карцинома; - pTis – уротеліальна карцинома in situ: «пласка пухлина»; - pT1 – пухлина уражає власну пластинку (субепітеліальну сполучну тканину); - pT2 – пухлина уражає власну м'язову оболонку; - pT2a – пухлина уражає поверхневий шар м'язової оболонки (внутрішню половину); - pT2b – пухлина уражає глибокий шар м'язової оболонки (зовнішня половина); - pT2 (підкатегорія не може бути визначена); - pT3 – пухлина уражає перивезулярні м'які тканини; - pT3a – мікроскопічно пухлина уражає навколomіхурові м'які тканини; - pT3b – макроскопічно пухлина уражає перивезикулярні м'які тканини (екстравезикулярна маса); - T3 (підкатегорія не може бути визначена); - pT4 – позаміхурова пухлина безпосередньо вражає будь-що з наведеного: строму передміхурової залози, сім'яні пухирці, матку, піхву, стінку таза, черевну стінку; - pT4a – позаміхурова пухлина проникає безпосередньо в строму передміхурової залози, матку або піхву; - pT4b – позапухирна пухлина проникає в стінку таза, черевну стінку; - pT4 (підкатегорія не може бути визначена). pN категорія - pN не призначено (вузли не надіслано або не виявлено); - pN не призначено (неможливо визначити на основі патологічної інформації, що надана); - pN0 – немає метастазів у лімфатичних вузлах	- pN1 – одиничний метастаз регіонарного лімфатичного вузла в істинному тазу (перивезикальний, обтураторний, внутрішній і зовнішній клубові або крижові лімфатичні вузли); - pN2 – множинні метастази в регіональні лімфатичні вузли в істинному тазу (перивезикальні, обтураційні, внутрішні та зовнішні клубові або крижові лімфатичні вузли); - pN3 – метастази лімфатичних вузлів у загальні клубові лімфатичні вузли. pN категорія (лише при патологоанатомічному підтвердженні) - Не застосовується - pM не може бути визначено з наданих зразків pM1: Віддалені метастази - pM1a – віддалені метастази обмежені лімфатичними вузлами за межами загальної клубової кістки; - pM1b – віддалені метастази не в лімфатичні вузли; - pM1 (підкатегорія не може бути визначена) Конфігурація пухлини (оберіть всі, що виявлені) - Папілярна - З виразкуванням - Інше, специфікуйте _____ - Солідна/вузол - Не може бути визначена - Пласка Асоційовані епітеліальні зміни (Примітка 16) - Не ідентифікуються - Уротеліальна папілома - Уротеліальна папілома, інвертований тип - Папілярне уротеліальне новоутворення з низьким злоскісним потенціалом (PUNLMP) - Уротеліальна дисплазія - Інше, специфікуйте: _____ - Не може бути визначено Додаткові дані - Аденокарцинома простати - Запалення / ренеративні зміни - Зміни, пов'язані з терапією (специфікуйте) _____ - <i>Cystitis cystica et glandularis</i> - Кератинізуюча плоскоклітинна метаплазія - Кишкова метаплазія - Інше, специфікуйте: _____
--	--

Таблиця 2. Лікування м'язовоінвазивного та метастатичного РСМ (≥T2, чиста уротеліальна гістологія) [14]

Неметастатичний м'язовоінвазивний рак	Метастатичний рак
Захворюваність і прогноз - 75 % вперше встановлених діагнозів РСМ; - П'ятирічна загальна виживаність – 36–48 %. Лікування першої лінії Цисплатин-сприйнятливі пацієнти: неоад'ювантна хіміотерапія на основі цисплатину (ddMVAC* або гемцитабін + цисплатин) з наступною радикальною цистектомією; тримодальна терапія з максимальною ТУР і хіміє-, радіотерапією**. Цисплатин-несприйнятливі пацієнти: радикальна цистектомія. Альтернативне лікування Для пацієнтів, які не згодні на лікування першої лінії: часткова цистектомія або максимальна ТУР в пацієнтів, які відповідають таким критеріям: розмір пухлини – <3 см, немає мультифокальної CIS, немає гідронефрозу, немає резидуальної T1 або більше пухлини.	Метастатичний рак - 4 % вперше встановлених діагнозів РСМ; - П'ятирічна відносна виживаність – 5–36 %. Цисплатин-сприйнятливі пацієнти: комбінація хіміотерапії на основі цисплатину (ddMVAC* або гемцитабін + цисплатин). Цисплатин-несприйнятливі пацієнти: ацетолізумаб / пембролізумаб, якщо пухлина експресує PD-L1, або хворому не може бути призначена будь-яка терапія на основі платини; комбінація хіміотерапії на основі карбоплатини (при негативному PD-L1); гемцитабін ± паклітаксел; іфосфомід, доксорубіцин, гемцитабін. У разі невдачі терапії платиною: - пембролізумаб (бажано; anti-PD1); - ателолізумаб (anti-PD-L1) vs ніволумаб (anti-PD1) vs дурвалумаб (anti-PD-L1) vs авелумаб (anti-PD-L1); - ердафатиніб (таргетна терапія інгібітором FGFR, TKI). У разі невдачі терапії платиною та інгібіторами імунних контрольних точок: - енфортумаб ведотін (anti-nectin 4).

Спостереження (скорочено)

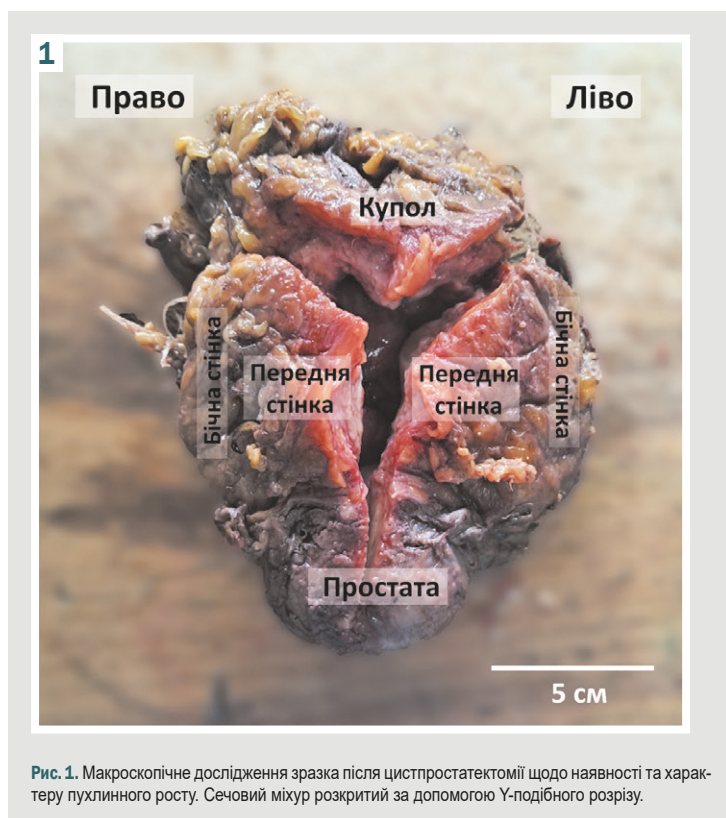


Рис. 1. Макроскопічне дослідження зразка після цистпростатектомії щодо наявності та характеру пухлинного росту. Сечовий міхур розкритий за допомогою Y-подібного розрізу.

стей або індурації, що викликають сумніви, та краї резекції, зокрема краї сечоводів, уретральний край, що у чоловіків є дистальним відділом передміхурової залози (справжнього уретрального краю в жінок немає), краї м'яких тканин (непокріті очеревиною ділянки та поверхня простати з сім'яними міхурцями).

Перш ніж відкрити СМ, необхідно зробити зріз краю уретри (перший край резекції) та здійснити такі вимірювання:

- Простата (тривимірні розміри) – зліва направо, спереду назад, від купола до шийки СМ;
- СМ (тривимірні розміри) – від шийки до купола СМ, зліва направо, спереду назад;
- Сім'яні міхурці (тривимірні розміри);
- Сім'явиносні протоки (двовимірні розміри) – довжина та діаметр;
- Сечоводи (двовимірні розміри) – довжина та діаметр.

Після цього потрібно виконати зондування сечоводів для оцінювання прохідності. Наступний крок – Y-подібний розріз СМ від уретри до купола (dome) по передній стінці та ідентифікація отворів сечоводів (рис. 1).

Під час зондування зонд потрібно направляти горизонтально та майже паралельно до поверхні слизової СМ. Саме на цьому етапі доцільною є інспекція слизової СМ на наявність макроскопічно видимих уражень (рубців або червоних ділянок, що можуть бути CIS), які найкраще помітні саме на свіжому цистектомічному зразку. Їх ідентифікація після фіксації, як правило, стає складнішою. Залишаючи зонди у сечоводах, необхідно здійснити фіксацію відкритого СМ до ранку.

Опис пухлини передбачає визначення осередковості пухлини (уніфокальний або мультифокальний ріст), локалізації, розмірів, конфігурації (папілярна, плоска, з виразкою тощо), глибини інвазії (потрібно прорізати стінку СМ для оцінювання).

Збір матеріалу включає репрезентативні зрізи пухлини, як правило, один на 1 см (щонайменше 5 шматочків), додавши всі ділянки, що макроскопічно виглядають по-іншому, а також шматочок пухлини з найглибшою інвазією, шматочок пухлини, прилеглий до нормальної слизової, шматочок пухлини, прилеглій до простати з демонстрацією найглибшої інвазії в неї (якщо релевантно), шматочок пухлини біля отвору уретри (якщо релевантно).

Якщо пухлина не візуалізується, треба описати ділянки попередньої ТУР. У разі «старих» резекцій загоєна слизова може бути сплющеною, потовщеною, білуватою, а при нещодавніх резекціях слизова часто матиме виразкуватий, геморагічний або некротичний вигляд. В обох випадках товщина стінки зазвичай буде меншою, ніж решта СМ. Якщо пухлина не ідентифікована, взяття матеріалу передбачає репрезентативні зрізи кожної ділянки СМ (по 1 касеті): купола, трикутника, передньої та задньої стінок, лівої та правої бічних стінок, отворів сечоводів.

Зауважимо, що загальноприйнятий підхід лікарів-патологів фіксувати СМ після первинного макроскопічного обстеження у патологоанатомічних відділеннях закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) суперечить одному з положень наказу МОЗ України. Так, з Наказу МОЗ України від 06.09.2021 р. № 1877 «Про затвердження Порядку проведення патологоанатомічного розтину» відомо, що: «Організація доставки операційного і біопсійного матеріалу до патологоанатомічного відділення ЗОЗ (бюро, центру) покладається на керівника ЗОЗ, в якому проводиться збір матеріалу... Лікуючий лікар або лікар ЗОЗ, який здійснив відбір біопсійного і операційного матеріалів, після його відбору забезпечує належне зберігання операційного і біопсійного матеріалу. Шматочки тканин, органів, операційний матеріал відразу після відбору занурюють у 10 % розчин нейтрального формаліну, не допускаючи висихання та гниття тканин. При фіксації тканини і органи не мають деформуватися, ємність для фіксації має бути широкогорлою для вільного виймання досліджуваного об'єкта, об'єм фіксуючої рідини має перевищувати об'єм матеріалу в 20–30 разів... У досліджуваному матеріалі мають бути позначені зони (місця) патологічних змін» [16].

Проблеми, які виникають, коли лікарі клінічних спеціальностей фіксують зразок безпосередньо після цистектомії, універсальні та полягають у тому, що:

- 10 % формалін, який застосовують для фіксації у відділенні, не завжди є нейтральним та забуференим (pH 7.4);

- співвідношення матеріалу та рідини для фіксації рідко становить 1:20. До того ж, видалений СМ зазвичай занурюють у формалін, не відкриваючи його просвіт. Це призводить до фіксації лише поверхневих шарів СМ, що контактують із розчином, та аутолізу глибших шарів;

- зафіксований у такий спосіб матеріал стає ущільненим. Дослідження слизової, яке надалі здійс-

нюватиме патолог, щодо наявності осередків CIS, а також зондування сечоводів щодо їхньої прохідності стає значно ускладненим.

Отже, наведені аспекти фіксації CM після цистектомії далекі від оптимальних. Крім того, з нашого досвіду відомо, що зафіксований у такий спосіб матеріал часто є сумнівним за якістю для наступних молекулярно-генетичних досліджень: полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (rtPCR) та секвенування методом наступного покоління (NGS) у зв'язку з фрагментацією ДНК до довжини менш ніж 120 bp, що ускладнює приєднання праймерів під час стадії ампліфікації полімеразної ланцюгової реакції. Враховуючи важливість персоналізованої терапії для онкопацієнтів, наведені факти набувають особливого значення.

На нашу думку, вирішення порушеної проблеми може полягати у покращенні логістики, зокрема швидкості доставки зразка після цистектомії до патологоанатомічного відділення. Як середовище для тимчасового зберігання матеріалу під час транспортування можна використовувати контейнер із холодом. Макроскопічне дослідження нефіксованого матеріалу лікар-патолог має здійснити якнайшвидше, надалі зразок треба зафіксувати в забуференому нейтральному формаліні. Протокол приготування забуференого нейтрального формаліну (на 1 л) добре відомий: фосфатний буфер pH 7.4 – 900 мл, 40 % формальдегіду – 100 мл (змішати, довести pH до 7.4) [17].

Для визначення патологічної стадії захворювання (індекс pT у класифікації pTNM) однією з ключових ознак є глибина інвазії. Здебільшого це визначення є відносно простим, але треба звернути увагу на кілька випадків. Ступінь інвазії в зразках, що одержані після цистектомії, коли інвазія відбулася на рівні м'язової оболонки, треба класифікувати як pT2a і pT2b на підставі даних про глибину ураження [13].

Передміхурова залоза може бути уражена різними способами. Пухлина (CIS, папілярна або інвазивна карцинома) може поширюватися в межах слизової оболонки уретри передміхурової залози, а згодом інфільтрувати строму простати (трансуретральний шлях через слизову оболонку). Крім того, зляксісне новоутворення може трансмурально поширюватися крізь стінку CM, проникати в позаміхуровий жир і врешті уражати передміхурову залозу. Це визначають як пряму трансмуральну інвазію. Керівництво з визначення стадії VIII видання Американського об'єднаного комітету з боротьби проти раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) визначає пряме поширення PCM на передміхурову залозу як захворювання pT4 та виключає трансуретральну інвазію через слизову оболонку у строму передміхурової залози зі стадії T4a [18]. В інших випадках, коли уротеліальну карциному (УК) визначають в обох локалізаціях, тобто у CM і простатичній уретрі, то стадії інвазії слід призначати окремо. Трансуретральний шлях поширення PCM у строму передміхурової залози без трансмуральної інвазії тепер класифікують як pT2 для стадії раку уретри, а для супутнього раку власне CM окремо визначають стадію відповідно до стадії PCM [13].

Визначення навколоміхурової інвазії жирової клітковини на перший погляд здається відносно простим (pT3). Однак, на відміну від, наприклад, товстої кишки, місце з'єднання між м'язом власне м'язової оболонки та навколоміхурової жирової клітковини не є чітким. Жирова тканина може бути в усій стінці CM і в глибокій частині власного м'яза, що зазвичай призводить до випадково розділених м'язових пучків, які утворюють погано сформовану демаркацію [19]. Слід розрізняти pT3-стадію – pT3a та pT3b, й останню категорію треба оцінювати під час загального огляду зразка шляхом виявлення макроскопічного ураження навколоміхурової тканини [13].

Карциноми, що виникають у дивертикулах, становлять менше ніж 2 % УК CM [20]. Втім відомо, що уротелії у дивертикулах має значно вищий ризик розвитку карциноми, ніж у стінці CM. Більшість карцином, що виникають у дивертикулах, є УК, але можуть бути виявлені всі гістологічні типи [21]. Плоскоклітинну карциному дивертикулу виявляють частіше, ніж у власне CM. Більшість дивертикулів у дорослих є набутими й апіорі не мають м'язової оболонки, тому pT2 не застосовують для раку, що виникає у цій локалізації. Інвазивні карциноми стадіюють лише як pT1, pT3a або pT3b [20]. Зауважимо, що набуті дивертикули зазвичай мають м'язові волокна слизової оболонки (*muscularis mucosa*), які можуть бути гіпертрофованими, і тому не слід їх плутати з власною м'язовою оболонкою [22]. Під час дослідження, що здійснили H. Zhong et al., гіпертрофовану м'язову слизову оболонку виявлено в 59 % дивертикулів, видалених через карциному [23]. Карциноми, що виникають у дивертикулах, можна лікувати шляхом дивертикулектомії, часткової цистектомії або радикальної цистектомії [20,24].

Неоад'ювантна хіміотерапія стала стандартним методом лікування пацієнтів, що потребують наступної цистектомії, з УК $\geq T2$, а відповідь на неоад'ювантну хіміотерапію (крім БЦЖ) є прогностичним фактором захворювання [25]. Так, пацієнти з повною відповіддю (позначають як ypT0, за рекомендаціями Міжнародного союзу проти раку (Union for International Cancer Control) та AJCC VIII видання), або зниженням стадії до pT2N0 мають п'ятирічну загальну виживаність (overall survival) на рівні 85 %, на відміну від приблизно 30–40 % у пацієнтів без ознак зниження стадії пухлини [26].

Вивчивши морфологічні зміни безпосередньо у пухлині у відповідь на неоад'ювантну терапію, A. Fleischmann et al. ввели поняття ступеня регресії пухлини (tumor regression grade, TRG). Автори порівняли пухлину, виявлену в ТУР-зразках, із залишковою пухлиною після цистектомії на тлі неоад'ювантної хіміотерапії [27]. Ступінь регресії ґрунтувався на визначенні кількості залишкової пухлини щодо розміру рубця у ділянці попередньої ТУР. Розрізняли три ступені: TRG1 – повна відповідь, залишкова пухлина не визначена; TRG2 – залишкова пухлина, що становить <50 % площі фіброзу; TRG3 – залишкова пухлина, що становить ≥ 50 % фіброзної ділянки. TRG значущо корелював із загальною виживаністю. Втім, дослідження обмежене невеликою когортою пацієнтів [27]. Brimo F. et al. здійснили дослідження за участю 165 пацієнтів з

інвазивною УК і наступною радикальною цистектомією після неоад'ювантної хімієтерапії. Автори вивчали ступінь регресії пухлини, включаючи пов'язані з терапією стромальні й епітеліальні зміни, зокрема наявність фіброзної стромы та погано збережений хроматин у залишках епітелію УК. Незважаючи на часті зміни стромы (41 %) та епітелію (5 %) після неоад'ювантної хімієтерапії, багатофакторний аналіз показав, що тільки стадія pTN і стан краю інвазії, а не ступінь регресії пухлини (TRG) прогноують прогресування та смертельне ускладнення від РСМ [28].

Нещодавній аналіз пацієнтів із захворюванням pN1-3 на етапі радикальної цистектомії показав: у 450 хворих, які отримували платинову неоад'ювантну хімієтерапію, кількість позитивних лімфатичних вузлів незалежно прогноувала загальну виживаність ($p = 0,013$). Пацієнти з персистентним вузловим захворюванням після неоад'ювантної терапії мали гірший прогноз, ніж пацієнти з вузловим захворюванням після попередньої радикальної цистектомії [25].

Статус регіональних лімфатичних вузлів. Лімфодисекція є стандартною процедурою, яку виконують під час радикальної цистектомії внаслідок РСМ. За останнє десятиліття накопичено чимало даних щодо оптимального ступеня дисекції лімфатичних вузлів, значення кількості обстежених лімфатичних вузлів і частки позитивних лімфатичних вузлів у випадках із метастазуванням.

За наявності метастазів у лімфатичні вузли в низці досліджень вивчали значення екстранодального поширення, що визначається як ріст метастазу за межі капсули лімфатичного вузла в сусідні тканини. У більшості з них виявлено, що екстранодальне поширення пов'язане з гіршою специфічною виживаністю при раку [29,30,31]. Втім, одержали й інші дані [32]. Під час багатофакторного аналізу встановлено, що екстранодальне поширення – найбільш значущий незалежний предиктор рецидиву захворювання та смертності від раку [31].

Патологоанатомічне стадіювання (pTNM). Для РСМ рекомендовано використовувати систему стадіювання TNM від AJCC VIII видання. Згідно з рекомендаціями AJCC, позначка «Т» належить до первинної пухлини, яку раніше не лікували. Символ «р» належить до патологічної класифікації TNM, на відміну від клінічної класифікації («с»), і ґрунтується на макро- та мікроскопічному дослідженні. pT передбачає резекцію первинної пухлини або її біопсію, адекватну для оцінювання найвищої категорії pT; pN передбачає видалення вузлів, достатнє для підтвердження метастазів у лімфатичних вузлах, а pM – мікроскопічне дослідження віддалених уражень. Клінічну класифікацію (сTNM) зазвичай проводить лікар, який направила пацієнта, перед початком лікування (під час первинного огляду), або коли патологічна класифікація неможлива [18].

TNM дескриптори: у разі первинної пухлини (Т) суфікс «m» треба додати до відповідної категорії Т, щоб позначити кілька пухлин. Суфікс «is» може бути доданий до будь-якого Т, щоб позначити наявність асоційованої карциноми *in situ*. Для ідентифікації особливих випадків класифікацій TNM або pTNM можуть бути використані префікси «у» і «г». Хоча вони

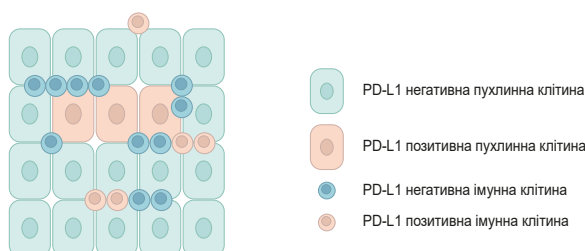
не впливають на групування стадій, вони вказують на випадки, які потребують окремого аналізу. Підсумовуючи, зазначимо: суфікс «m» свідчить про наявність кількох первинних пухлин в одному місці, його записують у дужках, наприклад, pT(m)NM. Префікс «у» додають, коли класифікацію виконують під час або після початкової мультимодальної терапії (тобто неоад'ювантної хімієтерапії, променевої терапії або хімієтерапії та променевої терапії). Категорію cTNM або pTNM позначають префіксом «у». Так, ycTNM або ypTNM класифікує поширення пухлини, що фактично виявлена під час обстеження. Зазначимо, що категорія «у» не є оцінкою пухлини до мультимодальної терапії (тобто до початку неоад'ювантної терапії). Префікс «г» вказує на рецидив пухлини, якщо її стадію встановлено після задокументованого періоду без захворювання, наприклад, гTNM [12,13].

Карцинома in situ. Згідно з висновками дослідження, що здійснили W. Martin-Doyle et al., такий відомий прогностичний фактор, як супутній CIS [33], зареєстрований у 39,4 % випадків радикальної цистектомії [34]. Показано, що супутній CIS асоціювався з ураженням сечоводів, але не мав значущих відмінностей за смертністю або виживаністю без рецидивів (recurrence-free survival).

Предиктивні маркери відповіді на інгібітори імунних контрольних точок. У 2014 році T. Powles et al. підтвердили застосування інгібіторів імунних контрольних точок при УК і показали, що пухлини з інфільтруючими імунними клітинами, які експресують PD-L1 (programmed death-ligand 1, ліганд запрограмованої смерті 1), мали особливо високі показники відповіді на імунотерапію [35]. Американське управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) та Європейське медичне агентство (ЕМА) схвалили кілька інгібіторів імунних контрольних точок для лікування пацієнтів із метастатичною та місцевопоширеною УК за певних умов [36]. З того часу інгібітори імунних контрольних точок суттєво змінили підхід до лікування пацієнтів з УК, а PD-L1 нині є найчастіше використовуваним лабораторним маркером при цій патології. П'ять різних PD-L1-таргетних препаратів вже схвалені для лікування місцевопоширеної м'язовоінвазивної або метастатичної УК, три з них зареєстровані в Державному реєстрі лікарських засобів України: атезоліумаб (Tecentriq®), дурвалумаб (Imfinzi®), пемброліумаб (Keytruda®) (рис. 2) [37].

Експресію PD-L1 за допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХ) вивчали в кількох дослідженнях й одержали неоднорідні результати. Почасти це може бути пов'язано з використанням різних антитіл і різних систем оцінювання різних компартментів (пухлинних, імунних клітин або і тих, і інших). Основне обмеження імунозабарвлення PD-L1 – чимала частка PD-L1-негативних пацієнтів, які реагують на інгібітори імунних контрольних точок. Наприклад, у клінічному дослідженні II фази (IMvigor 210) встановлено, що відповідь на застосування атезоліумабу в пацієнтів із поширеною (advanced) / метастатичною УК, яка прогресувала після хімієтерапії препаратами платини, зафіксована у 18 % хворих, у котрих експресія PD-L1 низька або не виявлена [38].

2



Назва препарату	Наявність на ринку України	Супровідний комерційний тест	Алгоритм	Порогове значення	Коментар
Атезоліумаб (Tecentriq®)	Є	Ventana SP142	Оцінка імунних клітин (immune cells, IC score)	≥5 %	Плазматичні клітини не включені
			Оцінка імунних клітин (IC score) = (площа PD-L1 позитивних клітин / площа пухлинних клітин) × 100		
Пемброліумаб (Keytruda®)	Є	Dako 22C3	Комбінована позитивна оцінка (combined positivity score, CPS)	CPS ≥10	Нейтрофіли та плазматичні клітини не включені
			Комбінована оцінка позитивності (CPS) = (кількість PD-L1 позитивних пухлинних та імунних клітин / загальна кількість пухлинних клітин) × 100		
Дурвалумаб (Imfinzi®)	Є	Ventana SP263	Оцінка імунних клітин та/або пухлинних клітин (IC/TC)	≥25 %	Плазматичні клітини не включені
			Оцінка імунних клітин (IC score) = (кількість PD-L1 позитивних імунних клітин / кількість імунних клітин) × 100 або Оцінка пухлинних клітин (TC score) = (кількість PD-L1 позитивних пухлинних клітин / кількість пухлинних клітин) × 100		
Ніволумаб (Opdivo®)	Немає	Dako 28-8	TC	≥5 %	–
Авелумаб (Bavencio®)	Немає	Dako 73-10	TC	≥5 %	–

Рис. 2. Алгоритм обрахунку PD-L1 позитивних клітин при РСМ за допомогою різних імуногістохімічних тест-систем.

Нині єдиним показанням для визначення PD-L1 є застосування інгібіторів імунних контрольних точок як монотерапії, а саме як лікування першої лінії для пацієнтів із місцевопоширеною або метастатичною УК, яким недоцільне призначення хіміотерапії цисплатином (цисплатин-несприйнятливі пацієнти) та котрі не отримували попередньої терапії (табл. 2). У цих пацієнтів атезоліумаб або пемброліумаб (схвалені EMA та FDA) слід застосовувати лише в осіб, які не відповідають на хіміотерапію цисплатином, і для пухлин, що гіперекспресують PD-L1. Тобто у разі призначення атезоліумабу слід оцінювати пухлино-інфільтруючі імунні клітини (IC+), що покривають ≥5 % площі пухлини за допомогою тесту SP142; для пемброліумабу рекомендована комбінована позитивна оцінка (CPS) ≥10 за допомогою клону антитіл 22C3 від Dako (рис. 2) [39].

Опубліковано результати досліджень, у яких показано: крім SP142, більшість маркерів мають результати, що перебиваються, і, ймовірно, є взаємозамінними [40,41,42].

Хоча ІГХ є швидким і відносно простим у виконанні діагностичним методом, він має низку обмежень, як-от варіабельність оцінок, що надають різні спостерігачі (interobserver variability), та гетерогенність пухлин. Незрозуміло, який зразок слід досліджувати (після ТУР, цистектомії, метастатичний лімфатичний вузол, віддалений метастаз). Крім того, дослідники показали, що PD-L1 по-різному експресується при дивергентному диференціюванні та гістологічних підтипах [40,43]. FDA переглянуло показання до застосування пемброліу-

мабу в пацієнтів із місцевопоширеною УК, схваливши його як препарат першої лінії лише для хворих, яким недоцільним є призначення хіміотерапії препаратами платини, але незалежно від статусу PD-L1 [43]. Для другої лінії лікування всі названі імунотерапевтичні засоби дозволені без супровідного PD-L1 тестування [44].

Зауважимо, що вибір методу лікування для пацієнтів із метастатичним РСМ нині не може ґрунтуватися на жодному валідному предиктивному біомаркері. Різні маркери: мутаційний тягар пухлини (tumor mutational burden), молекулярна підгрупа, CD8 ІГХ-експресія та інші імунні сигнатури експресії генів клітин або трансформувальний фактор росту (TGFs) як індикатор ролі стромы пухлини [45,46] – не завжди послідовно відрізняють групи пацієнтів, що матимуть відповідь на лікування інгібіторами імунних контрольних точок, і їх застосування в клініці не рекомендоване.

Отже, зв'язок експресії PD-L1 у пухлинних або імунних клітинах, що оцінена за допомогою ІГХ, із відповіддю на інгібітори імунних контрольних точок залишається суперечливим, а використання цього показника як предиктивного маркера дуже сумнівне [25].

Молекулярна класифікація м'язовоінвазивного РСМ. Нещодавнє дослідження транскриптомних профілів м'язовоінвазивного РСМ дало змогу досягти консенсусу щодо його молекулярних підтипів, які мали різний прогноз захворювання [5,47]. Так, визначено шість молекулярних класів: люмінально-папілярний (24 %), люмінально неспецифічний (8 %), люмінально нестабільний (15 %), багатий на

stromu (15 %), базально-плоскоклетинний (35 %) і нейроендокриноподібний (3 %). Ці консенсусні класи, що ґрунтуються на експресії генів, відрізняють за основними онкогенними механізмами, гістологічними особливостями та складом мікрооточення (ступенем інфільтрації імунними та стромальними клітинами), а також клінічними характеристиками, включаючи перебіг захворювання. До прикладу, мутації *FGFR3* частіше виявлялися при люмінально-папілярному класі, а мутації *TP53* поширеніші при нейроендокриноподібному, базально-плоскоклетинному та люмінально нестабільному класах. Зазначимо, що люмінально нестабільний клас мав найбільше геномних змін. У терапевтичному аспекті зміни в *ERCC2* та інших генах репарації ДНК пов'язані з кращою відповіддю на хіміотерапію на основі цисплатину [48,49], а мутація, ампліфікація та злиття *FGFR3* – з інгібіторами FGFR [50,51].

Хоча молекулярна класифікація РСМ, що ґрунтується на профілюванні експресії геномної мРНК, дає цінну інформацію про його біологічну поведінку, її не можна легко застосувати в рутинній клінічній практиці. Це пов'язано з доволі високою вартістю застосування аналітичного методу та його технологічною складністю. Показано, що ІГХ може бути використана для молекулярної класифікації УК СМ [52]. Невеликий набір люмінальних (GATA3, CK20 і уроплакін II) і базальних (CK5/6 і CK14) ІГХ-маркерів може бути ефективно застосований для класифікації РСМ на люмінальну та базальну категорії, хоча ефективність цього класифікатора ще належить підтвердити у великих незалежних когортах [53].

Отже, якісне мікроскопічне оцінювання, імуногістохімічне та молекулярно-генетичне тестування є важливими для молекулярної класифікації РСМ, надають значущі діагностичні, прогностичні та предиктивні дані, а також відіграють важливу роль під час ухвалення клінічного рішення.

Висновки

1. Фахове патоморфологічне оцінювання зразків із РСМ після цистектомії відіграє визначальну роль під час обрання тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання.

2. Запропоновано стандартизований протокол патогістологічного дослідження зразків сечового міхура після радикальної цистектомії, беручи до уваги найновіші оновлення класифікації пухлин сечовидільної та чоловічої статеві систем (V видання, ВООЗ, 2022). Детально описано складові цього протоколу.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення та вдосконаленні терапевтичних підходів до РСМ, зокрема актуальним є пошук точніших предиктивних біомаркерів для лікування інгібіторами імунних контрольних точок, визначення можливостей і показань до неoad'ювантної хіміє- та таргетної терапії тощо.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2025

Схвалено до друку / Accepted: 25.03.2025

Відомості про авторів:

Бондаренко Н. С., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3933-7535

Бондаренко О. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9739-9219

Поліон М. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 1 та урології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9307-1411

Гриценко П. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9965-8608

Information about the authors:

Bondarenko N. S., PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Bondarenko O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Polion M. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 1 and Urology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Hrytsenko P. O., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.



Ніна Бондаренко (Nina Bondarenko)
nina.bondarenko@dmu.edu.ua

References

- Lopez-Beltran A, Cookson MS, Guercio BJ, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer. *BMJ*. 2024;384:e076743. doi: 10.1136/bmj-2023-076743
- Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2022-2023. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2024;25. Ukrainian. Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm#rubriki
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
- Dyrskjot L, Hansel DE, Efsthathiou JA, Knowles MA, Galsky MD, Teoh J, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):58. doi: 10.1038/s41572-023-00468-9
- Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efsthathiou JA, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol*. 2024;85(1):17-31. doi: 10.1016/j.eururo.2023.08.016
- Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):404-23. doi: 10.3322/caac.21631
- Petrelli F, Cohnu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol*. 2014;65(2):350-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.049
- Bondarenko NS, Bondarenko OO, Polion MY, Hrytsenko PO, Shponka IS. [Protocol for pathologic examination of bladder cancer according to the updates of the 5th edition of the WHO classification (2022): biopsy and transurethral resection specimens]. *Pathologia*. 2024;21(3):259-70. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2024.3.313797
- Grignon D, Brimo F, Comperat E, Delahunt B, Koch M, Lopez-Beltran A, et al. Urinary Tract Carcinoma Histopathology Reporting Guide – Biopsy

- and Transurethral Resection Specimen. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting; 2018.
10. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Biopsy and Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Specimens From Patients With Carcinoma of the Urinary Bladder. Version 4.2.0.0. 2023. Available from: https://documents.cap.org/protocols/Bladder.Bx.TURBT_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf
 11. WHO classification of tumours: urinary and male genital tumours. 5th ed. Vol. 8. Lyon, France: IARC. 2022.
 12. Grignon D, Brimo F, Comperat E, Delahunt B, Koch M, Lopez-Beltran A, et al. Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide. 1st edition. Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting. 2018.
 13. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Cystectomy Specimens From Patients With Carcinoma of the Urinary Bladder. Version 4.2.0.0. 2023. Available from: https://documents.cap.org/protocols/Bladder_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf
 14. Lenis AT, Lee PM, Chamie K, MSHS M. Bladder Cancer: A Review. JAMA. 2020;324(19):1980-91. doi: [10.1001/jama.2020.17598](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598)
 15. Lemos MB, Okoye E. Atlas of Surgical Pathology grossing. Cham: Springer; 2019.
 16. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia patoloanatomichnoho roztynu [On approval of the Procedure for conducting a pathological autopsy]. Order dated 2021 Sep 6 No. 1877 [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 3]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1239-21>
 17. Layton C, Bancroft JD, Suvama SK. Fixation of tissues. In: Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. Elsevier; 2019. p. 40-63. doi: [10.1016/B978-0-7020-6864-5.00004-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00004-9)
 18. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9. doi: [10.3322/caac.21388](https://doi.org/10.3322/caac.21388)
 19. Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE, Ro JY. Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. Am J Surg Pathol. 2000;24(9):1286-90. doi: [10.1097/00000478-200009000-00013](https://doi.org/10.1097/00000478-200009000-00013)
 20. Walker NF, Gan C, Olsburgh J, Khan MS. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. Nat Rev Urol. 2014;11(7):383-90. doi: [10.1038/nrurol.2014.131](https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.131)
 21. Tamas EF, Stephenson AJ, Campbell SC, Montague DK, Trusty DC, Hansel DE. Histopathologic features and clinical outcomes in 71 cases of bladder diverticula. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):791-6. doi: [10.5858/133.5.791](https://doi.org/10.5858/133.5.791)
 22. Idrees MT, Alexander RE, Kum JB, Cheng L. The spectrum of histopathologic findings in vesical diverticulum: implications for pathogenesis and staging. Hum Pathol. 2013;44(7):1223-32. doi: [10.1016/j.humpath.2012.11.005](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.11.005)
 23. Zhong H, George S, Kauffman E, Guru K, Azabdaftari G, Xu B. Clinicopathologic characterization of intradiverticular carcinoma of urinary bladder – a study of 22 cases from a single cancer center. Diagn Pathol. 2014;9:222. doi: [10.1186/s13000-014-0222-8](https://doi.org/10.1186/s13000-014-0222-8)
 24. Neuzillet Y, Comperat E, Roupert M, Larre S, Roy C, Quintens H, et al. Tumeurs de vessie intradiverticulaires: revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie [Intradiverticular bladder tumours: review of the Cancer Committee of the French Association of Urology]. Prog Urol. 2012;22(9):495-502. French. doi: [10.1016/j.purol.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.purol.2012.03.008)
 25. Compérat E, Oszwald A, Wasinger G, Hansel DE, Montironi R, van der Kwast T, et al. Updated pathology reporting standards for bladder cancer: biopsies, transurethral resections and radical cystectomies. World J Urol. 2022;40(4):915-27. doi: [10.1007/s00345-021-03831-1](https://doi.org/10.1007/s00345-021-03831-1)
 26. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349(9):859-66. doi: [10.1056/NEJMoa022148](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148). Erratum in: N Engl J Med. 2003;349(19):1880.
 27. Fleischmann A, Thalmann GN, Perren A, Seiler R. Tumor regression grade of urothelial bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy: a novel and successful strategy to predict survival. Am J Surg Pathol. 2014;38(3):325-32. doi: [10.1097/PAS.0000000000000042](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000042)
 28. Brimo F, Downes MR, Jamaspishvili T, Berman D, Barkan GA, Athanazio D, et al. Prognostic pathological factors in radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy. Histopathology. 2018;73(5):732-40. doi: [10.1111/his.13654](https://doi.org/10.1111/his.13654)
 29. Seiler R, von Gunten M, Thalmann GN, Fleischmann A. Extracapsular extension but not the tumour burden of lymph node metastases is an independent adverse risk factor in lymph node-positive bladder cancer. Histopathology. 2011;58(4):571-8. doi: [10.1111/j.1365-2559.2011.03778.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03778.x)
 30. Masson-Lecomte A, Vordos D, Hoznek A, Yiu R, Allory Y, Abbou CC, et al. External validation of extranodal extension and lymph node density as predictors of survival in node-positive bladder cancer after radical cystectomy. Ann Surg Oncol. 2013;20(4):1389-94. doi: [10.1245/s10434-012-2753-0](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2753-0)
 31. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, Robinson BD, Rink M, Xylinas E, et al. Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. Eur Urol. 2013;64(5):837-45. doi: [10.1016/j.eururo.2012.07.026](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.026)
 32. Fritsche HM, May M, Denzinger S, Otto W, Siegert S, Giedl C, et al. Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. Eur Urol. 2013;63(4):739-44. doi: [10.1016/j.eururo.2012.09.053](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.053)
 33. Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2019;201(1):46-53. doi: [10.1016/j.juro.2018.05.162](https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.162)
 34. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol. 2015;33(6):643-50. doi: [10.1200/JCO.2014.57.6967](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.6967)
 35. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014;515(7528):558-62. doi: [10.1038/nature13904](https://doi.org/10.1038/nature13904)
 36. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. Corrigendum to 'EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees' [European Urology 77 (2020) 223-250]. Eur Urol. 2020;78(1):e48-e50. doi: [10.1016/j.eururo.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.017). Erratum for: Eur Urol. 2020;77(2):223-50. doi: [10.1016/j.eururo.2019.09.035](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.035)
 37. "Державний реєстр лікарських засобів України". Інформаційний фонд. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://www.drfg.com.ua>. Дата звернення: 27.06.2024.
 38. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multi-centre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10031):1909-20. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
 39. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. Press release 2018 Jun 1. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer>
 40. Reis H, Serrette R, Posada J, Lu V, Chen YB, Gopalan A, et al. PD-L1 Expression in Urothelial Carcinoma With Predominant or Pure Variant Histology: Concordance Among 3 Commonly Used and Commercially Available Antibodies. Am J Surg Pathol. 2019;43(7):920-7. doi: [10.1097/PAS.0000000000001264](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001264)
 41. Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, Worst TS, Weiß CA, Wirtz RM, et al. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. Eur J Cancer. 2019;106:234-43. doi: [10.1016/j.ejca.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.007)
 42. Tretiakova M, Fulton R, Kocherginsky M, Long T, Ussakli C, Antic T, et al. Concordance study of PD-L1 expression in primary and metastatic bladder carcinomas: comparison of four commonly used antibodies and RNA expression. Mod Pathol. 2018;31(4):623-32. doi: [10.1038/modpathol.2017.188](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.188)
 43. Eckstein M, Cimadamore A, Hartmann A, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, et al. PD-L1 assessment in urothelial carcinoma: a practical approach. Ann Transl Med. 2019;7(22):690. doi: [10.21037/atm.2019.10.24](https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.24)
 44. Zhou H, Guo CC, Ro JY. Urinary Bladder Pathology. 1st ed. Springer; 2021.
 45. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, Castiglioni A, Yuen K, Wang Y, et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature. 2018;554(7693):544-8. doi: [10.1038/nature25501](https://doi.org/10.1038/nature25501)
 46. Wang L, Saci A, Szabo PM, Chasalow SD, Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, et al. EMT- and stroma-related gene expression and resistance to PD-1 blockade in urothelial cancer. Nat Commun. 2018;9(1):3503. doi: [10.1038/s41467-018-05992-x](https://doi.org/10.1038/s41467-018-05992-x)
 47. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020;77(4):420-33. doi: [10.1016/j.eururo.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006)
 48. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, Iyer G, Wagie N, Al-Ahmadie H, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discov. 2014;4(10):1140-53. doi: [10.1158/2159-8290.CD-14-0623](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0623)

49. Iyer G, Balar AV, Milowsky MI, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1949-56. doi: [10.1200/JCO.2017.75.0158](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0158)
50. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, Berger R, Quinn DI, Galsky MD, et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov*. 2018;8(7):812-21. doi: [10.1158/2159-8290.CD-18-0229](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0229)
51. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338-48. doi: [10.1056/NEJMoa1817323](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323)
52. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use. *EBioMedicine*. 2016;12:105-17. doi: [10.1016/j.ebiom.2016.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.036)
53. Guo CC, Bondaruk J, Yao H, Wang Z, Zhang L, Lee S, et al. Assessment of Luminal and Basal Phenotypes in Bladder Cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):9743. doi: [10.1038/s41598-020-66747-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-66747-7)

Особливості комплексної діагностики хвороби Крона в педіатричній практиці

С. М. Недельська^{А,С,Е,Ф}, Т. Г. Бессікало^{А,В,С,Д}, О. В. Лямцева^{В,Д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Запальні захворювання кишечника, зокрема хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт, становлять одну з найскладніших проблем сучасної гастроентерології. Ці стани спричиняють тяжкі ускладнення та мають високу частоту хронічного перебігу. Дебют цих захворювань найчастіше відбувається в дитячому або молодому віці. Ключову роль у патогенезі запальних захворювань кишечника відіграє імунна система, втім точні механізми їх виникнення залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що порушення імунної відповіді організму на мікрофлору кишечника є одним з основних факторів, що спричиняють хронічне запалення.

Мета роботи – навести особливості та труднощі діагностики хвороби Крона у дітей.

Матеріали і методи. Описано клінічний випадок 11-річної дівчинки, яка надійшла до стаціонару з симптомами системного запалення, болями в животі, гепатомегалією та іншими ознаками, що імітували вірусно-бактеріальну інфекцію. За результатами лабораторних досліджень та ендоскопії виявлено запальні зміни у шлунково-кишковому тракті, що характерні для хвороби Крона. Однак під час патогістологічного дослідження не зафіксовано типові ознаки хвороби. В пацієнтки діагностували хворобу Крона за результатами комплексного аналізу клінічних проявів і даних обстеження.

Висновки. Хронічні запальні захворювання кишечника залишаються складною проблемою під час діагностики в дітей через варіабельність проявів. Ретельний аналіз скарг, анамнезу хвороби у поєднанні з комплексним оцінюванням результатів об'єктивного обстеження, що здійснене з використанням додаткових методів, а також чітке врахування стандартів діагностики дають змогу запобігти встановленню хибного діагнозу й сприяють призначенню оптимального лікування.

Ключові слова:

виразковий коліт, хвороба Крона, запальні захворювання кишечника, діагностика, патогістологічне дослідження.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 1(63).
С. 69-73

Features of comprehensive diagnostics of Crohn's disease in pediatric practice

S. M. Nedelska, T. H. Bessikalo, O. V. Liamtseva

Inflammatory bowel diseases, particularly Crohn's disease and ulcerative colitis, represent some of the most challenging conditions in contemporary gastroenterology. These disorders are associated with significant complications and a high tendency toward chronicity. Onset typically occurs during childhood or early adulthood. The immune system plays a central role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases; however, the precise mechanisms involved remain incompletely understood. It is well established that dysregulation of the immune response to the intestinal microbiota is a key factor contributing to the development of chronic inflammation.

Aim: to demonstrate the features and challenges of diagnosing Crohn's disease in children.

Material and methods. The case of an 11-year-old girl who was admitted to the hospital with symptoms of systemic inflammation, abdominal pain, hepatomegaly, and other signs mimicking a viral-bacterial infection is presented. Laboratory tests and endoscopy revealed inflammatory changes in the gastrointestinal tract characteristic of Crohn's disease. However, histopathological examination did not show classical signs of the disease. The diagnosis of Crohn's disease was made based on a comprehensive analysis of clinical manifestations and examination results.

Conclusions. Chronic inflammatory bowel diseases remain a diagnostic challenge in children due to their variable presentation. A meticulous evaluation of patient complaints and medical history, integrated with a comprehensive assessment of physical examination findings supported by auxiliary diagnostic methods, and guided by adherence to established diagnostic standards, minimizes the risk of misdiagnosis and supports the selection of the most appropriate treatment strategy.

Keywords:

ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, diagnosis, pathohistological examination.

Pathologia.
2025;22(1):69-73

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), як-от хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт, становлять одну з найскладніших проблем гастроентерології та досліджені недостатньо. Зумовлено це тим, що вони спричиняють тяжкі ускладнення та високу частоту хронічного перебігу [1]. Дебют цих захворювань найчастіше відбувається в дитячому або молодому віці, середній вік становить 10,5 року [2].

Хоча імунна система відіграє ключову роль у патогенезі цих захворювань, механізми їх виникнення остаточно не з'ясовано. Згідно з результатами досліджень, порушення імунної відповіді організму на мікрофлору кишечника є одним з основних факторів, що спричиняють хронічне запалення [3,4].

Захисна функція кишкового бар'єра залежить від цілісності епітеліального шару, який зазвичай перешкоджає проникненню патогенів. У разі виникнення ЗЗК цей бар'єр стає більш проникним, і це активує вроджену й адаптивну імунні системи, що спричиняють хронічне запалення [4]. Клітинний імунітет, зокрема Т-лімфоцити, має важливе значення у контролі за мікробами в кишечнику, однак при порушенні регуляції цей процес стає неконтрольованим і призводить до запальних реакцій. Крім того, адаптивна імунна система забезпечує розпізнавання антигенів через В-лімфоцити та продукцію антитіл, як-от IgA, який захищає слизові оболонки [5].

Встановлено, що генетичні фактори впливають на ризик розвитку запальних захворювань кишківника. Це підтверджено виявленням понад 240 генетичних локусів, пов'язаних із цією патологією [6]. Мікробіом кишечника також відіграє важливу роль у патогенезі ЗЗК, а зміни його складу можуть спричинити неадекватну імунну відповідь. Серед факторів ризику визначають і окремі медикаменти, що можуть впливати на кишковий бар'єр та імунну систему [7].

Критерії діагностики хвороби Крона подібні до критеріїв виявлення інших ЗЗК. Діагностика цих станів ускладнена, коли захворювання дебютує з позакишкових проявів, не має патологічних симптомів з боку травної системи, а також коли в патологічний процес залучаються очі, шкіра, суглоби, печінка, слизова оболонка порожнини рота на фоні спільних ознак запалення та метаболічних порушень [8].

Діагностика ЗЗК багатоступенева, передбачає аналіз клінічної симптоматики, лабораторні обстеження та застосування візуалізаційних методів, наприклад ендоскопії, що дає змогу виявити запальні зміни в кишечнику та диференціювати різні форми захворювання. Патоморфологічні дослідження також є вкрай важливими, адже дають змогу підтвердити діагноз, коли є специфічні ознаки запалення або виявлено неказеозні гранульоми при хворобі Крона [9].

Основною метою терапії ЗЗК нині є досягнення ремісії та збереження якості життя пацієнта. Лікування передбачає призначення медикаментозних засобів, що сприяють зменшенню запалення, а також підтримання функцій слизової оболонки кишечника [8,9].

Мета роботи

Навести особливості та труднощі діагностики хвороби Крона у дітей.

Матеріали і методи дослідження

Описано клінічний випадок пацієнтки з хворобою Крона. Під час дослідження детально вивчено дані анамнезу, проаналізовано перебіг основного захворювання. Ці результати зіставили з даними ендоскопії та патогістологічного дослідження, встановили остаточний діагноз.

Дослідження здійснили, дотримуючись етичних норм, що викладені в Гельсінській декларації (BOOЗ, 1964 р. із поправками), та чинного законодавства України. Батьки пацієнта надали письмову інформовану згоду на обстеження, використання клінічних даних для наукових цілей і публікацію результатів. Дослідження схвалене Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 4 від 03.04.2025 року).

Результати

Наводимо аналіз клінічного випадку дитини з хворобою Крона. Дівчинка М., 20.04.2012 р. н., надійшла до одного з відділень КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя) у стані середньої важкості, що зумовлений інтоксикаційним синдромом: гіпертермією до 39,4 °С, вираженою астеноїзацією. Турбували болі в горлі без проявів гострого тонзиліту.

З анамнезу відомо, що пацієнтка – єдина дитина в родині; вагітність і пологи мали фізіологічний перебіг. До часу звернення дитина не хворіла на тяжкі захворювання, але часто мала гострі респіраторні вірусні інфекції з типовим перебігом. Періодично пацієнтка скаржилася на болі в животі, відчуття гіркоти у роті; батьки визначали вибіркові смаки.

За кілька днів до госпіталізації батьки звернули увагу на те, що дитина не витримувала навіть мінімальних фізичних навантажень (піші прогулянки) через виражену слабкість. У березні 2023 року дівчину лікував хірург у зв'язку з абсцесом шкіри, фурункуллом і карбункуллом на нижній кінцівці. Цей епізод лікування не пов'язали з ЗЗК.

Під час загального огляду: вираз обличчя апатичний, шкірні покриви бліді, слизові оболонки чисті, осередків набряків і висипки не виявлено. Перкуторно й аускультативно з боку бронхолегеневої системи патологічні зміни не зафіксовані. Межі серця – за віком, визначена помірна тахікардія (до 108 ударів на хвилину). Живіт доступний пальпації, безболісний. Печінка на 4 см нижче від правої реберної дуги, гладенька, безболісна; селезінка не збільшена. Пальпація кишківника – без особливостей, випорожнення без порушень. Маса тіла – 46,5 кг.

З-поміж лабораторних показників звернули уваги на підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШЗЕ) – до 30 мм/год, у динаміці зафіксовано підвищення до 40 мм/год; еритроцити – 4,38 г/л, гемоглобін – 100 г/л, гематокрит – 33 %, середній об'єм еритроцитів – 76 фл, середній вміст гемоглобіну – 22,9 пг, середня концентрація гемоглобіну – 303 г/л; лейкоцити – 9,2 г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 20 %, сегментоядерні – 31 %, еозинофіли – 0 %, лімфоцити – 36 %, моноцити – 12 %, плазматичні клітини – 1. За час перебування в стаціонарі на цьому етапі клітинні

показники суттєво не змінилися, але підвищувалася ШЗЕ – до 44 мм/год.

Результати аналізу сечі – без патологічних відхилень. Копроцитограма – без патологічних відхилень. Біохімічні показники: зафіксовано підвищення рівня АЛат до 51 од., що в динаміці збільшився до 110 од. (референтні значення – до 37 од.); рівень загального білка становив 74 г/л (норма); виявлено зниження альбуміну до 40,4 % (референтні значення – 52,0–65,0 %), підвищення показників альфа2-глобулінів – 16,5 % (норма – до 13 %), бета-глобулінів – 17,3 % (норма – до 14,0 %), гамма-глобулінів – 24,7 % (норма – до 22,0 %); рівень прокальцитоніну становив 0,07 нг/мл (не підвищений); показники функції нирок нормальні. Виявлено зниження рівня сироваткового заліза до 3,89 мкмоль/л (референтні значення – 9,00–21,50 мкмоль/л), залізов'язувальна властивість сироватки – 79,9 мкмоль/л (норма – 53,7–62,6 мкмоль/л). Рівні феритину та гострофазових показників, зокрема С-реактивного білка та серомукоїдів нормальні; КФК-МВ – 10,4 Од/л (норма); ГГТ – 154 Од/л (референтні значення – до 17 Од/л). Маркери вірусних гепатитів негативні. АСЛ(о) – у межах норми.

За результатами ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору, серця, патологічних змін не виявлено, крім незначної спленомегалії.

Встановлено діагноз: гостра респіраторна вірусна інфекція, гострий фарингіт; реактивний гепатит; залізодефіцитна анемія. Призначено антибактеріальне лікування (амоксил, що згодом замінений на цефтазидим), інфузійну дезінтоксикаційну терапію з розчином Рінгера, фізіологічним розчином, преднізолоном.

На третю добу перебування пацієнтки в стаціонарі на фоні стійкої гіпертермії з'явилися симптоми стоматиту, тріщини в кутиках рота, губ. Ураження слизової оболонки ротової порожнини мало тотальний характер. Зберігалися симптоми інтоксикації, астенизація. На десятю добу перебування у стаціонарі зафіксовано втрату маси тіла – 4,5 кг, пацієнтка схудла до 42 кг. Виникли арталгії в правому кульшовому суглобі.

Визначили, що після введення глюкокортикостероїдів протягом доби трималася нормальна температура тіла. Консультант зауважив, що необхідно виключити аутоімунні й аутозапальні захворювання, продовжити діагностичний пошук до встановлення остаточного діагнозу. Батьки вирішили завершити обстеження вдома. Під час виписки в аналізах зберігалася висока ШЗЕ (47 мм/год) на фоні нормального рівня лейкоцитів із незначним паличкоядерним зсувом, зберігалася підвищення рівня АЛат (втричі щодо референтних значень). Слизова оболонка ротової порожнини відновилася, нормалізувалася температура тіла (протягом двох діб). Дівчина виписана з діагнозом: гостра респіраторна вірусна інфекція; афтозний стоматит (не виключено, що вірусної етіології); токсичний гепатит; залізодефіцитна анемія.

Батькам дитини рекомендовано отримати консультації інфекціоніста та гематолога; доцільним є контроль загального аналізу крові. Пацієнтці призначено «Лактовіт форте» по 1 капсулі двічі на добу протягом

двох тижнів, «Укрлів» у дозі 250 мг двічі на добу протягом місяця, «Мальтофер» по 1 таблетці двічі на добу.

Наступного разу дівчинка надійшла до стаціонару менше ніж через місяць після виписки. Під час госпіталізації мала скарги на виражену слабкість, нездужання, гіпертермію, діарею (визначена як ротавірусна інфекція), дискомфорт і болі в животі, афту на м'якому піднебінні. Порівняно з даними щодо маси тіла під час виписки в попередньому епізоді стаціонарного лікування, визначено її збільшення – 43,2 кг порівняно з 42,0 кг.

Стан пацієнтки – середньої тяжкості внаслідок інтоксикації. Визначено блідість шкірних покривів і слизових оболонок, підвищення температури до фебрильних значень. З боку органів грудної клітки під час обстеження патологічних змін не виявлено. Живіт помірно здутий, доступний глибокій пальпації, помірно чутливий при пальпації по ходу кишечника та в епігастральній ділянці. Селезінка не виступає з-під реберної дуги; печінка виступає на 4 см, неволюча, гладка, еластична. Випорожнення рідкі, з домішками зелені та слизу, до 4–5 разів на добу.

За цей період хвора обстежена, проконсультована в інфекціоніста у профільному лікувальному закладі. Згідно з висновком, на підставі підвищення рівнів IgG до вірусу Епштейна–Барр та вірусу герпесу 6 типу встановлено діагноз гострої вірусно-бактеріальної інфекції.

Під час другої госпіталізації дівчинка мала скарги на слабкість, знижений апетит, підвищення температури тіла до фебрильних значень, біль у горлі та животі, діарею. Зміни загального аналізу крові: зниження гемоглобіну до 88 г/л при нормальному рівні еритроцитів; лейкоцити – 13,8 г/л, паличкоядерні – 28 %, сегментоядерні – 37 %, ШЗЕ – 40 мм/год. З-поміж біохімічних показників зафіксовано підвищення рівнів гострофазових, зокрема С-реактивного білка – 33,8 мг/л (референтні значення – <6 мг/л), низький рівень сироваткового заліза (2,89 мкмоль/л), високий рівень АЛат (до 233 од/л), інші печінкові показники – в нормі. Зберігалися підвищені рівні бета2- та гамма-глобулінів на фоні гіпоальбумінемії (39,1 %).

За результатами дослідження функції нирок, патології не виявлено. Бактеріологічне дослідження зі слизової оболонки ротоглотки не показало ріст патологічних збудників. Випорожнення – до 4–5 разів на добу, розріджені, з домішкою слизу, макроскопічно без домішок крові; ріст патологічних кишкових збудників – негативно. Діурез не порушений.

Цей епізод не розглядали як складову частину та продовження захворювання, що було причиною попередньої госпіталізації, визначений як новий. Пацієнтці встановлено діагноз діареї вірусної етіології, що ускладнена залізодефіцитною анемією, токсичним гепатитом.

Пацієнтці призначено антибактеріальну терапію цефалоспоринами, ацикловір, дезінтоксикаційну терапію з преднізолоном, але це не сприяло позитивній динаміці: вона продовжувала лихоманити, зберігався абдомінальний синдром і діарея, не виявлено також покращення лабораторних показників. Втім, звернули увагу, що навіть одноразове введення глюкокорти-

костероїдів внутрішньовенно (у складі інфузійної терапії) сприяло нормалізації температури тіла та покращенню самопочуття протягом доби.

Для визначення доцільності призначення глюкокортикостероїдної терапії коротким курсом для нормалізації температури запросили консультанта. Він припустив розвиток у пацієнтки хвороби Крона, дав відповідні рекомендації для дообстеження.

Додаткові лабораторні обстеження показали нормальний рівень антинуклеарних антитіл до двоспиральної ДНК – 9,4 од/мл (позитивний – >15 од/мл), ANA – 1:1000 (<1:100), високий рівень кальпротектину – 424,24 мкг/г (референтні значення – до 50 мкг/г).

Ендоскопічне обстеження здійснили колоноскопом Fujinon EC-530 RD/L. Відеоколоноскоп введено у сліпу кишку, далі – у її термінальні відділи. Слизова оболонка сліпої кишки без запальних змін, ворсинки добре виражені. Баугінієва заслонка не деформована, орієнтована у купол сліпої кишки. Слизова оболонка купола сліпої кишки гіперемована, набрякла, судинного рисунку немає, при контакті з ендоскопом кровить. Просвіти висхідної, поперечно-ободової, низхідної та сигмоподібної кишок збережені, гаустрація задовільна. Слизова у всіх відділах товстої кишки гіперемована, набрякла, виявлено множинні крововиливи, дрібні виразки вкриті фібрином; уражається при контакті з ендоскопом, судинного рисунку немає. Запальні зміни більше виражені у правих відділах товстого кишечника. Анальний канал прохідний, сфінктер у тонусі. Патологічних новоутворень на оглянутих ділянках не виявлено.

За результатами ендоскопії зробили висновок, що в пацієнтки ЗЗК (неспецифічний виразковий коліт?), ступінь активності за індексом Меіо – 6 балів, активності за Truelovt–Witts – III ступеня. Під час езофагогастродуоденоскопії також виявлено значні зміни: ерозивно-геморагічну гастропатію, еритематозну дуоденопатію. Взято біоптати слизової оболонки шлунка, тонкого та товстого кишечника для патогістологічного дослідження.

Патогістологічно підтверджено ураження всіх цих органів, в запальному інфільтраті переважали лімфоцити, плазмоцити. Діагностовано гастрит зі слабо вираженим фіброзом і крововиливами у поверхневих відділах власної пластинки слизової оболонки (*Helicobacter pylori* не виявлено). Фрагменти слизової оболонки тонкої кишки – з осередковим помірно вираженим хронічним запаленням, гіперплазією лімфоїдних фолікулів та осередковим слабо вираженим фіброзом. Фрагменти слизової оболонки товстої кишки – з дифузним вираженим хронічним запаленням; виявлено ерозії, виразкування, крововиливи, поодинокі крипт-абсцеси, помірно виражений фіброз, псевдополіпоз слизової, гіперплазію лімфоїдних фолікулів і поодинокі локуси акомодативної Low-Grade дисплазії епітелію залоз.

За цими даними лікар-патолог зробив висновок, що морфологічні зміни відповідають неспецифічному виразковому ентероколіту. Саме відсутність у фрагментах неказеозних гранул з епітеліоїдних клітин дало підставу виключити хворобу Крона.

Обговорення

Діагноз хвороби Крона обґрунтований дебютом захворювання з позакишкових проявів, залученням у патологічний процес усіх відділів шлунково-кишкового тракту. Відеокапсулярна ендоскопія має вкрай важливе значення під час диференційної діагностики різних колітів [2]. Але ураження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ротова порожнина, шлунок, тонкий кишечник) у поєднанні з вираженим набряком, плазматичною інфільтрацією, ерозіями слизової оболонки кишківника притаманні хворобі Крона [2,3]. Саме ці ознаки дали змогу діагностувати це захворювання.

Хворій призначено відповідне лікування: для досягнення ремісії – системні глюкокортикостероїди («Метипред» 20 мг/добу 3 тижні), як базисну терапію – «Салофальк» 30 мг/кг. Протягом місяця стан дитини нормалізувався. Зник інтоксикаційний синдром, нормалізувалися лабораторні показники крові, збільшилася маса тіла, але рівень кальпротектину знизився лише до 250 мкг/г.

Пацієнтка перебуває під спостереженням і отримує лікування у профільного фахівця у лікувальному закладі III рівня.

Наведений клінічний випадок актуалізує проблему комплексного підходу до кожного пацієнта, передусім це стосується недостатньо ретельного аналізу анамнестичних, клініко-лабораторних даних та їх екстраполяції на стан дитини. Синдроми часто аналізують не як складові одного можливого захворювання, а як прояви окремих нозологій. Крім того, недотримання вітчизняних стандартів діагностики призводить до встановлення помилкового діагнозу.

Висновки

1. Проблема хронічних запальних захворювань кишечника залишається актуальною в сучасній гастроентерології, особливо в педіатричній практиці, оскільки їхній перебіг часто супроводжується вираженим синдромом системного запалення.

2. Ретельний аналіз скарг, анамнезу хвороби у поєднанні з комплексним оцінюванням результатів об'єктивного обстеження, що здійснене з використанням додаткових методів дають змогу запобігти встановленню хибного діагнозу.

3. Наявність у фрагментах слизової оболонки травної трубки типових для хвороби Крона змін (неказеозні гранули з епітеліоїдних клітин), звісно, сприяє правильній діагностиці цього захворювання. Разом із тим, якщо ці зміни не виявлені у препараті, хвороба Крона все одно не виключена.

4. Фрагментарне сприйняття епізодів захворювання без поєднання з можливими попередніми епізодами може бути причиною пізньої діагностики запальних захворювань кишківника.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 03.03.2025

Відомості про авторів:

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2277-3875](https://orcid.org/0000-0003-2277-3875)

Бессікало Т. Г., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5953-9391](https://orcid.org/0000-0001-5953-9391)

Лямцева О. В., аспірант каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0009-0003-5479-5953](https://orcid.org/0009-0003-5479-5953)

Information about the authors:

Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bessikalo T. H., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Liamtseva O. V., MD, PhD student of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Світлана Недельська (Svitlana Nedelska)
nedelskayasvetlana@gmail.com

References

1. Peppercom MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease. UpToDate [Internet]. 2025 Feb. 24 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease>
2. Zitomersky N, Bousvaros A. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents. UpToDate [Internet]. 2025 Feb. 24 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-crohn-disease-in-children-and-adolescents>
3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17-30. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
4. Agrawal M, Christensen HS, Bøgsted M, Colombel JF, Jess T, Allin KH. The Rising Burden of Inflammatory Bowel Disease in Denmark Over Two Decades: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology.* 2022;163(6):1547-54.e5. doi: [10.1053/j.gastro.2022.07.062](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.07.062)
5. Bancel AS, Sandall AM, Rossi M, Chassaing B, Lindsay JO, Whelan K. Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):1068-79. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjaa254](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa254)
6. Nguyen LH, Örtqvist AK, Cao Y, Simon TG, Roelstraete B, Song M, et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(11):986-95. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30267-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30267-3)
7. Oh SJ, Kim HJ, Lee CK; Big Data Research Group (BDRG) of the Korean Society of Gastroenterology. A dose-dependent increase in the risk of inflammatory bowel disease after exposure to broad-spectrum antibiotics: A national population study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(2):191-206. doi: [10.1111/apt.17542](https://doi.org/10.1111/apt.17542)
8. Narula N, Wong EC, Pray C, Marshall JK, Rangarajan S, Islam S, et al. Associations of Antibiotics, Hormonal Therapies, Oral Contraceptives, and Long-Term NSAIDs With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(10):2649-59.e16. doi: [10.1016/j.cgh.2022.11.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.11.037)
9. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JW, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1147-59.e4. doi: [10.1053/j.gastro.2021.12.282](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282)

Клінічний випадок одонтогенної розритої флегмони обличчя

А. С. Варжапетян^{А,В,С,D}, О. О. Кокарь^{Е,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

клінічне дослідження, запальне захворювання, комплексне лікування, запалення, аналіз.

Патологія. 2025. Т. 22, № 1(63). С. 74-80

Мета роботи – опис та обговорення незвичайного клінічного випадку розритої флегмони обличчя, щоб підвищити обізнаність і компетентність клініцистів, яким такі випадки можуть трапитися на практиці.

Матеріали і методи. Під час дослідження здійснено клінічний аналіз епізодів стаціонарного лікування пацієнтів з одонтогенною флегмоною одного або кількох клітковинних просторів щелепно-лицевої ділянки. Усі клінічні випадки детально проаналізовано, складено план лікування. У цій статті наведено опис випадку, на наш погляд, найскладнішого за аналізований період, коли госпітальний етап лікування тривав 25 днів.

Результати. Пацієнтка М. віком 56 років ургентно госпіталізована у відділення щелепно-лицевої хірургії та отоларингології Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради. Хворій встановлено діагноз одонтогенної розритої флегмони правої половини обличчя, загострення хронічного періодонтиту 4.6. Надано допомогу відповідно до стандартного внутрішнього маршруту, протоколу обстеження та лікування одонтогенних флегмон обличчя.

Післяопераційний перебіг захворювання у пацієнтки був повільним. Тяжкість перебігу захворювання зумовлена поширенням гнійного процесу та наявністю у хворої супутніх хронічних патологій: цукрового діабету 2 типу та нефропатії змішаного ґенезу. У стаціонарі пацієнтка перенесла госпітальну пневмонію. Здійснено кілька оперативних втручань для дренування гнійних осередків, некректомії, санації порожнини рота. Лікування пацієнтки комплексне, залучено суміжних фахівців. На час одужання (через 25 днів перебування на стаціонарному лікуванні) у пацієнтки залишалися значущі місцеві негативні наслідки перенесеної хвороби та хірургічного втручання: парез лицевого нерва, рубцеві деформації обличчя, контрактура м'язів, атрофія жирової клітковини половини обличчя.

Висновки. Описаний клінічний випадок дає підстави зробити висновок, що одонтогенна флегмона обличчя – складне гнійно-запальне захворювання, що, попри сучасні можливості антибактеріальної терапії та хірургічного втручання, може мати перебіг із поширеним ураженням тканин, потребує тривалого стаціонарного лікування та спричиняє функціональні, естетичні порушення.

Keywords:

clinical study, inflammatory disease, complex treatment, inflammation, analysis.

Pathologia. 2025;22(1):74-80

A clinical case of diffuse odontogenic facial phlegmon

A. S. Varzhapetian, O. O. Kokar

The aim of the work is to describe and discuss an unusual clinical case of diffuse facial phlegmon in order to increase the awareness and competence of clinicians who may encounter similar cases.

Materials and methods. For the study, a clinical analysis of episodes of inpatient treatment of patients with odontogenic phlegmon (cellulitis) of one or more cellular spaces of the maxillofacial region was conducted. All clinical cases underwent a thorough clinical analysis, and a treatment plan was drawn up. In this article, we present a description of a case, in our opinion, the most difficult during the studied period, with a hospital treatment period of 25 days.

Results. Patient M., 56 years old, was hospitalized in the department of maxillofacial surgery and otolaryngology of the Municipal Non-Commercial Enterprise "City Hospital of Emergency and Urgent Medical Care" of the Zaporizhzhia City Council. The diagnosis was "Odontogenic diffuse phlegmon of the right half of the face. Exacerbation of chronic periodontitis 4.6".

The course of the disease was slow. The severity of the disease was due to the prevalence of the purulent process and the presence of concomitant chronic pathologies in the patient, such as diabetes mellitus, nephropathy of mixed genesis. In the hospital, the patient suffered hospital pneumonia. Several surgical interventions were performed to drain purulent foci, necrectomy, and sanitation of the oral cavity. The patient's treatment was carried out comprehensively with the involvement of related specialists. At the time of recovery, after 25 days of inpatient treatment, the patient had significant local negative consequences of the disease and surgical intervention: facial nerve paresis, cicatricial facial deformities, muscle contracture, atrophy of the fatty tissue of half of the face.

Conclusions. The given case shows that odontogenic phlegmons of the face retain the position of severe and dangerous purulent diseases, which can have (despite the presence of powerful antibiotics and surgical options) a severe and diffuse course with a long hospital treatment period, and lead to functional and aesthetic disorders.

Незважаючи на доволі широкий арсенал сучасних лікарських препаратів, кількість хворих із пролонгованим та ускладненим перебігом гострого гнійно-запального процесу в м'яких тканинах не зменшується [1]. За даними оглядів наукової літератури, незважаючи на розроблення нових й удосконалення вже наявних методів і способів впливу на гнійну рану, жодна із запропонованих методик не дає 100 % позитивного результату [2,3,4]. Крім того, за певних умов гнійна одонтогенна інфекція може поширюватися на сусідні анатомічні простори, спричиняючи такі тяжкі захворювання, як флегмона орбіти, сепсис, медіастеніт, тромбоз кавернозного синусу, що загрожує здоров'ю і життю пацієнта [4,5,6]. Ускладнення можуть виникнути й разі одонтогенних інфекцій, що поширюються в глибокі фасціальні простори [7].

Відкриття та впровадження антибіотиків сприяли зменшенню показників смертності від гнійних інфекцій щелепно-лицевої ділянки майже на 50 % [5,8]. Однак тяжкі наслідки гнійно-некротичних процесів, що виявляють як системні й локальні функціональні порушення, зумовлюють стійкий науковий інтерес до них з боку клініцистів-практиків і дослідників.

Мета роботи

Опис та обговорення незвичайного клінічного випадку розритої флегмони обличчя, щоб підвищити обізнаність і компетентність клініцистів, яким такі випадки можуть трапитися на практиці.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження здійснено клінічний аналіз епізодів стаціонарного лікування пацієнтів з одонтогенною флегмоною одного або кількох клітковинних просторів щелепно-лицевої ділянки. Дослідження здійснили у відділенні щелепно-лицевої хірургії та отоларингології Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради у період з вересня 2024 до лютого 2025 року. До дослідження залучено 40 осіб: 29 (72,5 %) чоловіків та 11 (27,5 %) жінок. Середній вік пацієнтів становив 38 років, медіана віку – 29 років.

За локалізацією гнійного осередку розрізняли такі форми одонтогенної флегмони обличчя: у 26 (65,0 %) пацієнтів – флегмона підщелепної ділянки, у 5 (12,5 %) – дна рота одnobічна, у 3 (7,5 %) – дна рота двобічна, у 3 (7,5 %) – розлита флегмона половини обличчя, у 2 (5 %) – підпідборідної ділянки, в 1 (2,5 %) хворого – флегмона орбіти. У 22 (55,0 %) пацієнтів розвитку одонтогенної флегмони передував гострий одонтогенний остеомиєліт, у 19 (47,5 %) – загострення хронічного періодонтиту, в 1 (2,5 %) випадку – загострення хронічного одонтогенного гаймориту. Середня кількість ліжко-днів – 9,5 доби, медіана ліжко-днів – 8 днів.

Усі пацієнти отримали медичну допомогу відповідно до стандартного внутрішнього маршруту та протоколу обстеження, лікування одонтогенних флегмон обличчя. Усі клінічні випадки детально проаналізовано, складено план лікування. У цій статті наведено опис випадку, на наш погляд, найскладні-

шого за аналізований період, коли госпітальний етап лікування тривав 25 днів.

Дослідження здійснили, дотримуючись норм, закріплених Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [9]. На здійснення дослідження одержали дозвіл Комісії з питань біоетики Запорізького медико-фармацевтичного університету, що підтверджено протоколом № 9 від 12 жовтня 2024 року. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на обстеження, лікування та наступний аналіз результатів, участь у науковому дослідженні.

Результати

Пацієнтка М. віком 56 років ургентно госпіталізована до відділення щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги ЗМР» 05.09.2024 року зі скаргами на припухлість правої половини обличчя, обмежене відкривання рота, загальне нездужання. Під час клінічного обстеження пацієнтки виявлено асиметрію обличчя через припухлість щічної, підщелепної, білявушно-жувальної ділянок справа. Визначено щільний, болючий інфільтрат тканин у зоні припухлості без чітких меж. Шкіра над інфільтратом напружена, в складку не збиралася, симптом флюктуації позитивний. Визначено обмеження відкривання рота та виявлено зуб, що спричинив захворювання, – 4.6; перкусія 4.6 викликала болісні відчуття. На слизовій оболонці правої щоки виявлено рану від хронічної травми гострим краєм коронки 1.7.

Після збору анамнезу, клінічних і рентгенологічних обстежень у стаціонарі пацієнтці встановлено клінічний діагноз: одонтогенна розлита флегмона правої половини обличчя; загострення хронічного періодонтиту 4.6. Супутній діагноз – цукровий діабет (вперше виявлений) 2 типу в стадії декомпенсації; хронічний періодонтит 1.1, 1.2, 1.3, 1.8, 1.7, 1.6, 2.1, 2.2, 2.3, 4.8, 4.7.

Результати загального аналізу крові, що виконаний під час госпіталізації (05.09.2024 року), показав незначне зменшення рівня гемоглобіну та еритроцитів щодо норми: 119 г/л (норма – 120 г/л) і $3,59 \times 10^{12}$ клітин/л (норма – $3,8 \times 10^{12}$ клітин/л) відповідно. Показник тромбоцитів знижений майже вдвічі – 88×10^9 /л (норма – $180\text{--}320 \times 10^9$ /л), сегментоядерних нейтрофілів знижений у 6–7 разів – 7 % (47–72 %). Рівень паличкоядерних нейтрофілів збільшений до 39 % (норма – 1–5 %). Загальна кількість лейкоцитів незначно збільшена – 11,48 тис./мкл (норма – 4,0–9,0 тис./мкл). ШЗЕ підвищена до 65 мм/год (норма – 2–15 мм/год). Рівень лімфоцитів знижений – 8 % (18–40 %); рівень моноцитів відповідав нормі (3–10 %), становлячи 6 %.

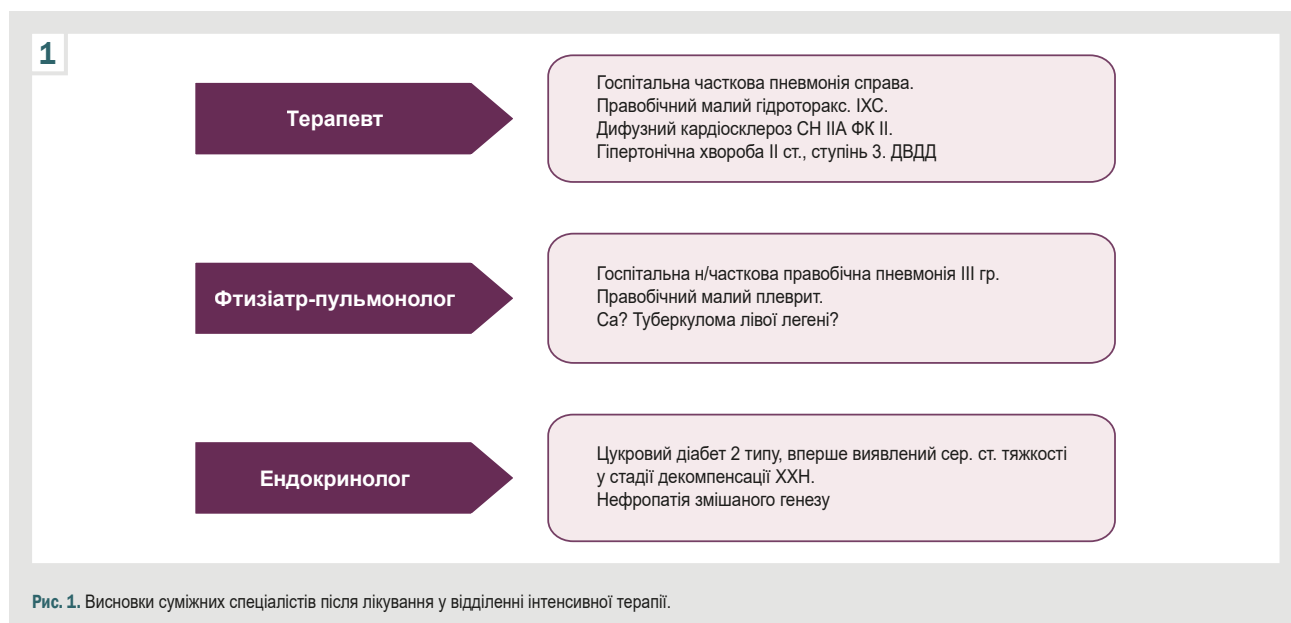
Після встановлення діагнозу і складання плану лікування пацієнтці виконали ургентну (у строк до 2 годин) операцію з розкриття розритої флегмони правої половини обличчя під загальним знеболюванням. Під час операції розкрито та гумовими випускниками дре-

Таблиця 1. Результати апаратурного дослідження пацієнтки у динаміці

СКТ	08.09.2024 року: правобічний гідроторакс із компресійно-базальними елементами, кардіомегалія, осередкова тінь зліва 10.09.24 року: пневмонія нижньої третини правої легені, що починається, правобічний гідроторакс, кардіомегалія, осередкова тінь у чм/р лівої легені
УЗД плевральних порожнин	ехокартина правобічного гідротораксу

Таблиця 2. Мікробна флора післяопераційної рани у різні строки лікування

Дата взяття матеріалу	Дата отримання результату	Мікроорганізми	Індекс контамінації
05.09.2024	10.09.2024	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10^6 КУО/см ³
09.09.2024	12.09.2024	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10^8 КУО/см ³
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10^6 КУО/см ³
12.09.2024	17.09.2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10^3 КУО/см ³
		<i>Corynebacterium spp., diphtheroids</i>	10^3 КУО/см ³
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE+	10^3 КУО/см ³
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10^2 КУО/см ³
16.09.2024	19.09.2024	<i>Enterobacter Sakazakii</i>	10^6 КУО/см ³
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10^3 КУО/см ³



простір, навкологлотковий простір, жирову клітковину правої щоки, праву підскрову ямку.

У ранньому (3 доби) післяопераційному періоді пацієнтка перебувала у відділенні інтенсивної терапії під постійним динамічним спостереженням лікарів-кураторів і суміжних спеціалістів (рис. 1). Періодично здійснювали апаратурне дослідження (табл. 1), визначали мікрофлору рани (табл. 2), показники цукру крові (рис. 2), робили мікроскопічний аналіз мокротиння (табл. 3).

До отримання результатів бактеріологічного аналізу мазка з хірургічної рани, який взято 05.09.2024 року, призначили емпіричну антибактеріальну терапію (група «А») – амоксицилін 1000 мг двічі на добу. У ранньому післяопераційному періоді на фоні приймання антибіотика групи «А» пацієнтка захворіла на госпітальну пневмонію. Результат бактеріологічного дослідження від 05.09.2024 року одержано 10.09.2024 року. Виявлено чутливість флори до амікацину, який призначили у дозі 500 мг тричі на добу внутрішньовенно.

На бактеріологічній картині рани пневмонія позначилася збільшенням концентрації мікробних колоній *Pseudomonas aeruginosa* – з 10^6 КУО/см³ до 10^8 КУО/см³, появою *Klebsiella pneumoniae* – 10^6 КУО/см³ (табл. 2), а також резистентністю флори до амікацину (група «Б»). Ці дані підтверджено результатом, що отримали 12.09.2024 року (мазок із рани взято 09.09.2024 року). На підставі отриманих даних щодо чутливості виділеної з рани мікрофлори (від 12.09.2024 року) до антибактеріального препарату амікацин (група «Б», у дозі 500 мг тричі на добу внутрішньовенно) замінили на імipенем (група «С») у дозі 1000 мг тричі на добу внутрішньовенно, за рекомендацією фахівця відділу інфекційного контролю. Через наявність гнійних ексудатів із рани 12.09.2024 і 16.09.2024 року здійснили повторне дослідження складу мікрофлори (табл. 2).

За даними, що наведені в таблиці 2, на шостий день лікування у рані виявлено форми бактерії, що характерні для госпітальної інфекції: *Klebsiella*

2

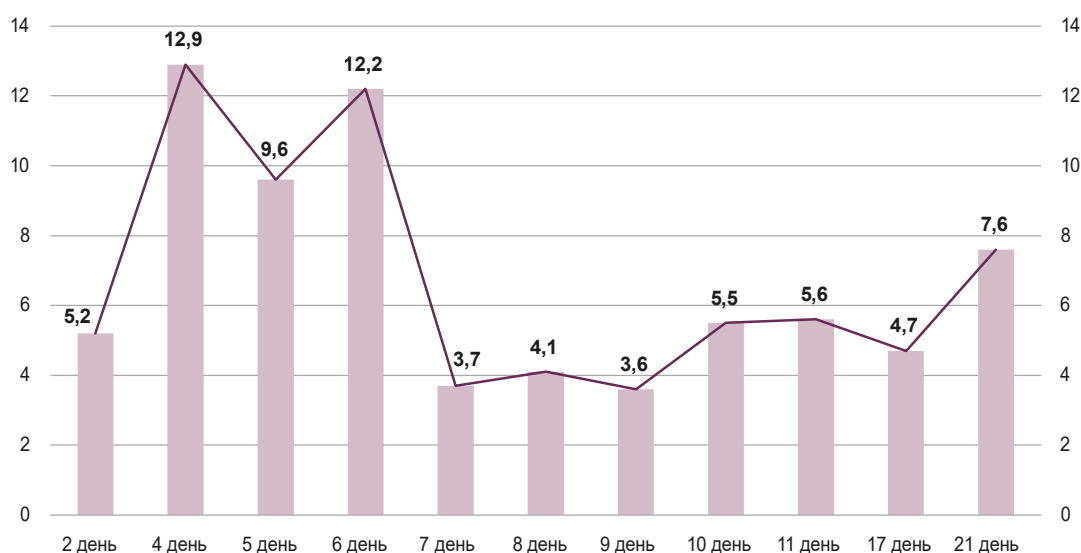


Рис. 2. Рівень глюкози крові, визначений у різні терміни лікування.

Таблиця 3. Мікроскопічний аналіз мокротиння

Показник, одиниці в полі зору	Результат дослідження
Лейкоцити	10–20
Елементи епітелію бронхів	3–5
Альвеолярні макрофаги	0–0–1
Атипові клітини	не виявлено
Пневмоцисти	не виявлено

pneumoniae, *Corynebacterium spp.*, *diphtheroids*, *Staphylococcus epidermidis* MRSE+ у непатогенній концентracії. На десятий день *Pseudomonas aeruginosa* виявлена у непатогенній концентracії – 10^3 КУО/см³, *Enterobacter Sakazakii* – 10^6 КУО/см³. Наявність останнього виду також може бути ознакою госпітальної інфекції [10,11].

Протягом раннього післяопераційного періоду позитивної динаміки не було, перебіг хвороби повільний. Хірургічну санацію порожнини рота здійснено 10.09.2024 року, видалено зруйновані на рівні ясен зуби з періапикальними осередками хронічної інфекції. Під час перев'язки 12.09.2024 року виявлено ділянки гнійних мас у підшкірній клітковині правої щоки, правій підкроневій ямці, залучення до запального процесу жирового тіла Біша. Рани розширено, ексудат евакуйовано, дреновано.

Ознаки парезу лицевого нерва справа, опущення кута рота справа виявлено 19.09.2024 року. Післяопераційні рани залишалися відкритими. У товщі правої щоки та в підкроневій ямці виявлено виражене некротичне ураження, серозні виділення помірні. Некректомію виконали 21.09.2024 року, після неї спостерігали виражену позитивну динаміку.

Після повного очищення післяопераційних ран від некротичних тканин 26.09.2024 року пацієнтці здійснили хірургічну обробку у зв'язку з формуванням дефекту м'яких тканин у ділянках післяопераційних ран, відсутністю жирової клітковини правої половини обличчя, зменшенням об'єму м'язової тканини, наяв-

ністю широкого сполучення порожнини рота з ранюю правої щоки, в котру потрапляла рідка та тверда їжа. Виконано мобілізацію країв ран, її поширено ушито (рис. 3).

Пацієнтку виписано зі стаціонару 30.09.2024 року, їй призначено подальше амбулаторне спостереження в суміжних фахівців та реабілітацію. Протягом трьох тижнів пацієнтка періодично відвідувала стаціонар для динамічного контролю загоєння післяопераційних ран. На час виписки у пацієнтки визначено односторонній парез лицевого нерва, рубцеві деформації обличчя, контрактуру м'язів, атрофію жирової клітковини обличчя з боку ураження.

Обговорення

Клінічні ознаки є визначальними під час діагностики та швидкого лікування одонтогенних інфекцій. Агресивний хірургічний дренаж має важливе значення у лікуванні складних одонтогенних інфекцій. Незважаючи на те, що пеніцилін має широкую бактеріальну стійкість, він, тим не менше, є емпірично рекомендованою антибіотикотерапією. Комбіноване лікування метронідазолом є хорошим варіантом для пригнічення анаеробних бактерій; інші варіанти антибіотикотерапії передбачають призначення амоксициліну та клавуланової кислоти, піперациліну й тазобактаму. Наявність у пацієнта цукрового діабету є підставою для негативного прогнозу перебігу одонтогенної інфекції [12,13,14].



Рис. 3. Фото пацієнтки М. через 3 тижні стаціонарного лікування.

Одонтогенні абсцеси і флегмони часто супроводжуються вираженою інтоксикацією організму: високою температурою тіла (до 39–40 °С), лейкоцитозом, нейтрофільним зсувом вліво, еозинопенією (анеозинофілією), високими показниками ШЗЕ (до 55 мм/год), дефіцитом заліза сироватки крові тощо. Зниження кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну спричинене пригніченням швидкості еритропоезу за умов інтоксикації, а застій збільшується внаслідок посилення набряку тканин [15].

Зниження показників сегментоядерних нейтрофілів і тромбоцитів, підвищення рівня ШЗЕ в наведеному клінічному випадку могли бути спричинені інфекцією або прийманням лікарських засобів. Зниження рівня лімфоцитів визначають при імунodefіцитних станах, а збільшення паличкоядерних нейтрофілів спостерігають при цукровому діабеті.

Окремі особливості, що властиві конкретному пацієнтові, можуть бути чинником поширення одонтогенних інфекцій. Так, будь-який стан, що спричиняє імуносупресію, може зумовлювати швидше поширення. Це особливо актуально для пацієнтів із погано контрольованим діабетом, оскільки сприйнятливість до інфекції різко зростає [16, 17].

Невідкладне хірургічне втручання, що передбачає широкий розтин, дренажування глибоких клітковинних просторів із наступною обробкою розчинами антисептиків, досі є головним чинником успішного лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації та шиї [18, 19]. Для поліпшення ефективності лікування критично важливо усунути зубний осередок, який є джерелом інфекції [12]. Ще одна обов'язкова умова запобігання розвитку тяжких ускладнень – застосування широкого спектра місцевих і загальних методів лікування пацієнтів із гострою хірургічною інфекцією [20]. У

разі некротичних фасциїтів виконання некретомії під час операції або на наступних етапах лікування є обов'язковим [21].

Бактеріологічний аналіз зразків, що взяті в пацієнтки М. у перший день стаціонарного лікування, показав наявність *P. aeruginosa* (10^8 КУО/см³) і *K. pneumoniae* (10^6 КУО/см³) у патогенній кількості, що є основними збудниками гнійно-запальних процесів, особливо в умовах стаціонару. Це пов'язано зі здатністю цих мікроорганізмів уражати організм у стані імунного дефіциту [15].

На сьомий день стаціонарного лікування показники контамінації знизилися до непатогенних значень: *P. aeruginosa* – до 10^3 КУО/см³, *K. pneumoniae* – 10^2 КУО/см³. За даними фахової літератури, саме на сьому добу після операції відбувається поліпшення всіх реографічних показників, що може свідчити про стабілізацію імунного стану [16].

У наведеному клінічному випадку рівень цукру у крові пацієнтки на сьомий день лікування становив 3,7 ммоль/л, а напередодні – 12,2 ммоль/л. Крім того, на сьомий день лікування у рані виявлено *Corynebacterium spp.*, *diphtheroids* (10^3 КУО/см³) і *S. epidermidis* MRSE+ (10^3 КУО/см³). Клінічно цей період характеризувався наявністю гнійних мас у підшкірній клітковині правої щоки, правій підскроневій ямці, залученням до запального процесу жирового тіла Біша. Дослідження мікрофлори на одинадцятий день госпітального лікування виявило у рані *Enterobacter Sakazakii* (10^6 КУО/см³), який у дорослих хворих має переважно ендемічне походження, пов'язане з імунodefіцитом. Рівень цукру крові на цьому етапі відповідав нормі – 5,6 ммоль/л [22].

За даними огляду фахової літератури, що здійснений R. Grillo et al., відомо: мікрофлора у різних регіонах

світу має свої особливості, тому антибіотикотерапія має бути адаптована відповідно до специфіки кожного регіону [12]. Неадекватне призначення ліків і самолікування спричиняють погіршення прогнозу для пацієнтів [23]. Тому, емпірично призначаючи антибіотики, доцільно обирати препарати широкого спектра, потім – специфічні для культури. Цефалоспорины другого і третього покоління, метронідазол є доволі частим вибором для початкової емпіричної терапії [20,23]. У випадках нормального перебігу захворювання антибіотики вводять протягом 4–6 тижнів [5].

Наведений клінічний випадок тяжкого перебігу флегмони щелепно-лицьової ділянки підтверджує актуальність цієї теми для лікарів-практиків. У нашій практиці деформації тканин обличчя та системні порушення, що виникли після флегмон обличчя щелепно-лицьової ділянки, траплялися доволі рідко – приблизно 1 випадок на рік, що становить майже 2 % від кількості госпіталізованих із цією патологією. Тривалий період госпітального лікування, парез лицевого нерва, контрактура, рубцева деформація половини обличчя, вперше виявлений цукровий діабет є особливостями цього клінічного випадку. Наш досвід лікування пацієнти підтверджує небезпечність флегмон обличчя й актуалізує нові дослідження з порушеного питання для науково обґрунтованого розроблення ефективних комплексних методів лікування.

Висновки

Одонтогенні флегмони обличчя залишаються одними з найтяжчих і найнебезпечніших гнійних захворювань, що, незважаючи на сучасні можливості антибіотикотерапії та хірургічних втручань, можуть мати складний перебіг із поширеним ураженням тканин, потребують тривалого стаціонарного лікування та спричиняють функціональні, естетичні порушення.

Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення можливості та шляхів оптимізації комплексного лікування пацієнтів з одонтогенними флегмонами клітковинних просторів щелепно-лицьової ділянки.

Фінансування

Дослідження здійснено у рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Вдосконалення діагностики, терапевтичного, ортопедичного і хірургічного лікування найбільш поширених стоматологічних захворювань та їх ускладнень у населення, постраждалого від воєнних дій», державний реєстраційний № 0124U004521 (2024–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2025

Схвалено до друку / Accepted: 28.03.2025

Відомості про авторів:

Варжапетян А. С., аспірант каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0004-7569-1034

Кокарь О. О., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7195-6999

Information about the authors:

Varzhapetian A. S., MD, Graduate Student of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kokar O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Арсен Варжапетян (Arsen Varzhapetian)
arsvargh28@gmail.com

References

- Lichman VO, Avetkov DS, Lokes KP, Skikevich MG, Bondarenko VV, Prykhidko RA. [The application of placenta cryoextract in complex treatment of patients with phlegmons of maxillofacial localization]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2020;(2):58-62. Ukrainian. doi: [10.31718/2409-0255.2.2020.09](https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2020.09)
- Kiptilyi AV. [Comparative characteristics of treatment methods for patients with odontogenic phlegmons]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2023;(1):21-5. Ukrainian. doi: [10.31718/2409-0255.1.2023.04](https://doi.org/10.31718/2409-0255.1.2023.04)
- Actor JK, Nguyen TKT, Wasik-Smietana A, Kruzel ML. Modulation of TDM-induced granuloma pathology by human lactoferrin: a persistent effect in mice. *Biometals*. J. Dairy Sci. 2022;106:7329-35. doi: [10.1007/s10534-022-00434-0](https://doi.org/10.1007/s10534-022-00434-0)
- Pirvulescu RA, Vasile VA, Romanitan MO, Zemba M, Ciulei OC, Geamanu A, et al. Odontogenic Orbital Cellulitis at the Crossroads of Surgeries: Multidisciplinary Management and Review. *Diagnostics*. 2024;14(13):1391. doi: [10.3390/diagnostics14131391](https://doi.org/10.3390/diagnostics14131391)
- Burgos-Larain LF, Vázquez-Portela Á, Cobo-Vázquez CM, Sáez-Alcaide LM, Sánchez-Labrador L, Meniz-García C. Brain complications from odontogenic infections: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(6):e794-e800. doi: [10.1016/j.jormas.2022.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.07.018)
- Jevon P, Abdelrahman A, Pigadas N. Management of odontogenic infections and sepsis: an update. *Br Dent J*. 2020;229(6):363-70. doi: [10.1038/s41415-020-2114-5](https://doi.org/10.1038/s41415-020-2114-5)
- Evsen EA, Candan M. Serious Complications and Treatment Strategies Associated with Odontogenic Infections. *Eurasian J Med*. 2023;55(1):142-9. doi: [10.5152/eurasianjmed.2023.23378](https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2023.23378)
- Caranfa JT, Yoon MK. Septic cavernous sinus thrombosis: A review. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(6):1021-30. doi: [10.1016/j.survophthal.2021.03.009](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.03.009)
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. doi: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- Thuy DB, Campbell J, Thuy CT, Hoang NV, Voong Vinh P, Nguyen TN, et al. Colonization with *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* causes infections in a Vietnamese intensive care unit. *Microb Genom*. 2021;7(2):000514. doi: [10.1099/mgen.0.000514](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000514)
- Gerasymenko N, Digtar N. [A clinical case of hospital-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*, due to contact with a family member]. *Problemy ekolohii ta medytsyny*. 2021;25(5-6):24-7. Ukrainian. doi: [10.31718/mep.2021.25.5-6.06](https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.06)
- Grillo R, Borba AM, Brozoski M, Moreira SB, da Silva YS, da Graça Naclério-Homem M. Evolution of the treatment of severe odontogenic infections over 50 years: A comprehensive review. *J Taibah Univ Med Sci*. 2022;18(2):225-33. doi: [10.1016/j.jtumed.2022.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.08.008)
- González-Moles MÁ, Ramos-García P. State of Evidence on Oral Health Problems in Diabetic Patients: A Critical Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021;10(22):5383. doi: [10.3390/jcm10225383](https://doi.org/10.3390/jcm10225383)
- Negrini TC, Carlos IZ, Duque C, Caiaffa KS, Arthur RA. Interplay Among the Oral Microbiome, Oral Cavity Conditions, the Host Immune Response, Diabetes Mellitus, and Its Associated-Risk Factors-An Overview. *Front Oral Health*. 2021;2:697428. doi: [10.3389/froh.2021.697428](https://doi.org/10.3389/froh.2021.697428)
- Obeagu EI, Igwe MC, Obeagu GU. Oxidative stress's impact on red blood cells: Unveiling implications for health and disease. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(9):e37360. doi: [10.1097/MD.00000000000037360](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037360)
- Hammad Y, Neal TW, Schlieve T. Admission C-reactive protein, WBC count, glucose, and body temperature in severe odontogenic infections: a retrospective study using severity scores. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022;133(6):639-42. doi: [10.1016/j.oooo.2021.11.002](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.11.002)
- Neal TW, Schlieve T. Complications of Severe Odontogenic Infections: A Review. *Biology*. 2022;11(12):1784. doi: [10.3390/biology11121784](https://doi.org/10.3390/biology11121784)

18. Steblovskiy DV, Kopchak AV, Lokes KP, Bilokon SO, Voloshyna LI, Popovych IY. Prevalence of inflammatory diseases of the nose among patients with odontogenic purulent-inflammatory diseases of maxillo-facial location. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2024;(1):518-22. doi: [10.29254/2077-4214-2024-1-172-518-522](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-1-172-518-522)
19. Gabriel A, Chan V, Caldarella M, Wayne T, O'Rourke E. Cellulite: Current Understanding and Treatment. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2023;5:ojad050. doi: [10.1093/asjof/ojad050](https://doi.org/10.1093/asjof/ojad050)
20. Lin J, Jimenez CA. Acute mediastinitis, mediastinal granuloma, and chronic fibrosing mediastinitis: A review. *Semin Diagn Pathol*. 2022;39(2):113-9. doi: [10.1053/j.semdp.2021.06.008](https://doi.org/10.1053/j.semdp.2021.06.008)
21. Słowińska-Pawlaczyk A, Orzechowska-Wylęgała B, Latusek K, Roszkowska AM. Analysis of the Clinical Status and Treatment of Facial Cellulitis of Odontogenic Origin in Pediatric Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4874. doi: [10.3390/ijerph20064874](https://doi.org/10.3390/ijerph20064874)
22. Jabłońska-Trypuć A, Makula M, Włodarczyk-Makula M, Wolejko E, Wydro U, Serra-Majem L, Wiater J. Inanimate Surfaces as a Source of Hospital Infections Caused by Fungi, Bacteria and Viruses with Particular Emphasis on SARS-CoV-2. *International Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13):8121. doi: [10.3390/ijerph19138121](https://doi.org/10.3390/ijerph19138121)
23. Pham Dang N, Delbet-Dupas C, Mulliez A, Devoize L, Dallel R, Barthélémy I. Five Predictors Affecting the Prognosis of Patients with Severe Odontogenic Infections. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8917. doi: [10.3390/ijerph17238917](https://doi.org/10.3390/ijerph17238917)