

From genotype to protein: how the 308 G/A polymorphism of the TNF- α gene is associated with TNF- α protein levels in patients with Hashimoto's thyroiditis

R. R. Rahimova^{1,A}, G. Azizova^{1,B}, A. E. Rahimzade^{2,C}, M. Mehdiyev^{3,D},
G. S. Dashdamirova^{1,E}, S. A. Bagirova^{1,F}

¹Azerbaijan Medical University, Baku, ²Johannes Gutenberg University, Germany, ³Fort Lee High School, New Jersey, USA

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 study the 308 G/A polymorphism of the *TNF- α* gene and its influence on serum levels of TNF- α protein in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT) among the Azerbaijan population.

Materials and methods. The study was conducted at the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, between 2021 and 2023. The study enrolled 170 patients diagnosed with HT, and a comparison group consisting of 65 individuals without thyroid pathology or other diseases affecting the immune system. The presence of the TNF- α -308 G/A polymorphism (SNP rs1800629) was determined by the PCR-PDRF method and TNF- α protein serum levels were measured according to the standard ELISA protocol in both groups.

Results. The study on the 308 G/A polymorphism of the *TNF- α* gene has revealed 49.2 % of patients exhibited the G allele and 55.1 % – the A allele. The AG genotype has been found to be most prevalent in HT patients (57.9 %) being significantly higher than in the comparison group (21.7 % of individuals; $p = 0.0006$, $\chi^2 = 11.87$, OR = 2.85, 95 % CI = 1.55–5.23). Furthermore, serum TNF- α levels have been shown to be significantly higher in HT patients (3.48 ± 1.32 pg/ml) as compared to the control group (2.31 ± 0.74 pg/ml) with statistical significance ($p < 0.01$).

Conclusions. The most prevalent AG genotype of the *TNF- α* gene 308 G/A polymorphism has been identified in patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis. This polymorphism may serve as a genetic marker, indicating a predisposition to autoimmune thyroiditis among the Azerbaijan population. Furthermore, serum TNF- α protein levels have been found to be significantly elevated in patients with Hashimoto's thyroiditis, which may be associated with the AG genotype of the 308 G/A *TNF- α* polymorphism.

Keywords:

Hashimoto thyroiditis, SNP, TNF- α , gene polymorphism.

Zaporozhye
Medical Journal.

2025;27(3):189-192

Від генотипу до білка: як поліморфізм 308 G/A гена ФНП- α пов'язаний із рівнем білка ФНП- α у пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото

Р. Р. Рагімова, Г. Азізова, А. Е. Рагімзаде, М. Мехдієв, Г. С. Дашдамірова, С. А. Багірова

Мета роботи – вивчення 308G/A поліморфізму гена ФНП- α та його впливу на рівень експресії білка ФНП- α у сироватці крові пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото серед населення Азербайджану.

Матеріали і методи. Дослідження здійснено на кафедрі біохімії Азербайджанського медичного університету в період з 2021 до 2023 року. У дослідженні взяли участь 170 пацієнтів із діагнозом тиреоїдит Хашимото (ТХ), а також 65 осіб без патології щитовидної залози або інших захворювань, що впливають на імунну систему, котрі залучені до групи порівняння. У пацієнтів та обстежених із групи порівняння визначали 308 G/A поліморфізм гена ФНП- α та вміст білка ФНП- α у сироватці крові. Наявність 308 G/A поліморфізму гена ФНП- α (SNP rs1800629) визначали методом ПЛР-ПДРФ, а кількісно білок ФНП- α визначали в сироватці крові за стандартним протоколом ІФА.

Результати. Дослідження поліморфізму 308 G/A гена ФНП- α показало: хоча 49,2 % пацієнтів мали алель G, а 55,1 % – алель A, наявність генотипу AG у пацієнтів з ТХ найбільш поширена – 57,9 %. Цей показник значно вищий щодо групи порівняння, де генотип AG встановлено у 21,7 % обстежених ($p = 0,0006$, $\chi^2 = 11,87$, OR = 2,85, 95 % CI = 1,55–5,23). Крім того, виявлено, що вміст ФНП- α у сироватці крові значно вищий у пацієнтів із ТХ ($3,48 \pm 1,32$ пг/мл) порівняно з обстеженими з контрольної групи ($2,31 \pm 0,74$ пг/мл). Ці відмінності статистично значущі ($p < 0,01$).

Висновки. У пацієнтів із діагнозом ТХ виявлено найбільш поширений генотип AG поліморфізму 308 G/A гена ФНП- α . Цей поліморфізм можна використовувати як генетичний маркер, що вказує на схильність до аутоімунного тиреоїдиту в азербайджанській популяції. Крім того, у пацієнтів з ТХ встановлено значне підвищення рівня білка ФНП- α у сироватці крові, що може бути пов'язано з генотипом AG поліморфізму 308 G/A гена ФНП- α .

Ключові слова:

тиреїдит Хашимото, SNP, ФНП- α , поліморфізм генів.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 189-192

The necessity to study genetic factors emerged due to their direct correlation with biochemical processes, given that genes alone do not execute biological functions. As is well recognized, they function as a matrix for the synthesis of proteins, which are pivotal molecules in ensuring cellular processes. Single nucleotide polymorphism (SNP) has been shown to result in alterations to the protein structure and function, which in turn exerts an influence on the regulation of metabolic pathways, enzyme activity, and molecule interactions [1]. The study on candidate genes aims to identify the mechanisms underlying abnormalities of biochemical processes associated with Hashimoto's thyroiditis (HT) [2].

Following a comprehensive review of the available literature and considering methodological affordability, the study was focused on *TNF-α* gene polymorphism, a candidate gene for autoimmune disorders. Gene product – *TNF-α* is a potent proinflammatory and immunoregulatory cytokine that is synthesized by cells such as macrophages, monocytes, neutrophils, T cells, and NK cells [3].

TNF-α protein has a wide range of biological activities with diverse functions in humans, including induction of apoptosis, lipid metabolism and coagulation, regulation of lymphocyte proliferation, increasing chemokine levels, activation of macrophages and neutrophils [4]. *TNF-α* affects the T and B cell activity, playing an important role in the adaptive immune response. It promotes antibody production and increases the activity of cytotoxic T cells [5,6]. *TNF-α* protein stimulates the production of various proteolytic enzymes, including metalloproteinases, in particular MMP-3 [7]. The main biological function of *TNF-α* is to induce inflammation through the gene transcription regulation, which leads to the expression of a large number of genes encoding proteins participating in the above processes [8].

Studies have shown a major impact of the 308 G/A polymorphism of the *TNF-α* gene (rs1800629) on transcriptional variation resulting in plasma *TNF-α* level changes [9].

Therefore, the following mechanisms can lead to the development of autoimmune reactions:

- stimulation of thyrocytes to increased expression of class II MHC molecules, which turns thyrocytes into 'targets' for attack by their own organism [10];
- production of other pro-inflammatory proteins that increase the inflammatory process in thyroid tissue, which eventually leads to tissue destruction [11];
- initiation of apoptosis mainly through activation of Fas/FasL signalling pathways [12];
- production of reactive oxygen species (ROS) damaging thyroid cells, which triggers autoimmune reactions (the immune system identifies damaged cells as foreign) [13];
- disruption of the regulatory T cell (Treg) functions, which leads to an uncontrolled immune response against thyroid tissue [14].

This study is focused on the determination of possible allelic and genotype variants of the *TNF-α* 308 G/A polymorphism in patients among the Azerbaijan population with HT, that has not been attempted before.

Aim

The aim of this study is to examine the *TNF-α* 308 G/A polymorphism and its influence on serum *TNF-α* protein

levels in patients with Hashimoto's thyroiditis in the Azerbaijan population.

Materials and methods

The work was carried out at the Biochemistry Department of Azerbaijan Medical University in 2021–2023. Blood from 170 patients with a primary diagnosis of HT was examined. The comparison group consisted of 65 individuals without thyroid pathology or other autoimmune diseases. The groups were comparable by sex and age ($p = 0.6155$ and $p = 0.3093$, respectively). The group with HT consisted of 64 (37.6 %) men and 106 (62.4 %) women with a mean age of 42.5 years ($Me = 43.0$; $Q1 = 33.0$, $Q3 = 52.0$).

The comparison group consisted of 26 (40 %) men and 39 (60 %) women with a mean age of 42.8 years ($Me = 43.0$; $Q1 = 35.0$, $Q3 = 54.0$).

The diagnosis of HT was made by clinicians based on the results of clinical and hormonal examinations, determination of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) and thyroid ultrasonography. Inclusion criteria were as follows: primary diagnosed HT, absence of concomitant allergic or other autoimmune disorders, no severe somatic diseases.

Criteria for exclusion: comorbid pathology associated with HT by common pathogenetic mechanisms resulted from aggravated autoimmune processes; pregnancy or lactation; acute or chronic inflammatory processes.

Blood samples were collected in the Endocrinology Department of the Scientific and Surgical Centre named after Academician M. A. Topchubashev. In both groups (patient group and comparison group), the presence of *TNF-α* 308 G/A polymorphism and serum *TNF-α* protein levels were determined. The presence of the 308 G/A polymorphism of the *TNF-α* gene (SNP rs1800629) was detected by PCR-PDRF with *NcoI* restriction enzymes (New England Biolabs Inc.) being utilized in the process. The following primers were used for the necessary DNA fragment amplification: 5'-AGGCAATAGGTTTGTGAGGGGCCAT-3' – forward primer; 5'-TCCTCCTCCCTGCTCCGCTCCGATTCCG-3' – reverse primer. PCR was performed using a set of primers targeting the corresponding genomic regions followed by restriction enzyme analysis for result interpretation. The amplification was carried out on a CFX96 amplifier (Bio-Rad) with subsequent visualization and evaluation of results in the Bio-Rad CFX-96 software.

A kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (*TNF-α*) (Cloud-Clone Corp. (CCC, Wuhan)) to quantify serum *TNF-α* was used via sandwich enzyme immunoassay. The methodology followed the standard ELISA protocol with an automatic analyzer "EL 808 Bio-Tek Instruments, Inc." (Diagnostic Products Corporation, USA).

The subsequent statistical analysis was conducted using Statistica 12 software. Genotype frequencies were assessed regarding the Hardy–Weinberg equilibrium using the chi-squared (χ^2) criterion. Finally, the relative risk of the disease development was calculated using the odds ratio (OR). It should be noted that for all statistical calculations, a p -value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

The results for quantitative variables were presented as a median (Me) and interquartile range ($Q1$; $Q3$). The

Table 1. Distribution of allele and genotype frequencies of the *TNF-α* – 308 A/G gene polymorphism in HT patients and controls

Alleles and genotypes	HT, n = 170	Control group, n = 65	p	χ ²	OR	95 % CI
AA, n (%)	41 (24.1)	42 (64.6)	<0.0001	33.76	0.174	0.094–0.323
AG, n (%)	95 (57.9)	20 (21.7)	0.0006	11.87	2.85	1.550–5.230
GG, n (%)	34 (20.0)	3 (4.6)	0.0038	8.39	5.176	1.200–17.460
A, n (%)	97 (55.1)	48 (43.8)	0.0179	5.61	0.471	0.250–0.885
G, n (%)	73 (49.2)	17 (26.1)	0.0179	5.61	2.125	1.131–3.994

non-parametric Mann–Whitney test was used to assess differences in TNF-α levels between the patient group and the control group, as the distribution of TNF-α concentration data did not follow a normal distribution (verified using the Shapiro–Wilk test) in both groups.

All the participants signed written informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Azerbaijan Medical University (Ref. no: AMU/IEC/№12/07.02.2020).

Results

Significant differences have been found in distribution of genotype and allele frequencies of polymorphic 308 A/G of the *TNF-α* gene between the studied groups (Table 1). The analysis has shown the highest AG genotype prevalence in HT patients as compared to other genotypes and alleles, although the G allele has been detected in 49.2 % of patients and the A allele – in 55.1 % of patients. So, the AG genotype of the 308 A/G polymorphism has been detected in 57.9 % of patients being significantly more frequent in comparison to that in the control group. In the group of healthy individuals, the AG genotype has been detected in 21.7 % of participants ($p = 0.0006$, $\chi^2 = 11.87$, OR = 2.85, 95 % CI = 1.55–5.23).

Measurements of serum TNF-α have revealed significantly higher its levels (3.48 ± 1.32 pg/ml) in HT patients than those in controls (2.31 ± 0.74 pg/ml), $p < 0.01$. Although we have not statistically compared TNF-α levels between the different genotypes in the patient group, the individual data analysis has shown relatively higher TNF-α levels in patients with the AG genotype as compared with other genotypes.

Discussion

So, our study has documented a statistically significant AG genotype frequency of the *TNF-α* – 308 A/G gene polymorphism in HT patients as compared to the group of healthy individuals in the Azerbaijan population. On the other hand, *TNF-α* encoded protein has been significantly elevated in the patient group as compared to the controls. Certainly, this suggests a role of the AG genotype in the pathogenesis of thyroiditis with pathology induced by increased serum proinflammatory protein TNF-α levels.

Controversial data on the *TNF-α* – 308 A/G polymorphic variant effects on the TNF-α expression and the protein levels can be found in the literature. For example, according to the results of a study by G. Zazeckyte, G. Gedvilaite et al. on the *TNF-α* gene different polymorphism (*TNF-863A/C* (rs1800630), *TNF-308A/G* (rs1800629), *TNF-238A/G* (rs361525)) effects on the corresponding protein level, the *TNF-308A/G* polymorphism has been found to be

associated with decreased serum concentrations of TNF-α protein [15].

Other authors have concluded about an association between the *TNF-α*-308G/A SNP and increased TNF-α levels in addition to a number of infectious and metabolic diseases [16,17].

Some authors have suggested that discrepancies in results and disagreements might be partly due either to differences in ethnicity or sampling, or to a variety of other molecules interacting with the *TNF-α* promoter region and affecting the expression [18,19,20].

The matter is that the TNF-α protein, which is the corresponding gene product, exists in two forms. Its soluble form is produced from the transmembrane form and involved in autoimmune disorder induction, while the transmembrane form exerts paracrine functions. Meanwhile, extracellular segment hydrolysis to generate the soluble form depends on many factors, including activation of extracellular matrix enzymes. It is the soluble form that causes proinflammatory effects throughout the body via systemic circulation, inducing the synthesis of cytokines [21].

Conclusions

1. In patients diagnosed with Hashimoto's thyroiditis, the AG genotype of the *TNF-α*-308 G/A polymorphism is the most prevalent (57.9 %), suggesting its potential as a genetic marker for predisposition to autoimmune thyroiditis within the Azerbaijan population.

2. Serum TNF-α levels are significantly elevated in patients with Hashimoto's thyroiditis.

3. The AG genotype of the *TNF-α*-308 G/A polymorphism is associated with increased TNF-α protein levels in patients with Hashimoto's thyroiditis in the Azerbaijan population.

Perspectives of subsequent scientific research include the study on *TNF-α* polymorphism in large samples and serum TNF-α protein levels in individuals with different allelic and genotype variations, that will be useful both diagnostically and prognostically in the dynamics of autoimmune thyroiditis.

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: 24.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 25.03.2025

Схвалено до друку / Accepted: 17.04.2025

Information about the authors:

Rahimova R. R., PhD, Associate Professor at the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: [0000-0001-6080-0622](https://orcid.org/0000-0001-6080-0622)

Azizova G., Head of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: [0000-0002-0754-3839](https://orcid.org/0000-0002-0754-3839)

Rahimzade A. E., Trainee Pharmacist, Department of Pharmacy, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany.

ORCID ID: [0009-0000-5718-0477](https://orcid.org/0009-0000-5718-0477)

Mehdiyev M., Fort Lee High School, New Jersey, USA.

ORCID ID: [0009-0007-1740-625X](https://orcid.org/0009-0007-1740-625X)

Dashdamirova G. S., Associate Professor at the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: [0000-0003-4051-3559](https://orcid.org/0000-0003-4051-3559)

Bagirova S. A., Associate Professor at the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: [0009-0002-8815-7610](https://orcid.org/0009-0002-8815-7610)

Відомості про авторів:

Рагімова Р. Р., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Азізова Г., зав. каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рагімзаде А. Е., фармацевт-стажер, факультет фармації, Університет Йоганна Гутенберга, м. Майнц, Німеччина.

Мехдієв М., середня школа Форт-Лі, Нью-Джерсі, США.

Дашдамірова Г. С., доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Багірова С. А., доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.



Рена Рахімова (Rena Rahimova)
r.rahimova1008@gmail.com

References

- Krupenko SA, Horita DA. The Role of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Function of Candidate Tumor Suppressor ALDH1L1. *Front Genet.* 2019;10:1013. doi: [10.3389/fgene.2019.01013](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01013)
- Tong H, Küken A, Razaghi-Moghadam Z, Nikoloski Z. Characterization of effects of genetic variants via genome-scale metabolic modelling. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(12):5123-38. doi: [10.1007/s00018-021-03844-4](https://doi.org/10.1007/s00018-021-03844-4)
- Chen S, Saeed AF, Liu Q, Jiang Q, Xu H, Xiao GG, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):207. doi: [10.1038/s41392-023-01452-1](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01452-1)
- van Loo G, Bertrand MJ. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):289-303. doi: [10.1038/s41577-022-00792-3](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3)
- Poznansky SA, Yu M, Deng K, Fu Q, Markmann JF, LeGuern C. Leveraging the tolerogenic potential of TNF- α and regulatory B cells in organ transplantation. *Front Immunol.* 2023;14:1173672. doi: [10.3389/fimmu.2023.1173672](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1173672)
- Meng X, Layhadi JA, Keane ST, Cartwright NJK, Durham SR, Shamji MH. Immunological mechanisms of tolerance: Central, peripheral and the role of T and B cells. *Asia Pac Allergy.* 2023;13(4):175-86. doi: [10.5415/apallergy.0000000000000128](https://doi.org/10.5415/apallergy.0000000000000128)
- Rahimova RR, Efendiyev AM, Shahverdiyeva IJ, Dashdamirova GS, Guliyeva SR, Azizova UH. Study on the role of tissue-specific and non-specific autoantibodies, matrix metalloproteinase-3 and neuron-specific enolase enzymes in the exacerbation of autoimmune thyroiditis. *Zaporozhye medical journal.* 2024;26(2):118-22. doi: [10.14739/2310-1210.2024.2.296844](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.296844)
- Mahdavi Sharif P, Jabbari P, Razi S, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. Importance of TNF-alpha and its alterations in the development of cancers. *Cytokine.* 2020;130:155066. doi: [10.1016/j.cyt.2020.155066](https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155066)
- Zhang N, Wang Q, Tian Y, Xiong S, Li G, Xu L. Expressions of IL-17 and TNF- α in patients with Hashimoto's disease combined with thyroid cancer before and after surgery and their relationship with prognosis. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(8):1280-7. doi: [10.1007/s12094-019-02253-1](https://doi.org/10.1007/s12094-019-02253-1)
- Rojas M, Acosta-Ampudia Y, Heuer LS, Zang W, Monsalve D, Ramirez-Santana C, et al. Antigen-specific T cells and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2024;148:103303. doi: [10.1016/j.jaut.2024.103303](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103303)
- Salomon BL. Insights into the biology and therapeutic implications of TNF and regulatory T cells. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(8):487-504. doi: [10.1038/s41584-021-00639-6](https://doi.org/10.1038/s41584-021-00639-6)
- Erdogan M, Kulaksizoglu M, Ganidagli S, Berdeli A. Fas/FasL gene polymorphism in patients with Hashimoto's thyroiditis in Turkish population. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(1):77-82. doi: [10.1007/s40618-016-0534-5](https://doi.org/10.1007/s40618-016-0534-5)
- Leyane TS, Jere SW, Hourel NN. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7273. doi: [10.3390/ijms23137273](https://doi.org/10.3390/ijms23137273)
- Wenzek C, Boelen A, Westendorp AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system – where we stand and why we need to know about it. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(5):R65-R77. doi: [10.1530/EJE-21-1171](https://doi.org/10.1530/EJE-21-1171)
- Zazekyte G, Gedvilaite G, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, Balciuniene VJ, Mockute R, et al. Associations of Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Polymorphisms (TNF)- α TNF-863A/C (rs1800630), TNF-308A/G (rs1800629), TNF-238A/G (rs361525), and TNF-Alpha Serum Concentration with Age-Related Macular Degeneration. *Life (Basel).* 2022;12(7):928. doi: [10.3390/12070928](https://doi.org/10.3390/12070928)
- Khodadadi A, Ghadiri A, Ghafourian M, Iranparast S, Najafian M. The TNF- α -308G/A Gene Polymorphism and Serum TNF- α Levels in Women With Preeclampsia. *J Family Reprod Health.* 2022;16(3):205-11.
- Ghareeb D, Abdelazem AS, Hussein EM, Al-Karamany AS. Association of TNF- α -308 G>A (rs1800629) polymorphism with susceptibility of metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):209-15. doi: [10.1007/s40200-021-00732-3](https://doi.org/10.1007/s40200-021-00732-3)
- El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *Springerplus.* 2016;5(1):1508. doi: [10.1186/s40064-016-3197-y](https://doi.org/10.1186/s40064-016-3197-y)
- Han SH, Lee NR, Kim HJ, Kang YD, Kim JS, Park JW, et al. Association between the IL-6, IL-10, and TNF α gene polymorphisms and preterm-birth in Korean women. *Genes Genomics.* 2020;42(7):743-50. doi: [10.1007/s13258-020-00946-4](https://doi.org/10.1007/s13258-020-00946-4)
- Gao S, Liang W, Xu T, Xun C, Cao R, Deng Q, et al. Associations of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: A meta-analysis based on 35 case-control studies. *Immunol Invest.* 2021;51(4):859-82. doi: [10.1080/08820139.2021.1882485](https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1882485)
- Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. doi: [10.3390/ijms22052719](https://doi.org/10.3390/ijms22052719)

Ендоскопічне лікування великих пухлин товстої кишки, що поширюються латерально (LSTs): порівняльне дослідження методик і результатів

В. С. Ткачов^{А-Е}, О. М. Кіосов^{В,С}, А. В. Клименко^{Д,Е,Ф}

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

Новоутворення товстої кишки, що поширюються латерально (LST), характеризуються високим ризиком розвитку дисплазії високого ступеня та злоякісної трансформації. Для неінвазивних LST стандартом лікування є ендоскопічне видалення, вибір якого визначають розмір, морфологія та імовірність рецидиву. Найпоширеніші техніки – ендоскопічна резекція слизової оболонки (EMR), фрагментарна EMR (pEMR), ендоскопічна підслизова дисекція (ESD) і гібридна ESD (hybrid ESD). Порівняльні дані щодо безпечності й ефективності цих методик доволі обмежені.

Мета роботи – порівняти методи ендоскопічного видалення EMR, pEMR, ESD і hybrid ESD, визначити частоту виникнення ускладнень, рецидиву та факторів, що на них впливають.

Матеріали і методи. До одноцентрового ретроспективно-проспективного дослідження залучено 100 дорослих пацієнтів із неінвазивними великими LST діаметром >20 мм. Ендоскопісти-експерти оцінювали новоутворення, використовуючи принципи покращеного зображення та стандартизовані класифікації для аналізу поверхневого піт-патерну й судинного рисунка. Після цього виконували ендоскопічне видалення методами EMR, pEMR, ESD або hybrid ESD відповідно до розміру та морфології ураження. Статистично результати дослідження опрацювали, застосувавши Statistica 13 із бінарною логістичною регресією, обрахунком відношення шансів і 95 % довірчих інтервалів, коефіцієнта кореляції Пірсона; відмінності при $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати. Середній вік пацієнтів становив $64,59 \pm 10,89$ року. Встановлено, що 66 % LST – гранулярного, 34 % – негранулярного типу. Середній розмір уражень найбільший у LST, видалених шляхом ESD, – $46,60 \pm 16,18$ мм, найменший – при EMR – $21,07 \pm 2,49$ мм; при pEMR та hybrid ESD – $33,47 \pm 15,20$ мм і $38,64 \pm 13,62$ мм відповідно. Інтраопераційна перфорація виникала частіше при ESD – 20 %, при EMR / pEMR – 0 % (OR 0,065, $p = 0,021$, 95 % CI: 0,0034–1,2500 / OR 0,051, $p = 0,008$, 95 % CI: 0,0027–0,9700); при hybrid ESD – 9,09 % випадків. Інтраопераційну кровотечу зареєстровано достовірно частіше при hybrid ESD – 36,36 %, а при pEMR – 2,78 % (OR 0,12, $p = 0,008$, 95 % CI: 0,021–0,690), при EMR en block – 3,57 % (OR 0,091, $p = 0,008$, 95 % CI: 0,012–0,680), при ESD – 4,00 % (OR 0,10, $p = 0,013$, 95 % CI: 0,014–0,770). Hybrid ESD має достовірно вищу частоту рецидиву (27,27 % випадків) порівняно з EMR (0,00 %, OR 0,043, $p = 0,007$, 95 % CI: 0,002–0,910) і ESD (4,00 %, OR 0,15, $p = 0,047$, 95 % CI: 0,019–1,170). Після pEMR рецидиви зафіксовано в 11,11 % випадків. Встановлено слабку пряму кореляцію між рецидивом і морфологічним типом тубуло-вільозної аденоми ($r = 0,233$, $p = 0,02$) та локалізацією у прямій кишці ($r = 0,281$, $p = 0,005$). Усі ускладнення та рецидиви успішно вилікувано ендоскопічно.

Висновки. EMR, pEMR і ESD – безпечні й ефективні ендоскопічні методи видалення великих LST. Встановлено, що ESD асоційована з вищим ризиком інтраопераційної перфорації. Враховуючи високу частоту рецидивів і інтраопераційної кровотечі при hybrid ESD, ця методика потребує продовження вивчення. Рецидиви великих LST частіше виникають після видалення тубуло-вільозних аденом і в разі розташування утворення у прямій кишці.

Ключові слова:

колоноскопія, пухлина, що поширюється латерально, колоректальні неоплазії, ендоскопічна підслизова дисекція, рецидив.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 193-201

Endoscopic management of large laterally spreading colorectal tumors (LSTs): a comparative study of techniques and outcomes

V. S. Tkachov, O. M. Kiosov, A. V. Klymenko

Laterally spreading colorectal tumors (LSTs) are associated with a risk of high-grade dysplasia and potential malignant transformation. Endoscopic resection is the standard of care for non-invasive LSTs, with the choice of technique guided by lesion size, morphology, and recurrence risk. The most commonly employed methods include endoscopic mucosal resection (EMR), piecemeal EMR (pEMR), endoscopic submucosal dissection (ESD), and hybrid ESD. Comparative data on the safety and efficacy of these techniques remain limited.

Aim. To compare EMR, pEMR, ESD, and hybrid ESD with respect to complication rates (bleeding, perforation), recurrence, and influencing factors.

Materials and methods. In this single-center, retrospective-prospective study, 100 adult patients with non-invasive LSTs larger than 20 mm were enrolled. Lesions were assessed by expert endoscopists using image-enhanced endoscopy and standardized classifications to analyze surface pit patterns and vascular architecture. Endoscopic resection was then performed by EMR, pEMR, ESD, or hybrid ESD according to lesion size and morphology. Statistical analyses were conducted in "Statistica 13" using binary logistic regression (odds ratios with 95 % confidence intervals), Pearson's correlation coefficient, and significance set at $p < 0.05$.

Keywords:

colonoscopy, laterally spreading tumor, colorectal neoplasms, endoscopic submucosal dissection, recurrence.

Zaporozhye Medical Journal.
2025;27(3):193-201

Results. The mean patient age was 64.59 ± 10.89 years. LSTs were granular in 66 % of cases and non-granular in 34 %. Mean lesion size was greatest for ESD (46.6 ± 16.18 mm) and smallest for EMR (21.07 ± 2.49 mm); pEMR and hybrid ESD averaged 33.47 ± 15.20 mm and 38.64 ± 13.62 mm, respectively. Intraoperative perforation occurred in 20 % of ESD cases versus 0 % with EMR / pEMR (OR 0.065, $p = 0.021$, 95 % CI: 0.0034–1.2500 / OR 0.051, $p = 0.008$, 95 % CI: 0.0027–0.9700) and 9.09 % with hybrid ESD. Intraoperative bleeding was significantly more frequent during hybrid ESD (36.36 %) compared to pEMR (2.78 %; OR 0.12, $p = 0.008$, 95 % CI: 0.021–0.690), en bloc EMR (3.57 %; OR 0.091, $p = 0.008$, 95 % CI: 0.012–0.680), and ESD (4.00 %; OR 0.10, $p = 0.013$, 95 % CI: 0.014–0.770). Hybrid ESD had a higher recurrence rate (27.27 %) than EMR (0.00 %; OR 0.043, $p = 0.007$, 95 % CI: 0.002–0.910) and ESD (4.00 %; OR 0.15, $p = 0.047$, 95 % CI: 0.019–1.170); pEMR recurrence was 11.11 %. A weak positive correlation was observed between recurrence and tubulovillous adenoma morphology ($r = 0.233$, $p = 0.02$) and rectal location ($r = 0.281$, $p = 0.005$). All complications and recurrences were successfully managed endoscopically.

Conclusions. EMR, pEMR, and ESD are safe and effective for resecting large LSTs, though ESD has a higher risk of intraoperative perforation. Given the elevated rates of recurrence and intraoperative bleeding with hybrid ESD, further investigation of this technique is warranted. Recurrences are more frequent following resection of tubulovillous adenomas and when lesions are located in the rectum.

Пухлини товстої кишки, що поширюються латерально (laterally spreading tumors, LST), становлять приблизно 4,5 % від усіх колоректальних новоутворень і характеризуються переважно горизонтальним латеральним ростом по поверхні слизової оболонки з рідшою вертикальною інвазією у глибші шари стінки кишки, ніж новоутворення, що пролабують у просвіт. Поверхневі епітеліальні неоплазії визначають як LST, якщо вони більші за 10 мм у максимальному діаметрі, а їхня висота не перевищує радіус [1]. Їхній потенціал до злоякісної трансформації підтверджено: LST визначено як передракові утворення, що під час прогресування зазнають змін, які супроводжуються мутаціями в критичних генах, відповідальних за регуляцію основних клітинних процесів, включаючи мутацію відповідально за проліферацію клітин гена APC, надалі визначають KRAS- і BRAF-мутації, втрату функції гена-супресора пухлин TP53 [2]. У третині випадків LST виникає дисплазія високого ступеня або рак на місці; 17,2 % випадків колоректального раку виникають саме з цих уражень [3].

Ендоскопічне видалення стало методом вибору і стандартом лікування для неінвазивних LST. Нині розроблено чимало технік, і кожна з них має кілька модифікацій. Найпоширеніші техніки – ендоскопічна резекція слизової оболонки (endoscopic mucosal resection, EMR), фрагментарна EMR (piecemeal EMR, pEMR), ендоскопічна підслизова дисекція (endoscopic submucosal dissection, ESD), гібридна ендоскопічна підслизова дисекція (hybrid ESD) [4].

EMR надзвичайно ефективна для невеликих уражень, але її переваги зменшуються зі збільшенням розміру новоутворення, особливо коли він перевищує 20 мм. Це пов'язано з тим, що повна резекція одним блоком (en bloc) ускладнюється; її не рекомендують, коли розмір неоплазії становить понад 25 мм, зважаючи на високий ризик захоплення петлею м'язового шару та перфорації стінки кишки [5]. EMR асоційована також із вищою частотою виникнення кровотеч. З'являється все більше доказів, що, хоча електрокоагуляція петлею під час резекції зменшує кількість інтраопераційних кровотеч, вона може спричинити більший відсоток кровотеч у післяопераційному періоді [6].

pEMR – валідна альтернатива для більших уражень, але може негативно впливати на гістопатологічну оцінку через фрагментацію зразка. Тому цей метод застосовують, коли імовірність прогресивних змін низька [5].

Частота рецидиву після видалення великих LST шляхом pEMR сягає 29 % [7], хоча при коагуляції країв ложа після видалення всіх колоректальних новоутворень може знижуватися до 1,5–3,0 % [5].

На відміну від цього, ESD дає змогу виконувати резекцію єдиним блоком (en bloc) незалежно від розмірів утворення, зберігаючи цілісність видаленого препарату, сприяючи точнішому оцінюванню країв резекції, глибини інвазії та зниженню відсотка рецидивів [8]. ESD – технічно складна оперативна техніка, що має пологі криву навчання, пов'язана з більшими витратами часу, підвищеним ризиком перфорації. Нині ця техніка рекомендована для застосування в умовах експертних центрів за певних умов: якщо необхідно видалити утворення єдиним блоком, коли є злоякісні зміни, припущення про обмежену інвазію чи при великих розмірах утворення [5,9].

Гібридну ESD розроблено як нову методику, що може поєднати переваги EMR і ESD. За її допомогою можна виконати резекцію en bloc, зменшивши складність процедури та операційний ризик. Втім, потенційно ця техніка має вищий відсоток рецидиву, тому рекомендована в разі виявлення в пацієнта неоплазії розміром не більше ніж 30 мм [3].

У доступній фаховій літературі виявлено обмежену кількість досліджень, де автори мали на меті порівняти всі чотири методи ендоскопічного видалення великих LST, що застосовують найчастіше.

Мета роботи

Порівняти методи ендоскопічного видалення EMR, pEMR, ESD і hybrid ESD, визначити частоту виникнення ускладнень, рецидиву та факторів, що на них впливають.

Матеріали і методи дослідження

До одноцентрового ретроспективно-проспективного дослідження залучено 100 пацієнтів із LST діаметром понад 20 мм. Критерії залучення до дослідження – вік ≥ 18 років, наявність неінвазивних LST, придатних для ендоскопічного обстеження та видалення. Критерії виключення – вік менше ніж 18 років, наявність ендоскопічних ознак глибокої інвазії [10], супутні злоякісні новоутворення іншої локалізації, протипоказання до ендоскопічного видалення, сімейний аденоматозний поліпоз.

Ендоскопісти-експерти оцінювали ураження, що відповідали критеріям залучення, згідно з принципами ендоскопії з покращеним зображенням [11]. Оптичну діагностику здійснили відповідно до стандартизованих ендоскопічних класифікацій для оцінювання поверхневого ямкового рисунка та судинного патерну [12]. Приціпну щипцеву біопсію виконали у ділянках із найбільш прогресивними змінами. Після попереднього гістопатологічного аналізу неоплазії видалляли ендоскопічно.

Макроскопічну морфологію уражень класифікували за Паризькою класифікацією, згідно з критеріями, що запропоновані S. Kudo et al. [13]. Залежно від морфологічних особливостей, серед LST гранулярного типу (LST-G) розрізняли гомогенний (LST-G-H) і змішаний (LST-G-M) підтипи. LST негранулярного типу (LST-NG) класифікували як плоскі припідняті (LST-NG-FE) або з псевдодепресією (LST-NG-PD).

Для діагностики та видалення використано відеоколоноскоп CF H185 або відеогастроскоп GIF-HQ190 з відеосистемою Evis Exera III, електрохірургічний блок Bowa 400 або 200.

Усі обстеження виконали з інсуфляцією товстого кишечника вуглекислим газом під внутрішньовенною аналгоседацією пропофолом та анестезіологічним моніторингом вітальних функцій.

Новоутворення видалляли з використанням одного з ендоскопічних методів. Вибір методу визначений розміром, морфологією, результатами оптичного оцінювання LST [5] і клінічним рішенням ендоскопіста.

EMR виконано в традиційному варіанті [14] (рис. 1). На першому етапі за допомогою одноразового ендоскопічного ін'єктора у підслизовий шар під новоутворення вводили ізотонічний фізіологічний розчин, забарвлений індигокарміном, до досягнення елевації слизової з усією неоплазією внаслідок утворення «подушки» у підслизовому шарі для чіткішого контурування країв утворення, полегшення диференціації шарів, запобігання механічному або термальному пошкодженню м'язового шару інтраопераційно чи у віддаленому періоді (рис. 1B). Застосували техніку динамічної підслизової ін'єкції [15]. Якщо площа новоутворення велика, ін'єкцію виконували по периметру його країв до досягнення повної елевації LST. На другому етапі петлю позиціонували для ендоскопічної резекції з захопленням 1–3 мм здорової слизової навколо утворення (рис. 1C). Вибір форми, розміру та типу петлі залежав від локалізації і форми LST. На третьому етапі петлю повільно затягували, одночасно контролюючи знижували тиск у просвіті кишки шляхом аспірації вуглекислого газу (рис. 1D). Після візуального підтвердження захоплення всього новоутворення одним блоком без залучення м'язового шару переходили до четвертого етапу, що передбачав резекцію утворення в режимі спреї-коагуляції (рис. 1E). Оцінивши ложе після видалення, на заключному етапі, якщо необхідно, краї дефекту слизової зводили за допомогою ендоскопічних кліпс (рис. 1F).

Техніка rEMR (рис. 2) відрзнялася від EMR тим, що на другому етапі петлю позиціонували з захопленням лише частини новоутворення (рис. 2C,D). У такий спосіб неоплазію видалляли поетапно фрагментарно (рис. 2E). Другий і третій етапи повторювали до візуального підтвердження повного видалення LST (рис. 2F). Для

зниження ризику рецидиву краї ложа обробляли шляхом спреї-коагуляції кінчиком петлі або аргонплазменою абляції [16].

ESD здійснювали у варіанті для колоректальних неоплазій (рис. 3), тобто не виконували попереднє маркування навколо утворення, враховуючи, що краї візуально чітко відмежовані від нормальної слизової [17]. Перший етап ін'єкції ідентичний до описаного під час EMR (рис. 3C). Другий етап передбачав циркулярний розріз слизової навколо утворення (рис. 3D). Третій етап полягав у поетапному відсепаровуванні новоутворення разом зі слизовою від м'язового шару. Під час цього ендоскопічним ножом виконували дисекцію підслизового шару, видимі судини коагулювали ножом або гемостатичними щипцями (рис. 3E). Використано ніж завдовжки 1,5–2,0 мм із шаровидною голівкою, придатний для ін'єкції. На цьому етапі у 4 випадках застосовано також метод внутрішньої тракції з силіконовими стоматологічними кільцями, описаний L. Zheng et al. [18,19]. Гемостатичною кліпсою з можливістю передрозкриття захоплювали силіконове кільце, проводили через інструментальний канал ендоскопа та прикріплювали до вільного краю утворення. Ще однією кліпсою натягували інший край кільця та прикріплювали до слизової оболонки протилежної стінки кишки (рис. 3F). Після дисекції виконували ревізію ложа (рис. 3G) і коагуляцію великих судин; препарат розтягували на планшетці, передавали для гістопатологічного дослідження (рис. 3H).

Hybrid ESD визначають як модифікацію техніки ESD, що поєднує її переваги щодо контрольованого видалення ураження єдиним блоком і швидкість, безпечність EMR. Стандартна техніка [3] передбачає, що після ін'єкції та циркулярного розрізу (як при ESD) відсепаровують краї новоутворення, після цього накладають петлю і видаляють центральну частину утворення шляхом петльової резекції (як при EMR).

Статистично результати опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Statistica версія 13 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA; ліцензія №JPZ8041382130ARCN10-J). Категоріальні змінні (наприклад, тип ураження, анатомічна локалізація, метод резекції) наведено як відсоткові значення; неперервні змінні (як-от вік пацієнтів і розмір ураження) – як середнє значення і стандартне відхилення (SD) або медіана та міжквартильні інтервали (IQR). Діагностичні параметри порівнювали, використовуючи бінарну логістичну регресію з застосуванням поправки Haldane–Anscombe, коли необхідний поділ на нульові значення. Відношення шансів (Odds ratios, ORs), 95 % довірчі інтервали (CI) та р-значення з використанням χ^2 -квадрата і скоригованих залишків розраховано для пост-hoc парних порівнянь. Для оцінювання лінійного зв'язку використано коефіцієнт кореляції Пірсона. При $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими.

Перед залученням до дослідження всі пацієнти надали письмову інформовану згоду. Під час роботи дотримувались етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації в її останній редакції, та інших чинних документів, що регламентують дослідження за участю людини. Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула

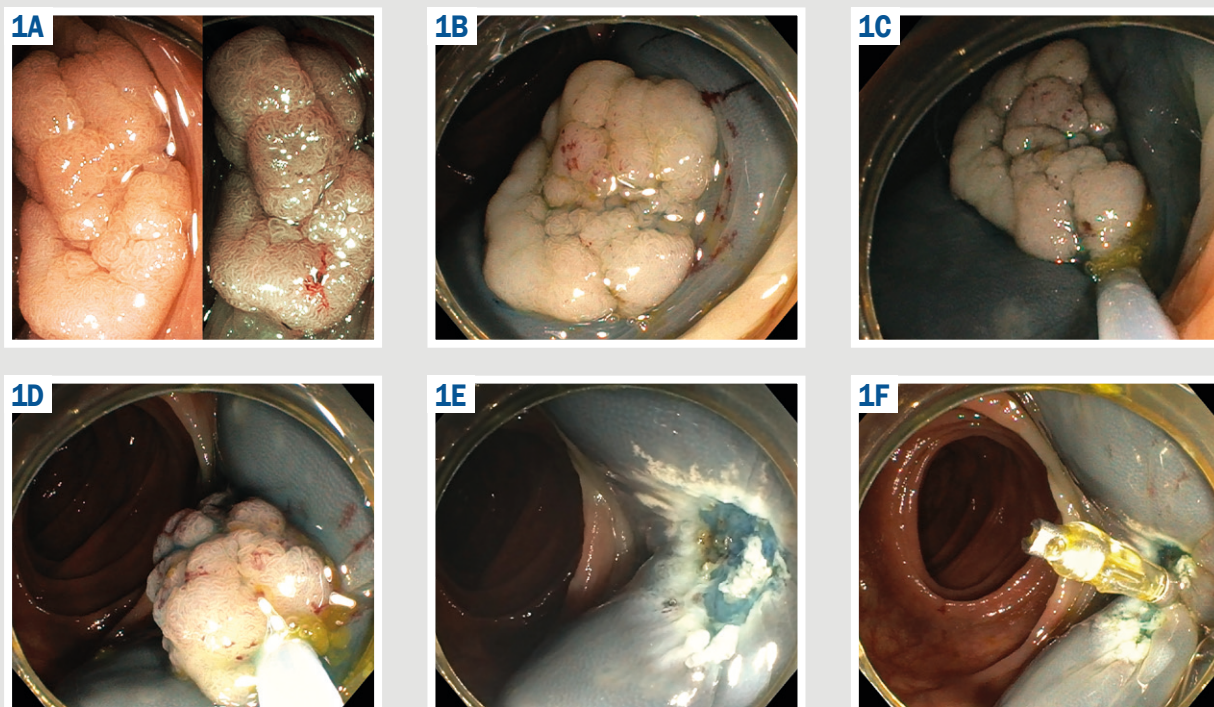


Рис. 1. EMR. **A:** огляд LST-G-M у білому світлі та вузькому спектрі світла (NBI);
B: здійснено ін'єкцію фізіологічного розчину в підслизовий шар;
C: позиціювання петлі для ендоскопічної резекції;
D: затягування петлі та захоплення новоутворення;
E: утворення видалено в режимі коагуляції, видно краї коагуляційного некрозу та чисте ложе блакитного кольору;
F: краї дефекту слизової зведені ендоскопічною кліпсою.

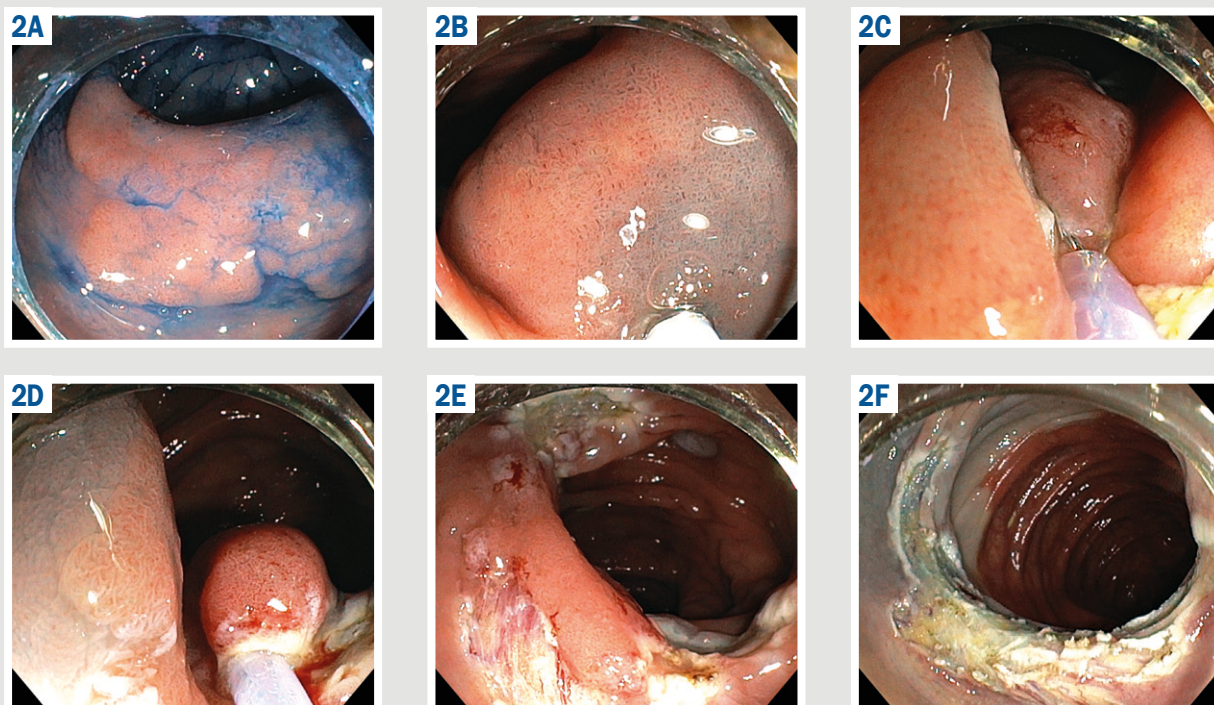


Рис. 2. rEMR. **A:** огляд LST-NG-FE з хромоскопією індигокарміном;
B: створення «подушки» у підслизовому шарі шляхом ін'єкції фізіологічного розчину;
C: позиціювання петлі для ендоскопічної резекції;
D: затягування петлі та захоплення фрагмента новоутворення, зліва видно частину утворення, що не захоплено петлею;
E: частини утворення поетапно видалені, видно незмінену слизову по краях і залишкову аденоматозну тканину в центрі;
F: ложе після видалення, видно краї коагуляційного некрозу та жирову тканину підслизового шару.

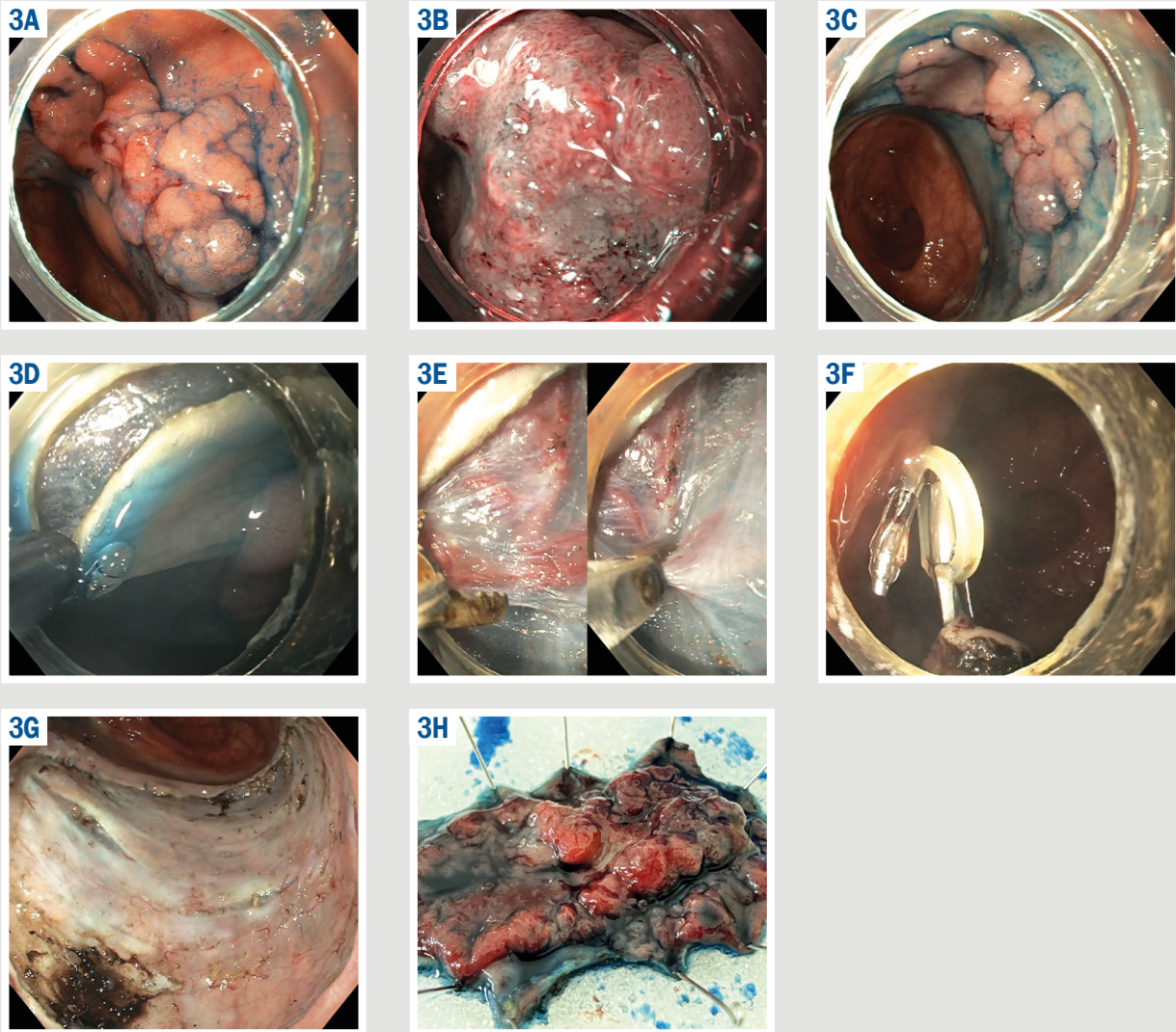


Рис. 3. ESD. **A:** огляд LST-G-M із хромоскопією індигокарміном; **B:** осередок стертого ямкового та нерегулярного судинного рисунка, що свідчить про рак на місці; **C:** виконано підслизову ін'єкцію; **D:** циркулярний розріз ендодожом; **E:** захоплення і коагуляція великих судин у підслизовому шарі гемостатичними щипцями; **F:** тракція до протилежної стінки кишки; **G:** ложе після дисекції; **H:** видалений препарат розтягнуто на планшетці.

матеріали, наведені в статті, встановила відповідність усім морально-етичним нормам, що задекларовані чинними нормативно-правовими документами (протокол № 5 від 24 квітня 2025 року).

Результати

Середній вік пацієнтів становив $64,59 \pm 10,89$ року. Медіана розміру уражень – 30 мм (IQR 20,00; 41,25). Зі 100 проаналізованих уражень за макроскопічною морфологією 66 ідентифіковано як LST-G, із них 49 – LST-G-M, 17 – LST-G-H; 34 визначено як LST-NG, із них 27 – LST-NG-FE, 7 – LST-NG-PD. Структура за локалізацією: 14 LST виявлені в куполі сліпої кишки, 20 – у висхідній ободовій кишці, 20 – у поперековій ободовій кишці, 2 – у низхідній ободовій кишці, 8 – у сигмовидній ободовій кишці, 5 – на ректосигмоїдному вигині, 31 – у прямій кишці.

За даними, що наведені в таблиці 1, методи видалення відрізняються залежно від типу утворень. Так,

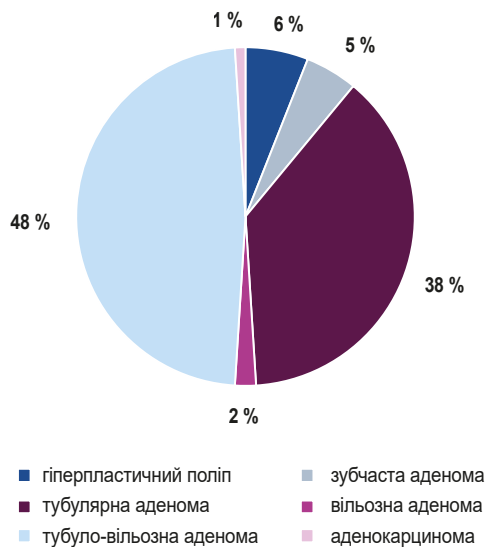
більшість LST негранулярного типу видалені шляхом EMR єдиним блоком ($n = 14, 41,18\%$) або фрагментарно ($n = 17, 50,00\%$). Для видалення LST-G частіше застосовували техніку ESD ($n = 23, 34,85\%$). Середній розмір уражень найбільший серед тих, що видалені методом ESD, – $46,60 \pm 16,18$ мм, найменший – у підгрупі EMR – $21,07 \pm 2,49$ мм; середній розмір утворень, видалених pEMR і hybrid ESD, становив – $33,47 \pm 15,20$ мм і $38,64 \pm 13,62$ мм відповідно.

Усі ускладнення, що виникали під час або після операції, вилікувано ендоскопічно, потреби в хірургічному втручанні не було.

Кровотеча у ранньому післяопераційному періоді виникла в одного пацієнта після pEMR. Інтраопераційна кровотеча виникла у 2,78 % випадків (1/36) при pEMR, 3,57 % (1/28) – при EMR en block, 4,00 % (1/25) – при ESD, у 36,36 % (4/11) – при hybrid ESD. Усі епізоди кровотечі зупинено шляхом коагуляції або з використанням ендоскопічних кліпс, вони не спричинили значущого зниження лабораторних показників. За

4A

Гістопатологічний тип



4B

Наявність дисплазії / раку

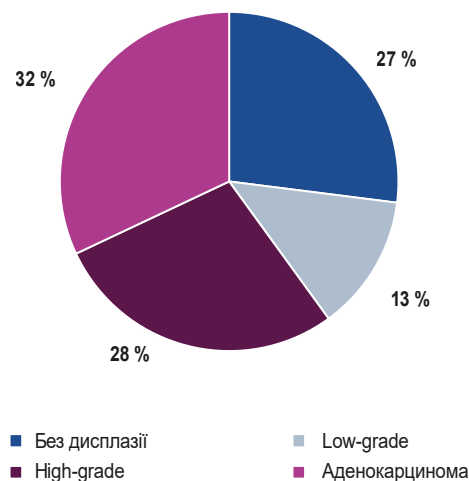


Рис. 4. Морфологічний тип (а) і наявність дисплазії / раку (б) на місці у видалених неоплазіях, згідно з гістопатологічним висновком.

Таблиця 1. Методи ендоскопічного видалення та їхні ускладнення

Метод видалення	LST-G	LST-NG	Загалом	Кровотеча	Інтраопераційна перфорація	Рецидив
pEMR	22	14	36	2	–	4
EMR	11	17	28	1	–	–
ESD	23	2	25	1	5	1
Hybrid ESD	10	1	11	4	1	3

LST-G: гранулярний тип новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально; **LST-NG:** негранулярний тип новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально; **EMR:** ендоскопічна резекція слизової оболонки; **pEMR:** фрагментарна EMR;

ESD: ендоскопічна підслизова дисекція; **Hybrid ESD:** гібридна ендоскопічна підслизова дисекція.

Таблиця 2. Пост-нос парні порівняння шансів для ускладнень залежно від методик видалення

Порівняння технік видалення	OR	95 % CI	p-значення
Кровотеча			
pEMR проти EMR	1,330	0,170–10,690	0,789
pEMR проти ESD	1,180	0,150–9,560	0,874
pEMR проти hybrid ESD	0,120	0,021–0,690	0,008
EMR проти ESD	0,890	0,087–9,140	0,922
EMR проти hybrid ESD	0,091	0,012–0,680	0,008
ESD проти hybrid ESD	0,100	0,014–0,770	0,013
Перфорація			
pEMR проти EMR	0,780	0,015–40,570	0,902
pEMR проти ESD	0,051	0,0027–0,970	0,008
pEMR проти hybrid ESD	0,096	0,0036–2,5300	0,090
EMR проти ESD	0,065	0,0034–1,2500	0,021
EMR проти hybrid ESD	0,123	0,0046–3,2600	0,145
ESD проти hybrid ESD	1,880	0,270–13,240	0,522
Рецидив			
pEMR проти EMR	7,890	0,410–153,030	0,112
pEMR проти ESD	2,260	0,330–15,440	0,395
pEMR проти hybrid ESD	0,340	0,070–1,650	0,166
EMR проти ESD	0,290	0,010–7,360	0,424
EMR проти hybrid ESD	0,043	0,002–0,910	0,007
ESD проти hybrid ESD	0,150	0,019–1,170	0,047

OR: відношення шансів (Odds ratios); **95 % CI, 95 %:** довірчі інтервали;

EMR: ендоскопічна резекція слизової оболонки; **pEMR:** фрагментарна EMR;

ESD: ендоскопічна підслизова дисекція; **hybrid ESD:** гібридна ендоскопічна підслизова дисекція.

даними, що наведено в *таблиці 2*, кровотеча значно частіше виникала під час hybrid ESD порівняно з усіма іншими групами.

Перфорацію стінки кишки під час операції виявили у 20,00 % випадків (5/25) при використанні техніки ESD, у 9,09 % (1/11) – при видаленні LST шляхом hybrid ESD; такі випадки не зафіксовано в разі використання методик EMR чи rEMR. Розмір перфорації в усіх випадках не перевищував 3 мм. Дефекти успішно закрито шляхом ендоскопічного кліпсування, не супроводжувалися симптомами і не мали наслідків для пацієнтів у післяопераційному періоді. Зафіксовано більшу частоту виникнення інтраопераційної перфорації при використанні методу ESD порівняно з EMR і rEMR (*табл. 2*).

Під час повторного спостереження у віддаленому періоді (через 6 місяців після операції) у 8 пацієнтів (зі 100 залучених до дослідження) виявлено рецидив новоутворення, що в усіх випадках видалений ендоскопічно. Усі рецидиви виникли після видалення гранулярних LST: 2 випадки із 17, 11,76 % – для підтипу LST-G-H, 6 випадків із 49, 12,24 % – для підтипу LST-G-M. Втім, статистично значущої кореляції між макроскопічним морфологічним типом LST, як і між розміром новоутворення і виникненням рецидиву, не виявлено.

Встановлена пряма кореляція слабкої сили між рецидивом і локалізацією утворення у прямій кишці – коефіцієнт кореляції Пірсона, $r = 0,281$, $p = 0,005$.

Рецидив виявлено в 11,11 % випадків (4/36) після видалення з використанням методики rEMR, у 4,00 % (1/25) – після ESD, у 27,27 % (3/11) – після hybrid ESD. Отже, hybrid ESD має достовірно вищу частоту рецидиву великих LST порівняно з EMR і ESD (*табл. 2*).

За даними, що наведено на *рис. 4*, серед великих LST майже половину (48/100) випадків класифіковано як тубуло-вільозні аденоми, у майже третині (32/100) виявлено осередки злоякісних змін. Між морфологічним типом тубуло-вільозної аденоми та виникненням рецидиву встановлено пряму кореляцію слабкої сили ($r = 0,233$, $p = 0,02$).

Обговорення

Стратегія лікування LST передбачає використання ендоскопічних і хірургічних методів видалення. Вибір методу залежить від типу, розміру, локалізації та оптичної оцінки виявлених неоплазій. Застосування стандартизованих ендоскопічних класифікацій і визначення макроскопічних змін дає підстави прогнозувати глибину інвазії в стінку кишки й обирати радикальніші методи видалення. Зазначимо, що попередня щипцева біопсія рекомендована, коли заплановано хірургічну резекцію, застосування ендоскопічних методів не можливе або якщо вони пов'язані з високим ризиком для пацієнта. Це пов'язано з високою чутливістю ендоскопічної оптичної діагностики, що зіставна або перевищує діагностичну точність щипцевої біопсії [4,5,6,9,12].

EMR – загальновизнаний і один із перших ендоскопічних методів лікування доброякісних новоутворень слизової шлунково-кишкового тракту. Метод можна використовувати амбулаторно або під час короткострокового перебування в стаціонарі. EMR визнано як безпечну, ефективну, швидку й економічно доцільну альтерна-

тиву хірургічному втручанню в пацієнтів із неінвазивними колоректальними ураженнями, що відповідають критеріям застосування методики. EMR, враховуючи простоту виконання, має переваги щодо застосування над іншими методами в анатомічно складних ділянках (селезінковий і печінковий вигини, у сегментах кишки з дивертикулами або якщо неоплазія знаходиться за гаустральною складкою) [20].

Традиційна EMR передбачає використання електрохірургічного блоку, який перетворює струм у тепло, виконуючи петльову резекцію тканини з одночасною коагуляцією країв резекції та прилеглих дрібних судин підслизового шару для забезпечення гемостазу та мінімізації ризику кровотечі [6]. Загальна частота кровотечі, за даними авторів, становить до 11 % під час операції та до 7 % у ранньому післяопераційному періоді; частота перфорацій – 1–2 %, частота виникнення рецидиву – до 30 % [20]. Це не збігається з даними, що отримали під час нашого дослідження, коли випадків виникнення перфорацій, післяопераційних кровотеч і рецидиву не було, а частота інтрапроцедурної кровотечі становила 3,57 %. Це може бути пов'язано з об'єднанням у більшості досліджень методик EMR en block та rEMR в одну групу. Зазначимо, що видалення новоутворення єдиним блоком шляхом EMR обмежене його максимальним діаметром 20–25 мм, тому у цій підгрупі середній діаметр становив 21 мм.

rEMR фактично є фрагментарною поетапною EMR, традиційно асоційована з вищим ризиком рецидиву, а видалений матеріал значно складніше оцінити гістопатологічно. Тому цю методику зазвичай застосовують для видалення лише доброякісних неінвазивних утворень незалежно від їхнього розміру [7].

За результатами рандомізованого дослідження [21], для стандартної rEMR при видаленні великих LST частота інтрапроцедурних кровотеч становила 22,7 %, відстрочених – 4,4 %, перфорацій – 3,9 %, рецидиву – 13,8 %, зафіксовано істотне зниження частоти виникнення ускладнень у разі використання холоднопетльової фрагментарної резекції, але внаслідок підвищення відсотка виникнення рецидиву. Під час нашого дослідження встановлено зіставну частоту виникнення резидуальних неоплазій (11,11 %), але значно менший відсоток інтра- та постпроцедурних кровотеч (2,78 % / 2,78 %), випадків перфорації не було. Це може бути пов'язано з більш жорсткими критеріями залучення до дослідження і меншим середнім розміром утворення, хоча статистичної кореляції між розміром і будь-яким параметром, що аналізували, не виявлено.

ESD, порівняно з іншими ендоскопічними методами видалення, має відносно вищий ризик інтраопераційних ускладнень, складніша для опанування, потребує більше часу й інструментів для виконання, але суттєво знижує ризик рецидиву. З її використанням можливе видалення навіть великих неоплазій єдиним блоком; методика рекомендована, коли є ендоскопічні ознаки обмеженої інвазії колоректального новоутворення у підслизовий шар, особливо якщо його розмір становить понад 20 мм [6,9].

Частота інтрапроцедурної та відстроченої кровотечі, за даними європейських і північноамериканських дослідників, становить 3–4 %. На цей показник потенційно

можуть впливати розмір, локалізація, тип утворення, тривалість операції та приймання пацієнтом антиагрегантів або антикоагулянтів. Втім, названі ризик-асоційовані фактори залишаються предметом вивчення, оскільки відрізняються у різних дослідженнях [6,8,22]. За результатами нашого дослідження, кровотеча виникла у 4 % випадків і не мала статистичної кореляції з жодним із факторів, що вивчали.

Показано, що перфорація виникає у 6,6 % випадків під час виконання і в 1,2 % оперованих протягом перших 14 годин після завершення ESD [22]. Однак під час нашого дослідження зафіксовано 20,0 % і 0,0 % випадків інтра- та післяопераційних перфорацій відповідно. Хоча нам не вдалося виявити фактори, що суттєво впливають на частоту виникнення перфорацій, але відомо, що на неї можуть впливати локалізація утворення, його розмір (особливо понад 40 мм) і підслизовий фіброз [22]. Отже, високий відсоток перфорацій потенційно може бути пов'язаний із великим середнім розміром утворень у пацієнтів цієї вибірки (46,6 мм), а також дизайном дослідження, за яким виконували щипцеву біопсію, що може спричиняти фіброз підслизового шару.

За даними дослідників, рецидив виникає у 1 % пацієнтів загалом [8]. За результатами нашого дослідження, рецидив зафіксовано в 1 (4 %) пацієнта із 25, яким видалення виконано шляхом ESD. Отже, такий відсоток випадків рецидиву може бути зумовлений невеликим розміром вибірки.

Hybrid ESD запропоновано для зменшення складності й тривалості операції при збереженні принципу видалення єдиним блоком. Методику широко застосовують як перехідний етап під час опанування класичної ESD, для видалення утворень розміром менше ніж 3–4 см, коли експозиція підслизового шару утруднена або як альтернативу конвенційній ESD у складних випадках [6].

У сучасних дослідженнях показано: якщо hybrid ESD виконана планово, вона має зіставні з ESD показники ефективності й безпеки [3,6]. Так, частота виникнення кровотечі, за даними дослідників, становила 0,3–4,3 %, перфорації – до 4,7 %, рецидиву – 4,5 % [3,23]. Під час нашого дослідження зафіксовано значно більшу частоту кровотечі під час операції – понад третина від усіх випадків (4/11, 36,4 %), найвищий відсоток рецидивів (3/11, 27,3 %), але випадків перфорації не було. Крім значно більшого середнього розміру утворень (38,63 мм) і невеликої вибірки, зауважимо: застосування hybrid ESD не було запланованим, методику використовували під час складної дисекції як спосіб завершити операцію видаленням новоутворення єдиним блоком.

Висновки

1. ESD пов'язана з вищою частотою виникнення інтраопераційної перфорації, а hybrid ESD – з вищою частотою виникнення рецидиву та інтраопераційної кровотечі порівняно з іншими методами ендоскопічного видалення великих LST.

2. EMR, pEMR і ESD – безпечні й ефективні ендоскопічні техніки видалення великих LST. Враховуючи суперечливі показники hybrid ESD, особливості її застосування потребують продовження вивчення.

3. У 32 % видалених великих LST виявлено злякнісні зміни, що обґрунтовує вибір ендоскопічних методів, які забезпечують видалення новоутворення єдиним блоком.

4. Частота виникнення рецидиву великих LST слабо корелює з локалізацією у прямій кишці та морфологічним типом тубуло-вільозної аденоми.

Перспективи подальших досліджень полягають у здійсненні рандомізованих досліджень із запланованим видаленням новоутворень шляхом hybrid ESD на великих вибірках пацієнтів.

Фінансування

Дослідження здійснено у рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Хірургічні, ендоскопічні, ендосонаграфічні методи лікування та діагностики захворювань органів черевної порожнини та стравоходу з оцінкою якості життя та прогностичних факторів перебігу захворювання», державний реєстраційний № 0122U200066 (2022–2026).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.03.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 16.05.2025

Відомості про авторів:

Ткачов В. С., аспірант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5583-4921

Кіосов О. М., асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0212-1549

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8502-0769

Information about the authors:

Tkachov V. S., PhD student at the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kiosov O. M., MD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Владислав Ткачов (Vladyslav Tkachov)

tkachov.facultysurg@gmail.com

References

- Bogie RM, Veldman MH, Snijders LA, Winkens B, Kaltenbach T, Masclee AA, et al. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2018;50(3):263-282. doi: 10.1055/s-0043-121144
- Santos DA, Gaitero C, Santos M, Santos L, Dinis-Ribeiro M, Lima L. MicroRNA Biomarkers as Promising Tools for Early Colorectal Cancer Screening-A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):11023. doi: 10.3390/ijms241311023
- Li H, Hong Y, Yao L, Ji X, Chen D, Tao M, et al. Hybrid Versus Conventional Endoscopic Submucosal Dissection for Laterally Spreading Tumors (LSTs): A Retrospective Multicenter Study. *JGH Open*. 2024;8(12):e70066. doi: 10.1002/jgh3.70066
- Li DH, Liu XY, Huang C, Deng CN, Zhang JL, Xu XW, et al. Pathological Analysis and Endoscopic Characteristics of Colorectal Laterally

- Spreading Tumors. *Cancer Manag Res.* 2021;13:1137-44. doi: [10.2147/CMAR.S286039](#)
5. Ferlitsch M, Hassan C, Bisschops R, Bhandari P, Dinis-Ribeiro M, Risio M, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2024. *Endoscopy.* 2024;56(7):516-45. doi: [10.1055/a-2304-3219](#)
 6. Taghiakbari M, Kim DHD, Djinbachian R, von Renteln D. Endoscopic resection of large non-pedunculated colorectal polyps: current standards of treatment. *eGastroenterology.* 2024;2(2):e100025. doi: [10.1136/egastro-2023-100025](#)
 7. Michielan A, Merola E, Vieceli F, Rogger TM, Crispino F, Sartori C, et al. Recurrence rates after piecemeal endoscopic mucosal resection of large colorectal laterally spreading tumors. *Ann Gastroenterol.* 2023;36(2):195-202. doi: [10.20524/aog.2023.0774](#)
 8. Liu J, He Y, Wang Z, Zhang S. Endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors in East Asian countries: a systematic review. *Transl Cancer Res.* 2022(5):1413-22. doi: [10.21037/tcr-21-2074](#)
 9. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BA, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622. doi: [10.1055/a-1811-7025](#)
 10. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc.* 2020;32(2):219-239. doi: [10.1111/den.13545](#)
 11. Shahsavari D, Waqar M, Thoguluva Chandrasekar V. Image enhanced colonoscopy: updates and prospects-a review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023 25;8:26. doi: [10.21037/tgh-23-17](#)
 12. Pettis J, Paruch J. Endoscopic Assessment of Colorectal Polyps. *Clin Colon Rectal Surg.* 2023;37(5):271-6. doi: [10.1055/s-0043-1770940](#)
 13. Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(4 Suppl):S3-47. doi: [10.1016/j.gie.2008.07.052](#)
 14. Thiruvengadam SS, Fung BM, Barakat MT, Tabibian JH. Endoscopic Mucosal Resection: Best Practices for Gastrointestinal Endoscopists. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2022;18(3):133-44.
 15. Soetikno R, Kaltenbach T. Dynamic submucosal injection technique. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2010;20(3):497-502. doi: [10.1016/j.giec.2010.03.008](#)
 16. Nader SM, Lahr RE, Rex DK. Impact of margin thermal treatment after EMR of giant (≥ 40 mm) colorectal lateral spreading lesions. *Gastrointest Endosc.* 2023;97(3):544-8. doi: [10.1016/j.gie.2022.10.032](#)
 17. Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* 2009;1(1):32-8. doi: [10.4253/wjge.v1.i1.32](#)
 18. Zheng L, Wang W, Li D, Chen J, Chen L, Wang R, et al. Orthodontic Rubber Band-Assisted Endoscopic Submucosal Dissection: An Efficient Method for Treating Superficial Colorectal Tumors. *Gastroenterol Res Pract.* 2022;2022:2835258. doi: [10.1155/2022/2835258](#)
 19. Zheng L, Xu B, Wang F, Chen L, Luo B, Liu Z, et al. Outcome and predictive factors for perforation in orthodontic rubber band-assisted endoscopic submucosal dissection of fibrotic colorectal lesions. *Sci Rep.* 2024;14(1):18648. doi: [10.1038/s41598-024-67214-3](#)
 20. Thomas-Gibson S, Choy M, Dhillon AS. How to approach endoscopic mucosal resection (EMR). *Frontline Gastroenterol.* 2020;12(6):508-14. doi: [10.1136/flgastro-2019-101357](#)
 21. Steinbrück I, Ebigbo A, Kuellmer A, Schmidt A, Kouladouros K, Brand M, et al. Cold Versus Hot Snare Endoscopic Resection of Large Nonpedunculated Colorectal Polyps: Randomized Controlled German CHRONICLE Trial. *Gastroenterology.* 2024;167(4):764-77. doi: [10.1053/j.gastro.2024.05.013](#)
 22. Sun J, Xie X, Liu Y, Hao X, Yang G, Zhang D, et al. Complications after endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer (Review). *Oncol Lett.* 2023;25(6):264. doi: [10.3892/ol.2023.13850](#)
 23. McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, Aihara H. Hybrid endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with conventional ESD for colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2021;53(10):1048-58. doi: [10.1055/a-1266-1855](#)

Аналіз результатів лікування гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, які супроводжуються нестабільністю опорно-рухового сегмента, різними хірургічними технологіями

А. М. Фурман^{1, A, B, C, D}, М. В. Хижняк^{1, A–F}, В. К. Піонтковський^{3, A, B, C},
Б. М. Мироник^{3, B, C}, Т. А. Ксензов^{2, B, C, D, E}, О. М. Комаров^{1, B, C, D, E}

¹Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», м. Київ,

²Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний дім Одrex», м. Одеса, Україна, ³Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Ендоклінік», м. Рівне, Україна

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

Ключові слова:

грижі поперекового відділу хребта, ендоскопічні технології.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 202-207

Мета роботи – порівняти результати хірургічного лікування пацієнтів із грижами поперекового відділу хребта на фоні нестабільності опорно-рухового сегмента відкритими та ендоскопічними методиками.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати хірургічного лікування 96 хворих, оперованих з приводу гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, які супроводжувались нестабільністю опорно-рухового сегмента. Усі пацієнти перебували на лікуванні в відділенні малоінвазивної та лазерної нейрохірургії з рентгеноопераційною ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» (м. Київ) і ТОВ «Медичний центр «Ендоклінік» (м. Рівне) в період з 2021 до 2024 року.

Результати. У пацієнтів, яким інтраламінарно видалили грижу і надалі встановили систему транспедиккулярної фіксації, біль зменшився з $10,80 \pm 1,40$ бала до $4,50 \pm 1,40$ бала у ранньому післяопераційному періоді, через 6 місяців – до $2,20 \pm 0,80$ бала, через 1 рік – до $1,80 \pm 0,23$ бала. За шкалою МакБерні в 93,02 % прооперованих отримано позитивні результати. За шкалою NPS у хворих після застосування ендоскопічних методик визначено регрес больового синдрому з $10,20 \pm 0,19$ бала до $2,56 \pm 0,09$ бала у ранньому періоді після операції, до $1,12 \pm 0,10$ бала через 6 місяців, до $0,50 \pm 0,03$ бала через 1 рік. В ендоскопічній групі досягнуто зменшення рівня середньої крововтрати та зменшення середньої тривалості втручання ($130,0 \pm 0,5$ мл, $2,0 \pm 0,7$ год відповідно), на відміну від групи з інтраламінарним видаленням грижі з наступним встановленням системи транспедиккулярної фіксації ($260,0 \pm 0,3$ мл, $3,0 \pm 0,5$ год відповідно). Отже, сучасні хірургічні технології UBE-TLIF мають певні переваги порівняно з традиційними методиками, можуть бути рекомендовані для ширшого застосування у практиці.

Висновки. Виконання ендоскопічних хірургічних втручань у хворих із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, які супроводжуються нестабільністю опорно-рухового сегмента, сприяє мінімізації хірургічної травми, зменшенню крововтрати, скороченню тривалості перебування хворого в стаціонарі, зниженню ризику післяопераційних ускладнень і значному скороченню періоду реабілітації.

Keywords:

lumbar disc herniations, endoscopic surgical procedures.

Zaporozhye Medical Journal.
2025;27(3):202-207

Analysis of treatment outcomes using various surgical technologies for lumbar intervertebral disc herniation complicated by segmental instability

A. M. Furman, M. V. Khyzhniak, V. K. Piontkovskiy, B. M. Myronyk, T. A. Ksenzov, O. M. Komarov

Aim. To compare the outcomes of surgical treatment using open and endoscopic techniques for patients with lumbar disc herniation complicated with segmental instability.

Materials and methods. The study analyzed the results of surgical treatment in 96 patients who underwent surgery for lumbar intervertebral disc herniation associated with segmental instability. All the patients were treated in the Department of Minimally Invasive and Laser Neurosurgery at the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv) and at the Medical Center "Endoclinic" (Rivne) from 2021 to 2024.

Results. In patients who underwent intralaminar hernia removal with a subsequent transpedicular system fixation, pain was reduced from 10.80 ± 1.40 to 4.50 ± 1.40 points in the early postoperative period, to 2.20 ± 0.80 points after 6 months, and to 1.80 ± 0.23 points after 1 year. According to the McBurney scale, positive results were achieved in 93.02 % of cases. As defined by the NPS, in patients who underwent endoscopic techniques, the pain syndrome regressed from 10.20 ± 0.19 to 2.56 ± 0.09 points in the early postoperative period, to 1.12 ± 0.10 points after 6 months, and to 0.50 ± 0.03 points after 1 year. In the endoscopic group, a decrease in the mean blood loss and average operation time was attained (130.0 ± 0.5 ml, 2.0 ± 0.7 hours), in contrast to the group with intralaminar removing the herniated disc followed by the transpedicular system fixation (260.0 ± 0.3 ml, 3.0 ± 0.5 hours). Thus, modern UBE-TLIF surgical technologies have certain advantages compared to traditional techniques and can be recommended for greater use.

Conclusions. The use of endoscopic surgical interventions for patients with lumbar intervertebral disc herniation complicated by segmental instability allows for minimal surgical trauma, reduced blood loss, a shorter hospital stay, lower risk of postoperative complications, and significantly shortened rehabilitation time.

Остеохондроз хребта є одним із найпоширеніших захворювань периферичної нервової системи, становить складну соціально-медицину проблему в багатьох країнах. Значна поширеність цього захворювання серед осіб працездатного віку, високий рівень інвалідності, істотні економічні збитки обґрунтовують актуальність дослідження проблеми, а також підтверджують епідеміологічне та соціально-економічне значення патологій хребта. Відомо, що початкові рентгенологічні ознаки остеохондрозу хребта зазвичай виникають у віці від 20 років, проте іноді їх фіксують у підлітків шкільного віку [1].

Грижі міжхребцевих дисків і нестабільність хребта – тісно пов'язані захворювання опорно-рухового апарату, що доволі часто діагностують. Вони істотно погіршують якість життя пацієнтів, оскільки спричиняють біль та обмеження рухів, що нерідко призводить до інвалідності [2]. Визначення терміна нестабільність хребта, що з часом стало загальноприйнятим, запропонували A. A. White III & M. M. Panjabi [3]. Автори визначили нестабільність як стан, коли хребет втрачає свою природну стійкість, особливо під час рухів, що призводить до формування гриж міжхребцевих дисків, надмірної рухливості та патологічних змін на рівні хребцево-рухових сегментів, які доволі часто спричиняють сильний біль і пошкодження нервів, надалі – розвиток деформацій. Іншими словами, нестабільність хребта – це порушення нормального функціонування хребтового стовпа, що виявляють і за біомеханічними змінами, і за відповідними клінічними ознаками.

Інтерламінарне видалення гриж міжхребцевих дисків (МхД) зі стабілізацією хребцево-рухового сегмента залишається стандартом хірургічного лікування хворих, у яких виявлено нестабільність на відповідному рівні у поперековому відділі хребта. Широке впровадження високотехнологічних мінімально інвазивних методів хірургічного лікування гриж МхД сприяло значному скороченню чисельності непрацездатного населення у світі, а отже й полегшенню соціально-економічних наслідків, що спричиняють ці захворювання на системи охорони здоров'я [4,5].

Завдяки постійному розвитку мікрохірургічних технологій та удосконаленню ендоскопічних технік, сучасна хірургія хребта стає все більш доступною та безпечною для пацієнтів [6,7].

Нео D. H. et al. вперше поєднали технологію унілатерального біпортального доступу (Unilateral Biportal Endoscopy, UBE) із трансфорамінальною поперековою міжтіловою фіксацією (Transforaminal Lumbar Interbody Fusion, TLIF) і виявили, що UBE-TLIF істотно покращили показники пацієнтів, встановлені за VAS і ODI [8]. Техніку UBE-TLIF використовували J. E. Kim et al. для лікування пацієнтів із поперековим спондилолістезом. У результаті дослідження науковці дійшли висновку, що UBE-TLIF також може сприяти досягненню задовільної швидкості спондилодезу [9]. У дослідженнях Q. Yu et al. та W. Guo et al. не виявлено суттєвої різниці між UBE-TLIF і відкритою операцією за швидкістю спондилодезу, оцінками за VAS (нижніх кінцівок) або ODI, крім раннього післяопераційного періоду. Це підтверджує ефективність обох хірургічних методик [10,11].

Впровадження унілатерального біпортального доступу для видалення гриж МхД є результатом тривалого

розвитку мінімально інвазивних хірургічних технологій, що є перспективними методами для усунення стенозу та виконання спондилодезу відповідного хребцево-рухового сегмента [12,13].

Мета роботи

Порівняти результати хірургічного лікування пацієнтів із грижами поперекового відділу хребта на фоні нестабільності опорно-рухового сегмента відкритими та ендоскопічними методиками.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано результати хірургічного лікування 96 хворих, оперованих з приводу гриж МхД поперекового відділу хребта, що супроводжувались нестабільністю опорно-рухового сегмента. Усі пацієнти перебували на лікуванні в відділенні малоінвазивної та лазерної нейрохірургії з рентгеноопераційною ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» (м. Київ) і ТОВ «Медичний центр «Ендоклінік» (м. Рівне) в період з 2021 до 2024 року. Обираючи тактику хірургічного лікування, враховували такі фактори, як вік хворого, тривалість анамнезу, результати, отримані інструментальними методами. Середній вік пацієнтів становив $47,00 \pm 0,56$ року, більшість – чоловіки (72 %).

Критерії залучення до дослідження – діагностована грижа міжхребцевого диска з нестабільністю опорно-рухового сегмента на одному рівні, а також наявність письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення з дослідження включали відмову від оперативного втручання, діагностовані супутні декомпенсовані захворювання, рецидивну грижу МхД.

Клініко-неврологічне обстеження хворих здійснили за шкалою Numeric Pain Scale (NPS), за якою оцінювали інтенсивність больового синдрому, та шкалою МакБерні, котру використовували для оцінювання функціонального стану пацієнтів після хірургічних втручань.

Застосовано нейровізуалізаційні методи: магнітно-резонансну томографію (MPT) – для верифікації грижі МхД та визначення ступеня гідрофільності ураженого диска за класифікацією Phirrmann; комп'ютерну томографію (КТ) – для визначення ступеня стенозування спинномозкового каналу за індексом Чайковського. Рентгенологічні методи включали цифрову спондилографію попереково-крижового відділу хребта у фронтальній та сагітальній площинах із функціональними пробами для оцінювання біомеханічних взаємозв'язків у структурах хребетно-рухових сегментів на підставі даних рентгенометричного аналізу.

Важливий чинник, що визначає необхідність хірургічного втручання, – ефективність проведеного в повному обсязі консервативного лікування. Лікувальні заходи на доопераційному етапі передбачали призначення консервативної терапії в строки до 4–6 тижнів.

Залежно від застосованої хірургічної тактики хворих поділили на дві групи: до 1 групи залучено 43 (44,8 %) пацієнтів, яким виконали стандартне інтраламінарне видалення грижі МхД з наступною стабілізацією оперованого сегмента міжтіловим кейджем і системою транспедикулярної фіксації; до 2 групи – 53 (55,2 %) хворих,

Таблиця 1. Динаміка післяопераційних больових відчуттів за шкалою NPS у різні періоди після оперативного втручання

Група пацієнтів	До операції, бали	Ранній післяопераційний період, бали	Через 6 місяців після операції, бали	Через 12 місяців після операції, бали
1 група (n = 43)	10,80 ± 1,40	4,50 ± 1,40*	2,20 ± 0,80*	1,80 ± 0,23*
2 група (n = 53)	10,20 ± 0,19	2,56 ± 0,09*#	1,12 ± 0,10*	0,50 ± 0,03**

*: $p < 0,05$ порівняно з показниками до оперативного втручання; #: $p < 0,05$ порівняно з показниками пацієнтів 1 групи.

Таблиця 2. Показники інтенсивності больового синдрому за шкалою NPS у різні періоди після оперативного втручання

Період після втручання	1 група (n = 43)	2 група (n = 53)
До операції vs ранній післяопераційний період	-58,33 %*	-76,30 %*
До операції vs через 6 місяців після операції	-79,63 %*	-89,63 %*
До операції vs через 12 місяців після операції	-83,33 %*	-95,37 %*
Ранній післяопераційний період vs через 6 місяців після операції	-51,11 %	-56,25 %*
Ранній післяопераційний період vs через 12 місяців після операції	-60,00 %*	-80,47 %*
Через 6 місяців після операції vs через 12 місяців після операції	-18,18 %	-55,36 %*

*: $p < 0,05$ порівняно з показниками відповідної групи оперативного видалення гриж МхД.

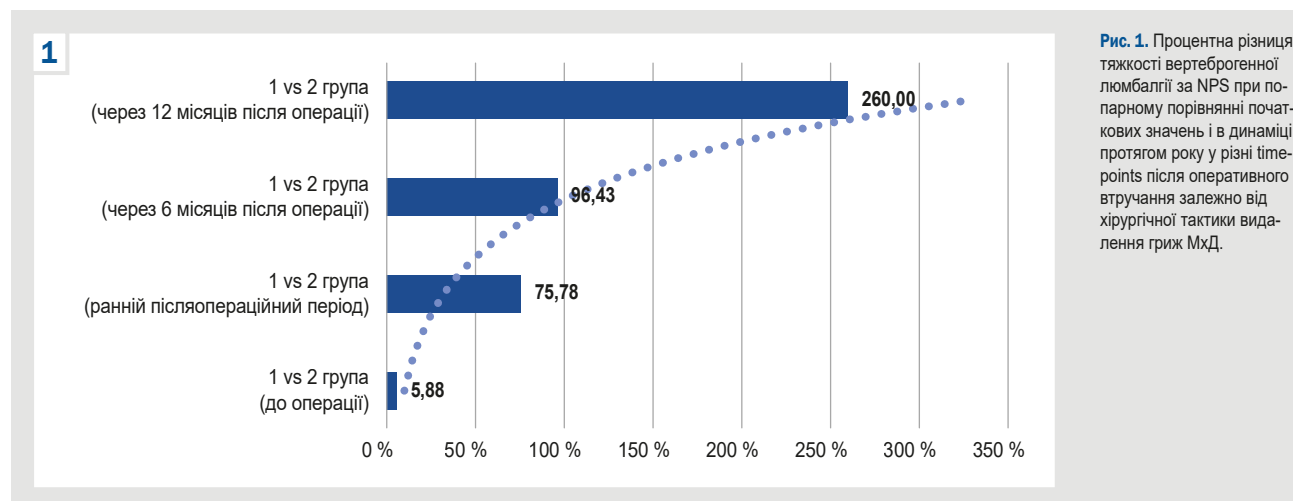


Рис. 1. Процентна різниця тяжкості вертеброгенної люмбагії за NPS при попарному порівнянні початкових значень і в динаміці протягом року у різні time-points після оперативного втручання залежно від хірургічної тактики видалення гриж МхД.

яким здійснено унілатеральне біпортальне ендоскопічне видалення грижі (UBE) в комбінації з ендоскопічним встановленням кейджа та системою транскутанної транспедикулярної фіксації. Під час втручання використано 4 мм артроскоп, 3,5 мм бур і радіочастотний зонд, а також стандартний набір нейрохірургічних інструментів.

Об'єм крововтрати розраховано за модифікованою формулою Moore.

Результати дослідження статистично опрацювали, застосувавши програми Statistica for Windows 13, SPSS 16.0, Microsoft Excel 2020. Для перевірки у варіаційних рядах нормальності розподілу показників застосовано критерій Shapiro–Wilk. Достовірність динаміки на фоні терапії оцінювали за допомогою парного t-критерію U. Gosset або Wilcoxon. Під час оцінювання відмінностей вибірових сукупностей у паралельних групах (на фоні лікування) у разі нормального розподілу змінних застосовано процедуру дисперсійного однофакторного аналізу повторних змін з використанням Newman–Keuls, враховуючи множинність порівнянь. Якщо розподіл даних не відповідав нормальному закону, застосовано непараметричний аналог дисперсійного аналізу повторних змін – критерій Friedman. За якісними ознаками вибірки попарно порівнювали з використанням критерію згоди Pearson і обрахунком χ^2 . Дані наведено як $M \pm m$.

Як статистично достовірні відмінності визначали при рівні $p < 0,05$.

Результати

Усі пацієнти активізовані протягом 24 годин після операції. Динаміку інтенсивності післяопераційних больових відчуттів за NPS у різні строки після оперативного втручання залежно від хірургічної тактики видалення грижі міжхребцевого диска наведено у *таблиці 1*.

Показники інтенсивності больового синдрому, визначені за шкалою NPS у різні періоди після оперативного втручання залежно від хірургічної тактики видалення грижі міжхребцевого диска наведено у *таблиці 2*.

Згідно з даними, що наведено, у пацієнтів 1 групи виразність болю за NPS у ранньому післяопераційному періоді статистично вірогідно зменшилася на 58,33 % порівняно з вихідними даними (з $10,80 \pm 1,40$ бала до $4,5 \pm 1,4$ бала, $p < 0,05$), через 6 місяців зменшилася майже в'ятеро (до $2,20 \pm 0,80$ бала, $p < 0,01$), через 1 рік – у 6 разів (до $1,80 \pm 0,23$ бала, $p < 0,01$). За шкалою МакБерні встановлено, що у 93,02 % оперованих отримано позитивні результати.

У пацієнтів 2 групи за шкалою NPS визначено ще більший регрес больового синдрому в ранньому пе-

ріоді після операції: $-76,3\%$ порівняно з ініціальними параметрами (з $10,20 \pm 0,19$ бала до $2,56 \pm 0,09$ бала, $p < 0,01$), через пів року зафіксовано зменшення в 9,1 раза (до $1,12 \pm 0,1$ бала, $p < 0,001$), через рік цей показник знизився більш ніж удвадцятьох (до $0,50 \pm 0,03$ бала, $p < 0,001$).

Процентна Δ тяжкості вертеброгенної люмбалгії за NPS при попарному порівнянні початкових значень і в динаміці протягом року у різні time-points після оперативного втручання залежно від хірургічної тактики видалення гриж міжхребцевого диска наведено на *рис. 1*.

Зауважимо, що міжгрупове попарне порівняння показників інтенсивності післяопераційних больових відчуттів за NPS у різні строки після відповідного хірургічного втручання, згідно з результатами аналізу ANOVA із Newman-Keuls (*рис. 1*), дало змогу встановити достовірні відмінності вже у ранньому періоді дискектомії. Так, різниця для раннього постопераційного періоду, 6 і 12 місяців у групах дослідження становила $75,78\%$ ($p < 0,05$), $96,43\%$ ($p < 0,05$) та 3,6 раза ($p < 0,01$) відповідно з переважанням показників у групі унілатерального біпортального ендоскопічного видалення грижі в комбінації з ендоскопічним встановленням кейджа та системою транскутанної транспедикулярної фіксації. Це свідчить на більш прогресивне зниження рівня болю протягом року саме у пацієнтів 2 групи. У $96,22\%$ хворих за шкалою МакБерні досягнуто позитивні результати вже у ранньому постопераційному періоді.

Аналіз таблиць спряженості та критерію згоди Пірсона не показав статистично значущих відмінностей показників за шкалою МакБерні в обох групах після лікування ($\chi^2 = 1,83$, $p > 0,05$).

Середня крововтрата у пацієнтів 1 групи становила $260,0 \pm 0,3$ мл, у пацієнтів 2 групи – $130,0 \pm 0,5$ мл. Середня тривалість операції у 1 групі становила $3,0 \pm 0,5$ год, у 2 групі – $2,0 \pm 0,7$ год (менше на $33,33\%$, $p < 0,05$). У середньому пацієнти 1 групи перебували у стаціонарі $3,8 \pm 0,3$ днів, 2 групи – $1,7 \pm 0,2$ днів, і це у 2,23 раза ($p < 0,01$) менше, ніж у прооперованих зі стандартним інтраламінарним видаленням грижі.

У післяопераційному періоді ускладнення не зафіксовано.

Клінічний приклад. Історія хвороби пацієнта Н-Д.

Хворий госпіталізований зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта, біль та оніміння у нижніх кінцівках. З анамнезу відомо, що хворіє тривалий час, за останні пів року стан значно погіршився. Неврологічно: рухи обмежені больовим синдромом, гіпестезія з рівня L5. Знижені ахілові рефлексі. Висновок за даними МРТ попереково-крижового відділу хребта: грижа L4–L5 МхД, нестабільність у сегменті L4–L5 (*рис. 2*).

Виконано унілатеральне біпортальне ендоскопічне видалення грижі (UBE) в комбінації з ендоскопічним встановленням кейджа та системи транскутанної транспедикулярної фіксації на рівні L4–L5 (*рис. 3*).

У післяопераційному періоді спостерігали регрес больового синдрому та оніміння в нижніх кінцівках. Хворому призначено протинабрякову та антибактеріальну терапію. Строк госпіталізації становив 3 доби. Виписаний у задовільному стані.

За результатами нашого дослідження, жодного випадку посилення больового синдрому або прогресу-

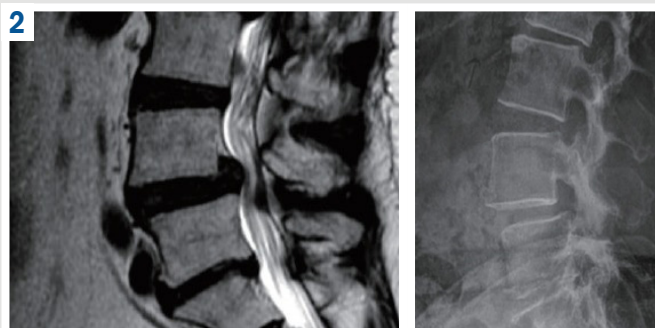


Рис. 2. МРТ попереково-крижового відділу хребта – грижа L4–L5 МхД, нестабільність у сегменті L4–L5.

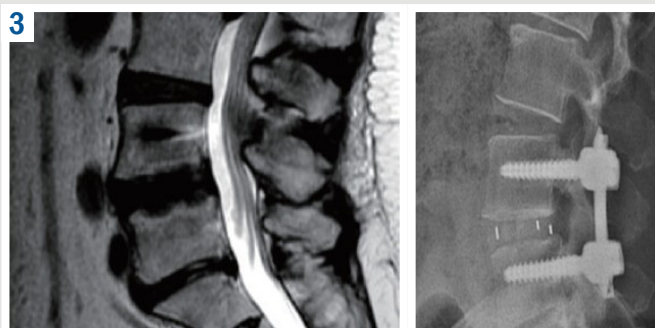


Рис. 3. Стан після хірургічного втручання хворого Н-Д.

вання неврологічної симптоматики у післяопераційному періоді не зафіксовано. Після операцій усім пацієнтам здійснили контрольне МРТ-дослідження у динаміці.

Обговорення

Найпоширенішими дегенеративними захворюваннями поперекового відділу хребта є грижі міжхребцевих дисків, стеноз поперекового відділу хребта, дегенеративний спондилолітез і дегенеративний сколіоз. Нерідко вони спричиняють структурну нестабільність і компресійну радикулопатію [14].

Хірургічні втручання – ефективні методи лікування, що сприяють стабілізації хребцево-рухового сегмента, внаслідок чого відбувається відновлення висоти МхД і звільнення нервових корінців від компресії, стабілізація хребта [15].

Відомо, що TLIF залишається золотим стандартом хірургічного лікування міжтілового спондилолізу хребта [16]. Разом із тим, одним із головних недоліків традиційної відкритої TLIF є крововтрата та травматичність, що спричинена істотним ушкодженням паравертебральних м'язів і може бути причиною виникнення хронічного болю в поперековому відділі [10,17]. Саме виконання TLIF у поєднанні з ендоскопією або 3D-мікроскопією забезпечує чіткішу візуалізацію, що сприяє істотному поліпшенню ефективності хірургічного лікування.

UBE – відносно новий малоінвазивний метод хірургічного лікування стенозу поперекового відділу хребта та гриж міжхребцевих дисків, що дає змогу краще зберігати кісткову та м'язову структури порівняно з

відкритими оперативними методами лікування [18,19]. UBE забезпечує чітку візуалізацію нервових елементів, зберігаючи максимальну ефективність, а безперервне зрошення через ендоскоп сприяє зменшенню кровотечі та зниженню ризику розвитку запальних процесів [20].

У межах цього дослідження визначали й порівнювали періопераційні параметри та клінічні результати пацієнтів, оперованих методами UBE та відкритої мікродискектомії поперекового відділу хребта. Аналіз передбачав зіставлення періопераційних показників: тривалості операції, об'єму крововтрати, тривалості перебування в стаціонарі. Вивчали також клінічні результати, включаючи оцінку за допомогою шкали нейропатичного болю (NPS), частоту повторних операцій і ускладнень.

За результатами дослідження встановили, що метод UBE-TLIF дійсно зменшує інтраопераційну крововтрату та сприяє зниженню показників раннього післяопераційного болю (істотне зменшення інтенсивності та тривалості болю в ногах та спині, визначені за NPS) порівняно з відповідними даними хворих, оперованих шляхом відкритої мікродискектомії. Зіставні дані одержано під час попередніх досліджень.

У дослідженні H. Han et al. визначено збільшення тривалості операції, виконаної методом UBE, порівняно з відкритою хірургією, але ми зафіксували меншу тривалість втручання в ендоскопічній групі [21].

Відомо, що на початкових етапах засвоєння хірургічної ендоскопічної навички, необхідно більше часу для виконання операції, оскільки хірург не має відповідного досвіду. Згідно з результатами дослідження N. Wang et al., хірургічні техніки хірурга стали більш стабільними після 34 оперативних втручань [22]. Ці дані дають підстави зробити висновок, що є пряма залежність між тривалістю оперативного втручання та досвідом хірурга.

Малоінвазивність UBE-TLIF зменшує відсоток інтраопераційних ускладнень, сприяє ранньому післяопераційному відновленню, а отже скорочує тривалість перебування в стаціонарі та прискорює час повернення до роботи [8,23]. За результатами нашого дослідження, середня тривалість перебування в стаціонарі в групі UBE у 2,23 раза ($p < 0,01$) менша, ніж у оперованих 1 групи зі стандартним інтраламінарним видаленням грижі.

Під час спостереження не зафіксовано тяжкі ускладнення та випадки реоперацій. Такі самі дані наведено у праці W. Guo et al. [11]. У результаті досліджень D. H. Neo et al. також встановлено, що UBE сприяє хорошему ефекту декомпресії, не впливаючи на хірургічну безпечність [24].

Загалом результати дослідження, що здійснили, корелюють із даними, які наведені у фаховій літературі та підтверджують: сучасні хірургічні технології UBE-TLIF мають певні переваги порівняно з традиційними методиками, можуть бути рекомендовані для ширшого застосування у практиці [8,23].

Висновки

Виконання ендоскопічних хірургічних втручань у хворих із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, які супроводжуються нестабільністю опорно-рухового сегмента, сприяє мінімізації хірургічної

травми, зменшенню крововтрати, скороченню тривалості перебування хворого в стаціонарі, зниженню ризику післяопераційних ускладнень і значному скороченню періоду реабілітації.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у здійсненні багатоцентрових, масштабних проспективних рандомізованих контрольованих досліджень у цьому напрямі.

Етичне схвалення

На етапі планування науково-дослідної роботи Комісія з питань етики Держаної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» розглядала її матеріали та постановила, що під час дослідження було передбачено заходи з забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, а також чинних законів України (протокол № 2 від 14 квітня 2021 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на обстеження, лікування та участь у науковому дослідженні.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України»: «Розробити інноваційні малоінвазивні технології в хірургічному лікуванні дегенеративних нейрокомпресійних синдромів поперекового відділу хребта», державний реєстраційний № 0122U000330 (2022–2024).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 28.02.2025

Відомості про авторів:

Фурман А. М., канд. мед. наук, лікар-нейрохірург, відділення малоінвазивної і лазерної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1229-0821

Хижняк М. В., д-р мед. наук, професор, зав. відділення малоінвазивної і лазерної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-6632-4206

Піонтовський В. К., д-р мед. наук, ТОВ «Медичний центр «Ендоклінік», м. Рівне, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0967-877X

Мироник Б. М., ТОВ «Медичний центр «Ендоклінік», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3974-1549

Ксензов Т. А., ТОВ «Медичний дім Odrex», м. Одеса, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8305-8563

Комаров О. М., відділення малоінвазивної і лазерної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0009-0007-3877-7084

Information about the authors:

Furman A. M., A.P. MD, PhD, Neurosurgeon, Department of Minimally Invasive and Laser Neurosurgery, the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Khyzhniak M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Minimally Invasive and Laser Neurosurgery, the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Piontkovskiy V. K., MD, PhD, DSc, LLC "Medical Center "EndoClinic", Rivne, Ukraine.

Myronyk B. M., MD, LLC "Medical Center "EndoClinic", Rivne, Ukraine.
Ksenzov T. A., MD, LLC "Medical Home Odrex", Odesa, Ukraine.
Komarov O. M., MD, Neurosurgeon, Department of Minimally Invasive and Laser Neurosurgery, the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Тимур Ксензов (Tymur Ksenzov)
ksenzovtimur@ukr.net

References

- Näther P, Kersten JF, Kaden I, Irga K, Nienhaus A. Distribution Patterns of Degeneration of the Lumbar Spine in a Cohort of 200 Patients with an Indication for Lumbar MRI. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3721. doi: [10.3390/ijerph19063721](https://doi.org/10.3390/ijerph19063721)
- Goel A. Is disc herniation "secondary" to spinal instability? Is it a protective natural response? *J Craniovertebr Junction Spine*. 2021;12(3):213-5. doi: [10.4103/jcvjs.jcvjs_111_21](https://doi.org/10.4103/jcvjs.jcvjs_111_21)
- White III AA, Panjabi MM. Kinematics of the spine. In: *Clinical biomechanics of the spine*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1990.
- Malik KN, Giberson C, Ballard M, Camp N, Chan J. Pain Management Interventions in Lumbar Spinal Stenosis: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(8):e44116. doi: [10.7759/cureus.44116](https://doi.org/10.7759/cureus.44116)
- Sigmundsson FG, Joelson A, Strömqvist F. Additional operations after surgery for lumbar disc prolapse : indications, type of surgery, and long-term follow-up of primary operations performed from 2007 to 2008. *Bone Joint J*. 2022;104-B(5):627-32. doi: [10.1302/0301-620X.104B5](https://doi.org/10.1302/0301-620X.104B5)
- Ahmad HS, Yoon JW. Intra-operative wearable visualization in spine surgery: past, present, and future. *J Spine Surg*. 2022;8(1):132-8. doi: [10.21037/jss-21-95](https://doi.org/10.21037/jss-21-95)
- Chen KT, Jabri H, Lokanath YK, Song MS, Kim JS. The evolution of interlaminar endoscopic spine surgery. *J Spine Surg*. 2020;6(2):502-12. doi: [10.21037/jss.2019.10.06](https://doi.org/10.21037/jss.2019.10.06)
- Heo DH, Son SK, Eum JH, Park CK. Fully endoscopic lumbar interbody fusion using a percutaneous unilateral biportal endoscopic technique: technical note and preliminary clinical results. *Neurosurg Focus*. 2017;43(2):E8. doi: [10.3171/2017.5.FOCUS17146](https://doi.org/10.3171/2017.5.FOCUS17146)
- Kim JE, Yoo HS, Choi DJ, Hwang JH, Park EJ, Chung S. Learning Curve and Clinical Outcome of Biportal Endoscopic-Assisted Lumbar Interbody Fusion. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8815432. doi: [10.1155/2020/8815432](https://doi.org/10.1155/2020/8815432)
- Yu Q, Lu HG, Pan XK, Shen ZH, Ren P, Hu XQ. Unilateral biportal endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion versus conventional interbody fusion for the treatment of degenerative lumbar spine disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):838. doi: [10.1186/s12891-023-06949-y](https://doi.org/10.1186/s12891-023-06949-y)
- Guo W, Li T, Feng C, Yu Y, Hu Y, Fan X. Clinical comparison of unilateral biportal endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion verse 3D microscope-assisted transforaminal lumbar interbody fusion in the treatment of single-segment lumbar spondylolisthesis with lumbar spinal stenosis: a retrospective study with 24-month follow-up. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):943. doi: [10.1186/s13018-023-04401-4](https://doi.org/10.1186/s13018-023-04401-4)
- Ahn Y, Youn MS, Heo DH. Endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion: a comprehensive review. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(5):373-80. doi: [10.1080/17434440.2019.1610388](https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1610388)
- Heo DH, Park CK. Clinical results of percutaneous biportal endoscopic lumbar interbody fusion with application of enhanced recovery after surgery. *Neurosurg Focus*. 2019;46(4):E18. doi: [10.3171/2019.1.FOCUS18695](https://doi.org/10.3171/2019.1.FOCUS18695)
- Gao T, Lai Q, Zhou S, Liu X, Liu Y, Zhan P, et al. Correlation between facet tropism and lumbar degenerative disease: a retrospective analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):483. doi: [10.1186/s12891-017-1849-x](https://doi.org/10.1186/s12891-017-1849-x)
- Silverman LI, Heaton W, Farhang N, Saxon LH, Dulatova G, Rodriguez-Granrose D, et al. Perspectives on the Treatment of Lumbar Disc Degeneration: The Value Proposition for a Cell-Based Therapy, Immunomodulatory Properties of Discogenic Cells and the Associated Clinical Evaluation Strategy. *Front Surg*. 2020;7:554382. doi: [10.3389/fsurg.2020.554382](https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.554382)
- Karsy M, Bisson EF. Surgical Versus Nonsurgical Treatment of Lumbar Spondylolisthesis. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(3):333-40. doi: [10.1016/j.nec.2019.02.007](https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.02.007)
- Katuch V, Grega R, Knorovsky K, Banoci J, Katuchova J, Sasala M, et al. Comparison between posterior lumbar interbody fusion and transforaminal lumbar interbody fusion in the management of lumbar spondylolisthesis. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(9):653-6. doi: [10.4149/BLL_2021_105](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_105)
- Kim M, Kim HS, Oh SW, Adsul NM, Singh R, Kashlan ON, et al. Evolution of Spinal Endoscopic Surgery. *Neurospine*. 2019;16(1):6-14. doi: [10.14245/ns.1836322.161](https://doi.org/10.14245/ns.1836322.161)
- Kang T, Park SY, Kang CH, Lee SH, Park JH, Suh SW. Is biportal technique/endoscopic spinal surgery satisfactory for lumbar spinal stenosis patients?: A prospective randomized comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15451. doi: [10.1097/MD.00000000000015451](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015451)
- Park DK, Weng C, Zakko P, Choi DJ. Unilateral Biportal Endoscopy for Lumbar Spinal Stenosis and Lumbar Disc Herniation. *JBJS Essent Surg Tech*. 2023;13(2):e22.00020. doi: [10.2106/JBJS.ST.22.00020](https://doi.org/10.2106/JBJS.ST.22.00020)
- Han H, Song Y, Li Y, Zhou H, Fu Y, Li J. Short-term clinical efficacy and safety of unilateral biportal endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion versus minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion in the treatment of lumbar degenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):656. doi: [10.1186/s13018-023-04138-0](https://doi.org/10.1186/s13018-023-04138-0)
- Wang N, Bei C, Wan J, Wang H. [Learning curve analysis of unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2022;36(10):1229-33. Chinese. doi: [10.7507/1002-1892.202205139](https://doi.org/10.7507/1002-1892.202205139)
- Park MK, Park SA, Son SK, Park WW, Choi SH. Clinical and radiological outcomes of unilateral biportal endoscopic lumbar interbody fusion (ULIF) compared with conventional posterior lumbar interbody fusion (PLIF): 1-year follow-up. *Neurosurg Rev*. 2019;42(3):753-61. doi: [10.1007/s10143-019-01114-3](https://doi.org/10.1007/s10143-019-01114-3)
- Heo DH, Lee DC, Park CK. Comparative analysis of three types of minimally invasive decompressive surgery for lumbar central stenosis: biportal endoscopy, uniportal endoscopy, and microsurgery. *Neurosurg Focus*. 2019;46(5):E9. doi: [10.3171/2019.2.FOCUS197](https://doi.org/10.3171/2019.2.FOCUS197)

Альбумін у терапії критичних станів, зокрема при преєклампсії

О. М. Клигуненко^{A,C,D,E,F}, О. В. Кравець^{A,E,F}, О. О. Зозуля^{E,F}, О. О. Марзан^{B,C,F},
Ю. О. Площенко^{E,F}, В. А. Седінкін^{E,F}, Д. М. Станін^{E,F}

Дніпровський державний медичний 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:

альбумін, індекс запалення, інтерлейкіни, преєклампсія, фуросемід.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 208-213

Попри те, що фізико-хімічні та фармакодинамічні властивості розчинів альбуміну доволі детально вивчено, а також розроблено алгоритми їх застосування при критичних станах, низка клінічних аспектів, зокрема щодо використання препарату при преєклампсії, залишається дискусійною.

Мета роботи – встановити вплив введення розчину альбуміну на активність запального процесу в післяпологовому періоді у жінок із вихідною преєклампсією.

Матеріали і методи. До дослідження залучили 60 вагітних у третьому триместрі, вік обстежених – від 18 до 40 років. Вагітність у цих жінок була ускладнена преєклампсією помірного та тяжкого ступенів. Обстежених поділили на дві групи по 30 жінок: пацієнтки I групи після пологів отримували рекомендовану чинними стандартами терапію; вагітні II групи одержували таку саму терапію, доповнену паралельною безперервною інфузією 20 % розчину альбуміну (8 мл/год – у 1 добу; 4 мл/год – на 2 та 3 доби) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год – у 1 добу; 0,025 мг/кг/год – на 2 та 3 доби) тривалістю 72 години. На початку пологів, у першу та третю доби післяпологового періоду визначали вміст у крові інтерлейкінів IL-6 і IL-10, обраховували співвідношення IL-6 / IL-10 (індекс запалення).

Результати. Встановили, що у третьому триместрі неускладненої вагітності індекс запалення перевищував норму на 120 %, що свідчило про передпологове посилення запальних процесів. Преєклампсія помірного та тяжкого ступенів у такому самому терміні супроводжувалася достовірним зростанням співвідношення IL-6 / IL-10 на 523,3–570,0 %, тобто істотним посиленням активності запального процесу. Інфузії альбуміну в поєднанні з низькими дозами фуросеміду за розробленою нами методикою сприяли корекції активності запального процесу. Так, у першу добу післяпологового періоду запропоновані заходи спричинили зменшення співвідношення IL-6 / IL-10, що все ж перевищувало норму для невагітних на 866,7 %, а в жінок I групи це перевищення становило 1696,7 %. На третю добу після пологів індекс запалення на тлі введення альбуміну перевищував норму на 116,7 %, у першій (контрольній) групі він залишався вищим за норму на 730,0 %.

Висновки. У післяпологовому періоді інфузії комбінації розчину альбуміну з фуросемідом за власною авторською методикою сприяли достовірному зниженню індексу запалення у породіль із преєклампсією.

Keywords:

albumin, furosemide, inflammation index, interleukins, pre-eclampsia.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(3):208-213

Albumin treatment of critical conditions on the example of pre-eclampsia

O. M. Klygunenko, O. V. Kravets, O. O. Zozulya, O. O. Marzan, Yu. O. Ploshchenko, V. A. Sedinkin, D. M. Stanin

Despite the well-documented physicochemical and pharmacodynamic properties of albumin solutions and the availability of clinical guidelines for their use in critical conditions, several aspects of their application, particularly in the context of pre-eclampsia, remain a matter of clinical debate.

Aim: to ascertain the effect of intravenous human albumin solution on the inflammatory process activity in the postpartum period in women with pre-eclampsia.

Materials and methods. 60 women aged 18 to 40 years in the third trimester of pregnancy complicated by moderate or severe pre-eclampsia were assigned to 2 groups of 30 patients each according to the prespecified inclusion and exclusion criteria. Group I patients were given a standard therapy after delivery. Group II patients were treated with the same therapy combined with continuous infusions of 20 % albumin solution (8 ml/h – on day 1; 4 ml/h – on days 2 and 3) and furosemide (0.05 mg/kg/h – on day 1; 0.025 mg/kg/h – on days 2 and 3) for 72 hours. Serum concentrations of interleukins (IL)-6 and IL-10 were measured, and the IL-6 / IL-10 ratio (inflammation index) was calculated before the onset of labor, and on days 1 and 3 of the postpartum period.

Results. The analysis has shown the inflammatory index of 120 % higher the normal in the third trimester of uncomplicated pregnancy, indicating a slight prenatal increase in inflammatory processes. Moderate or severe pre-eclampsia in the same period has been found to be accompanied by significantly increased IL-6/IL-10 ratios by 523.3–570.0 %, showing the significant activation of inflammatory processes. The use of albumin infusion in combination with low doses of furosemide according to the method developed by us has proven the possibility to correct the inflammatory process activity. So, with infusions on the 1st day postpartum, the IL-6 / IL-10 ratio was decreased and exceeded the norm for non-pregnant women by 866.7 % versus 1696.7 % in Group 1 women. On the 3rd day after childbirth, the inflammatory index exceeded the norm by only 116.7 % with intravenous albumin, while in Group 1 (control), it remained 730.0 % higher than the norm.

Conclusions. Intravenous combination of albumin solution with furosemide in the postpartum period according to the authors' method has helped to significantly reduce the inflammatory index in parturient women with pre-eclampsia.

У всьому світі клініцисти використовують розчини альбуміну (А) вже протягом майже 70 років. Розчин А розроблено у 1946 році [1,2], а початок широкого застосування у клінічній практиці припадає на період Другої світової війни. Ці препарати в деяких випадках є незамінними та життєво необхідними для пацієнтів у критичних станах. Позитивні результати лікування зумовили розроблення «альбумінової програми», за якою А рутинно використовували у військових і цивільних госпіталях США. За даними статистики, нині в Україні потреба в А становить 0,3 л на рік на одне лікарняне ліжко [3].

Людський сироватковий А – основний білок, який циркулює в організмі людини, має молекулярну масу 66,5–70,0 кДа та синтезується тільки у печінці. У синтезі альбуміну беруть участь 20–30 % гепатоцитів, забезпечуючи безперервне надходження у кровообіг до 10–15 г альбуміну за добу (0,2 г/кг/добу). Синтез А стимулюють інсулін, кортизол і соматостатин, а прозапальні медіатори його гальмують. Після синтезу А виділяється негайно, не накопичується [2,4,5].

Найважливіша функція А – забезпечення цілісності судинного бар'єра. Серед інших функцій важливе значення мають антиоксидантні ефекти та підтримка балансу рідини в організмі [6,7,8]. Молекулярна маса та структура альбуміну зумовлюють його онкотичну активність і здатність утримувати воду у внутрішньосудинному руслі за умови збереження цілісності ендотеліального глікокаліксу [9,10]. Плазма і А найефективніші для захисту ендотеліального глікокаліксу при критичних станах внаслідок так званого ефекту герметизації. Нині його механізм остаточно не з'ясовано, і тому визначено як парадокс колоїдно-осмотичного тиску [9,10,11,12].

Під час гострих і хронічних захворювань синтез А знижується на фоні збільшення його розпаду та втрат. Водночас порушується розподіл А між внутрішньо- та позасудинним просторами (набряк тканин). Це призводить до гіпоальбумінемії, що є незалежним предиктором негативних наслідків [13].

Гіпоальбумінемія, що виникла у пацієнтів похилого віку, – важливий предиктор підвищеної летальності та інфекційних ускладнень. Згідно з результатами досліджень, під час яких обстежено 319 хворих на COVID-19 (64 із них померли), рівень А у крові та вік є предикторами летального наслідку захворювання, що не залежать від статі, терміну надходження у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (BAIT), наявності серцевої недостатності, хронічного обструктивного захворювання легень, рівня С-реактивного білка [14].

Застосування А у пацієнтів із сепсисом залишається доцільним у сучасній клінічній практиці [15]. Про це свідчать результати дослідження, опубліковані у 2021 році [16]. У межах цього дослідження обстежено 6 597 хворих, яких поділили на дві групи. Хворі I групи після надходження до BAIT отримували тільки кристалоїди, а 920 хворих із 2 групи одержували комбінацію кристалоїдів та А, який також вводили у перші 24 години після надходження до відділення. Встановлено достовірне зниження летальності у 2 групі хворих (до 12,5 % проти 16,4 %, $p = 0,003$). У хворих цієї групи також зафіксовано підвищення показників виживаності на 3,23 доби на 28 добу спостереження, на 4,84 доби – на 60 добу від початку захворювання. Введення розчину А із запізнен-

ням на 24 години спричиняло збільшення об'єму інфузії кристалоїдів (1,9 л за три прийоми проти 3,9 л за добу) та сумарного об'єму інфузії А (з 0,99 л до 1,65 л).

Уперше розчин альбуміну в клініці застосували під час лікування хворих із термічними опіками, цієї стратегії дотримуються й донині.

У праці [17] запропоновано стратегію початкової інтенсивної терапії пацієнтів із тяжкими опіками, що ґрунтується на патофізіології пошкодження ендотеліального глікокаліксу при тяжких опіках. Доведено, що у перші години опікового шоку травма спричиняє низький серцевий викид, системну та легеневу вазоконстрикцію з низькими доставкою та засвоєнням кисню. У наступні 24–48 годин розвиваються гіпердинамічний і вазоплегічний стани. Дослідники встановили, що швидкість відновлення серцевого викиду краща, коли одночасно з кристалоїдами вводили А. Тому запропоновано такий алгоритм лікування:

1) надання допомоги починають із введення А в об'ємі, який розраховують за формулою: $2 \text{ мл/кг} \times \text{індекс тяжкості ураження}$;

2) розчини, які вводять у перші 6 годин після опіку (100 мл 20 % А на 100 мл Рінгера-лактату), використовують для досягнення чотирьох основних цілей: діурез – понад 0,5 мл/кг/год, серцевий індекс – понад 2,2 л/хв/мг, венозна оксиметрія – понад 70 %, зниження рівня лактату;

3) якщо одну з цих цілей не досягнуто, роблять тест на чутливість до рідини, у разі отримання позитивного результату, потрібно збільшити темп інфузії на 20 % за годину. Якщо всі цілі досягнуто, темп інфузії зменшують на 10 % за годину.

Додавання А до схеми інтенсивної терапії пацієнтів із термічною травмою сприяло зниженню летальності та зменшенню частоти виникнення компартмент-синдрому [18], скороченню тривалості використання вазопресорів, штучної вентиляції легень і зменшенню частоти виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії [19], а також спричинило зниження потреби у кристалоїдах [20].

Актуальним є питання щодо можливості застосування А у хворих на пневмонію, асоційовану з COVID-19. Так, у дослідженні G. Ramador [14] проаналізовано результати інфузій альбуміну 29 хворим на пневмонію, асоційовану з COVID-19, у котрих рівень D-димеру перевищував 1 мкг/мл, а рівень А у плазмі крові був нижчим за 3,5 г/дл. Хворі I групи ($n = 10$) внутрішньовенно отримували альбумін у дозі 80 г/добу у перші три доби, 40 г/добу – у наступні чотири доби; сумарно – 400 г А на тиждень. Хворим II групи ($n = 19$) призначено стандартну терапію. Пацієнти обох груп одержували гепарин у низьких дозах, у жодному випадку не призначено кортикостероїди. У всіх хворих виявлено гіпоальбумінемію. Аналіз результатів лікування дав підстави зробити висновок про безпечність введення з першої доби госпіталізації А у великій дозі (400 г) пацієнтам похилого віку у критичному стані внаслідок перебігу пневмонії, асоційованої з COVID-19, на фоні тяжкої гіпоальбумінемії. Екзогенний А у високих дозах спричиняє підвищення концентрації А у крові, сприяючи збільшенню об'єму крові, що циркулює, та запобігає гострому ураженню нирок, покращує кровотік в усіх тканинах організму (маркером цього є ступінь зниження С-реактивного білка у крові).

У керівництві, що розроблене А. Weinacker & Н. Ang, наведено детальні рекомендації та відповідні алгоритми введення А під час кардіохірургічних оперативних втручань, при гепаторенальному синдромі, спонтанному бактеріальному перитоніті та цирозі печінки, а також під час трансплантацій серця, легенів, печінки [21].

Не менш важливою є проблема застосування альбуміну при критичних станах в акушерстві та гінекології, зокрема при прееклампсії.

Відомо, що прееклампсія не є самостійним захворюванням [22]. Цей синдром пов'язаний із порушенням адаптаційних систем організму матері, внаслідок чого стає неможливим адекватне забезпечення потреб плода, який розвивається. Гестаційна ендотеліопатія виникає під впливом низки біологічно активних речовин, як-от про- та протизапальних цитокінів. Активізація різних факторів запалення додатково порушує структуру ендотелію. У поєднанні з порушенням синтезу альдостерону та затримкою внаслідок цього натрію та води збільшується проникність судинної стінки, рідина виходить в інтерстиціальний простір, що клінічно виявляють за набряковим синдромом [23,24,25].

У попередніх роботах показано, що під впливом А, введеного у післяпологовому періоді жінкам із вихідною прееклампсією, виникає тенденція до нормалізації водних секторів і параметрів гемодинаміки [26,27]. Разом із тим, альбумін має властивості модулятора системного запалення [28,29], на якому, власне, і ґрунтується розвиток прееклампсії. Лише в поодиноких дослідженнях вивчали активність запальних процесів, що виникають у жінок із вихідною прееклампсією, під впливом інфузій альбуміну після розродження.

Мета роботи

Встановити вплив введення розчину альбуміну на активність запального процесу в післяпологовому періоді у жінок із вихідною прееклампсією.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження, яке здійснене на базі ВАІТ Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради», залучено 60 жінок.

Критерії залучення до дослідження – вік 18–40 років, одноплідна вагітність у терміні 34–40 тижнів, діагностована прееклампсія помірного та тяжкого ступенів, крововтрата під час пологів до 10 % об'єму крові, що циркулює. Із дослідження виключали жінок, молодших за 18 і старших за 40 років, із терміном вагітності, що менший за 34 тижні, вагітних, які мали багатоплідну вагітність, діагностовану соматичну патологію, із крововтратою під час пологів понад 10 % об'єму крові, що циркулює.

Для встановлення регіонарної норми для показників, що аналізували, обстежили 30 невагітних жінок відповідного віку (норма 1), а для оцінювання впливу прееклампсії на ці параметри обстежили 30 жінок у такому самому терміні вагітності без ускладнень перебігу (норма 2).

До першої (контрольної) групи залучили 30 жінок з прееклампсією в терміні вагітності $260,18 \pm 6,34$ днів; вік

пацієнток – $30,06 \pm 5,13$ року. У 80 % із них пологи відбулися шляхом операції кесаревого розтину. У післяпологовому періоді ці жінки отримували лікування відповідно до наказу МОЗ України № 151 від 24.01.2022 р. [30]. До другої (дослідної) групи залучили 30 вагітних із прееклампсією, які мали зів'язаний середній вік і термін вагітності, такий самий метод розродження. Пацієнткам цієї групи, крім стандартної терапії, протягом 72 годин після завершення фізіологічних пологів чи операції кесаревого розтину безперервно виконували інфузію розчинів альбуміну та фуросеміду за авторською методикою [31].

Концентрацію інтерлейкінів (IL-6 і IL-10) визначали методом імуноферментного аналізу, використовували відповідні набори реактивів. Кров для аналізу брали до початку пологової діяльності (вихідні показники); у першу та третю доби після пологів.

Усі жінки під час дослідження перебували під наглядом суміжних спеціалістів: окуліста, невролога, терапевта / кардіолога.

Усі процедури, які виконали під час дослідження, відповідали чинним етичним стандартам щодо клінічної практики, нормам Гельсінської декларації 1964 р. з поправками та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Робота схвалена комісією з питань біомедицинської етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 06 від 04 жовтня 2019 р.).

Статистично результати дослідження проаналізували, застосовувавши методи параметричної та непараметричної статистики. Для статистичного порівняння використали t-критерій Стюдента. Відмінності вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати

Встановлено, що у третьому триместрі неускладненої вагітності рівень прозапального IL-6 достовірно (на 175 %) перевищував показник, зафіксований у здорових невагітних жінок (табл. 1, рис. 1). Рівень протизапального IL-10 вірогідно підвищувався, але меншою мірою, – на 29,5 % від норми 1. Зазначимо, що індекс запалення при цьому перевищував норму на 120 %.

До розродження на фоні прееклампсії рівень прозапального IL-6 достовірно перевищував норму для невагітних жінок на 272,9 %, а норму для жінок із неускладненою вагітністю – на 97,8 % (табл. 2, рис. 1). При цьому рівень протизапального IL-10 достовірно нижчий за норму у невагітних жінок на 38,0 %, а в жінок із неускладненою вагітністю – на 52,3 %. Значне посилення запальних процесів на тлі прееклампсії підтверджено підвищенням індексу запалення – на 523,3–570,0 % понад рівень його при неускладненій вагітності.

У першу добу після пологів на тлі стандартної інфузійної терапії зафіксовано подальше достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня IL-6: на 443,6 % понад вихідний рівень і на 716,4 % понад показник, встановлений у невагітних жінок (рис. 2). Концентрація протизапального IL-10 при цьому продовжувала вірогідно зменшуватися і становила 76,3 % від вихідного рівня та 47,1 % від норми для невагітних жінок (табл. 2, рис. 3). Індекс запалення перевищував норму для невагітних жінок на 1696,7 %, а вихідний рівень – на 1173,4 % (табл. 2, рис. 4).

Таблиця 1. Вплив преєклампсії на медіатори запалення (n = 30)

Показник	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-6 /IL-10, ум. од.
Здорові невагітні жінки (норма 1)	1,40 ± 0,15	4,50 ± 0,28	0,30
Жінки з неускладненою вагітністю (норма 2)	3,85 ± 0,49	5,83 ± 0,35	0,66
Жінки з преєклампсією	5,37 ± 0,27	2,66 ± 0,21	2,01

Таблиця 2. Динаміка змін інтерлейкінів при різних варіантах терапії післяпологового періоду, М ± m

Показник	IL-6, пг/мл		IL-10, пг/мл	
	Група 1	Група 2	Група 1	Група 2
До пологів	5,22 ± 0,23	5,37 ± 0,27	2,78 ± 0,27	2,66 ± 0,21
1 доба після пологів	11,43 ± 0,54	8,27 ± 0,41	2,12 ± 0,11	2,84 ± 0,13
3 доба після пологів	4,93 ± 0,18	2,35 ± 0,14	1,98 ± 0,19	3,63 ± 0,21

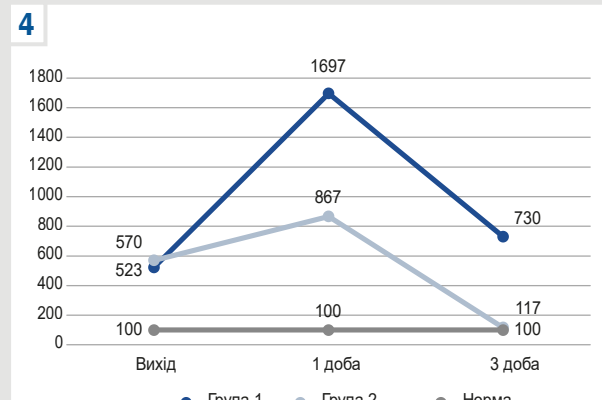
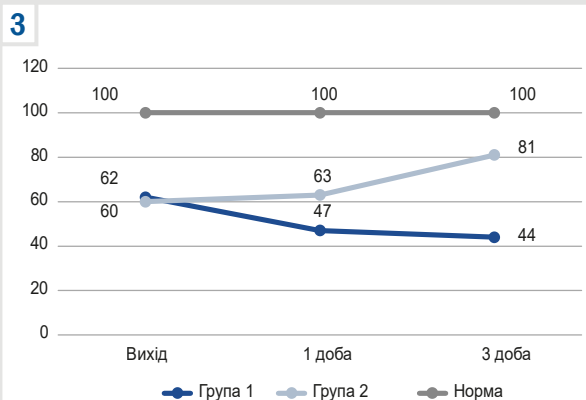
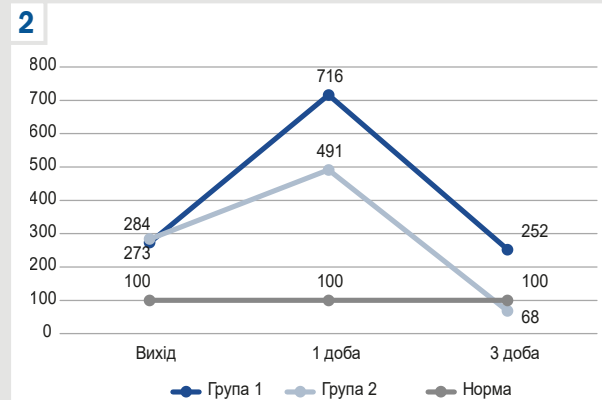
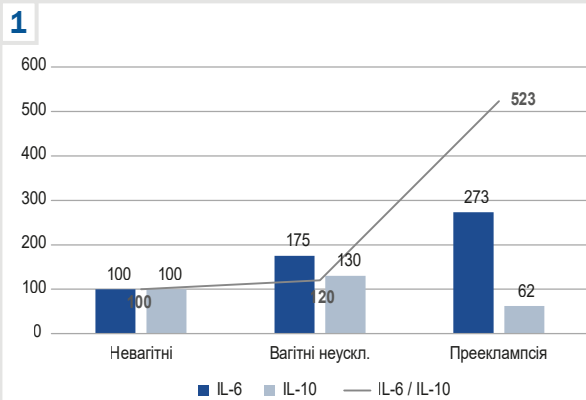


Рис. 1. Вплив преєклампсії на рівні IL-6, IL-10 та індекс запалення (у відсотках до норми).

Рис. 2. Динаміка змін IL-6 (у відсотках до норми) під впливом різних схем лікування в післяпологовому періоді.

Рис. 3. Динаміка змін IL-10 (у відсотках до норми) під впливом різних схем лікування в післяпологовому періоді.

Рис. 4. Динаміка змін індексу запалення (співвідношення IL-6 / IL-10 у відсотках до норми) під впливом різних схем лікування в післяпологовому періоді.

На третю добу після пологів концентрація IL-6 різко зменшилася – до 94,4 % від вихідного рівня, перевищувала норму для невагітних жінок на 252,1 %. Рівень протизапального IL-10 продовжував знижуватися – до 71,2 % від вихідного рівня або до 44,0 % від норми для невагітних. Зафіксовано також зменшення індексу запалення на 966,7 % порівняно з попереднім етапом дослідження, він на 730,0 % перевищував норму для невагітних жінок.

На тлі інфузії розчину А рівень прозапального IL-6 у першу добу після пологів підвищився, як і в попередній групі, але меншою мірою. Так, встановлено, що концентрація IL-6 перевищувала вихідний рівень на 207,1 %, а норму для невагітних – на 490,3 % (табл. 2, рис. 2). Втім, на відміну від попередньої групи, визначено тенденцію до збільшення у крові рівня протизапального IL-10. Залишаючись на 36,9 % нижчим за норму для невагітних жінок, його рівень вірогідно (на 4,0 %) перевищував

показник, встановлений на попередньому етапі. Індекс запалення перевищував рівень попереднього етапу на 297,7 %, норму для невагітних – на 866,7 %.

На третю добу після пологів концентрація прозапального IL-6 стрімко знизилася та була на 422,8 % нижчою за показник, встановлений на попередньому етапі дослідження, лише на 67,9 % перевищувала норму для здорових невагітних жінок (рис. 2). Рівень проти-запального IL-10 при цьому на 17,6 % перевищував показник, зафіксований на попередньому етапі (рис. 3). Це вірогідно (на 19,3 %) менше за норму для здорових невагітних жінок. Індекс запалення перевищував норму для невагітних лише на 116,7 %, на 750,2 % менший за показник попереднього етапу.

Обговорення

Згідно з результатами нашого дослідження, неускладнена вагітність у терміні 260,18 ± 6,34 дня супроводжується запальним процесом низької інтенсивності. Індекс запалення (IL-6 / IL-10) перевищував норму на 120,0 %, що забезпечує підготовку вагітної до нормального перебігу пологів [22].

Прееклампсія помірного і тяжкого ступенів у тому самому терміні супроводжується достовірним посиленням (на 570 %) активності запального процесу (IL-6 / IL-10), що підтверджено динамікою концентрацій IL-6 і IL-10. У першу добу після пологів зафіксовано пікоподібне посилення запальних процесів. Встановлено, що на ступінь зростання впливає характер інтенсивної терапії, яку отримує жінка.

За результатами дослідження, інфузії альбуміну у поєднанні з низькими дозами фуросеміду за розробленою нами методикою можуть сприяти корекції рівнів про- та протизапальних цитокінів для зменшення активності запального процесу. Так, на першу добу післяпологового періоду під впливом інфузії А співвідношення IL-6 / IL-10 зменшилося істотно, ніж при стандартній терапії. На третю добу після пологів індекс запальної активності у другій групі лише на 116,7 % перевищував норму для невагітних.

На підставі цих даних зробили висновок, що застосування запропонованої схеми лікування сприяє зменшенню інтенсивності запалення, імовірно, внаслідок ендотеліопротективного ефекту альбуміну, який стримує прогресування прееклампсії [32,33,33].

Висновки

1. Третій семестр неускладненої вагітності супроводжується запаленням низької інтенсивності, ступінь якого збільшується на 348,3 % на фоні формування прееклампсії.

2. У першу добу після пологів на тлі вихідної прееклампсії відбувається посилення запальних процесів, ступінь активності котрих залежить від особливостей інтенсивної терапії, яку отримує жінка.

3. Додавання до стандартної терапії з перших годин після розродження 20 % розчину альбуміну та фуросеміду за власною авторською методикою сприяє істотному зменшенню ступеня активності запальних реакцій, внаслідок чого зменшується імовірність виникнення ускладнень у післяпологовому періоді.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 08.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 18.04.2025

Відомості про авторів:

Клигуненко О. М., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8470-4790

Кравець О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1340-3290

Зозуля О. О., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб та нейрохірургії факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1024-5987

Марзан О. О., д-р філософії, асистент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1263-2198

Площенко Ю. О., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0538-0164

Седінкін В. А., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8894-1598

Станін Д. М., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5310-2148

Information about the authors:

Klygunenko O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Kravets O. V., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Zozulya O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Marzan O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Ploshchenko Yu. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Sedinkin V. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Stanin D. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.



Клигуненко Олена (Olena Klyhunenko)
klygunenko@gmail.com

References

- Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics*. 2002;1(11):845-67. doi: [10.1074/mcp.r200007-mcp200](https://doi.org/10.1074/mcp.r200007-mcp200)
- Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care*. 2014;18(4):231. doi: [10.1186/cc13991](https://doi.org/10.1186/cc13991)
- Vydyborets SV. [Albumin of serum: the range of possibilities for the application]. *Family Medicine*. 2018;(2):109-17. Ukrainian. doi: [10.30841/2307-5112.2.2018.146190](https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2018.146190)
- Klygunenko O, Zozulya O. [Human serum albumin (the past and the future)]. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2017;(5):26-30. Russian. doi: [10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356](https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356)
- Cherniy VI. [The role and place of albumin in modern infusion-transfusion therapy]. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2017;(1):23-31. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0586.1.80.2017.94448](https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.80.2017.94448)
- Chappell D, Jacob M. Role of the glycocalyx in fluid management. *Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(3):227-34. doi: [10.1016/j.bpa.2014.06.003](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.06.003)
- Saner FH, Stueben BO, Hoyer DP, Broering DC, Bezinover D. Use or Misuse of Albumin in Critical Ill Patients. *Diseases*. 2023;11(2):68. doi: [10.3390/diseases11020068](https://doi.org/10.3390/diseases11020068)
- Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33(3):209-90. doi: [10.1016/j.mam.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002)
- Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(5):428-36. doi: [10.1097/MCC.0000000000000341](https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000341)
- Evans TW. Review article: albumin as a drug--biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16 Suppl 5:6-11. doi: [10.1046/j.1365-2036.16.s5.2.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.16.s5.2.x)
- Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, Ricci CS, Tufoni M, et al. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. *Eur J Intern Med*. 2013 Dec;24(8):721-8. doi: [10.1016/j.ejim.2013.05.015](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.015)
- Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ. Safety of human albumin – serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth*. 2003;91(5):625-30. doi: [10.1093/bja/aeg233](https://doi.org/10.1093/bja/aeg233)
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003;237(3):319-34. doi: [10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87](https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87)
- Ramador G. Infusion of albumin for seriously ill patients with COVID-19: hemodilution and anticoagulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7126. doi: [10.3390/ijms22137126](https://doi.org/10.3390/ijms22137126)
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412-21. doi: [10.1056/NEJMoa1305727](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305727)
- Zhou S, Zeng Z, Wei H, Sha T, An S. Early combination of albumin with crystalloids administration might be beneficial for the survival of septic patients: a retrospective analysis from MIMIC-IV database. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):42. doi: [10.1186/s13613-021-00830-8](https://doi.org/10.1186/s13613-021-00830-8)
- Soussi S, Dépret F, Benyamina M, Legrand M. Early Hemodynamic Management of Critically Ill Burn Patients. *Anesthesiology*. 2018;129(3):583-9. doi: [10.1097/ALN.0000000000002314](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002314)
- Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois MJ. Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2017;43(1):17-24. doi: [10.1016/j.burns.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.001)
- Park SH, Hemmila MR, Wahl WL. Early albumin use improves mortality in difficult to resuscitate burn patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(5):1294-7. doi: [10.1097/TA.0b013e31827019b1](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31827019b1)
- Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, et al. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates "fluid creep". *J Burn Care Res*. 2010;31(1):40-7. doi: [10.1097/BCR.0b013e3181cb8c72](https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181cb8c72)
- Weinacker A, Ang H. Guidelines for Intravenous Albumin Administration at Stanford Health Care. *Stanford Health Care*; 2017. 4 p.
- Klygunenko OM, Sedinkin VA, Kravets OV, Marzan OO. [The effect of the inflammatory response on the development of pregnancy complicated by preeclampsia]. *Pain, Anaesthesia and Intensive Care*. 2024;(4):7-16. doi: [10.25284/2519-2078.4\(109\).2024.318686](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(109).2024.318686)
- August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-60. doi: [10.1097/AOG.0000000000003891](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891)
- Karaşin SS, Çift T. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(3):133-9. doi: [10.1055/s-0040-1709662](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709662)
- Klyhunenko OM, Volkov OO. [The interrelation of pro- and antiinflammatory cytokines in the third trimester of pregnancy]. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2014;(7):131-3. Ukrainian.
- Klygunenko OM, Marzan OO. [The influence of pregnancy that is complicated by preeclampsia on the main parameters of central and peripheral hemodynamics and body water compartments volume]. *Ukrainian medical journal*. 2021;(2):71-3. Ukrainian. doi: [10.32471/umj.1680-3051.142.203830](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.142.203830)
- Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S895-S906. doi: [10.1016/j.ajog.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.026)
- Alnaes-Katjavivi P, Roald B, Staff AC. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: Rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:1-17. doi: [10.1016/j.preghy.2019.11.007](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.007)
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Hypertensive Disorders During Pregnancy, Childbirth, and the Postpartum Period"]. Order dated 2022 Jan 24 No. 151 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 2]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_ykpmg_giprozlvagitn.pdf
- Klygunenko OM, Kravets OV, Sedinkin VA, inventors. [Method for preventing multiple organ failure syndrome in patients with hypovolemia]. Patent 128083 Ukraine. 2018 Aug 27.
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241. doi: [10.1093/eurheartj/ehy340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340)
- Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 Jul 15;366:l2381. doi: [10.1136/bmj.l2381](https://doi.org/10.1136/bmj.l2381)
- Ridder A, Giorgione V, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3263. doi: [10.3390/ijms20133263](https://doi.org/10.3390/ijms20133263)

Аналіз факторів ризику та етіологічний спектр збудників інфекції сечовивідних шляхів у дітей

Т. В. Сорокман^{А,D,E,F}, М. Г. Гінгуляк^{В,C}, О. В. Макарова^{С,E}, Н. О. Попелюк^{В,E}

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 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:

діти, інфекція сечовивідних шляхів, уропатогени, чинники ризику.

Запорізький

медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 214-220

Проблема інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у дітей залишається актуальною у сучасній педіатрії, педіатричній нефрології та урології, незважаючи на велику кількість робіт, що присвячені цьому питанню.

Мета роботи – проаналізувати ймовірні предиктори розвитку та дослідити етіологічний спектр збудників інфекції сечовивідних шляхів у дітей.

Матеріали і методи. Проаналізовано медичну документацію 238 дітей віком від 1 до 14 років. Дітей поділили на дві групи: I – діти з ІСШ (n = 140), II – діти без ІСШ (n = 98). Критерії залучення до групи пацієнтів з ІСШ відповідали рекомендаціям Європейського товариства дитячої урології. Посів сечі на мікрофлору та визначення чутливості до антибіотиків здійснили згідно зі стандартними методиками.

Результати. ІСШ виявлено у 32,7 % хлопців і 26,1 % дівчат. Найчастіше ІСШ діагностовано у віковій групі 1–3 роки – 54,3 % випадків. Визначили залежність ІСШ від статі, й ця залежність змінюється з віком хворих: у віці від 1 до 3 років в 1,3 раза (95 % ДІ: 0,8–2,5) більше випадків серед дівчат, ніж хлопців, а у віці 4–7 років – в 1,4 раза (95 % ДІ: 0,9–3,4) більша ймовірність виникнення ІСШ у хлопців, ніж у дівчат. Найчастіше в дітей виявляли міхурово-сечовідні рефлюкси (пасивний – 34,5 %, активний – 19,2 %), крипторхізм (12,1 %), пієлоектазію (10,3 %). За результатами анкетування, спадкову обтяженість сімейного анамнезу через нефроурологічні захворювання зафіксовано у 35,7 % пацієнтів. Вік, спадковість, нейрогенний сечовий міхур, тривалість госпіталізації, кількість госпіталізацій, аномалію, вроджену ваду, закреп, дисбактеріоз кишечника та анемію визначено як фактори впливу ІСШ у дітей (p < 0,05), а стать, місце проживання, сезонність, цукровий діабет не мали значущого впливу. Переважно виявлено грамнегативну флору в обох групах спостереження, здебільшого через *Escherichia coli*; частіше за інші мікроорганізми визначали *Klebsiella oxytoca* та *Acinetobacter baumannii*.

Висновки. Провідним збудником педіатричної уроінфекції була *Escherichia coli*. Встановлення мікробіологічного спектра ІСШ дасть змогу швидко і раціонально розпочинати емпіричну антибактеріальну терапію. Незалежні чинники ризику розвитку ІСШ необхідно враховувати під час укладання стратегічних настанов щодо профілактики, ранньої діагностики та підходів до лікування.

Keywords:

children, urinary tract infection, uropathogens, risk factors.

Zaporozhye

Medical Journal.
2025;27(3):214-220

Risk factor analysis and etiological pathogen spectrum for urinary tract infection in children

T. V. Sorokman, M. G. Gingulyak, O. V. Makarova, N. O. Popeliuk

The problem of urinary tract infection (UTI) in children remains relevant in modern pediatrics, pediatric nephrology, and urology, despite the large number of works focused on this issue studies.

Aim. To analyze the potential predictors of development and examine the etiological spectrum of pathogens for urinary tract infection in children.

Materials and methods. Medical documentation of 238 children aged 1 to 14 years was analyzed. Children were divided into two groups: I – children with UTI (n = 140), II – children without UTI (n = 98). The patient group inclusion criteria for children with UTI met the recommendations of the European Society of Pediatric Urology. Urine culture for microbial flora and antibiotic sensitivity were performed according to standard methods.

Results. UTIs occurred in 32.7 % of boys and 26.1 % of girls. The most frequent UTIs were registered in the 1–3 years age group (54.3 %). Sex-specifics of UTIs were noted, varying depending on age: at the age of 1–3 years, girls were 1.3 times more likely to have UTIs than boys (95 % CI: 0.8–2.5); at the age of 4–7 years, boys were 1.4 times more likely to have UTIs (95 % CI: 0.9–3.4) than girls. Most common in children were vesicoureteral reflux (passive 34.5 % and active 19.2 %), cryptorchidism (12.1 %), and pyelectasia (10.3 %). According to the results of questioning, a positive family history of nephro-urological diseases was found in 35.7 % of patients. Age, heredity, neurogenic bladder, duration and number of hospitalizations, anomaly, congenital defect, constipation, intestinal dysbacteriosis, and anemia were identified as factors influencing UTI in children (p < 0.05), while factors such as sex, place of residence, seasonality, and diabetes mellitus had no significant effect. Gram-negative bacterial flora was predominantly identified including *Escherichia coli* in both observation groups, *Klebsiella oxytoca* and *Acinetobacter baumannii* were isolated more often than other microorganisms.

Conclusions. The predominant pathogen in the development of pediatric urinary tract infections is *Escherichia coli*. Identification of UTI microbiological spectrum will allow for rapid and rational initiation of empirical antibacterial therapy. Independent risk factors for UTI development should be considered when developing strategic guidelines for prevention, early diagnosis, and treatment approaches.

Проблема інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у дітей залишається актуальною у сучасній педіатрії, педіатричній нефрології та урології, незважаючи на велику кількість робіт, присвячених цьому питанню. Інтерес до порушеної проблеми пов'язаний насамперед із високою поширеністю захворювання та розвитком тяжких ускладнень, що призводять до інвалідизації дітей [1,2,3,4].

ІСШ (англ. urinary tract infection) – друга за поширеністю бактеріальна інфекція у дітей після середнього отиту. Серед недоношених і новонароджених із дуже низькою масою тіла поширеність ІСШ вища (2,9 % і 4,0–25,0 % відповідно) порівняно з доношеними немовлятами (0,7 %) [5,6]. Частота ІСШ у дітей варіює залежно від віку (більш схильними є діти грудного та раннього віку) та статі (до 1 року серед хлопців частота становить 2,7–3,7 %, серед дівчат – 0,7–2,0 %; від 1 до 7 років 0,2–2,0 % і 0,9–8,0 % відповідно до статі хворих). Є дані щодо сезонності ІСШ: у червні визначено найбільшу поширеність, у грудні – найменшу.

В об'єднаному аналізі досліджень, до яких залучено сумарно 1675 пацієнтів із симптомами порушення сечовипускання та/або лихоманкою, поширеність ІСШ становила 15,5 % (95 % ДІ, 13,8–17,3 %). Поширеність ІСШ становила 32,9 % (95 % ДІ, 26,6–39,9 %) у хлопців віком до 6 місяців із лихоманкою та 19,3 % (95 % ДІ, 16,1–22,9 %) у дівчат із лихоманкою віком до 12 місяців [7,8].

Втім справжню поширеність ІСШ у дітей складно оцінити через їхні неспецифічні симптоми. Поширеність безсимптомної бактеріурії становить 0,37 % (95 % ДІ, 0,09–0,82) у хлопців і 0,47 % (95 % ДІ, 0,36–0,59) у дівчат. Відповідні значення для безсимптомної бактеріурії без піурії, згідно з результатами дослідження, становили 0,18 % (95 % ДІ, 0,02–0,51) і 0,38 % (95 % ДІ, 0,22–0,58) відповідно [9].

Згідно з висновками вітчизняних і європейських експертів, найпоширенішим збудником ІСШ у дітей є грамнегативна флора. Встановлено, що майже 90 % випадків припадає на інфікування бактеріями *Escherichia coli*. Однак на першому році життя *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. та *Pseudomonas* виділяються дещо частіше, ніж у дітей старшого віку. Частина пацієнтів з ІСШ, що спричинені атипичними мікроорганізмами, вірогідно більша серед пацієнтів з урологічними вадами розвитку [10,11,12]. Роль *Mycoplasma hominis* і *Chlamidia trachomatis* досі остаточно не підтверджено, оскільки ці збудники, як правило, поєднуються з іншою грамнегативною мікрофлорою.

Розвиток захворювань органів сечової системи у дітей раннього віку спричиняє морфофункціональна незрілість нирок, особливо на фоні обструктивної уропатії, інфекції, гіпоксичних станів. Цим пояснюють посилений інтерес дослідників до вивчення вроджених вад розвитку сечовидільної системи, на частку яких припадає від 1/10 до 1/3 всіх аномалій органів у педіатричній популяції. Однак наявність обструкцій у сечовій системі не завжди реалізується в пієлонефриті, а лише за умов впливу несприятливих зовнішніх чинників [13,14,15].

Більшість дослідників вважають, що фактори ризику розвитку ІСШ, прогнозування перебігу, критерії ранньої топочної діагностики, вивчення імовірного регіонального мікробного пейзажу в дітей потребують продовження вивчення, оскільки досі клінічний аналіз і дослідження

факторів ризику розвитку ІСШ здійснювали передусім під час досліджень за участю дорослих пацієнтів.

Мета роботи

Проаналізувати ймовірні предиктори розвитку та дослідити етіологічний спектр збудників інфекції сечовивідних шляхів у дітей.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради та КНП «Міська дитяча поліклініка» Чернівецької міської ради впродовж 2020–2024 років.

Здійснили багатопланове анкетування пацієнтів, що передбачало уточнення анамнестичних соціальних, побутових, екологічних, спадкових та інших характеристик дітей для вивчення імовірних факторів ризику розвитку захворювання.

Вивчено медичну документацію 238 дітей віком від 1 до 14 років. Пацієнтів поділили на дві групи: I – діти з ІСШ (n = 140), II – діти без ІСШ (n = 98). Проаналізовано конкретні симптоми, що свідчать про можливу ІСШ, зокрема скарги на дизурію, часті сечовипускання, енурез, біль у животі та надлобковій ділянці, а також такі неспецифічні симптоми, як температура, блювота, діарея, жовтяниця, втрата маси тіла тощо.

Критерії залучення до групи пацієнтів із гострою (до трьох місяців) ІСШ (I група, n = 140) відповідали рекомендаціям Європейського товариства дитячої урології [16]: кількість бактеріальних колоній у середній порції сечі понад 10⁵ колонієутворювальних одиниць (КУО) і кількість лейкоцитів в осаді сечі після центрифугування >5 під великим збільшенням.

До II групи (n = 98) залучено дітей, у котрих виявлено зміни під час аналізу сечі, але вони не відповідали критеріям Європейського товариства дитячої урології.

До дослідження не залучали пацієнтів зі злоякісними пухлинами, порушеннями функції серця, легенів та інших органів, гострими інфекційними захворюваннями, захворюваннями сполучної тканини, хронічною нирковою недостатністю, полікістозом нирок, неусувними уретральними обструкціями, а також дітей, яким було призначено тривалу терапію за допомогою сечового катетера.

Дослідження отримало схвалення Комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету, протокол № 4 від 20.12.2024 року.

Посів сечі на мікрофлору та визначення чутливості до антибіотиків здійснили згідно зі стандартними методиками, використали одноразові стерильні сечозбірники для немовлят і стерильні стаканчики для дітей старшого віку. Морфологічне дослідження мікроорганізмів виконали за Грамом. Антибіотикочутливість визначали методом стандартних дисків. Як діагностично значущу бактеріурію оцінювали, якщо в 1 мл сечі, зібраної з середньої порції, виявляли більше ніж 10⁵ КУО бактерій.

Статистично результати опрацювали за допомогою програм Microsoft Office Excel і Statistica 10 на персональному комп'ютері ACER (Intel® Core™ i3-7020 CPU @ 2.30GHz, операційна система Windows 10). Кількісні

Таблиця 1. Розподіл обстежених дітей за віком і статтю, абс. (%)

Показник, одиниці вимірювання	Дівчата, n = 106	Хлопці, n = 132
1–3 роки, n = 111	64 (55,7)	47 (34,6)
4–7 років, n = 82	24 (21,6)	58 (43,9)
8–14 років, n = 45	18 (15,2)	27 (20,5)

та порядкові показники наведено як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm s$), якісні – як абсолютну кількість і частку (%) від загальної чисельності хворих у вибірці або окремі групи. Для даних, що відповідали нормальному розподілу, застосували загальноприйняті методи параметричної статистики, зокрема t-критерій Стюдента. Якщо розподіл показників не відповідав закону нормального розподілу, використали непараметричні критерії Вілкоксона та Манна-Вітні. Якісні ознаки порівнювали, використавши критерій χ^2 Пірсона, або методом кутового перетворення Фішера (Рф) – для відносних величин. Ризик реалізації подій оцінювали, визначаючи довірчі інтервали (95 % ДІ). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю наведено у таблиці 1.

ІСШ діагностовано у 32,7 % (78 із 238) хлопців і в 26,1 % (62 із 238) дівчат. Найчастіше ІСШ визначали у дітей віком від 1 до 3 років – 54,3 % випадків (76 із 140).

Визначили залежність ІСШ від статі; крім того, ця залежність змінюється з віком хворих: у віці від 1 до 3 років в 1,3 раза (95 % ДІ: 0,8–2,5) більше випадків серед дівчат, ніж хлопців, а у віці 4–7 років – в 1,4 раза (95 % ДІ: 0,9–3,4) більша ймовірність виникнення ІСШ у хлопців, ніж у дівчат.

Розрізняють специфічні та неспецифічні симптоми ІСШ. Неспецифічні симптоми або взагалі безсимптомний перебіг частіше фіксували в дітей молодшого віку: втрату маси тіла визначено у 42,1 % випадків, червнi кольки – 32,8 %, проблеми з годуванням – 35,9 %, блювоту – 29,6 %, діарею – 23,4 %, жовтяницю – 18,7 %, субфебрильну температуру – 17,1 % дітей. Специфічні симптоми, виявлені в дітей віком 1–3 роки: різкий запах сечі – 15,7 %, надлобковий біль або біль у спині – 31,6 %, дизурія – 35,8 % випадків.

У дітей віком 4–7 років виявляли і неспецифічні (зниження апетиту – 42,1 %, блювота – 29,6 %, субфебрильна температура – 15,7 %), і специфічні симптоми (часте сечовипускання – 42,1 %, дизритмічне сечовипускання – 32,8 %, надлобковий біль або біль у спині – 31,6 %, енурез – 10,2 %).

У дітей вікової групи 8–14 років частіше визначали специфічні симптоми: надлобковий біль або біль у спині – 66,6 % випадків, дизурію – 86,6 %, біль при сечовипусканні – 93,3 %. 3-поміж неспецифічних симптомів реєстрували зниження апетиту – 26,6 % дітей, субфебрильну температуру – 13,3 %.

У загальному аналізі сечі у 113 дітей (80,7 %) з ІСШ сечовий осад визначений як лейкоцитурія до 22,9 (12,9; 35,7) у полі зору. Значну бактеріурію до 100,0 (37,7; 137,7) мікробних одиниць у полі зору зафіксовано у 38 (21,1 %) дітей. Зміни питомої ваги

зафіксовано у 17 (12,1 %) випадках. Інші зміни в аналізі сечі визначено як мікрогематурія (19 (13,5 % випадків)) та мікропротеїнурія (11 (7,8 %) пацієнтів).

За даними анамнезу та за результатами обстеження методом УЗД, а також за матеріалами мікційної цистоуретрографії та екскреторної урографії, у 48,8 % (n = 116) дітей виявлено структурні аномалії сечовивідних шляхів (рис. 1).

Найчастіше в дітей діагностували міхурово-сечовідні рефлюкси (пасивний – 34,5 % випадків, активний – 19,2 %), крипторхізм (12,1 %) і пієлоектазію (10,3 %). У частини обстежених дітей (13,8 %) вроджені вади розвитку сечової системи виявили в антенатальному періоді. Частота структурних аномалій достовірно вища в дітей з ІСШ – 90 із 140 (68,6 %), ніж в обстежених без ІСШ – 20 із 98 (20,4 %, $p < 0,01$).

За результатами анкетування встановлено спадкову обтяженість сімейного анамнезу через нефроурологічні захворювання у 82 (35,7 %) пацієнтів (рис. 2).

У переважній більшості випадків під час бактеріологічного дослідження виділяли монокультуру (73,1 %, n = 174), у майже чверті дітей (26,9 %, n = 64) – змішану флору. За результатами аналізу видового складу мікрофлори, в обох групах спостереження здебільшого виявлено грамнегативну флору (65,1 %, n = 155), зокрема *E. coli* (рис. 3). Частіше за інші мікроорганізми виявляли *Klebsiella oxytoca* (10,5 %, n = 25) та *Acinetobacter baumannii* (8,8 %, n = 21).

Проаналізовано асоціативні зв'язки між окремими ймовірними чинниками та наявністю ІСШ у дітей. У результаті аналізу як фактори впливу на розвиток ІСШ у дітей визначено вік ($p < 0,01$), спадковість ($p < 0,01$), нейрогенний сечовий міхур ($p < 0,01$), тривалість ($p < 0,01$) і кількість ($p < 0,05$) госпіталізацій, аномалії розвитку ($p < 0,001$), закреп ($p < 0,01$), дисбактеріоз кишечника ($p < 0,01$), анемію ($p < 0,001$). Такі чинники, як стать, місце проживання, сезонність, цукровий діабет не мали значущого ($p > 0,05$) впливу (табл. 2).

Під час детального аналізу результатів бактеріологічного дослідження сечі встановлено дещо різний видовий склад мікрофлори (табл. 3). Так, *Pseudomonas aeruginosa* виділено лише у пацієнтів старшої вікової групи. Її питома вага становила 4 % від усієї бактеріальної флори сечі дітей цієї групи (1 із 25 випадків). Рід *Proteus* виявлено лише у дітей молодшого віку (3,6 %; 4 із 111 дітей). Грампозитивна флора представлена родом *Streptococcus agalactiae* (8 %; 2 із 25 пацієнтів старшої вікової групи), а також родом *Enterococcus raffinosus* (3,6 %; 4 зі 111 хворих молодшої вікової групи).

Обговорення

ІСШ є поширеною та важливою клінічною проблемою у дитячому віці, що підтверджено в численних дослідженнях [17,18,19,20,21].

У результаті нашого дослідження визначено незалежні фактори ризику розвитку ІСШ у дітей, зокрема вік, спадковість, нейрогенний сечовий міхур, тривалість і кількість госпіталізацій, аномалії розвитку, закреп, дисбактеріоз кишечника, анемія. Підтверджено зв'язок поширеності ІСШ з віком дитини, встановлено, що найчастіше цю патологію діагностують у дітей ранньо-

1

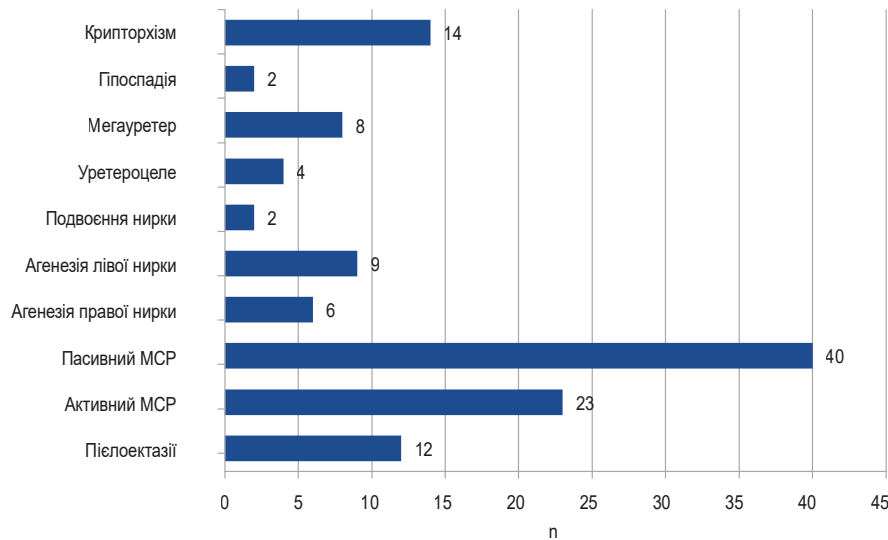


Рис. 1.

Структурні аномалії розвитку сечовивідних шляхів у дітей (n).

2

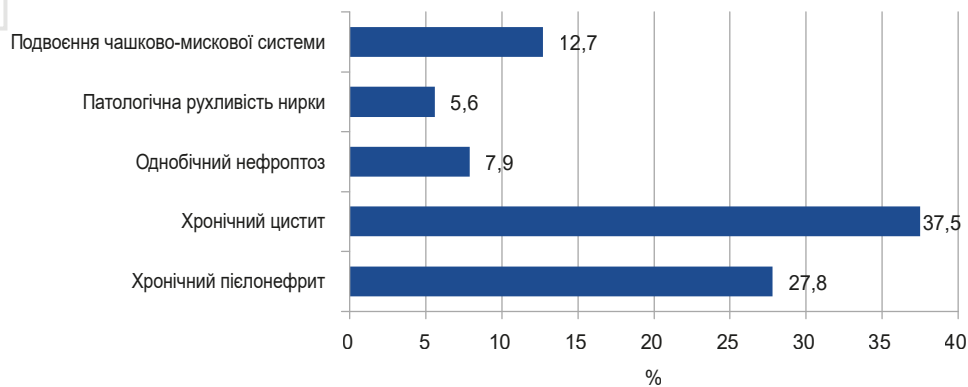


Рис. 2.

Спадкова обтяженість в обстежених дітей (%).

3

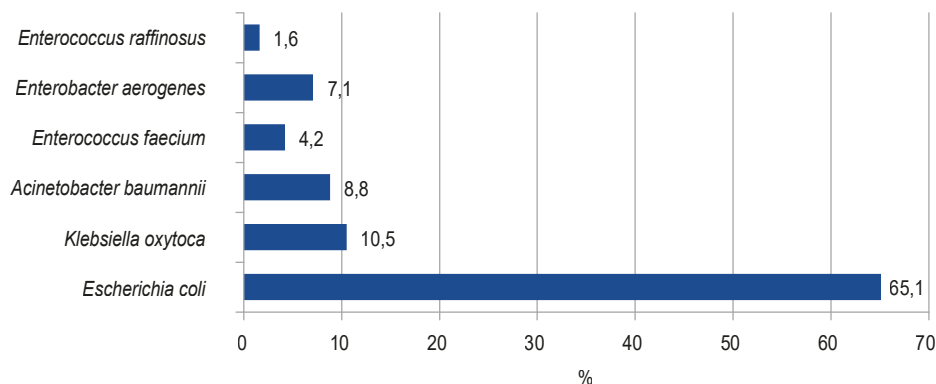


Рис. 3.

Мікробний пейзаж сечі в дітей (%).

го віку з переважанням хлопців у цій віковій групі [22]. Пояснюємо це тим, що в хлопців частіше виявляють урологічні вади розвитку, ніж дівчат. Анатомічно уретральний клапан і фімоз у хлопців можуть призвести до непрохідності, внаслідок чого збільшується ризик ІСШ. Результати інших досліджень показали перевагу ІСШ у дівчат [23]. У праці B. Veauthier et al. показано більшу імовірність інфікування дітей молодшого віку порівняно з обстеженими старшого віку [24].

Згідно з результатами багатьох досліджень, ризик рецидивів ІСШ у пацієнтів постійно зростає з подовженням тривалості госпіталізації [25,26]. Ці дані підтверджено під час дослідження, що здійснили.

За висновками M. Herthelius [27], S. Tezera, F. Abebe, E. Tachbele [28], є прямий зв'язок між аномаліями розвитку сечовивідної системи та ІСШ. Серед дітей з аномаліями розвитку сечовивідної системи зафіксована висока поширеність ІСШ (від 30 % до

Таблиця 2. Чинники ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів у дітей абс. (%)

Показник, одиниці вимірювання		Група I, n = 140	Група II, n = 98	χ^2	p
Стать	Хлопці	78 (55,7)	54 (55,1)	0,092	>0,05
	Дівчата	62 (44,3)	44 (44,9)		
Вік, роки	1–3	76 (54,3)	30 (30,6)	12,7	<0,01
	4–7	44 (31,4)	48 (48,9)		
	8–14	20 (14,3)	20 (20,4)		
Тривалість госпіталізації, тижні	>2	97 (69,2)	34 (34,6)	13,2	<0,01
	<2	43 (30,7)	64 (65,4)		
Частота госпіталізації, рази	0	9 (6,4)	31 (31,6)	6,4	<0,05
	1	65 (46,4)	45 (32,1)		
	2	47 (32,8)	14 (14,3)		
	≥3	19 (13,8)	8 (8,2)		
Місце проживання	Сільська місцевість	79 (56,4)	53 (54,1)	1,13	>0,05
	Місто	61 (43,6)	45 (45,9)		
Сезонність	Зима	35 (25,0)	26 (26,5)	1,09	>0,05
	Весна	38 (27,1)	24 (24,5)		
	Літо	29 (20,7)	25 (25,5)		
	Осінь	38 (27,1)	23 (23,5)		
Порушення сечовивипускання	Затримка сечі	47 (33,6)	32 (32,6)	9,45	<0,01
	Нетримання сечі	39 (27,8)	37 (37,8)		
	Змішаний тип	54 (38,8)	29 (29,6)		
Аномалії розвитку	Так	93 (69,3)	23 (23,4)	13,56	<0,001
	Ні	47 (33,6)	73 (76,5)		
Нейрогенний сечовий міхур	Так	117 (83,5)	2 (2,0)	11,45	<0,01
	Ні	23 (16,4)	96 (97,5)		
Спадкова схильність	Так	72 (51,4)	14 (14,3)	9,23	<0,01
	Ні	68 (48,6)	84 (85,7)		
Закреп	Так	18 (12,8)	8 (6,1)	8,65	<0,01
	Ні	122 (87,1)	90 (91,8)		
Дисбактеріоз кишечника	Так	37 (26,4)	12 (12,2)	7,07	<0,01
	Ні	103 (73,6)	86 (87,8)		
Анемія	Так	65 (46,4)	18 (18,4)	8,15	<0,001
	Ні	75 (53,6)	80 (81,6)		
Цукровий діабет	Так	7 (5,0)	1 (1,0)	1,13	>0,05
	Ні	133 (95,0)	97 (99,0)		

Таблиця 3. Мікробний пейзаж сечі в дітей з ІСШ та без них (%)

Назва мікроорганізму	Група I, >10 ⁵ КУО	Група II, <10 ⁵ КУО
<i>Escherichia coli</i>	65,1	61,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1,4	8,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,0	0,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,7	4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,0	1,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,4	1,0
<i>Morganella fulton</i>	0,7	1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	0,7	3,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12,8	7,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8,5	9,1
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	0,0	0,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5,7	9,1
<i>Serratia marcescens</i>	0,7	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,7	0,0
<i>Candida albicans</i>	0,0	1,0
<i>Enterococcus raffinosus</i>	2,1	1,0
<i>Citrobacter freundii</i>	0,7	1,0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,7	1,0

70 %) [29,30]. Крім того, встановлено асоціацію між аномаліями нирок і сечовивідних шляхів у матері та дитини [31]; на підставі цих даних зробили висновок про роль спадковості у розвитку ІСШ. Аномальні параметри уродинаміки у пацієнтів із нейрогенним сечовим міхуром корелюють із підвищеним ризиком ІСШ. Встановлено, що гіперактивність детрузора, знижена податливість сечового міхура та міхурово-сечовідний рефлюкс є значущими факторами ризику фебрильної ІСШ [32,33]. Як фактори ризику ІСШ у цій групі визначено постійний катетер, стаз сечі, високий тиск та камені в сечовому міхурі. Діагностика цих станів є складною, оскільки клінічні ознаки часто неспецифічні, ба більше, їх визначають доволі рідко [34].

Закреп асоціюється з рецидивними ІСШ дітей [30,35]. Згідно з висновками S. Axelgaard et al. [36], рекомендовано систематичне оцінювання функції кишечника та сечового міхура після першого епізоду інфекції у всіх дітей, старших за 4 роки. У фізіологічних умовах кишковий бар'єр є проникним для поживних речовин і макромолекул, але захищає від проникнення патогенів і шкідливих речовин. Дисбаланс складу мікробіоти або структурних компонентів кишкового бар'єра може призвести до підвищення кишкової проникності, що спричиняє бактеріальну транслокацію та запалення [37].

Вважають, що мікробіота кишки є одним із головних чинників ІСШ. Втім, бракує доказів того, що дисфункція кишкового бар'єра є клінічно значущою при рецидивних ІСШ. З нашого досвіду, якщо немає клінічних симптомів, діагностику дисбактеріозу кишки та/або дисфункції кишкового бар'єра зазвичай не здійснюють, і тому він подеколи залишається нерозпізнаним. Беручи до уваги, що збільшується кількість досліджень, присвячених бар'єрній функції кишки та її модуляції, в перспективі можливе розширення чинних стратегій лікування та профілактики ІСШ, що сприятиме мінімізації призначення антибіотиків.

Анемію, згідно з результатами нашого дослідження, визначено як фактор ризику розвитку ІСШ у дітей. Вважають, що вона може посилити сприйнятливості до інфекцій через ослаблення імунної системи, особливо в контексті ІСШ [38]. Крім того, спричинена анемією гіпоксія тканин, зокрема сечовивідних шляхів, може впливати на здатність пригнічувати розвиток інфекції. Ідентифікація анемії як незалежного фактора ризику ІСШ у дітей, на думку J. H. Lee et al. [39], дає підстави зробити висновок про значущий зв'язок між анемією та ІСШ у дітей. Анемія може підвищувати ризик повторних інфекцій у дітей через такі механізми, як скомпрометована імунна функція та зниження кисню в тканинах постачання. Отже, дослідження впливу анемії може бути ключовою стратегією для зменшення частоти рецидивів ІСШ у дітей. Це треба брати до уваги в клінічній практиці.

Встановлено, що в більшості хворих на цукровий діабет виявляють ІСШ, особливо в жінок. Як основні причини запалення ІСШ визначено ізоляти *E. coli* [40,41]. Під час нашого дослідження такий зв'язок не підтверджено.

Під час нашого дослідження в обстежених дітей *E. coli* визначено як найчастіший збудник ІСШ незалежно від віку та статі. У попередніх дослідженнях встановлено потенційний зв'язок між ІСШ, що спричинена *E. coli*, та аномаліями розвитку уринарного тракту [42]. Аномалії

розвитку сечовивідних шляхів або нирок можуть спільноувати сечовиділення і навіть призводити до сечового рефлюксу, який може підвищувати імовірність інфікування атипovими мікроорганізмами. Втім ці гіпотези потребують продовження досліджень і підтвердження.

За результатами дослідження, що здійснили, бактеріальна епідеміологія при інфекціях сечовивідних шляхів суттєво не змінилася, незважаючи на селективний тиск, який очікується через надмірне використання антибіотиків. Кишкова паличка досі залишається основним етіологічним агентом інфекцій сечовивідних шляхів у дитячому віці. Частіше за інші мікроорганізми виявлено *Klebsiella oxytoca* та *Acinetobacter baumannii*. *Pseudomonas aeruginosa* виділено лише в дітей старшої вікової групи, а *Proteus mirabilis* – тільки в дітей молодшого віку. Грампозитивна флора представлена *Streptococcus agalactiae* та *Enterococcus raffinosus*.

Зазначимо, що дані про провідні уропатогени та їхній розподіл за віковими групами, визначені під час дослідження, відповідають результатам, наведеним у фаховій літературі [43,44]. Крім того, як і щодо мікробіому сечі, нещодавні досягнення в методах, які не залежать від культури, дали підстави поставити під сумнів уявлення про стерильність крові – дослідники дійшли висновку про наявність у людини стабільного, фізіологічного мікробіому крові.

Отже, ІСШ, внаслідок значної поширеності, є складною медичною, економічною і соціальною проблемою для систем охорони здоров'я в усьому світі. Доцільним є продовження досліджень, що сприятимуть детальнішому розумінню різних аспектів розвитку та перебігу ІСШ як тяжких і недостатньо вивчених захворювань, зокрема в дітей.

Висновки

1. Інфекції сечовивідних шляхів характеризуються високою поширеністю серед дітей, часто цим захворюванням властивий перебіг із неспецифічними симптомами, зокрема в пацієнтів раннього віку.

2. Провідним збудником педіатричної уроінфекції була *Escherichia coli*. Частіше за інші мікроорганізми виявлено *Klebsiella oxytoca* та *Acinetobacter baumannii*. Встановлення мікробіологічного спектра інфекцій сечовивідних шляхів дасть змогу швидко і раціонально розпочинати емпіричну антибактеріальну терапію.

3. Незалежні чинники ризику розвитку інфекцій сечовивідних шляхів необхідно враховувати під час укладання стратегічних настанов щодо профілактики, ранньої діагностики та підходів до лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у моніторингу бактеріальної флори та оцінюванні резистентності збудників інфекцій сечовивідних шляхів у дітей; це сприятиме значному покращенню ефективності протимікробної терапії.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 05.05.2025

Відомості про авторів:

Сорокман Т. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7615-3466

Гінгуляк М. Г., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0363-9120

Макарова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. догляду за хворими та вищої медсестринської освіти, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3348-2440

Попелюк Н. О., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтичної педіатрії та перинатології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2949-2785

Information about the authors:

Sorokman T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Gingulyak M. G., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Makarova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Popeliuk N. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.



Таміла Сорокман (Tamila Sorokman)
t.sorokman@gmail.com

References

1. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. Lancet. 2020;395(10237):1659-68. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0)
2. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. Eur J Pediatr. 2021;180(3):663-74. doi: [10.1007/s00431-020-03714-4](https://doi.org/10.1007/s00431-020-03714-4)
3. Budnik TV. [Microbial inflammatory diseases of the urinary system in children]. Modern Pediatrics. Ukraine. 2019;8(104):57-70. Ukrainian. doi: [10.15574/SP.2019.104.57](https://doi.org/10.15574/SP.2019.104.57)
4. Bezruk VV, Bezruk TO, Babiy OR, Sokolnyk SO, Sheremet MI, Maksymuk VV, et al. Regional monitoring of the etiological spectrum of infectious urinary system pathogens among the children's population of Chernivtsi region: dynamic changes, age, gender and administrative-territorial features. Zaporozhye medical journal. 2017;19(5):647-51. doi: [10.14739/2310-1210.2017.5.110222](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.5.110222)
5. NICE Guideline NG224. Urinary Tract Infection in under 16s: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224>
6. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. Paediatr Int Child Health. 2017;37(4):273-9. doi: [10.1080/20469047.2017.1382046](https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046)
7. Marsh MC, Junquera GY, Stonebrook E, Spencer JD, Watson JR. Urinary Tract Infections in Children. Pediatr Rev. 2024;45(5):260-70. doi: [10.1542/pir.2023-006017](https://doi.org/10.1542/pir.2023-006017)
8. González M, Salmón A, García S, Arana E, Mintegi S, Benito J. [Prevalence of urinary tract infection in infants with high fever in the emergency department]. An Pediatr (Engl Ed). 2019;91(6):386-93. Spanish. doi: [10.1016/j.anpedi.2019.01.027](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.027)
9. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB, Jeong JH. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria in Children: A Meta-Analysis. J Pediatr. 2020;217:110-117. e4. doi: [10.1016/j.jpeds.2019.10.019](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.019)
10. Mattoo TK, Spencer JD. Biomarkers for urinary tract infection: present and future perspectives. Pediatr Nephrol. 2024;39(10):2833-44. doi: [10.1007/s00467-024-06321-9](https://doi.org/10.1007/s00467-024-06321-9)

11. Doğan G, İpek H. Comparison of Primary and Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *Cureus*. 2020;12(2):e7019. doi: [10.7759/cureus.7019](https://doi.org/10.7759/cureus.7019)
12. Lu J, Liu X, Wei Y, Yu C, Zhao J, Wang L, et al. Clinical and Microbial Etiology Characteristics in Pediatric Urinary Tract Infection. *Front Pediatr*. 2022;10:844797. doi: [10.3389/fped.2022.844797](https://doi.org/10.3389/fped.2022.844797)
13. Hsu YL, Chang SN, Lin CC, Lin HC, Lai HC, Kuo CC, et al. Clinical characteristics and prediction analysis of pediatric urinary tract infections caused by gram-positive bacteria. *Sci Rep*. 2021;11(1):11010. doi: [10.1038/s41598-021-90535-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-90535-6)
14. Yoon SH, Shin H, Lee KH, Kim MK, Kim DS, Ahn JG, et al. Predictive factors for bacteremia in febrile infants with urinary tract infection. *Sci Rep*. 2020;10(1):4469. doi: [10.1038/s41598-020-61421-4](https://doi.org/10.1038/s41598-020-61421-4)
15. Buonsenso D, Sodero G, Camporesi A, Pierucci UM, Raffaelli F, Proli F, et al. Predictors of Urinary Abnormalities in Children Hospitalised for Their First Urinary Tract Infection. *Children (Basel)*. 2023;11(1):55. doi: [10.3390/children11010055](https://doi.org/10.3390/children11010055)
16. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546-58. doi: [10.1016/j.eururo.2014.11.007](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007)
17. Wang J, Zhu H, Huang L, Zhu X, Dong J, Sha J, et al. Risk factors affecting the prognosis of urinary tract infection in Chinese pediatric patients: Single-center experience. *Pediatr Int*. 2020;62(2):189-92. doi: [10.1111/ped.14007](https://doi.org/10.1111/ped.14007)
18. Ehrlich S, Livni G, Zioni I, Barnea Melamed S, Pasternak Y. Prevalence of Enterococcal Urinary Tract Infections With Positive Nitrites in Urinalysis in Pediatric Patients With High-Risk for Enterococcal Infections. *Clin Pediatr (Phila)*. 2024;63(4):488-93. doi: [10.1177/00099228231179937](https://doi.org/10.1177/00099228231179937)
19. Boon HA, Van den Bruel A, Struyf T, Gillemot A, Bullens D, Verbakel JY. Clinical Features for the Diagnosis of Pediatric Urinary Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2021;19(5):437-46. doi: [10.1370/afr.2684](https://doi.org/10.1370/afr.2684)
20. Millner R, Becknell B. Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):1-13. doi: [10.1016/j.pcl.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.002)
21. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):65-79. doi: [10.1016/j.jped.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006)
22. Alberici I, La Manna A, Pennesi M, Starc M, Scozzola F, Nicolini G, et al. First urinary tract infections in children: the role of the risk factors proposed by the Italian recommendations. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):544-50. doi: [10.1111/apa.14506](https://doi.org/10.1111/apa.14506)
23. Kline JN, Powell LN, Albert JD, Bishara AC, Heffern JC, Badolato GM, et al. Improving Adherence to Evidence-based Practice for Uncomplicated UTI in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Qual Saf*. 2023;8(3):e654. doi: [10.1097/pq9.0000000000000654](https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000654)
24. Veauthier B, Miller MV. Urinary Tract Infections in Young Children and Infants: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2020;102(5):278-85.
25. Wingle MJ, Tamma PD. Defining effective durations of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia and urinary tract infections in hospitalized children. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(5):442-51. doi: [10.1097/QCO.0000000000000857](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000857)
26. Shaki D, Hodik G, Elamour S, Nassar R, Kristal E, Leibovitz R, et al. Urinary tract infections in children <2 years of age hospitalized in a tertiary medical center in Southern Israel: epidemiologic, imaging, and microbiologic characteristics of first episode in life. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(5):955-63. doi: [10.1007/s10096-019-03810-w](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03810-w)
27. Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(10):3221-7. doi: [10.1007/s00467-023-05907-z](https://doi.org/10.1007/s00467-023-05907-z)
28. Tezera S, Abebe F, Tachbele E. Urinary tract infections among under-five children with congenital anomalies of kidney and urinary tract in hospitalized patients in Addis Ababa. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):826. doi: [10.1186/s12887-024-05328-3](https://doi.org/10.1186/s12887-024-05328-3)
29. Rivero Segura M, Ferraris M, Luján Robledo N, Toledo I, Balestracci A. Infección urinaria por *Streptococcus pneumoniae* y su relación con malformaciones nefrourológicas [Urinary tract infection due to *Streptococcus pneumoniae* and its relationship with nephrourological malformations]. *Andes Pediatr*. 2024;95(4):430-5. Spanish. doi: [10.32641/andespediatr.v95i4.4993](https://doi.org/10.32641/andespediatr.v95i4.4993)
30. Yu X, Tao X, Li S. Analysis of Risk Factors for Urinary Tract Infection in Children and Construction and Validation of a Prediction Model. *Arch Esp Urol*. 2023;76(6):369-76. doi: [10.56434/j.arch.esp.urol.20237606.44](https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20237606.44)
31. Ma Q, Li YQ, Meng QT, Yang B, Zhang HT, Shi H, et al. Maternal diseases and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring: a cohort study. *World J Pediatr*. 2024;20(11):1168-78. doi: [10.1007/s12519-024-00822-1](https://doi.org/10.1007/s12519-024-00822-1)
32. Dinh A, Davido B, Duran C, Bouchand F, Gaillard JL, Even A, et al. Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder. *Med Mal Infect*. 2019;49(7):495-504. doi: [10.1016/j.medmal.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.02.006)
33. Ross SS, Forster CS, Borawski K. Urinary Tract Infection and Neuro-pathic Bladder. *Urol Clin North Am*. 2024;51(4):551-9. doi: [10.1016/j.ucl.2024.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2024.06.009)
34. Díaz Álvarez M, Acosta Batista B, Pérez Córdova R, Hernández Robledo E. [Urinary tract infection caused by Enterobacteriaceae and its relationship with vesicoureteral reflux]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):34-40. Spanish. doi: [10.1016/j.bmhmx.2016.10.011](https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.10.011)
35. Stepanova N. How Advanced Is Our Understanding of the Role of Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Front Pharmacol*. 2022;13:780122. doi: [10.3389/fphar.2022.780122](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.780122)
36. Axelgaard S, Kristensen R, Kamperis K, Hagstrøm S, Jessen AS, Borch L. Functional constipation as a risk factor for pyelonephritis and recurrent urinary tract infection in children. *Acta Paediatr*. 2023;112(3):543-9. doi: [10.1111/apa.16608](https://doi.org/10.1111/apa.16608)
37. Paalanen N, Husso A, Salo J, Pieviläinen O, Tejesvi MV, Koivusaari P, et al. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1881-91. doi: [10.1007/s10096-018-3322-7](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3322-7)
38. Wang G, Lin J, Xu J, Jian J, Xu S, Zhong Y, et al. Analysis of relevant influencing factors for recurrent urinary tract infections in children: exploring predictive factors and intervention measures. *Am J Transl Res*. 2024;16(9):4779-87. doi: [10.62347/AZV2679](https://doi.org/10.62347/AZV2679)
39. Lee JH, Yim HE, Yoo KH. Associations of Plasma Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, Anemia, and Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infections. *J Korean Med Sci*. 2020;35(10):e65. doi: [10.3346/jkms.2020.35.e65](https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e65)
40. Al Qurabiy HE, Abbas IM, Hammadi AA, Mohsen FK, Salman RI, Dilly SH. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus and the role of parental genetics in the emergence of the disease. *J Med Life*. 2022;15(8):955-62. doi: [10.25122/jml-2021-0331](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0331)
41. Bodke H, Wagh V, Kakar G. Diabetes Mellitus and Prevalence of Other Comorbid Conditions: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(11):e49374. doi: [10.7759/cureus.49374](https://doi.org/10.7759/cureus.49374)
42. Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:68-73. doi: [10.1016/j.jgar.2019.07.019](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.019)
43. Rosado MR, Molina AG, Velasco AL, Chinchilla GC, Lana PV, Izquierdo EO, et al. Urinary Tract Infection in Pediatrics: Study of Uropathogens and Their Resistance in a Madrid Hospital. *Arch Esp Urol*. 2022;75(9):791-7. doi: [10.56434/j.arch.esp.urol.20227509.115](https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20227509.115)
44. Agrawal P, Paunekar VM. Urinary Tract Infection in Children: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(1):e51469. doi: [10.7759/cureus.51469](https://doi.org/10.7759/cureus.51469)

Mental state of medical students three years into the war

V. V. Ogorenko^{ID A,E,F}, A. V. Shornikov^{ID A-E}, V. O. Kokashynskiy^{ID A,C,E}, O. A. Makoviichuk^{ID B}, O. E. Kachan^{ID B}

Dnipro State Medical University, 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

The aim of the study was to assess the mental health status of higher medical education students three years into the war in Ukraine.

Materials and methods. 104 students were interviewed at Dnipro State Medical University from February 24 to March 2, 2025, coinciding with the third anniversary of the martial law implementation in Ukraine. The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) was used to identify depressive symptoms, while anxiety levels were assessed using the Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7). Sleep quality components, such as feeling rested after waking, difficulty falling asleep, problems maintaining deep sleep as well as physical and mental components of health-related quality of life (QOL) were evaluated using the visual analog scale.

Results. The study has revealed that 61.5 % of medical students experienced anxiety of varying severity; 39.4 % had clinically significant anxiety, and 18.3 % reported severe anxiety. At the same time, 18.3 % of students exhibited pronounced functional impairment (≥ 8 points). Depressive symptoms of any severity were present in 76.9 % of respondents; 39.4 % had clinically significant depression, and 19.2 % had severe depression. Difficulty falling asleep was reported by 57.0 % of students, mostly of mild-to-moderate severity; 49 % experienced disturbed deep sleep, with 12.0 % reporting severe disturbances. The majority of students expressed dissatisfaction with sleep quality: 33.0 % reported moderate dissatisfaction, and 23.0 % indicated significant rest disturbance. Moreover, only 38.0 % of respondents reported no impairment in the mental component and 54.0 % – in the physical component of QOL.

Conclusions. Ensuring the psychological resilience of medical students in Ukraine is critically important. Psychological support should focus not only on managing anxiety, depression, and sleep disorders but also on improving health-related quality of life to enhance overall resilience.

Keywords:

anxiety, depression, quality of life, students, sleep disorders, insomnia, armed conflicts, Ukrainian people.

Zaporozhye

Medical Journal.

2025;27(3):221-226

Психічний стан студентів-медиків через три роки війни

В. В. Огоренко, А. В. Шорніков, В. О. Кокашинський, О. А. Маковійчук, О. Е. Качан

Мета роботи – визначення психічного стану здобувачів вищої медичної освіти через три роки війни в Україні.

Матеріали і методи. У період із 24 лютого до 2 березня 2025 року, що збігається з третьою річницею з часу запровадження воєнного стану в Україні, опитано 104 студенти Дніпровського державного медичного університету. Для виявлення депресивної симптоматики використано Опитувальник здоров'я пацієнта (PHQ-9), рівень тривожності визначено за допомогою Шкали генералізованого тривожного розладу (GAD-7). З використанням візуальної аналогової шкали здійснили оцінювання таких компонентів якості сну, як відчуття відпочинку після пробудження, труднощі з засинанням, проблеми з підтримання глибокого сну, а також оцінювання фізичного та психічного компонентів якості життя.

Результати. У результаті дослідження психічного стану здобувачів вищої медичної освіти встановлено: 61,5 % опитаних мали тривогу різних ступенів вираженості, 39,4 % – клінічно значущу, 18,3 % – тяжку тривогу; 18,3 % студентів мали виражені порушення працездатності (8 і більше балів). Депресію різних рівнів діагностовано у 76,9 % опитаних, клінічно значущу – у 39,4 %, тяжку депресію – у 19,2 % студентів. Труднощі з засинанням мали 57,0 % опитаних, здебільшого легкого або помірного характеру; порушення глибини сну визначили у 49,0 % студентів-медиків, 12,0 % опитаних мали виражені порушення. Більшість респондентів повідомили про незадоволеність якістю відпочинку після сну: 33,0 % мали помірний рівень незадоволеності, 23,0 % – істотні порушення відпочинку. Лише у 38,0 % опитаних не визначено порушення психічного компонента, у 54,0 % – фізичного компонента якості життя.

Висновки. Забезпечення психологічної стійкості здобувачів медичної освіти є вкрай важливим в Україні. Психологічна підтримка має передбачати не лише полегшення та компенсацію симптомів тривоги, депресії, порушень сну, але й впливати на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, для посилення резильєнтності.

Ключові слова:

тривога, депресія, якість життя, студенти, порушення сну, інсомнія, збройні конфлікти, український народ.

Запорізький

медичний журнал.

2025. Т. 27, № 3(150).
С. 221-226

The population of Ukraine, including students of higher medical education, are under the influence of severe mental stress during martial law. It is known that prolonged exposure to stressors can lead to exhaustion through the mechanisms of distress, worsening health. The health status of medical students directly determines their learning effectiveness and consequently their ability to provide quality medical care in the future. A negative

impact of martial law on students' mental health has been shown: 52.8 % of medical students had signs of depressive disorders compared to 31.5 % of students on other educational programs ($p < 0.001$) [1]. Typical manifestations of prolonged stress include anxiety, depression and sleep disorders, which ultimately negatively affect health-related quality of life (QOL). A higher level of exposure to armed conflict is associated with a higher

prevalence of common mental health disorders among displaced persons [2].

For example, a large meta-analysis covering studies from 1945 to 2022 has found the cumulative prevalence of depression during wartime of 38.7 % (95 % CI: 30.0–48.3) and anxiety of 43.4 % (95 % CI: 27.5–60.7) [3]. Another meta-analysis of the mental disorder prevalence in forced migrants has revealed the current major depressive disorder prevalence of 25 % (95 % CI: 17–34); generalized anxiety of 14 % (95 % CI: 5–35), and younger age was associated with a higher incidence of these disorders [4].

In a study of the population in Syria with persisted hostilities for over nine years, the prevalence of clinically significant anxiety was 37.2 % and clinically significant depression was 65.4 % [5]. The percentage of students with depression and anxiety is alarming. The high prevalence rate can be primarily explained not only by threats to tangible reality, but also by the shift to remote learning [6]. The prevalence of depression and anxiety symptoms among widows of armed conflict in Afghanistan was 57.9 % (95 % CI: 52.7–62.8 %) and 61.5 % (95 % CI: 56.4–66.4 %), respectively, with significant differences in the incidence of symptoms depending on sociodemographic and health-related factors [7].

A representative survey of the Ukrainian population in September 2023 showed the prevalence of generalized anxiety disorder (using the International Anxiety Questionnaire [8]) at 15.2 % [9]. However, the simplest and most convenient tool for self-assessment of anxiety which performs well when using online surveys, is the Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) questionnaire which also allows anxiety to be distributed by severity [10]. For depression, a commonly utilized questionnaire in online screening surveys is the PHQ-9 [11].

So, anxiety was 8.0 (4.5; 12.5) points among the general Ukrainian population in the first weeks of war [12], averaging to 12.7 ± 5.4 points within the population of internally displaced individuals [13]. The severity of anxiety was slightly lower in higher education students: during the first year of the full-scale war, the median level of anxiety in Ukrainian medical students varied from 8 (5; 14) points 1 month after the beginning to 5.5 (3.5; 7.5) points a year later [14]. After two years, the prevalence of anxiety among medical students was 6 (3; 9) points [15]. In an online survey conducted across 17 universities in October 2023, 57.1 % of students had clinically significant depression (PHQ-9) and 34.0 % had clinically significant anxiety (GAD-7) with a mean anxiety score of 7.81 ± 5.60 points and a mean depression score of 11.6 ± 6.6 points [16]. To heighten the effect of anxiety on the population it is not necessary to be a party to a conflict. For example, the prevalence of anxiety (GAD-7 > 10) during the Gaza conflict in 2023, in the Kuwaiti sample reached 52 % [17].

If the mental health of students during martial law is not controlled, it can lead to a decrease in their performance and deterioration in academic performance. On the other hand, there are recognized links between sleep disorders and suicide among students [18]. A study on the emotional and physical well-being of Ukrainian healthcare professionals has shown that the majority had high levels of anxiety and depression, and stress tolerance was inversely

related to anxiety, depression, and the severity of somatic symptoms [19].

Therefore, studying the mental health of medical professionals and medical students, including sleep processes and their impact on the mental component of QOL, will help to identify signs of burnout and psychological exhaustion timely. Implementing preventive programs based on such findings may help mitigate future adverse health consequences.

Aim

The aim of the study was to assess the mental health status of higher medical education students three years into the war in Ukraine

Material and methods

The study was conducted in the format of a one-step cross-sectional epidemiological analysis. Data collection was carried out using a questionnaire through the online platform Google Forms (Alphabet Inc.) with the "snowball" method to distribute the questionnaire to participants. The sample included 104 students studying at Dnipro State Medical University. The median age of the respondents was 20 (19; 22) years. The majority of respondents were female – 73.1 % (76/104).

The study received approval from the Ethics Committee of Dnipro State Medical University (Protocol No. 23 dated March 19, 2025). All the participants provided written informed consent to participate in the study.

The survey was conducted from February 24 to March 2, 2025, coinciding with the third anniversary of the martial law implementation in Ukraine.

To identify depressive symptoms, the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) was used with a depressive state determined by a score of 5 or more points on the corresponding scale [11]. The level of anxiety was evaluated using the GAD-7, where pathological anxiety was also defined by a score of 5 or more points [10]. Clinically significant depression and anxiety were defined when the respondents scored 10 or more points on the relevant scale. These questionnaires are effective in screening for mental health, and their global adoption facilitates comparing results with data from other studies. The questionnaire also included questions about various facets of sleep quality, such as feeling rested upon waking up, difficulty falling asleep, and problems maintaining deep sleep. Additionally, self-reported evaluations of the physical and mental aspects of QOL were assessed.

Data processing and statistical analysis were performed using the software package Statistica 6.1 (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA). The Shapiro–Wilk test was applied to assess the normality of distribution. Since the distribution was found to be non-normal, descriptive statistics were presented in the form of median (Me) and interquartile range (Q1; Q3). The significance of differences between the groups was assessed using the Mann–Whitney and χ^2 tests. Correlation analysis carried out using Spearman's rank correlation coefficient, followed by mediation analysis. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Table 1. Distribution of anxiety levels based on the GAD-7 scale by gender

Anxiety	Female		Male		Total	
	n, abs.	%	n, abs.	%	n, abs.	%
Absent	26	34.21 %	14	50.00 %	40	38.46 %
Mild	20	26.32 %	3	10.71 %	23	22.12 %
Moderate	16	21.05 %	6	21.43 %	22	21.15 %
Severe	14	18.42 %	5	17.86 %	19	18.27 %

Table 2. Distribution of depression based on the PHQ-9 scale by gender

Severity of depression	Female		Male		Total	
	n, abs.	%	n, abs.	%	n, abs.	%
Absent	15	19.74 %	9	32.14 %	24	23.08 %
Mild	30	39.47 %	9	32.14 %	39	37.50 %
Moderate	17	22.37 %	4	14.29 %	21	20.19 %
Severe	14	18.42 %	6	21.43 %	20	19.23 %

Table 3. Distribution of sleep disturbances

Category	No alterations	Mild	Moderate	Severe
Problems falling asleep	43 % (45/104)	36 % (37/104)	10 % (10/104)	11 % (13/104)
Disturbances in sleep depth	51 % (53/104)	23 % (25/104)	14 % (15/104)	12 % (12/104)
Waking up refreshed	16 % (18/104)	28 % (29/104)	33 % (34/104)	23 % (24/104)

Results

The median anxiety score was 7 (3; 12) points. The largest proportion of respondents (38.46 %) reported no significant anxiety symptoms, while 22.12 % had mild anxiety, 21.15 % – moderate, and 18.27 % – severe anxiety. The Cronbach's alpha coefficient for the GAD-7 scale in this study was 0.92, indicating high internal consistency.

The occurrence of anxiety by gender is shown in *Table 1*. The findings indicate that females more often demonstrated increased levels of anxiety compared to males, especially in the categories of mild and severe anxiety, but no significant differences have been found in anxiety scores by gender ($p = 0.24$).

Regarding the inquiry about reduced work capacity, the median score was 4 (range: 3–7) points, with 18.3 % (19/104) of respondents rating their work incapacity at 8 points or higher.

The median depression score was 8 (5; 13) points. Cronbach's alpha for the PHQ-9 in our study was 0.848. Depressive symptoms were absent in 23 % (24 individuals), with a notably higher prevalence among males – 32.14 % (9 individuals) as compared to females – 19.74 % (15 individuals), $p = 0.17$. Mild depression was the most common among all respondents, affecting 37.50 % (39 individuals). Moderate depression was detected in 20.19 % (21 individuals), while severe depression was observed in 19.23 % (20 individuals). Detailed gender-based depression prevalence is shown in *Table 2*. No significant gender differences were found in anxiety scores – $p = 0.34$.

Results of sleep disturbance evaluation are presented in *Table 3*.

Data on the mental component of QOL are shown in *Fig. 1*. Only 38 % of respondents were found to have intact mental health-related QOL, that was a noteworthy finding.

The correlations found in the study are illustrated in *Fig. 2*. A significant impact of anxiety, depression

and physical health (PHQoL) on the mental health QOL (MHQoL) has been determined. Stronger associations have also been found between PHQ-9 scores and components of sleep disorders compared to those with anxiety severity. Among sleep parameters, only the feeling of being rested after sleep has shown a notable influence on the mental QOL. In contrast, disturbances in sleep depth were not significantly linked to anxiety severity, although they exhibited a considerable effect on perceived sleep depth.

The identified correlations suggest a close connection between sleep disturbances, anxiety, and depressive disorders, highlighting the significant influence of mental well-being on sleep regulation. The findings emphasize the need for an integrated strategy in managing individuals experiencing anxiety, depression, and sleep-related issues.

Considering the strong and moderate correlations between sleep disorders and anxiety and depression, scatter graphs have been constructed for further analysis (*Fig. 3, 4*).

Given the pronounced similarity observed in the scatter graphs of anxiety, depression and the MHQoL, a mediation analysis was performed. This analysis has revealed that disturbed feeling of rest after sleep was a significant mediator between GAD-7 and the MHQoL ($z = 2.07$, $p < 0.05$). The effect was partial, since the direct effect of GAD-7 on the MHQoL remained significant ($b = 0.246$, $p < 0.01$) even after accounting for the mediating variable, though it was reduced from $b = 0.293$ to $b = 0.246$. This suggests that impaired sense of rest accounts for a part of the relationship between anxiety and MHQoL, but not its entirety. The reduction in GAD-7's direct effect from 0.293 to 0.246 implies that approximately 16 % of its impact on mental QOL is attributable to impaired or non-restorative sleep, while the remaining 84 % reflects a direct influence of anxiety regardless of sleep quality.

1

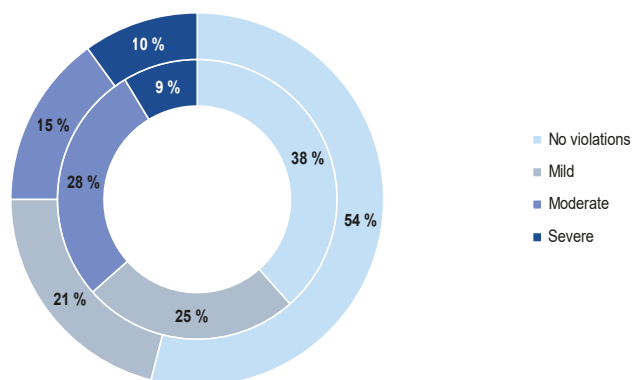


Fig. 1. Distribution of impairments in physical (outer circle) and mental (inner circle) components of quality of life, %.

Fig. 2. Correlations between psychometric indicators.

*: all correlations with $p < 0.05$.

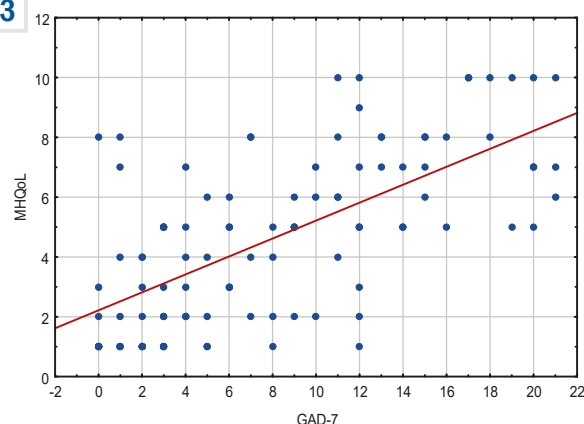
Fig. 3. Relationships between GAD-7 and the mental component of QoL.

Fig. 4. Relationships between GAD-7 and PHQ-9.

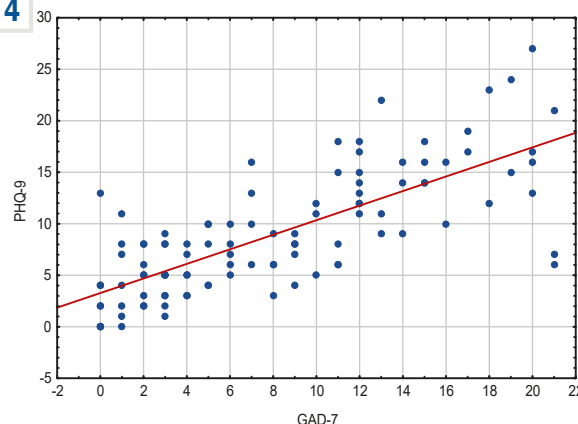
2



3



4



Discussion

The impact of prolonged stressors on the mental health of the population has concerned the attention of many researchers. This study contributes significantly to the understanding of mental health problems faced by medical students in a war-affected region, especially focusing on the association between sleep disorders, QOL and anxiety during the full-scale war in Ukraine. This study uniquely examines mental health outcomes three years following the onset of the conflict, enabling comparisons with prior research.

The findings elucidate critical factors influencing subjective perceptions of sleep quality and health-related quality of life (QOL) in relation to anxiety and depression, while also juxtaposing these results with earlier studies and discussing their practical implications.

Previous research conducted in peacetime settings reported a prevalence of clinically significant anxiety and depression among students at 19.7 % and 24.7 %, respectively [20], with comparable economic conditions as classified by the World Bank [21].

The dynamics of anxiety and depression in the population of Ukraine during the war makes us think about the search for mediating influences and protective mechanisms. In the initial phase of the war, the prevalence of clinically significant anxiety in the general Ukrainian population ranged from 37.86 % to 54.10 %, with depression ranging from 42.50 % to 46.80 % [12,22]. A similar trend was observed among students in higher medical education, with 37.8 % reporting clinically significant anxiety and 42.9 % reporting depression at the war's onset, aligning closely with findings from Czech students not directly exposed to conflict, where anxiety and depression prevalence were 36.0 % and 40.1 %, respectively [14,23].

One year following the onset of a large-scale conflict, the prevalence of anxiety and depression among medical students was reported at 5 % and 30 %, respectively [14]. After 18 months, these rates decreased to 15.2 % and 8.1 %, respectively [9], aligning with findings from Israeli researchers who observed a temporal decline in clinically significant anxiety and depression [24].

However, 20 months into the conflict, an online survey of students from 17 Ukrainian universities indicated that 34.1 %, 33.6 %, and 19.3 % experienced moderate to severe symptoms of anxiety, depression, and insomnia, respectively [16]. Two years into the war, pronounced anxiety persisted in 34.1 % of medical students, including 17.1 % of men and 38.9 % of women [25]. Medical students from the near-frontline regions reported moderate to severe symptoms of anxiety, depression, and sleep disturbances in 26.1 %, 32.8 %, and 22.0 %, respectively, after 24 months [15,26]. However, these data are significantly lower than those obtained in this study, conducted three years into the war (39.4 % for both anxiety and depression and 26.0 % for sleep disturbances) which may be explained by the increasing exposure to chronic stress and the escalation into the exhaustion phase. These figures are comparable to those observed in the initial months of the conflict, irrespective of geographic location [1,12].

Comparative data from Syrian students, exposed to a more protracted conflict, indicated a significantly higher prevalence of anxiety and depression than observed in this

study [5], suggesting a potential correlation between conflict duration and mental health deterioration.

Conclusions

1. The data indicates a high prevalence of anxiety and depression among medical students three years into the conflict with only 38.46 % reporting no significant anxiety symptoms and 23.08 % free from notable depressive symptoms. Over 39 % of students experienced moderate to severe depression, adversely impacting their mental quality of life.

2. Sleep quality and feelings of restfulness post-sleep significantly impact mental health and overall quality of life. Only 16 % of respondents reported feeling fully rested after sleep, and this factor had a notable influence on the mental aspects of their quality of life. Mediation analysis has revealed a partial explanation of the association between anxiety (assessed via the GAD-7) and mental health caused by difficulty in feeling rested after sleep. Restorative sleep is thus critical for enhancing psycho-emotional well-being.

3. The strong correlations observed between anxiety, depression, sleep disorders, and mental quality of life highlight the interdependence of these conditions. This underscores the necessity for a comprehensive approach to enhancing the quality of life for students in educational settings.

Prospects for further research. Examining the effects of martial law on medical students' mental health is essential for creating and implementing preventive programs that enhance mental well-being, resilience and quality of life.

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: 06.03.2025

Після доопрацювання / Revised: 17.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 09.05.2025

Information about the authors:

Ogorenko V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-0549-4292

Shornikov A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8196-9128

Kokashynskyi V. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-6191-3757

Makoviichuk O. A., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics No. 2, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4641-8838

Kachan O. E., Student, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0006-0715-0687

Відомості про авторів:

Огоренко В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Шорніков А. В., д-р філософії, асистент каф. психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Кокашинський В. О., д-р філософії, асистент каф. психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Маковійчук О. А., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Качан О. Е., студент, Дніпровський державний медичний університет, Україна.



Andrii Shornikov (Андрій Шорніков)
andy.sh2014@gmail.com

References

- Hozak SV, Yelizarova OT, Stankevych TV, Chorna VV, Tovkun LP, Lebedynets NV, et al. [Mental health and lifestyles of students during the war]. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2023;27(4):628-34. Ukrainian. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(4\)-17](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-17)
- Miller KE, Rasmussen A. The mental health of civilians displaced by armed conflict: an ecological model of refugee distress. Epidemiol Psychiatr Sci. 2016;26(2):129-38. doi: [10.1017/S2045796016000172](https://doi.org/10.1017/S2045796016000172)
- Lim IC, Tam WW, Chudzicka-Czupala A, McIntyre RS, Teopiz KM, Ho RC, et al. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress in war- and conflict-afflicted areas: A meta-analysis. Front Psychiatry. 2022;13:978703. doi: [10.3389/fpsy.2022.978703](https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.978703)
- Mesa-Vieira C, Haas AD, Buitrago-Garcia D, Roa-Diaz ZM, Minder B, Gamba M, et al. Mental health of migrants with pre-migration exposure to armed conflict: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2022;7(5):e469-81. doi: [10.1016/S2468-2667\(22\)00061-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00061-5)
- Mohsen F, Bakkar B, Melhem S, Aldakkak S, Mchantaf D, Marrawi M, et al. Psychological health problems among Syrians during war and the COVID-19 pandemic: national survey. BJPsych International. 2021;18(3):E8. doi: [10.1192/bji.2021.16](https://doi.org/10.1192/bji.2021.16)
- Naser AY, Dahmash EZ, Al-Rousan R, Alwafi H, Alrawashdeh HM, Ghoul I, et al. Mental health status of the general population, health-care professionals, and university students during 2019 coronavirus disease outbreak in Jordan: A cross-sectional study. Brain Behav. 2020;10(8):e01730. doi: [10.1002/brb3.1730](https://doi.org/10.1002/brb3.1730)
- Dost NA, Stanikzai MH, Jafari M. Depression and anxiety symptoms among Afghan war widows and their associated factors: A cross-sectional analytical study. Indian J Psychiatry. 2024;66(12):1145-9. doi: [10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_339_24](https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_339_24)
- Shevlin M, Hyland P, Butter S, McBride O, Hartman TK, Karatzias T, et al. The development and initial validation of self-report measures of ICD-11 depressive episode and generalized anxiety disorder: The International Depression Questionnaire (IDQ) and the International Anxiety Questionnaire (IAQ). J Clin Psychol. 2023;79(3):854-70. doi: [10.1002/jclp.23446](https://doi.org/10.1002/jclp.23446)
- Martsenkovskiy D, Shevlin M, Ben-Ezra M, Bondjers K, Fox R, Karatzias T, et al. Mental health in Ukraine in 2023. Eur Psychiatry. 2024;67(1):e27. doi: [10.1192/j.eurpsy.2024.12](https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.12)
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Archives of Internal Medicine. 2006;166(10):1092-7. doi: [10.1001/archinte.166.10.1092](https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092)
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001;16(9):606-13. doi: [10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x)
- Yuryeva LI, Vyshnichenko C, Shornikov A. [Analysis of anxiety and depression phenomena in the first weeks of the war: gender and age aspects]. Psychosomatic Medicine and General Practice. 2022;7(1):e0701351. Ukrainian. doi: [10.26766/pmmp.v7i1.351](https://doi.org/10.26766/pmmp.v7i1.351)
- Walczak R, Błońska K, Zdybek P, Kardasz Z. Personality and Situational Determinants of Sustained Helping Towards Ukrainian War Refugees in 2022. Psychol Res Behav Manag. 2024;17:4355-67. doi: [10.2147/PRBM.S483264](https://doi.org/10.2147/PRBM.S483264)
- Ogorenko B, Shornikov A. [The influence of anxiety and depression on the mental state of medical students during martial law]. Psychosomatic Medicine and General Practice. 2023;8(4). Ukrainian. doi: [10.26766/pmmp.v8i4.453](https://doi.org/10.26766/pmmp.v8i4.453)
- Ogorenko VV, Shornikov AV, Fedorenko SS, Shyrokov OV. [Mental state of medical students: the result of two years]. Bulletin of problems biology and medicine. 2024;(2):71-3. Ukrainian. doi: [10.29254/2523-4110-2024-2-173/addition-71-73](https://doi.org/10.29254/2523-4110-2024-2-173/addition-71-73)
- Polyvianina M, Yachnik Y, Fegert JM, Sitarski E, Stepanova N, Pinchuk I. Mental health of university students twenty months after the beginning of the full-scale Russian-Ukrainian war. BMC Psychiatry. 2025;25(1):236. doi: [10.1186/s12888-025-06654-1](https://doi.org/10.1186/s12888-025-06654-1)
- Alnaser MZ, Alhamad H, Alotaibi N, Alhamdan N, Manee F. Beyond borders: investigating the impact of the 2023 conflict in Gaza on generalized anxiety disorders and associated somatic symptoms and wellbeing among the Kuwait population: a global call for public intervention programs. Front Public Health. 2025;13:1407906. doi: [10.3389/fpubh.2025.1407906](https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1407906)
- Daghigh A. Beyond sleepless nights: Unraveling the complexity of alexithymia and suicide risk among university students. Brain Behav. 2024;14(4):e3476. doi: [10.1002/brb3.3476](https://doi.org/10.1002/brb3.3476)
- Sydorenko AY, Kiel L, Spindler H. Resilience, psychosomatic health, and support needs of Ukrainian healthcare professionals in war-time: A cross-sectional study. J Psychosom Res. 2025;188:111995. doi: [10.1016/j.jpsychores.2024.111995](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111995)
- Estrella-Proañó A, Rivadeneira MF, Alvarado J, Murtagh M, Guijarro S, Alomoto L, Cañarejo G. Anxiety and depression in first-year university students: the role of family and social support. Front Psychol. 2024;15:1462948. doi: [10.3389/fpsyg.2024.1462948](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1462948)
- Roser M, Arriagada P, Hasell J, Ritchie H, Ortiz-Ospina E. Economic Growth [Internet]. Our World in Data. 2023. Available from: <https://ourworldindata.org/economic-growth>
- Xu W, Pavlova I, Chen X, Petrytsa P, Graf-Vlachy L, Zhang SX. Mental health symptoms and coping strategies among Ukrainians during the Russia-Ukraine war in March 2022. Int J Soc Psychiatry. 2023;69(4):957-66. doi: [10.1177/00207640221143919](https://doi.org/10.1177/00207640221143919)
- Riad A, Drobov A, Krobot M, Antalová N, Alkasaby MA, Peřina A, et al. Mental Health Burden of the Russian-Ukrainian War 2022 (RUW-22): Anxiety and Depression Levels among Young Adults in Central Europe. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(14):8418. doi: [10.3390/ijerph19148418](https://doi.org/10.3390/ijerph19148418)
- Amsalem D, Haim-Nachum S, Lazarov A, Levi-Belz Y, Markowitz JC, Bergman M, et al. The effects of war-related experiences on mental health symptoms of individuals living in conflict zones: a longitudinal study. Sci Rep. 2025;15(1):889. doi: [10.1038/s41598-024-84410-3](https://doi.org/10.1038/s41598-024-84410-3)
- Ogorenko VV, Kyrychenko AH, Kornatsky VM, Shornikov AV, Tymofeyev RM, Poliakova OO, et al. [Anxiety, stress and coping strategies in ukrainian medical students after the year of the russian-ukrainian war]. World of Medicine and Biology. 2023;19:120-4. Ukrainian. doi: [10.26724/2079-8334-2023-4-86-120-124](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-120-124)
- Ogorenko VV, Shornikov AV. [Sleep disorders and quality of life of medical students during martial law]. Psychosomatic Medicine and General Practice. 2023;8(1):e0801439. Ukrainian. doi: [10.26766/pmmp.v8i1.439](https://doi.org/10.26766/pmmp.v8i1.439)

Зміни пам'яті у щурів у динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

В. О. Чабан^{A,B,C,D}, Ю. В. Козлова^{E,F}

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

Мета роботи – встановити особливості змін асоціативної та просторової пам'яті в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 36 статевозрілих самцях щурів, дотримуючись вимог до чинного законодавства про гуманне поводження з тваринами. Відібраних щурів випадковим чином поділили порівну на 2 групи: I – дослідження умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ); II – дослідження в лабіринті Барнса. У кожній із груп сформовано три підгрупи: щури експериментальної групи зазнавали триразового впливу вибухової хвилі з надлишковим тиском $31,6 \pm 4,8$ кПа; контрольної – лише впливу галотану та фіксації; третя підгрупа тварин – інтактна. Дослідження здійснили на першу, третю, сьому, чотирнадцяту, двадцять першу та двадцять восьму доби після впливу вибухової хвилі.

Результати. Експериментальне відтворення повторюваної вибухо-індукованої нейротравми спричинило на першу, третю, сьому, чотирнадцяту та двадцять першу доби достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування щурів у світлому відсіку в тесті УРПУ порівняно відповідним показником, що зафіксований у тварин контрольної та інтактної підгруп. Це свідчить про погіршення асоціативної пам'яті дослідних тварин. Згідно з результатами дослідження у лабіринті Барнса, встановлено достовірне ($p < 0,01$) збільшення часу пошуку справжнього притулку та кількості помилок у експериментальних тварин протягом усього періоду спостереження. Такі зміни не зафіксовано у контрольній та інтактній підгрупах, що свідчить про погіршення просторової пам'яті.

Висновки. Експериментальне моделювання повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів дало змогу встановити достовірне погіршення асоціативної пам'яті в перші 14 діб після впливу, з частковим відновленням на 21–28 доби. Просторова пам'ять залишалась порушеною протягом усього періоду спостереження, що підтверджено збільшенням часу пошуку притулку і кількості помилок у лабіринті Барнса. Виявлені порушення підтверджують вплив вибухової хвилі на когнітивні функції, можуть бути пов'язані з патологіями гіпокампа, нейрозапаленням і дисфункцією префронтальної кори.

Ключові слова:

головний мозок, вибухова хвиля, поведінка, пам'ять, повторювана вибухо-індукована нейротравма, черепно-мозкова травма, щури.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 227-232

Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma

V. O. Chaban, Yu. V. Kozlova

Aim. To determine the characteristics of memory changes in associative and spatial memory in the dynamics of repeated blast-induced neurotrauma (rBINT) in rats.

Materials and methods. The study was conducted on 36 sexually mature male rats, in accordance with the current legislation on the humane treatment of animals. The selected rats were randomly divided into 2 groups for assessment using the conditioned passive avoidance response (CPAR) test (I) and the Barnes maze (II). In each of these groups, three subgroups were formed: Experimental – subjected to 3-fold exposure to a blast wave with an excess pressure of 31.6 ± 4.8 kPa; Control – exposed only to halothane and fixation; Intact. The study was conducted on the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th days after the blast wave exposure.

Results. Experimental reproduction of rBINT on the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st day showed a significant decrease in the time spent by rats in the light compartment in the CPAR test as compared to the control and intact groups, indicating a deterioration in associative memory. The study using the Barnes maze demonstrated significantly increased latency to find the target hole and the number of errors in experimental animals throughout the observation period as compared to the control and intact groups, indicating a deterioration in spatial memory.

Conclusions. Experimental modeling of repeated blast-induced neurotrauma in rats has revealed a significant decrease in associative memory within the first 14 days after the exposure with partial recovery from day 21 to 28. Spatial memory remained impaired throughout the observation period, as evidenced by increased time to locate the hidden platform and the number of errors in the Barnes maze. The detected impairments suggest the impact of the blast wave on cognitive functions, and could be associated with hippocampal pathologies, neuroinflammation, and prefrontal cortex dysfunction.

Keywords:

brain, blast wave, behavior, memory, repetitive blast-induced neurotrauma, traumatic brain injury, rats.

Zaporizhzhie Medical Journal.
2025;27(3):227-232

Повторювана вибухо-індукована нейротравма (пВІНТ) є актуальною проблемою в умовах війни, зокрема в Україні. І військові, й цивільні, які зазнали такого впливу, часто мають скарги на порушення сну та моторики, когнітивні розлади, а також відчувають депресію і тривожність [1].

Відомо, що пВІНТ може виникати, коли відбувається серія вибухових впливів із короткими інтервалами. У бойових умовах військовослужбовці зазнають повторюваного впливу вибухових хвиль під час артилерійських обстрілів, інтенсивних бойових дій або тренувань із залученням вибухівки. Вчені моделювали такий вплив на мишах, моделюючи багаторазові низькорівневі вибухи з інтервалом у кілька хвилин [2]. Дослідники встановили, що часті низькорівневі вибухові впливи можуть викликати стійкі нейропатологічні зміни, включаючи порушення поведінки, запалення та структурні зміни в мозку, подібні до тих, що виявляють у військовослужбовців після бойових дій [2].

За даними фахової літератури останніх років, пВІНТ істотно впливає на функціонування гіпокампа – ключової структури мозку, що відповідає за консолідацію пам'яті та навчальні процеси. Дослідження на тваринних моделях дали змогу встановити, що пВІНТ призводить до хронічних змін у гіпокампі, які асоціюються з розвитком депресивних і тривожних станів, а також спричиняють порушення пам'яті розпізнавання [1,3,4]. Відомо, що ураження гіпокампа при пВІНТ супроводжується нейрозапаленням, дисфункцією нейротрофічних факторів і порушеннями синаптичної пластичності. Ці чинники можуть призводити до виникнення когнітивних дефіцитів.

Залежно від локалізації та тяжкості уражень головного мозку, виникають порушення різних типів пам'яті, що пов'язані з функціонуванням окремих структур мозку. Так, змін може зазнавати асоціативна пам'ять, що відповідає за формування зв'язків між окремими подіями, стимулами та реакціями. Під час досліджень на тваринах цю форму пам'яті зазвичай оцінюють за допомогою тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ). Цей тест дає змогу визначити здатність до запам'ятовування неприємного стимулу та уникнення його в майбутньому. Порушення асоціативної пам'яті свідчить про ураження гіпокампа, мигдалеподібного тіла та префронтальної кори мозку [5].

Просторова пам'ять, що забезпечує орієнтацію в до-вкільлі та запам'ятовування маршрутів, також є чутливою до наслідків пошкоджень головного мозку вибуховою хвилею. Вона так само реалізується гіпокампом, який бере участь у формуванні когнітивної карти простору. Порушення цього виду пам'яті виявляють за допомогою поведінкових тестів, зокрема лабіринту Барнса або водного лабіринту Морріса [6].

Актуальність цього дослідження зумовлена тим, що у доступній фаховій літературі досі бракує робіт, що присвячені встановленню й аналізу змін різних видів пам'яті в динаміці пВІНТ. Крім того, поширеність такої травми актуалізує детальніші дослідження її впливу на просторову й асоціативну пам'ять, особливо у тваринних моделях, які дають змогу краще оцінити механізми цих порушень на різних етапах посттравматичного періоду. Результати дослідження можуть сприяти розробленню нових підходів до профілактики та корекції когнітивних порушень після повторюваного впливу вибухової хвилі на головний мозок.

Мета роботи

Встановити особливості змін асоціативної та просторової пам'яті в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 36 статевозрілих нелінійних щурах-самцях (маса – 220–270 г, вік – 6–7 місяців), яких випадковим чином поділили на три групи. Тварин першої групи (Експ) – експериментальної ($n = 12$) – наркотизували галотаном (Halothan Hoechst AG, Germany), м'яко фіксували в горизонтальному положенні на животі головним кінцем до дульного зрізу пристрою на відстані до 5 см та тричі, з інтервалом 2 хв піддавали впливу вибухової хвилі з надлишковим тиском $31,6 \pm 4,8$ кПа, який вимірювали за допомогою п'єзодатчика ВІТ02В-10В (AEP transducers, Італія) [7]. Тварини другої групи (Контр) – контрольної ($n = 12$) – зазнавали тільки впливу інгаляційного наркозу галотаном, але їх також фіксували в горизонтальному положенні. Щури третьої групи (Інт) – інтактні ($n = 12$). Друга та третя групи сформовані для відмежування дії додаткових патогенних факторів (наркоз, фіксування). Тварин кожної із груп дослідження випадковим чином поділено на рівні підгрупи ($n = 6$) для оцінювання поведінки у тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) та в лабіринті Барнса. Надалі підгрупи щурів для УРПУ позначені як Експ 1, Контр 1 та Інт 1, а підгрупи щурів, які тестовані в лабіринті Барнса, – Експ 2, Контр 2 та Інт 2.

Тварин утримували у стандартних умовах та раціоні віварію Дніпровського державного медичного університету. Усі дослідження та маніпуляції здійснили відповідно до сучасних міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р., Страсбург; Гельсінська декларація 1975 р., переглянута і доповнена у 2000 р.; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV), мінімізуючи страждання та кількість використаних тварин. Дотримання чинних вимог підтверджено витягом з протоколу засідання Комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету № 3 від 16.11.2022 року.

УРПУ досліджено за стандартною методикою в світло-темній камері з електрифікованою підлогою в темній зоні [8]. Тварини проходили п'ятиденне навчання, після якого щурам експериментальної групи відтворювали пВІНТ. Реєстрували латентний час входу в темну кімнату на першу, третю, сьому, чотирнадцяту, двадцять першу та двадцять восьму доби посттравматичного періоду.

До експерименту залучали тільки тих тварин, які не заходили в темну кімнату протягом 180 с після навчання, тобто зі стійкою пам'яттю про больове подразнення у темній зоні. Пам'ять оцінювали за латентним періодом входу до темної камери під час повторних випробувань: чим довше тварина уникає темного приміщення, тим краще сформована довготривала пам'ять.

Дослідження просторової пам'яті здійснили в ці самі строки посттравматичного періоду за допомогою лабіринту Барнса. Цей лабіринт являє собою манеж діаметром 122 см із чорного пластику, закріплений на висоті 100 см від поверхні підлоги на металевій підставці. По периметру арени на однаковій відстані одна від

Таблиця 1. Латентна тривалість перебування щурів у світлому відсіку у тесті умовної реакції пасивного уникнення, с ($M \pm SD$)

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ 1, n = 6	66,0 $\pm$ 9,6*	71,0 $\pm$ 12,5*	61,0 $\pm$ 13,5*	138,0 $\pm$ 10,4*	169,0 $\pm$ 8,5**	177,0 $\pm$ 4,0
Контр 1, n = 6	172, $\pm$ 8,5	180,0 $\pm$ 0,0	177,0 $\pm$ 5,6	180,0 $\pm$ 0,0	178,0 $\pm$ 4,0	178,0 $\pm$ 4,5
Інт 1, n = 6	180,0 $\pm$ 0,0	180,0 $\pm$ 0,0	178,0 $\pm$ 3,7	180,0 $\pm$ 0,0	179,0 $\pm$ 1,5	178,0 $\pm$ 3,0

*: відмінності вірогідні, $p < 0,01$; **: відмінності достовірні, $p < 0,05$ у групах Експ 1 та Контр 1, Експ 1 та Інт 1.

Таблиця 2. Латентний час пошуку безпечної камери в лабіринті Барнса, с ($M \pm SD$)

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ 2, n = 6	119,0 $\pm$ 7,1*	146,0 $\pm$ 9,8*	179,0 $\pm$ 6,1*	156,0 $\pm$ 6,7*	162,0 $\pm$ 5,1*	120,0 $\pm$ 6,1*
Контр 2, n = 6	74,0 $\pm$ 6,7	52,0 $\pm$ 6,8	56,0 $\pm$ 4,4	53,0 $\pm$ 6,7	61,0 $\pm$ 6,7	57,0 $\pm$ 3,5
Інт 2, n = 6	58,0 $\pm$ 7,5	53,0 $\pm$ 5,2	53,0 $\pm$ 5,5	51,0 $\pm$ 6,9	54,0 $\pm$ 4,3	54,0 $\pm$ 5,0

*: відмінності вірогідні, $p < 0,01$ у групах Експ 2 та Контр 2, Експ 2 та Інт 2, Контр 2 та Інт 2.

одної та від центру розташовані 20 лунок діаметром 10,5 см. Один з отворів перетворено на безпечну камеру, в якій щур міг сховатися. Решта отворів – неглибокі імітаційні камери, в яких неможливо сховатися. У центрі арени розміщена стартова камера, яку можна прибрати. Перед тестуванням усіх тварин тренували протягом п'яти днів, після чого обирали лише тих щурів, що знайшли безпечну камеру протягом 5 хв [9].

Щурів доставляли з віварію в лабораторію за 30 хв до експерименту. Кожну тварину поміщали в евакуаційну камеру на 2 хв, потім виймали і переміщували до початкової камери в центрі арени, яку негайно прибирали, і щур залишався на відкритому просторі. Реєстрували й оцінювали латентний час входу тварини до камери для втечі, обраховували кількість помилок.

Статистично результати опрацювали за допомогою програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Математичне опрацювання передбачало обрахунок середніх арифметичних значень (M) і стандартних відхилень (SD). Нормальність розподілу вибірок перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілкс. Для визначення ступеня та характеру зв'язку між параметрами дослідження виконано порівняльний аналіз (U-критерій Манна–Вітні). Різницю визначали як значущу при $p < 0,01$, $p < 0,05$. Для встановлення кореляційних зв'язків між параметрами дослідження використано коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати

Протягом навчання всі дослідні щури запам'ятали, що у темному відсіку вони зазнають болювого подразнення. Тобто в них розвинувся умовний рефлекс пасивного уникнення. Після впливу пВІНТ у групі експериментальних щурів виявлено істотні відмінності за тривалістю перебування у світлому відсіку до часу заходу у темну зону (табл. 1).

У першу добу та на наступних етапах спостереження після моделювання пВІНТ в експериментальній групі щурів зафіксовано достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування у світлому відсіку – на 62 % менше порівняно з контрольною групою, на 63 % – щодо інтактної (табл. 1). На третю добу відмінності

становили 61 % порівняно з контрольною та інтактною групами ($p < 0,01$). На сьому добу відмінності збільшилися – в експериментальній групі зафіксовано меншу на 66 % тривалість перебування у світлій зоні порівняно з контрольною та інтактною ($p < 0,01$). На чотирнадцяту добу відмінності становили лише 23 % порівняно з контролем та інтактом ($p < 0,01$), на двадцять першу – 5 % ($p < 0,05$), а на двадцять восьму добу відмінності не досягали рівня статистичної значущості ($p > 0,05$).

Різниця контрольної та інтактної груп за цим показником незначна, не досягла рівня достовірності. Це свідчить про мінімальний вплив галотану на мозок в експерименті (табл. 1).

Після п'ятиденного періоду навчання в лабіринті Барнса всі 18 щурів були навчені знаходити безпечну камеру. Латентний час пошуку цієї камери становив у середньому 48 ± 7 с. Після впливу пВІНТ в експериментальних щурів виявлено значні відмінності за часом пошуку безпечної камери в лабіринті Барнса (табл. 2).

На першу добу після впливу пВІНТ в експериментальній групі зафіксовано достовірне ($p < 0,01$) збільшення часу пошуку безпечної камери – на 161 % більше часу порівняно з контрольною групою, на 205 % – щодо показника інтактної групи (табл. 2). На третю добу зафіксовано поглиблення змін у тварин експериментальної групи – на 281 % більше за показник контрольної та на 275 % більше за показник інтактної групи ($p < 0,01$). На сьому добу перевищення становило 320 % порівняно з контролем і 338 % щодо інтакту ($p < 0,01$). На чотирнадцяту добу відмінності становили 294 % порівняно з контрольною та 306 % щодо інтактної групи ($p < 0,01$). У двадцять першу добу показник експериментальних тварин вищий на 266 % за контрольний, на 300 % – за інтактний ($p < 0,01$). На двадцять восьму добу збільшення часу пошуку безпечної камери в експериментальній групі становило 211 % порівняно з контрольною, 222 % – з інтактною групою ($p < 0,01$).

Зафіксовано відмінності контрольної та інтактної груп за показником, встановленим на першу добу ($p < 0,01$), але у всі наступні періоди різниця була незначною. На підставі цих даних зробили висновок про мінімальний вплив галотану на мозок в експерименті (табл. 2).

Таблиця 3. Кількість помилок під час пошуку справжнього притулку в лабіринті Барнса (M ± SD)

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ 2, n = 6	6,0 ± 1,3*	5,5 ± 1,7*	5,7 ± 2,0*	5,2 ± 1,6**	6,3 ± 1,8*	10,3 ± 1,8*
Контр 2, n = 6	1,7 ± 0,7	1,8 ± 1,0	2,3 ± 1,1	3,2 ± 1,5	2,2 ± 1,0	2,2 ± 1,0
Інт 2, n = 6	1,8 ± 1,0	1,8 ± 1,2	2,2 ± 1,2	3,3 ± 1,1	2,0 ± 1,0	2,0 ± 0,6

*: відмінності вірогідні, $p < 0,01$; **: відмінності достовірні, $p < 0,05$ у групах Експ 2 та Контр 2, Експ 2 та Інт 2, Контр 2 та Інт 2.

Після впливу пВІНТ у щурів експериментальної групи виявлено значні відмінності за кількістю помилок під час пошуку безпечної камери в лабіринті Барнса (табл. 3).

На першу добу після впливу пВІНТ у тварин експериментальної групи виявлено достовірне ($p < 0,01$) збільшення кількості помилок у лабіринті Барнса: на 253 % – порівняно з контрольною групою, на 233 % – з інтактною (табл. 3). На третю добу відмінності становили 206 % порівняно з контрольною та інтактною групами ($p < 0,01$). Відмінності показника експериментальної групи на сьому добу становили на 148 % більше за контроль, на 159 % – за інтакт ($p < 0,01$). На чотирнадцяту добу зафіксовано перевищення показника на 63 % порівняно з даними контрольної та на 58 % щодо інтактної групи ($p < 0,05$). На двадцять першу добу відмінності збільшилися – на 186 % щодо контролю та на 215 % щодо інтакту ($p < 0,01$). На двадцять восьму добу показник експериментальних щурів перевищував контрольний на 368 %, інтактний – на 415 % ($p < 0,01$).

Контрольна та інтактна групи щурів не відрізнялися за цим показником на кожному з термінів дослідження. Ґрунтуючись на цих даних, зробили висновок, що галотан не має негативного впливу на оцінювану когнітивну функцію (табл. 3).

Перевірка параметрів за допомогою критерію Шапіро–Вілکا показала нормальний розподіл даних, встановлених у всіх групах щурів, тому використано саме коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Кореляційний аналіз між латентним часом пошуку безпечної камери та кількістю заходів у хибні сховища (кількість помилок) у лабіринті Барнса дав змогу виявити сильний позитивний зв'язок на всіх етапах дослідження. Так, на першу добу визначено дуже сильну позитивну кореляцію ($r = +0,96$, $p < 0,01$), що зберігалася на третю ($r = +0,96$, $p < 0,01$) та сьому ($r = +0,98$, $p < 0,01$) доби. На чотирнадцяту добу також зафіксовано сильний позитивний зв'язок ($r = +0,97$, $p < 0,01$), який залишався стабільно високим на двадцять першу ($r = +0,97$, $p < 0,01$) і двадцять восьму доби ($r = +0,95$, $p < 0,01$). Усі отримані значення є статистично значущими на рівні 1 % ($p < 0,01$), що підтверджує стійку закономірність між дослідженими показниками.

Обговорення

Метод умовної реакції пасивного уникнення – один із класичних поведінкових тестів для оцінювання навчання та пам'яті у лабораторних тварин. Метод ґрунтується на асоціативному навчанні, коли тваринам пропонують вибір між освітленою та затемненою камерами, враховуючи природну схильність щурів до темних місць. При вході до затемненої камери тварина отримує короткочасний неприємний стимул – слабкий електричний удар,

що формує у неї асоціацію між темним середовищем і дискомфортом. УРПУ широко застосовують під час нейробіологічних досліджень для оцінювання когнітивних порушень, впливу лікарських препаратів і вивчення механізмів нейродегенерації [10].

Результати УРПУ показали найбільше достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування експериментальних щурів у світлому відсіку на першу, третю та сьому доби після впливу пВІНТ порівняно з показниками контрольної та інтактної груп. На підставі цих даних зробили висновок про істотне погіршення асоціативної пам'яті, оскільки під час навчання тварини виробили умовний рефлекс уникнення удару електричним струмом. На чотирнадцяту та двадцять першу доби встановили, що щури поступово почали згадувати про небезпеку у темному відсіку, тому тривалість перебування у світлій камері поступово збільшувалася, наближалася до показників контролю й інтакту. На двадцять восьму добу усі групи вірогідно не відрізнялися за цим показником.

Зниження ефективності закріплення умовного рефлексу є наслідком впливу пВІНТ, оскільки відомо, що пВІНТ спричиняє нейрозапалення, особливо у перший тиждень після триразового впливу вибухової хвилі, та порушення нейрогенезу в гіпокампі, яке спричиняє погіршення когнітивних функцій [11, 12].

Дослідження показують, що повторні легкі черепно-мозкові травми призводять до підвищеної проліферації клітин і запалення [11]. Встановлено також, що нейрозапалення відіграє ключову роль у регуляції пам'яті та настрої-залежних процесів через вплив на нейрогенез у гіпокампі [12]. Крім того, пВІНТ спричиняє структурні зміни в сірій речовині мозку, у тому числі в гіпокампі, що може бути одним із факторів когнітивних порушень і погіршення асоціативної пам'яті [13].

Лабіринт Барнса – класичний тест для оцінювання просторової пам'яті та навчання у гризунів [14]. Метод широко використовують у нейробіологічних дослідженнях для оцінювання когнітивних функцій, а також для вивчення впливу черепно-мозкової травми та нейродегенеративних змін на пам'ять.

Результати, встановлені під час тесту в лабіринті Барнса, дали змогу встановити найбільше достовірне ($p < 0,01$) збільшення часу пошуку безпечної камери в експериментальних тварин порівняно з контрольними й інтактними на сьому добу дослідження. Найнижчі показники зафіксовано на першу та двадцять восьму доби, але вони все одно значно перевищували параметри контрольної та інтактної груп. Середнє збільшення часу зафіксовано на третю, чотирнадцяту та двадцять першу доби. Встановлено максимальне збільшення кількості помилок на двадцять восьму добу у групі експериментальних щурів. На першу, третю, сьому,

чотирнадцяту та двадцять першу доби дослідження показники зіставні, найнижчий результат встановлено на чотирнадцяту добу. Загалом ці зміни вказують на значне порушення просторової пам'яті. Вважаємо, що такі зміни є наслідком повторюваного впливу вибухової хвилі, який спричиняє нейрозапальні процеси, дисфункцію гіпокампа та порушення нейронних зв'язків, які є критично важливими для орієнтації в просторі [11,12,13].

Результати, зафіксовані в нашому дослідженні, збігаються з даними, що наведені в науковій літературі. Так, встановлено: у щурів з черепно-мозковою травмою різної етіології також виявляли значне погіршення просторової пам'яті. Зокрема, у травмованих впливом вибухової хвилі тварин визначали подовження часу пошуку справжнього укриття, збільшення кількості помилкових входів у хибні отвори та порушення ефективності стратегії орієнтації в просторі [15,16].

Manohar S. et al. встановили, що у тварин із черепно-мозковою травмою також відбувається значне зниження здатності до навчання та пам'яті під час тестів, зокрема у лабіринті Морріса [17]. На підставі цих даних автори зробили висновок про погіршення просторової пам'яті у тварин. Аналіз мозкової тканини дав змогу виявити підвищення рівнів прозапальних цитокінів та активацію мікроглії, що свідчить про наявність нейрозапального процесу після травми [17]. Показано також, що дія стресових факторів може і покращувати, й погіршувати асоціативну пам'ять у гризунів залежно від інтенсивності впливу, тривалості та контексту [5].

Отже, за результатами поведінкових тестів, у динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми відбуваються значні порушення асоціативної та просторової пам'яті у щурів. Найбільш виражені зміни зафіксовано у гострому посттравматичному періоді (1–7 доба). Особливо критичним виявився сьомий день після травми, коли виявлено максимальне погіршення асоціативної пам'яті та орієнтації в просторі. Крім того, просторові порушення залишались значними і в ранньому посттравматичному періоді (14–28 доба), що підтверджено стійким збільшенням кількості помилок у лабіринті Барнса на двадцять першу й, особливо, на двадцять восьму добу. Ці когнітивні зміни можна пояснити розвитком нейрозапалення, пошкодженням гіпокампа й префронтальної кори, а також зниженням нейропластичності.

Висновки

1. Під час дослідження умовної реакції пасивного уникнення в експериментальній групі тварин встановлено достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування у світлому відсіку на першу, третю, сьому та чотирнадцяту доби після pBIHT порівняно з контрольними й інтактними тваринами. Найбільше скорочення латентного часу зафіксовано на сьому добу (на 66 %, $p < 0,01$), що свідчить про максимальне порушення асоціативної пам'яті у цей період. Значне зменшення тривалості зафіксовано й на першу та третю доби (понад 60 %, $p < 0,01$). На двадцять першу добу визначено тенденцію до відновлення ($p < 0,05$), а на двадцять восьму добу достовірні зміни не виявлено ($p > 0,05$). Це може свідчити про часткове відновлення когнітивних функцій.

2. У лабіринті Барнса тварини експериментальної групи показали достовірне збільшення часу пошуку безпечної камери та кількості помилок у всі дні спостереження (1–28 доба) порівняно з контрольними та інтактними щурами. На сьому добу встановлено максимальне збільшення часу пошуку притулку – на 320 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною та на 338 % ($p < 0,01$) щодо інтактною групи. Це свідчить про найглибше порушення орієнтації в просторі саме в цей період. Так само високі показники встановлено на третю та чотирнадцяту доби з поступовим зниженням до двадцять восьмої.

3. Найбільшу кількість помилок у лабіринті Барнса зафіксовано на двадцять восьму добу – на 368 % ($p < 0,01$) більше за показник контролю, на 415 % ($p < 0,01$) – щодо інтакту. Це свідчить про стійке порушення просторової пам'яті. Високі показники зареєстровано й на першу, третю, двадцять першу доби.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні триразового впливу вибухової хвилі на інші види пам'яті та детальнішому вивченні патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Дніпровського державного медичного університету «Патогенез пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів після впливу екстремальних станів», державний реєстраційний № 0124U005073 (2025–2028).

Подяки

Дякуємо ректору Дніпровського державного медичного університету, академіку НАМН України, професору Тетяні Перцевій за підтримку в наукових дослідженнях та забезпечення матеріально-технічної бази закладу вищої освіти.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.03.2025

Після доопрацювання / Revised: 08.05.2025

Схвалено до друку / Accepted: 19.05.2025

Відомості про авторів:

Чабан В. О., аспірант, викладач каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6002-5571

Козлова Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1364-1910

Information about the authors:

Chaban V. O., PhD student, Teacher of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Kozlova Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.



Юлія Козлова (Yulia Kozlova)
kozlova_yuv@ukr.net

References

1. Sachdeva T, Ganpule SG. Twenty Years of Blast-Induced Neurotrauma: Current State of Knowledge. *Neurotrauma Rep.* 2024;5(1):243-53. doi: [10.1089/neur.2024.0001](https://doi.org/10.1089/neur.2024.0001)
2. Crabtree A, McEvoy C, Muench P, Ivory RA, Rodriguez J, Omer M, et al. Modeling Highly Repetitive Low-level Blast Exposure in Mice. *J Vis Exp.* 2024;(207):10.3791/66592. doi: [10.3791/66592](https://doi.org/10.3791/66592)
3. Dickerson MR, Murphy SF, Urban MJ, White Z, VandeVord PJ. Chronic Anxiety- and Depression-Like Behaviors Are Associated With Glial-Driven Pathology Following Repeated Blast Induced Neurotrauma. *Front Behav Neurosci.* 2021;15:787475. doi: [10.3389/fnbeh.2021.787475](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.787475)
4. Ravula AR, Rodriguez J, Younger D, Perumal V, Shao N, Rama Rao KV, et al. Animal model of repeated low-level blast traumatic brain injury displays acute and chronic neurobehavioral and neuropathological changes. *Exp Neurol.* 2022;349:113938. doi: [10.1016/j.expneurol.2021.113938](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113938)
5. López-Moraga A, Beckers T, Luyten L. The effects of stress on avoidance in rodents: An unresolved matter. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:983026. doi: [10.3389/fnbeh.2022.983026](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.983026)
6. Dyomina AV, Smolensky IV, Zaitsev AV. Refinement of the Barnes and Morris water maze protocols improves characterization of spatial cognitive deficits in the lithium-pilocarpine rat model of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023;147:109391. doi: [10.1016/j.yebeh.2023.109391](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109391)
7. Kozlova YV, Abdul-Ohly LV, Kosharnyi AV, Kytova IV, Korzachenko MA, inventors. [Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body]. Ukraine patent UA 146858. 2021 Mar 24. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1584578/>
8. Bures J, Huston JP. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Elsevier Science & Technology; 2013.
9. Pitts MW. Barnes maze procedure for spatial learning and memory in mice. *Bio Protoc.* 2018;8(5):e2744. doi: [10.21769/bioprotoc.2744](https://doi.org/10.21769/bioprotoc.2744)
10. Ghafarimoghadam M, Mashayekh R, Gholami M, Fereydani P, Shelley-Tremblay J, Kandezi N, et al. A review of behavioral methods for the evaluation of cognitive performance in animal models: Current techniques and links to human cognition. *Physiol Behav.* 2022;244:113652. doi: [10.1016/j.physbeh.2021.113652](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113652)
11. Neale KJ, Reid HM, Sousa B, McDonagh E, Morrison J, Shultz S, et al. Repeated mild traumatic brain injury causes sex-specific increases in cell proliferation and inflammation in juvenile rats. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):250. doi: [10.1186/s12974-023-02916-5](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02916-5)
12. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):283. doi: [10.1186/s12974-023-02964-x](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x)
13. Hellewell SC, Granger DA, Cernak I. Blast-Induced Neurotrauma Results in Spatially Distinct Gray Matter Alteration Alongside Hormonal Alteration: A Preliminary Investigation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6797. doi: [10.3390/ijms24076797](https://doi.org/10.3390/ijms24076797)
14. Rodríguez Peris L, Scheuber MI, Shan H, Braun M, Schwab ME. Barnes maze test for spatial memory: A new, sensitive scoring system for mouse search strategies. *Behav Brain Res.* 2024;458:114730. doi: [10.1016/j.bbr.2023.114730](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114730)
15. Kozlova YV, Maslak HS, Abraimova OE, Koldunov VV, Khudyakov OE. State of spatial memory and antioxidant system activity of rats in the dynamics of development of blast-induced traumatic brain injury. *Medicni Perspektivi.* 2022;27(3):27-32. doi: [10.26641/2307-0404.2022.3.265769](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265769)
16. Gee CC, Steffen R, Kievit FM. An updated Barnes maze protocol for assessing the outcome of controlled cortical impact mouse models of traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2023;392:109866. doi: [10.1016/j.jneumeth.2023.109866](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2023.109866)
17. Manohar S, Adler HJ, Chen GD, Salvi R. Blast-induced hearing loss suppresses hippocampal neurogenesis and disrupts long term spatial memory. *Hear Res.* 2020;395:108022. doi: [10.1016/j.heares.2020.108022](https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108022)

Кардіометаболічний пацієнт і мікробіота

Т. В. Богослав 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Мета роботи – на основі узагальнення відомостей наукової літератури визначити зв'язок між мікробіотою та станом кардіометаболічного пацієнта, визначити ключові механізми впливу мікробіоти на серцево-судинну систему та метаболічний профіль.

Матеріали і методи. У межах дослідження здійснили описово-порівняльний аналіз, спрямований на вивчення взаємозв'язку між станом кардіометаболічних пацієнтів і мікробіотою. Дослідження ґрунтується на детальному аналізі відомостей сучасної наукової літератури, що дав підстави визначити ключові аспекти цієї взаємодії та її вплив на метаболічні та серцево-судинні процеси. Для досягнення мети використали такі методи дослідження: пошуковий, порівняльного аналізу, узагальнення та синтезу.

Результати. Наведено результати досліджень, які дають підстави зробити висновок, що порушення складу мікробіоти (дисбіоз) спричиняє розвиток різних патологій, як-от абдомінальне ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, артеріальна гіпертензія. Вивчення впливу пробіотиків і пребіотиків є перспективним в аспекті корекції дисбіозу та покращення функцій кишкової мікрофлори. Пробиотики, зокрема *Lactobacilli* та *Bifidobacteria*, сприяють нормалізації балансу мікробіоти, зменшуючи ризик серцево-судинних ускладнень, а також покращенню метаболізму ліпідів, посиленню бар'єрної функції кишечника. Пребіотики сприяють стимуляції росту корисних бактерій і виробленню ключових метаболітів – коротколанцюгових жирних кислот.

Висновки. Кишкова мікробіота відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні численних патологічних станів: серцево-судинних захворювань, ожиріння, діабету, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії. Її вплив зумовлений механізмами, що включають порушення проникності кишкової стінки, активацію прозапальних процесів і зміни метаболічної активності. Одним із важливих чинників є зниження рівня мікроорганізмів, які продукують коротколанцюгові жирні кислоти; це призводить до порушення метаболізму та підвищення ризику кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова:

кишкова мікробіота, серцево-судинні захворювання, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз, коротколанцюгові жирні кислоти, дисбактеріоз кишечника, пробіотики, пребіотики.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 233-237

A cardiometabolic patient and microbiota

T. V. Bogoslav

Aim: to determine associations between the microbiota and a cardiometabolic patient's condition and to identify key mechanisms of the microbiota influence on the cardiovascular system and metabolic profile based on summarizing the scientific literature.

Material and methods. A descriptive-comparative analysis was performed to study associations between cardiometabolic patient's condition and microbiota. The work was based on a substantive review of modern scientific literature, which allowed us to identify key aspects of this interaction and its impact on metabolic and cardiovascular processes. To achieve the goal, the following research methods were used: search method, comparative analysis, methods of generalization and synthesis.

Results. The article presents the study results indicating the pathology development such as abdominal obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, and arterial hypertension induced by disturbances in the microbiota composition (dysbiosis). Studying the probiotic and prebiotic effects provides perspectives to correct dysbiosis and improve the intestinal microflora functions. Probiotics, such as *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*, are capable of microbiota balance normalization, reducing the risk for cardiovascular complications, as well as improving lipid metabolism and reinforcing the intestinal barrier function. Prebiotics help stimulate the beneficial bacteria colonization and the production of key metabolites such as short-chain fatty acids.

Conclusions. The intestinal microbiota has been shown to play a key role in the development and progression of numerous pathological conditions, such as cardiovascular disease, obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, and hypertension. Its effects are mediated by mechanisms, including intestinal wall permeability variations, pro-inflammatory process activation, and metabolic activity alterations. One of the important factors is a decreased count of microorganisms that produce short-chain fatty acids, resulting in impaired metabolism and an increased risk for cardiometabolic diseases.

Keywords:

intestinal microbiota, cardiovascular diseases, abdominal obesity, hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis, short-chain fatty acids, intestinal dysbiosis, probiotics, prebiotics.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(3):233-237

У сучасній медицині все більше уваги приділяють комплексному підходу до вивчення здоров'я людини, зокрема взаємозв'язкам між різними системами організму. В останні десятиріччя однією з найбільш актуальних тем теоретичної та практичної медицини стала роль мікробіоти – сукупності мікроорганізмів, що містяться в людському організмі, у підтриманні гомеостазу та розвитку захворювань. Особливий інтерес у цьому аспекті привертають кардіометаболічні пацієнти, тобто хворі з порушеннями серцево-судинної системи та метаболіч-

ними розладами, включаючи абдомінальне ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіпертонію та дисліпідемію [1,2].

Мікробіота, особливо кишкова, впливає на метаболічний статус, запальні процеси та регуляцію імунної системи. Наукові дослідження дали змогу підтвердити тісний зв'язок між порушенням складу мікробіоти (дисбіозом) і розвитком кардіометаболічних захворювань [3,4]. Механізми цього впливу включають зміни у виробленні коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), активацію прозапальних цитокінів, порушення бар'єрної

функції кишечника та інші складні біохімічні процеси [5,6]. За результатами окремих досліджень, виявлено взаємозв'язок між хронічним системним запаленням низького ступеня, порушеннями механізмів глікемічного контролю та дисфункцією бар'єрної функції кишечника, особливо в контексті ожиріння [7].

Ожиріння є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем здоров'я населення і розвинених країн, і держав, що розвиваються. Згідно зі статистичними даними, майже 50 % населення Європи має надмірну масу тіла або вже діагностоване ожиріння [8]. Прогнози, що ґрунтуються на результатах різних досліджень, свідчать про загрозливу тенденцію: до 2030 року майже кожна друга доросла людина в США може мати ожиріння [9].

Порушення складу та функціональності кишкової мікробіоти можуть призводити до дисфункції кишечника, що спричиняє розвиток метаболічної ендотоксемії. Це явище супроводжується слабовираженим хронічним запаленням, що зумовлене проникненням запальних бактеріальних компонентів у кров через ушкоджений кишковий бар'єр. Такий стан має істотний негативний вплив на розвиток ожиріння та формування інсулінорезистентності. Втім, сучасні дослідження показали, що є види бактерій, які можуть впливати на метаболізм організму, зокрема через стимуляцію ентеральних гормонів і регуляцію його інших систем за межами шлунково-кишкового тракту, опосередковану метаболітами [10,11].

Вивчення взаємодії між мікробіотою та кардіометаболічними чинниками є перспективним напрямом для пошуку нових методів діагностики, профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з ожирінням. Отже, мікробіоту доцільно вивчати не лише як індикатор здоров'я, але і як потенційну терапевтичну мішень, що може змінювати перебіг кардіометаболічних патологій.

Мета роботи

На основі узагальнення відомостей наукової літератури визначити зв'язок між мікробіотою та станом кардіометаболічного пацієнта, визначити ключові механізми впливу мікробіоти на серцево-судинну систему та метаболічний профіль.

Матеріали і методи дослідження

У межах дослідження здійснили описово-порівняльний аналіз, спрямований на вивчення взаємозв'язку між станом кардіометаболічних пацієнтів і мікробіотою. Стратегію пошуку реалізовано з використанням провідних наукових баз даних: PubMed, Google Scholar, Scopus та Web of Science. Під час пошуку наукових джерел використано такі ключові слова: *intestinal microbiota*, *cardiovascular diseases*, *abdominal obesity*, *diabetes mellitus*, *atherosclerosis*, *probiotics*, *prebiotics*. Дослідження ґрунтується на детальному аналізі відомостей сучасної наукової літератури, що дав підстави визначити ключові аспекти цієї взаємодії та її вплив на метаболічні та серцево-судинні процеси. Для досягнення мети використали такі методи дослідження: пошуковий, порівняльний аналіз, узагальнення та синтезу.

Результати

У сучасних наукових дослідженнях підтверджено істотний вплив кишкової мікробіоти на розвиток низки патологічних станів і захворювань, з-поміж них – неалкогольна жирова хвороба печінки, абдомінальне ожиріння, атеросклероз, серцева недостатність, нейродегенеративні захворювання (хвороби Альцгеймера й Паркінсона), артеріальна гіпертензія, депресивні розлади, алергічні реакції тощо [12,13]. Кишкова мікробіота може впливати на метаболізм ліпідів через низку механізмів. З-поміж основних чинників цього впливу вирізняють КЛЖК, вторинні жовчні кислоти, триметиламін, а також прозапальні бактеріальні компоненти дисбіотичної мікрофлори, зокрема ліпополісахариди [14].

Вплив кишкової мікробіоти на кардіометаболічні процеси значною мірою опосередкований порушенням проникності стінки кишечника. У здоровому стані мікробіота забезпечує цілісність слизового бар'єра кишечника через механізми міцних міжклітинних контактів, зберігаючи імунний гомеостаз. Це ефективно перешкоджає проникненню мікробів та їхніх компонентів у системний кровотік [15]. Однак при дисбіозі, тобто дисбалансі мікробіоти, ці міжклітинні контакти порушуються, спричиняючи посилення проникності кишечника (явище, відоме як «leaky gut»). Внаслідок цього бактерії та їхні компоненти, зокрема ліпополісахариди, потрапляють у кровотік. Ліпополісахариди активують рецептори, зокрема Toll-like receptors (TLR) і Nod-like receptors (NLR), що запускають низку прозапальних реакцій. Це призводить до розвитку хронічного запалення, ендотоксемії, дисрегуляції імунної системи та спричиняє кардіоваскулярні захворювання [16,17,18].

Запальні процеси, зумовлені активацією інфламосоми NLRP3, відіграють ключову роль у взаємозв'язку між кишковою мікробіотою та кардіометаболічними захворюваннями. Наприклад, дослідження на мишах з ожирінням, що мали дефіцит NLRP3, показали змну складу кишкової мікробіоти, зниження рівнів триметил-амін-N-оксиду та ліпополісахаридів, а також зменшення гепатостеатозу, покращення енергетичного метаболізму в міокарді [19].

Разом із тим, за результатами іншого дослідження, у мишей із дефіцитом NOD TLR4 –/– визначено збільшення маси тіла, гіперліпідемію, тяжкі форми інсулінорезистентності та непереносність глюкози. Крім того, у цих мишей зафіксовано нижчі рівні циркуляційних КЛЖК, зниження співвідношення *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, а також зменшення кількості бактерій, які продукують КЛЖК, що є чинником розвитку діабету з дефіцитом інсуліну [20].

Результати досліджень підтверджують, що мікробіота кишечника тісно пов'язана з серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику їх розвитку, включаючи ожиріння [21], цукровий діабет [22] та інсулінорезистентність [23]. Ці чинники можуть суттєво змінювати склад і знижувати різноманітність кишкової мікрофлори [24]. Крім того, дисбактеріоз кишечника асоційований із такими патологічними станами, як хронічне запалення, окиснювальний стрес, підвищена активність тромбоцитів, тромбоз та атеросклероз, що прискорюють прогресування серцево-судинних захворювань [4].

Одні з ключових механізмів, що пов'язують дисбактеріоз кишкової мікробіоти з серцево-судинними захворюваннями, – збільшення проникності кишкової стінки та активація запальних процесів. Ці зміни активуються через шляхи LPS/TLR4 і NLRP3, спричиняючи розвиток серцево-судинних патологій [25].

Порушення складу кишкової мікробіоти призводить до дисбалансу в регуляції метаболізму глюкози, ліпідів і білків, зумовлюючи зміни синтезу та продукування ключових метаболітів. Зміни порушують нормальні метаболічні процеси, створюючи умови для розвитку різноманітних патологічних станів [26]. КЛЖК – один із ключових метаболітів, що регулюють метаболізм глюкози під впливом кишкової мікробіоти [27], відіграють важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань [28]. Зниження кількості мікроорганізмів, що продукують КЛЖК (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*), призводить до дисбалансу гомеостазу метаболізму глюкози, підвищуючи ризик розвитку абдомінального ожиріння, цукрового діабету та інших патологій серцево-судинної системи [29,30].

Важливу роль у ліпідному метаболізмі, регульованому кишковою мікробіотою, відіграють жовчні кислоти (ЖК) та триметиламін-N-оксид (ТМАО), що асоційовані з виникненням і прогресуванням серцево-судинних захворювань [31]. Крім того, кишкові бактерії сприяють розщепленню неперетравленого білка до амінокислот [32]. Метаболізм амінокислот багатогранний і передбачає складні процеси дезамінування, трансамінування, а також наступні окиснювально-відновні реакції, що призводять до утворення таких сполук, як амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, метаболіти ароматичних амінокислот і сірковмісних сполук, зокрема H_2S [33]. Метаболіти білків та амінокислот також значно впливають на розвиток серцево-судинних захворювань. Наприклад, рівні амінокислот із розгалуженим ланцюгом асоціюються зі змінами складу тіла та запальними реакціями [32]. Встановлено також, що дисбаланс у співвідношенні амінокислот із розгалуженим ланцюгом до триптофану і треоніну може спричиняти посилення апетиту, яке надалі збільшуватиме ризик ожиріння [34].

Згідно з результатами досліджень, ключову роль у регуляції метаболічних процесів відіграють метаболіти кишкової мікробіоти, зокрема КЛЖК. Ці сполуки впливають на підвищення чутливості до інсуліну та зменшують накопичення жиру, яке залежить від інсуліну. Крім того, КЛЖК беруть участь у регуляції енергетичного балансу, стимулюючи секрецію гормонів насичення: глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) і панкреатичного поліпептиду (ППУ) [35,36].

ТМАО є метаболітом, що утворюється кишковими мікроорганізмами, чинить негативний вплив на серцево-судинну систему. ТМАО перешкоджає метаболізму холестерину, посилює процеси атеросклерозу, спричиняє агрегацію тромбоцитів і підвищує ризик тромбозу [37]. Підвищений рівень ТМАО тісно пов'язаний із високими показниками ліпідів, концентрацією С-реактивного білка, порушенням функції ендотелію та підвищенням кардіоваскулярного ризику. Цей метаболіт зумовлює накопичення холестерину в макрофагах та ентероцитах, знижує ефективність виведення холестерину, негативно впливає на функціональність ліпопротеїнів високої щільності, підви-

щує тромботичний ризик через збільшення реактивності тромбоцитів, активує вивільнення кальцію та стимулює продукцію прозапальних цитокінів. Негативний вплив ТМАО поширюється на функцію нирок [38].

Основним джерелом ТМАО є харчові речовини, як-от холін і L-карнітин, що зазнають метаболізму кишковою мікробіотою. Зв'язок між підвищеною проникністю кишечника, високими рівнями екзотоксину ліпополісахаридів і концентрацією ТМАО свідчить про можливий вплив дисбіозу. Так, підвищений рівень *Firmicutes* асоціюється з продукуванням ТМАО, що підтверджує роль дисбалансу мікробіоти в розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань [39].

У результаті досліджень підтверджено істотний вплив порушень кишкової мікробіоти на патогенез артеріальної гіпертензії. Ключові дисбіотичні чинники, що визначають механізми розвитку артеріальної гіпертензії, включають склад кишкової мікробіоти, баланс *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, функціональність і кількість білків щільних контактів епітелію кишечника, рівень проникності кишечника для ліпополісахаридів, ступінь ендотоксинемії та субклінічного системного запалення. Важливе значення мають також рівні продукції триметиламін-N-оксиду і КЛЖК, а також їхній взаємозв'язок зі специфічними рецепторами Olfr і GPR [40].

Кишкова мікробіота виконує функцію трансформації холестерину, що потрапляє в кишечник, у копростанол – відновлений стерол, який не засвоюється організмом і виводиться з калом [41]. Нині відомі кілька штамів мікроорганізмів із родин *Eubacterium* (як-от *E. coprostanoligenes*) і *Bacteroides* (наприклад, штам *Bacteroides* sp. D8), що можуть знижувати рівень холестерину [42], але більшість таких штамів досі не вивчено.

Під час досліджень за участю людей виявлено обернений зв'язок між рівнем холестерину в сироватці крові та співвідношенням копростанол / холестерин у калі [42]. Разом із тим, механізм цього процесу вивчено недостатньо, досі не визначено гени чи ферменти, що беруть участь у перетворенні холестерину в копростанол у кишечнику.

Здійснили низку досліджень, що спрямовані на вивчення видів кишкових бактерій, які можуть впливати на розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань [43]. За результатами одного з них, в пацієнтів з ішемічною хворобою серця визначено підвищення співвідношення бактерій типу *Firmicutes* до *Bacteroidetes*. На підставі цих даних автори зробили висновок про наявність дисбіозу у цих хворих порівняно з контрольною групою здорових осіб. Встановлено також, що рівні *Enterobacteriaceae* та *Streptococcus spp.* у пацієнтів з ішемічною хворобою серця суттєво перевищували показники здорових обстежених. Дослідники припустили, що це може бути пов'язано з застосуванням інгібіторів протонної помпи під час лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця [44]. Крім цього, значно меншою виявилася кількість бактерій виду *Faecalibacterium prausnitzii*, що мають протизапальні властивості [45].

Посилення інтересу до ролі кишкової мікробіоти в розвитку серцево-судинних захворювань актуалізує дослідження та впровадження нових терапевтичних підходів, спрямованих на покращення складу кишкової мікробіоти та відновлення функціональності киш-

вого бар'єра [46]. Одним із перспективних напрямів є використання пробіотиків – живих корисних бактерій, як-от *Lactobacilli* та *Bifidobacteria*, що сприяє нормалізації балансу кишкової мікробіоти завдяки синтезу антимікробних речовин і конкуренції з патогенними мікроорганізмами [47].

У результаті досліджень показано, що пероральне застосування пробіотиків може позитивно впливати на функціонування серцево-судинної системи [48]. Це зумовлено механізмами, які включають зміцнення міжклітинних з'єднань кишкового епітелію та стимуляцію декон'югації жовчних кислот. В одному з досліджень доведено, що приймання *Lactobacillus plantarum* сприяє збільшенню розмаїття кишкової мікробіоти і зменшує ризик серцево-судинних ускладнень [49]. Під час іншого дослідження за участю курців встановлено обернений зв'язок між прийманням *L. plantarum* і рівнями артеріального тиску, фібриногену та прозапальних цитокінів. На підставі цих даних автори зробили висновок про його потенційну роль у профілактиці атеросклерозу [50].

Ще одна важлива стратегія – використання пребіотиків, тобто харчових неперетравлюваних молекул, таких як олігосахариди та складні цукри. Вони сприяють позитивним змінам у складі та функціях кишкової мікробіоти. Один із можливих механізмів їхньої дії – підвищення продукції КЛЖК за участю таких корисних бактерій, як *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*. Ці бактерії підтримують здоров'я кишкового епітелію, зокрема посилюють щільність міжклітинних з'єднань. Проте досі бракує переконливих доказів, що одержані у результаті досліджень за участю людей, щодо ефективності пребіотиків [51].

Отже, сучасні наукові дані свідчать про ключову роль кишкової мікробіоти у регуляції кардіометаболічних процесів і розвитку серцево-судинних захворювань. Порушення складу кишкової мікробіоти зумовлює дисбаланс у метаболізмі ліпідів, глюкози та білків, спричиняючи хронічне запалення, окиснювальний стрес і підвищену проникність кишкового бар'єра. Такі метаболіти, як КЛЖК і триметиламіні-N-оксид, є важливими чинниками, що впливають на розвиток атеросклерозу, гіпертензії та інших кардіометаболічних патологій.

Висновки

1. За результатами сучасних досліджень підтверджено ключову роль кишкової мікробіоти в розвитку та прогресуванні численних патологічних станів: абдомінального ожиріння, цукрового діабету, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії тощо. Механізми, на яких ґрунтується цей зв'язок, включають порушення проникності кишкової стінки, активацію прозапальних процесів і зміни метаболічної активності.

2. Зниження рівня мікроорганізмів (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* та *Eubacterium rectale*), що продукують КЛЖК, порушує гомеостаз метаболізму, посилюючи ризик кардіометаболічних захворювань. Разом із тим, ТМАО, утворений кишковими бактеріями, має істотний негативний вплив: призводить до розвитку атеросклерозу, агрегації тромбоцитів і підвищення кардіоваскулярного ризику.

3. Аналіз відомостей наукової літератури дав змогу визначити патофізіологічні механізми, через які виникають порушення в кардіометаболічних пацієнтів, а також сприяє пошуку нових підходів до діагностики, профілактики та лікування. Підтверджено значення мікробіоти як інтегрального елемента у формуванні метаболічного здоров'я.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у продовженні досліджень механізмів взаємодії мікробіоти з метаболічними процесами, що сприятиме розробленню ефективних стратегій профілактики та оптимізації терапії пацієнтів із цими захворюваннями.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 23.01.2025

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2025

Схвалено до друку / Accepted: 18.03.2025

Відомості про автора:

Богослав Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1932-8893

Information about the author:

Bogoslav T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Тетяна Богослав (Tetiana Bohoslav)
bogoslavtv@gmail.com

References

- Reiter-Brennan C, Dzaye O, Davis D, Blaha M, Eckel RH. Comprehensive Care Models for Cardiometabolic Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(3):22. doi: 10.1007/s11886-021-01450-1
- Marques MD, Pires R, Perdigao M, Sousa L, Fonseca C, Pinho LG, et al. Patient-centered care for patients with cardiometabolic diseases: An integrative review. *J Pers Med.* 2021;11(12):1289. doi: 10.3390/jpm11121289
- Melnychuk IO. [Gut microbiota and cardiometabolic risk factors in coronary artery disease patients with atrial fibrillation]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna.* 2023;(4):57-65. Ukrainian. doi: 10.31612/2616-4868.4(26).2023.09
- Wang L, Wang S, Zhang Q, He C, Fu C, Wei Q. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Mol Biomed.* 2022;3(1):30. doi: 10.1186/s43556-022-00091-2
- He MQ, Wang JY, Wang Y, Sui J, Zhang M, Ding X, et al. High-fat diet-induced adipose tissue expansion occurs prior to insulin resistance in C57BL/6J mice. *Chronic Dis Transl Med.* 2020;6(3):198-207. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.06.003
- Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8152-61. doi: 10.1002/jcp.27603
- El-Mowafy M, Elgami A, El-Mesery M, Sultan S, Ahmed TA, Gomaa AI, et al. Changes of Gut-Microbiota-Liver Axis in Hepatitis C Virus Infection. *Biology (Basel).* 2021;10(1):55. doi: 10.3390/biology10010055
- Marconcin P, Ihle A, Werneck AO, Gouveia ER, Ferrari G, Peralta M, et al. The Association of Healthy Lifestyle Behaviors with Overweight and Obesity among Older Adults from 21 Countries. *Nutrients.* 2021;13(2):315. doi: 10.3390/nu13020315
- Ward ZJ, Bleich SN, Craddock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2440-50. doi: 10.1056/NEJMsa1909301

10. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1087):286-300. doi: [10.1136/postgradmedj-2015-133285](#)
11. Tomasics G, Schandl L, Polyák A, Winkler GA. diabetes mellitus és a bélmikrobiom. *Orvosi Hetilap*. 2023;164(25):981-7. doi: [10.1556/650.2023.32788](#)
12. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 2022;13(4):1106-26. doi: [10.14336/AD.2022.0104](#)
13. Stepanov YM, Budzak IY. [Nature of intestinal microflora disorders in cardiovascular diseases]. *Gastroenterologia* 2023;57(2):115-22. Ukrainian. doi: [10.22141/2308-2097.57.2.2023.541](#)
14. Brown EM, Clardy J, Xavier RJ. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology. *Cell Host Microbe*. 2023;31(2):173-86. doi: [10.1016/j.chom.2023.01.009](#)
15. Walker RL, Vlamakis H, Lee JW, Besse LA, Xanthakis V, Vasan RS, et al. Population study of the gut microbiome: associations with diet, lifestyle, and cardiometabolic disease. *Genome Med*. 2021;13(1):188. doi: [10.1186/s13073-021-01007-5](#)
16. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev*. 2021;101(2):683-731. doi: [10.1152/physrev.00049.2019](#)
17. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111334](#)
18. An H, Qian C, Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling in the innate immunity. *Sci China Life Sci*. 2010;53(1):34-43. doi: [10.1007/s11427-010-0011-x](#)
19. Sokolova M, Yang K, Hansen SH, Louwe MC, Kummen M, Hov J, et al. NLRP3 inflammasome deficiency attenuates metabolic disturbances involving alterations in the gut microbial profile in mice exposed to high fat diet. *Sci Rep*. 2020;10(1):21006. doi: [10.1038/s41598-020-76497-1](#)
20. Simon MC, Reinbeck AL, Wessel C, Heindirk J, Jelenik T, Kaul K, et al. Distinct alterations of gut morphology and microbiota characterize accelerated diabetes onset in nonobese diabetic mice. *J Biol Chem*. 2020;295(4):969-80. doi: [10.1074/jbc.RA119.010816](#)
21. Zhuang K, Shu X, Meng W, Zhang D. Blended-protein changes body weight gain and intestinal tissue morphology in rats by regulating arachidonic acid metabolism and secondary bile acid biosynthesis induced by gut microbiota. *Eur J Nutr*. 2024;63(5):1605-21. doi: [10.1007/s00394-024-03359-1](#)
22. Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism*. 2021;117:154712. doi: [10.1016/j.metabol.2021.154712](#)
23. Moughaizel M, Dagher E, Jablaoui A, Thorin C, Rhimi M, Desfontis JC, et al. Long-term high-fructose high-fat diet feeding elicits insulin resistance, exacerbates dyslipidemia and induces gut microbiota dysbiosis in WHHL rabbits. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0264215. doi: [10.1371/journal.pone.0264215](#)
24. Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S, Kassebaum NJ, Dieleman JL. Measuring population ageing: an analysis of the global burden of disease study 2017. *Lancet Public Health*. 2019;4(3):e159-67. doi: [10.1016/s2468-2667\(19\)30019-2](#)
25. Christovich A, Luo XM. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022;13:946248. doi: [10.3389/fimmu.2022.946248](#)
26. Li X, Fan Z, Cui J, Li D, Lu J, Cui X, et al. Trimethylamine n-oxide in heart failure: A meta-analysis of prognostic value. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:817396. doi: [10.3389/fcvm.2022.817396](#)
27. Cao C, Yue S, Lu A, Liang C. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions and Their Role in Precision Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Cancers. *Pharmacol Res*. 2024;207:107321. doi: [10.1016/j.phrs.2024.107321](#)
28. Hou Y, Zhai X, Wang X, Wu Y, Wang H, Qin Y, et al. Research progress on the relationship between bile acid metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):235. doi: [10.1186/s13098-023-01207-6](#)
29. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. doi: [10.3390/ijms21176356](#)
30. Rodríguez-Daza MC, Daoust L, Boutkrabt L, Pilon G, Varin T, Dudonné S, et al. Wild blueberry proanthocyanidins shape distinct gut microbiota profile and influence glucose homeostasis and intestinal phenotypes in high-fat high-sucrose fed mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):2217. doi: [10.1038/s41598-020-58863-1](#)
31. Zheng X, Chen T, Jiang R, Zhao A, Wu Q, Kuang J, et al. Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism. *Cell metabolism*. 2021;33(4):791-803. doi: [10.1016/j.cmet.2020.11.017](#)
32. Wu L, Tang Z, Chen H, Ren Z, Ding Q, Liang K, et al. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health. *Anim Nutr*. 2021;7(1):11-6. doi: [10.1016/j.aninu.2020.11.003](#)
33. Nemet I, Li XS, Haghikia A, Li L, Wilcox J, Romano KA, et al. Atlas of gut microbe-derived products from aromatic amino acids and risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2023;44(32):3085-96. doi: [10.1093/eurheartj/ehad333](#)
34. Cosentino RG, Churilla JR, Josephson S, Molle-Rios Z, Hossain MJ, Prado WL, et al. Branched-chain amino acids and relationship with inflammation in youth with obesity: a randomized controlled intervention study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3129-39. doi: [10.1210/clinem/dgab538](#)
35. Rahman MM, Islam F, -Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:903570. doi: [10.3389/fcimb.2022.903570](#)
36. Ikeda T, Nishida A, Yamano M, Kimura I. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases. *Pharmacol Ther*. 2022;239:108273. doi: [10.1016/j.pharmthera.2022.108273](#)
37. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1085041. doi: [10.3389/fendo.2023.1085041](#)
38. Ringel C, Dittrich J, Gaudl A, Schellong P, Beuchel CF, Baber R, et al. Association of plasma trimethylamine N-oxide levels with atherosclerotic cardiovascular disease and factors of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2021;335:62-7. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.026](#)
39. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):36. doi: [10.1186/s40168-020-00821-0](#)
40. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO. [Gut microbiota and arterial hypertension (a literature review)]. *Zaporozhye medical journal*. 2020;22(4):561-7. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2020.4.208409](#)
41. Juste C, Gérard P. Cholesterol-to-coprostanol conversion by the gut microbiota: what we know, suspect, and ignore. *Microorganisms*. 2021;9(9):1881. doi: [10.3390/microorganisms9091881](#)
42. Liu Y, Xiao H, Wang Z, Pan Q, Zhao X, Lu B. Interactions between dietary cholesterol and intestinal flora and their effects on host health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65(3):494-506. doi: [10.1080/10408398.2023.2276883](#)
43. Jin L, Shi X, Yang J, Zhao Y, Xue L, Xu L, et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications. *Protein Cell*. 2021;12(5):346-59. doi: [10.1007/s13238-020-00785-9](#)
44. Piccioni A, de Cunzio T, Valletta F, Covino M, Rinninella E, Raouf P, et al. Gut Microbiota and Environment in Coronary Artery Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4242. doi: [10.3390/ijerph18084242](#)
45. He X, Zhao S, Li Y. Faecalibacterium prausnitzii: A next-generation probiotic in gut disease improvement. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;2021:6666114. doi: [10.1155/2021/6666114](#)
46. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A, Verma V, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol*. 2020;12(4):110-22. doi: [10.4330/wjcv.v12.i4.110](#)
47. Tousoulis D, Guzik T, Padro T, Duncker DJ, De Luca G, Eringa E, et al. Mechanisms, therapeutic implications, and methodological challenges of gut microbiota and cardiovascular diseases: a position paper by the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Cardiovasc Res*. 2022;118(16):3171-82. doi: [10.1093/cvr/cvac057](#)
48. Wu H, Chiau J. Potential Benefits of Probiotics and Prebiotics for Coronary Heart Disease and Stroke. *Nutrients*. 2021;13(8):2878. doi: [10.3390/nu13082878](#)
49. El Hage R, Al-Arawe N, Hinterseher I. The Role of the Gut Microbiome and Trimethylamine Oxide in Atherosclerosis and Age-Related Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2399. doi: [10.3390/ijms24032399](#)
50. Al-Rashidi HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(3):1628-43. doi: [10.1016/j.sjbs.2021.10.068](#)
51. Britton RA, Hoffmann DE, Khoruts A. Probiotics and the Microbiome-How Can We Help Patients Make Sense of Probiotics? *Gastroenterology*. 2021;160(2):614-23. doi: [10.1053/j.gastro.2020.11.047](#)

Генітальна виразкова хвороба: сучасні виклики та перспективи

Л. О. Ковтун^{1,2}

¹Одеський національний медичний університет, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради, Україна

Ключові слова:

генітальна виразкова хвороба, генітальний герпес, сифіліс, шанкроїд, венерична лімфогранульома, донованоз.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 238-243

Мета роботи – проаналізувати роль етіологічних чинників генітальної виразкової хвороби на підставі даних фахової літератури та розробити пропозиції щодо вдосконалення алгоритмів діагностики, синдромного підходу до лікування й профілактики, зокрема беручи до уваги сучасні тенденції світової медичної практики.

Матеріали і методи. Здійснено пошук та аналіз повнотекстових статей у базах даних Google Scholar, Scopus, PubMed, Web of Science. Пошук здійснили за ключовими словами: генітальна виразкова хвороба, генітальний герпес, сифіліс, шанкроїд, венерична лімфогранульома, донованоз. Також використано статистичні дані Європейського центру з профілактики та контролю захворювань та Центрів з контролю і профілактики захворювань США.

Результати. Захворювання, що передаються статевим шляхом, посідають важливе місце в структурі глобальних проблем громадського здоров'я. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я особливу увагу приділяють питанням ефективного управління, діагностики та лікування цих захворювань, зокрема генітальних виразок. Серед основних причин генітальної виразкової хвороби – інфекції, спричинені п'ятьма основними збудниками: вірусом простого герпесу 2 типу, сифілісом, шанкроїдом, донованозом і венеричною лімфогранульомою. Згідно з результатами останніх досліджень, вірус простого герпесу 2 типу та сифіліс залишаються провідними збудниками серед інфекцій, що спричиняють генітальні виразки, однак їхня роль відрізняється залежно від регіону та соціоекономічних факторів.

Найбільше значення з-поміж цих патогенів мають віруси герпесу, які через здатність спричиняти рецидивні інфекції та довічне носійство є головною причиною генітальних виразок. Завдяки змінам у сексуальній поведінці та поліпшенню доступності сучасних засобів профілактики, визначають зменшення поширеності таких інфекцій, як шанкроїд і донованоз навіть у тих регіонах, де вони були більш поширені в минулому.

Висновки. Для ефективного лікування та діагностики генітальної виразкової хвороби і супутніх безсимптомних урогенітальних інфекцій важливо удосконалити алгоритми діагностики, що сприятиме точнішій ідентифікації збудників і застосуванню комплексного підходу до лікування. Важливим напрямом є розробка вакцин, які забезпечать тривалий імунітет проти основних збудників, зокрема вірусів простого герпесу та венеричної лімфогранульоми. Ці заходи покращать захист населення та допоможуть зменшити кількість рецидивів і поширеність антимікробної резистентності.

Keywords:

genital ulcer disease, genital herpes, syphilis, chancroid, lymphogranuloma venereum, donovanosis.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(3):238-243

Genital ulcer disease: current challenges and perspectives

L. O. Kovtun

Aim. To analyze the role of etiological factors of genital ulcer disease based on data from professional literature and to develop proposals for improving diagnostic algorithms, as well as a syndromic approach to treatment and prevention, in particular, regarding current trends in world medical practice.

Materials and methods. Full-text articles were searched and analyzed in Google Scholar, Scopus, PubMed, and Web of Science databases. The search was performed using the following key terms: genital ulcer disease, genital herpes, syphilis, chancroid, lymphogranuloma venereum, donovanosis. Statistical data from the European Center for Disease Prevention and Control and the Centers for Disease Control and Prevention in the United States were also used.

Results. The World Health Organization pays considerable attention to sexually transmitted diseases and more specifically discusses the effective management and treatment of genital ulcers. The main causes of genital ulcers are infections caused by five major pathogens: herpes simplex virus type 2, syphilis, chancroid, donovanosis and lymphogranuloma venereum. According to recent studies, herpes simplex virus type 2 and syphilis remain the leading pathogens among infections that cause genital ulcers, but their role differs depending on the region and socioeconomic factors. The most important among these pathogens are herpes viruses due to the ability to cause recurrent and lifelong infection that are perhaps the main cause of genital ulcers. Infections such as chancroid and donovanosis are gradually decreasing in prevalence even in regions where they were more common in the past owing to changes in sexual behavior and improved access to modern means of prevention.

Conclusions. For effective treatment and diagnosis of genital ulcer disease and associated asymptomatic urogenital infections, it is important to improve diagnostic algorithms that will allow to identify the causative agents accurately and apply a comprehensive approach to treatment. An important area is the development of vaccines that will provide long-term immunity against major pathogens, in particular herpes simplex viruses and lymphogranuloma venereum, and thus will help to increase the protection of populations as well as reduce recurrences and antimicrobial resistance.

Генітальна виразкова хвороба є складною проблемою глобального масштабу, що істотно впливає на системи охорони здоров'я різних країн, щороку уражаючи мільйони людей незалежно від статі, віку та соціального статусу. Захворювання асоційоване з утворенням виразкових уражень на слизових оболонках статевих органів, що не лише спричиняють фізичний дискомфорт і порушення якості життя пацієнтів, але й підвищують ризик розвитку вторинних бактеріальних і вірусних інфекцій, зокрема таких небезпечних, як ВІЛ-інфекція.

Рівень поширеності збудників виразкових захворювань статевих органів значно варіює залежно від регіону світу і може значно змінюватися в динаміці. Причинами розвитку генітальної виразкової хвороби є інфекції, що зумовлені п'ятьма основними патогенами: вірусом простого герпесу 2 типу (HSV-2), *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella granulomatis* та *Chlamydia trachomatis* серовари L1, L2 і L3. Кожен із цих мікроорганізмів спричиняє специфічні клінічні прояви, а захворювання, що ними зумовлені, мають різні механізми патогенезу, особливості діагностики та лікування.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), інфекція HSV-2 уражає понад 520 млн осіб віком 15–49 років, а кількість нових випадків щорічно зростає [1]. У Європі та США визначають тенденцію до значного зростання рівня захворюваності на сифіліс [2]. Це свідчить про необхідність поліпшення ефективності заходів з профілактики та контролю цього захворювання [3]. Патогени, як-от *Haemophilus ducreyi* та *Klebsiella granulomatis*, залишаються доволі поширеними в регіонах із низьким рівнем медичного обслуговування, а в розвинених країнах їх виявляють лише в поодиноких випадках [4]. Останні дані свідчать, що більшість випадків венеричної лімфогранульоми реєструють у чоловіків, які мають статеві стосунки з чоловіками, й особливо часто – серед ВІЛ-позитивних [5]. Ці дані обґрунтовують доцільність профілактичних заходів в осіб, що належать до груп ризику.

Мета роботи

Проаналізувати роль етіологічних чинників генітальної виразкової хвороби на підставі даних фахової літератури та розробити пропозиції щодо вдосконалення алгоритмів діагностики, синдромного підходу до лікування й профілактики, зокрема беручи до уваги сучасні тенденції світової медичної практики.

Матеріали і методи дослідження

Здійснено пошук та аналіз повнотекстових статей у базах даних Google Scholar, Scopus, PubMed, Web of Science. Пошук здійснили за ключовими словами: генітальна виразкова хвороба, генітальний герпес, сифіліс, шанкроїд, венерична лімфогранульома, донованоз. Також використано статистичні дані Європейського центру з профілактики та контролю захворювань та Центрів з контролю і профілактики захворювань США.

Результати

Генітальний герпес (A60) є провідною причиною генітальної виразкової хвороби. Як основний збудник

визначено HSV-2, хоча кількість випадків, що спричинені HSV-1, зростає через зміну сексуальної поведінки. Інфекція залишається в організмі довіку, активуючись під впливом стресу чи імунодефіциту.

Клінічна картина залежить від типу вірусу та стану імунітету пацієнта. Інкубаційний період триває 3–7 днів. Загальні симптоми передбачають лихоманку, головний біль, слабкість і міалгію. Локальні прояви включають біль, свербіж, дизурію, вагінальні або уретральні виділення, збільшення лімфатичних вузлів та утворення груп везикул на гіперемованій шкірі. У жінок часто уражаються слизові оболонки піхви та шийки матки, утворюються виразки та виникає некроз тканин. У чоловіків діагностують герпетичний уретрит, баланіт або баланопостит. Герпетичний проктит характерний для осіб, які мали анальні сексуальні контакти [6]. У 2024 році зафіксовано 52 млн нових випадків HSV-2 і 13 млн випадків комбінованої інфекції [7].

Основними методами діагностики є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), культуральний метод і серологічні дослідження. Лікування передбачає застосування ацикловіру та його аналогів, а профілактика – утримання від контактів під час активних уражень і щоденне приймання антивірусних препаратів [8,9].

Сифіліс (A50–A53) – бактеріальна інфекція, спричинена *Treponema pallidum*, друга за поширеністю після генітального герпесу серед причин генітальної виразкової хвороби. Основний шлях передачі – статевий, втім можлива також передача від матері до плода. У 2022 році, за даними ВООЗ, захворюваність сягнула 8 млн випадків, виявлено зростання цього показника у країнах Європи (на 34 %) [3].

Інкубаційний період триває 10–90 днів. Генітальну виразкову хворобу діагностують у первинному та вторинному періодах сифілісу. У первинному періоді характерним є виникнення твердого шанкру – безболісної ерозії з ущільненням в основі, що супроводжується регіонарним лімфаденітом. Для перебігу вторинного періоду характерні висип, поява ерозованих папул чи широкіх кондилом.

Діагностика передбачає застосування прямих методів (ПЛР, темнопольна мікроскопія) та серологічних тестів (трепонемні й нетрепонемні). Терапія ґрунтується на застосуванні пеніцилінів. Якщо в пацієнта діагностовано алергію на пеніцилін, призначають альтернативні антибіотики: доксициклін, цефтріаксон, азитроміцин.

Венерична лімфогранульома (A55) (інші назви – венерична лімфопатія, пахова лімфогранульома, хвороба Дюрана–Нікола–Фавра, паховий лімфогранулематоз, кліматичний (тропічний) бубон, четверта венерична хвороба) – інфекційне захворювання, спричинене серотипами L1, L2, L3 *Chlamydia trachomatis*. Це захворювання є третім за поширеністю у структурі інфекцій, що зумовлюють генітальні виразкові хвороби, поступаючись лише генітальному герпесу та сифілісу. Згідно з даними ВООЗ, у регіонах із високим рівнем ендемічності випадки венеричної лімфогранульоми становлять 2–6 % від загальної кількості зареєстрованих інфекцій, що передаються статевим шляхом [10].

Інкубаційний період становить 10–14 днів, іноді варіюючи від 3 днів до 6 тижнів. Для початкової стадії характерним є виникнення безболісних виразок або

папул, які часто залишаються непоміченими. Через 2–6 тижнів розвивається вторинна стадія з паховою лімфаденопатією, аноректальним синдромом та системними симптомами: гарячкою, слабкістю, ознобом, болем у м'язах і суглобах. Без лікування можливі тяжкі ускладнення, як-от аногенітальний фіброз чи слоновя хвороба.

В основі лікування – антибіотики: доксициклін, азитроміцин або еритроміцин. Для діагностики найчастіше використовують тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот (NAAT), що має високу чутливість і специфічність. Допоміжними методами є ПЛР у реальному часі, посів на клітинах McCoу і серологічні тести [11].

Нині визначено тенденцію до зміни чинників, що зумовлюють виразкові ураження статевих органів. Так, шанкроїд і донованоз перестали бути провідними збудниками таких патологій, що передаються статевим шляхом.

Донованоз (A58) – рідкісне венеричне захворювання, спричинене бактерією *Klebsiella granulomatis*, залишається важливою проблемою в окремих регіонах світу. У медичній літературі використовують кілька назв для цієї хвороби, що зумовлено акцентами на різних аспектах її клінічної картини. Зокрема це венеричне захворювання визначають як контагіозну, склерозувальну або венеричну гранульому [12].

Донованоз поширений переважно в тропічних і субтропічних регіонах, хоча окремі випадки фіксують навіть у країнах із низькою ендемічністю, як-от Велика Британія чи США, де щорічно реєструють майже 100 випадків [13].

Розрізняють два основні шляхи передачі інфекції – статевий і нестатевий [14]. Підтвердженням можливості нестатевої передачі було виділення мікроорганізмів, морфологічно схожих на *S. granulomatis*, з фекалій хворих на донованоз, а також отримання антигену, що мав позитивну реакцію з сироваткою крові хворих. Це свідчить про можливість існування сапрофітного мікроорганізму у фекаліях як етіологічного агента. Такий механізм пояснює випадки інфекції в дітей без історії сексуального насильства, а також ураження обличчя й кінцівок без ураження статевих органів.

Інкубаційний період триває від 2 до 6 тижнів. Зазвичай первинні ураження – безболісні папули, що трансформуються у виразки з м'ясисто-червоним забарвленням. Захворювання рідко супроводжується лімфаденопатією, натомість можливе утворення підшкірних гранул (псевдобубонів) [12,15].

Діагностика передбачає застосування цитологічних (тільки Донована в гістіоцитах), гістологічних і молекулярно-генетичних методів, як-от ПЛР. Ефективним є лікування за допомогою азитроміцину або альтернативних антибіотиків. Терапія триває до повного загоєння уражень, зазвичай протягом 3 тижнів [16].

Шанкроїд (A57) – бактеріальна інфекція, спричинена *Haemophilus ducreyi*. Інфекція поширюється через статевий або фізичний контакт із гнійним вмістом виразок. Результати сучасних досліджень підтверджують, що *Haemophilus ducreyi* можуть адаптуватися до різних умов і спричиняти шкірні виразки у людей різних вікових груп.

Інкубаційний період триває 1–14 днів. Основні симптоми – наявність болючих генітальних виразок

(із нерівними краями, некротичною основою і гнійним ексудатом) та лімфаденопатія у 30–60 % випадків. Ускладненням може стати утворення гнійних бубонів, що можуть розриватися, зумовлюючи деструкцію тканин.

Лікування передбачає застосування антибіотиків: азитроміцину, цефтріаксону, ципрофлоксацину або еритроміцину. Діагностика передбачає культивування збудника, ПЛР та виключення інших інфекцій (*T. pallidum*, HSV-1/2). Такі сучасні методи, як мультиплексна ПЛР і метод мас-спектрометрії (MALDI-TOF MS) мають високу чутливість і є перспективними, але їхня доступність обмежена [17].

Отже, визначення конкретного збудника генітальних виразок передбачає збір анамнезу, фізичний огляд пацієнта, вивчення клінічної картини та результатів лабораторних досліджень.

Обговорення

Експерти ВООЗ особливу увагу приділяють питанням ефективного управління та лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, зокрема виразкових уражень геніталій та аноректальної зони. У рекомендаціях ВООЗ враховано різні діагностичні можливості та обмеження, запропоновано гнучкі підходи залежно від наявних ресурсів [18].

Для регіонів, де молекулярні тести чи лабораторні можливості обмежені, ВООЗ рекомендує застосовувати синдромне лікування, що дає змогу розпочати терапію у день звернення пацієнта. Цей підхід є особливо актуальним для запобігання поширенню інфекції та зменшення ризику ускладнень. Втім, у регіонах, де результати тестування можна отримати в день звернення завдяки доступності сучасного лабораторного обладнання, застосовують передусім молекулярну діагностику. Тестування безпосередньо на місці надання медичної допомоги (point-of-care testing) є ще одним ефективним інструментом, який дає змогу точно визначити етіологію захворювання та призначити специфічне лікування.

Синдромний підхід, хоч і є можливою альтернативою, коли ресурси обмежено, має певні недоліки. Один із них – орієнтованість цього підходу на лікування тільки клінічно виражених симптомів, а безсимптомні хронічні статеві інфекції можуть залишатися непоміченими. Це спричиняє тривалу персистенцію інфекційного процесу та підвищує ризик розвитку хронічних ускладнень.

Алгоритм, запропонований ВООЗ, пропонує дещо удосконалити шляхом додавання обстеження для виявлення можливих безсимптомних хронічних уrogenітальних інфекцій, адже це питання є актуальним для сучасних реалій України.

Алгоритм передбачає послідовне оцінювання можливостей для діагностики та лікування пацієнтів із симптомами генітальної виразки (рис. 1). На першому етапі визначають, чи доступні молекулярні тести, зокрема NAAT і ПЛР. Якщо такі тести доступні, здійснюють дослідження, й результати можна отримати в день звернення. Якщо результат позитивний, призначають відповідне лікування. У разі, коли результати тестування не доступні одразу, синдромне лікування може бути застосоване як тимчасовий підхід до часу отримання результатів.

1

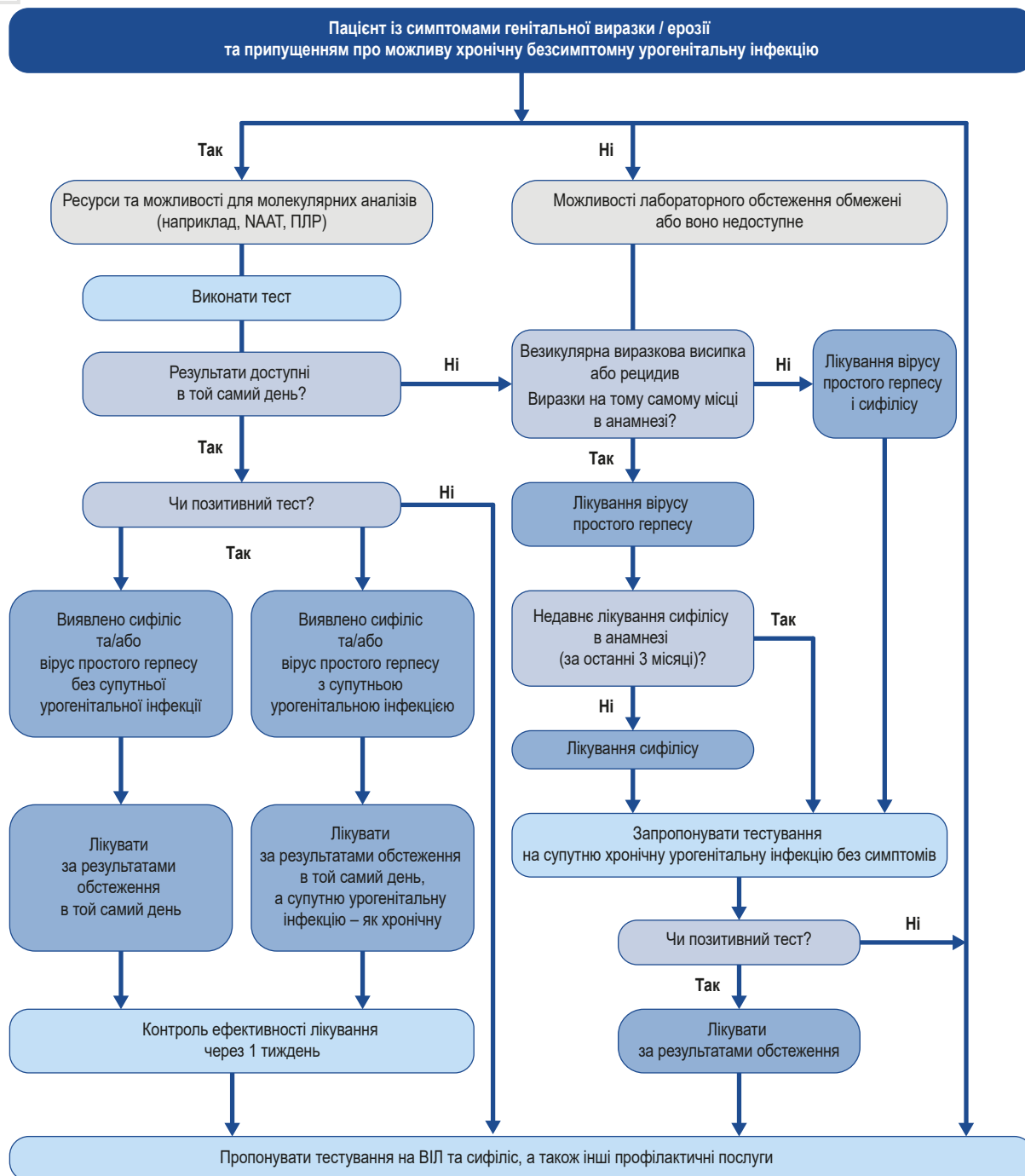


Рис. 1. Алгоритм клінічного підходу до пацієнтів із симптомами генітальної виразки / ерозії та припущенням про можливу хронічну безсимптомну урогенітальну інфекцію.

Коли молекулярні тести недоступні, клінічний підхід передбачає оцінювання типових симптомів, що характерні для інфекцій, та збір анамнезу. Якщо симптоматика дає підстави зробити висновок про можливу етіологію, призначають лікування відповідно до попереднього діагнозу. У випадках, коли такі ознаки не виявлено, доцільним є синдромне лікування, що враховує можливі збудники у конкретному регіоні світу.

Разом із тим, тестування та лікування спрямовані не лише на діагностику основного захворювання, але й на виявлення супутніх хронічних урогенітальних інфекцій, що можуть мати безсимптомний перебіг, але спричинити тяжкі ускладнення, як-от запальні захворювання органів малого таза та безпліддя. Завдяки використанню молекулярного тестування або іншого точного діагностичного інструменту хронічні супутні урогенітальні інфекції мож-

на виявити й ефективно лікувати. Ці заходи сприяють зменшенню поширеності цих інфекцій серед населення. Вкрай важливим є контроль ефективності терапії через тиждень після закінчення лікування.

Крім того, рекомендовано додатково обстежувати пацієнтів на ВІЛ та інші інфекції для своєчасного виявлення супутніх статевих захворювань і запобігання їх поширенню.

Цей алгоритм дає змогу забезпечити своєчасну допомогу пацієнтам, адаптує підходи до реальних можливостей медичних закладів, сприяє підвищенню якості діагностики та лікування уrogenітальних інфекцій.

Другий недолік синдромного лікування полягає в тому, що воно часто включає надмірне використання антибіотиків, навіть коли їх застосування недоцільне, наприклад, при невизначених вірусних генітальних виразках. Це істотно ускладнює проблему поширення антимікробної резистентності [19]. Вирішенню цього питання може сприяти розроблення ефективної вакцини проти найпоширенішої причини генітальних виразок – вірусу простого герпесу, а також проти венеричної лімфогранульози.

Попри активні зусилля науковців і фармацевтичних компаній у цьому напрямі, досі немає ліцензованої вакцини проти вірусу простого герпесу та венеричної лімфогранульози. Втім, новий етап у дослідженнях вакцин проти вірусу простого герпесу пов'язаний із перспективними інноваціями таких біотехнологічних компаній, як Moderna та BioNTech. Фахівці цих компаній здійснюють дослідження, що мають на меті створення мРНК-вакцин нового покоління, здатних забезпечити і терапевтичний, і профілактичний ефекти. Терапевтичний препарат мРНК-1608 від Moderna вже досяг другої фази клінічних випробувань, а профілактичний препарат BioNTech, що отримав назву BNT-163, перебуває на початковій стадії досліджень [7].

Один із найперспективніших напрямів лікування вірусних інфекцій – використання передових генетичних технологій, як-от CRISPR/Cas9. Ця революційна технологія дає змогу націлюватися на вірусну ДНК, що перебуває в латентному стані в нервових гангліях, і видаляти або інактивувати її. Такий підхід має потенціал, завдяки якому можливе повне одужання від герпесвірусної інфекції, оскільки він сприяє усуненню латентних вірусних резервуарів, які традиційні антивірусні препарати не можуть знищити. Попри те, що цей метод перебуває на стадії доклінічних випробувань, його результати вже вважають перспективними для лікування хронічних вірусних інфекцій [20].

У дослідженні, що стосувалося розроблення вакцини проти *Chlamydia trachomatis*, A. L. Collar et al. використали технологію вірусоподібних частинок (VLP) і бактеріофага MS2 для створення вакцини проти варіабельного домену 4 білка зовнішньої мембрани St (MOMP-VD4), який містить консервативний нейтралізуючий епітоп TTLNPTIAG. Афінний відбір і рекомбінантне експресування епітопів на платформі MS2 VLP показали потенціал цих пептидів як імуногенних кандидатів для вакцини. Імунізація цими VLP забезпечила захист від інфекції в моделі на мишах, що свідчить про перспективність використання коротких пептидних епітопів для створення вакцини проти *Chlamydia trachomatis* [21].

У дослідженні, що здійснив Taylor B. Poston, на моделі на тваринах і за результатами аналізу епідеміологічних даних показано: природний імунітет може забезпечити частковий або короточасний стерилізуючий імунітет. Важливу роль у захисті від інфекції відіграють Т-клітини 4 (CD4), зокрема Th1 і Th1/17, що продукують гамма-інтерферон (IFN γ), які можуть синергувати з опсонофагоцитозом, опосередкованим антитілами. Ці результати сприяли розробленню вакцин, що передбачало раціональний підхід; нещодавно завершено клінічні випробування першої фази [22].

Отже, усунення недоліків синдромного лікування можливе шляхом удосконалення діагностичних підходів, впровадження новітніх технологій лікування, а також розроблення вакцин. Ці заходи зменшать необхідність в антибіотикотерапії та покращать ефективність терапії пацієнтів із генітальною виразковою хворобою та супутніми хронічними безсимптомними уrogenітальними інфекціями.

Висновки

1. Серед етіологічних чинників генітальної виразкової хвороби провідну роль відіграють віруси простого герпесу першого та другого типів, а також поєднане інфікування ними. Ці відомості свідчать про зміну структури збудників захворювання та підтверджують актуальність досліджень, спрямованих на поглиблене вивчення патогенезу герпетичних інфекцій.

2. Збудники шанкроїду та донованозу, які раніше вважали основними причинами розвитку генітальної виразкової хвороби, втратили свою значущість, навіть у регіонах із високою ендемічністю цих інфекцій. Це свідчить про позитивний вплив глобальних профілактичних заходів, але разом із тим доцільним є постійний моніторинг для виявлення нових можливих патогенів.

3. Недоліки чинного підходу до синдромного лікування запропоновано усунути шляхом удосконалення діагностичних методів, що дадуть змогу не лише вчасно та точно ідентифікувати збудники не лише генітальної виразкової хвороби, але й супутніх безсимптомних хронічних уrogenітальних інфекцій. Такий підхід сприяє більш ефективному та цілеспрямованому лікуванню, під час якого буде взято до уваги комплексну етіологію захворювань.

4. Перспективним є розроблення вакцин, що сприятимуть виробленню тривалого імунітету проти основних збудників генітальних інфекцій, зокрема вірусів простого герпесу та венеричної лімфогранульози. Застосування таких вакцин посилить захист населення від інфекцій, сприятиме зменшенню частоти рецидивування, а отже зменшить навантаження на систему охорони здоров'я. Крім того, це дасть змогу дещо зменшити розвиток антимікробної резистентності, оскільки обмежить потребу в тривалому застосуванні антибіотиків у межах синдромного підходу.

Перспективи подальших наукових досліджень передбачають удосконалення методів ранньої діагностики та ефективних терапевтичних стратегій для лікування та профілактики інфікування вірусами простого герпесу першого і другого типів, зокрема шляхом створення вакцин. Враховуючи втрату значущості шанкроїду та

донованозу, важливим є моніторинг нових можливих патогенів генітальної виразкової хвороби. Крім того, перспективним напрямом є розробка діагностичних алгоритмів для ідентифікації збудників генітальної виразкової хвороби та супутніх хронічних урогенітальних інфекцій. Ці заходи сприятимуть персоналізації терапевтичних підходів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 14.03.2025

Схвалено до друку / Accepted: 11.04.2025

Відомості про автора:

Ковтун Л. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології, Одеський національний медичний університет; лікар-дерматовенеролог, КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» ООР, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6596-9221

Information about the author:

Kovtun L. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases with the Course of DermatoVenereology, Odesa National Medical University; DermatoVenereologist, Municipal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Clinical Oncological Center" of the Odesa Regional Council, Ukraine.



Лариса Ковтун (Larysa Kovtun)
larysakovtun1972@gmail.com

References

- World Health Organization. Herpes Simplex Virus: Global Prevalence and Impact [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis – Annual Epidemiological Report 2022. 2024 [cited 2025 Jan 14]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2022>
- World Health Organization. Syphilis. Geneva: WHO; 2024 May 21 [cited 2025 Jan 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis>
- Eiflein J. Chancroid rate of reported cases U.S. 1950-2023 [Internet]. Statista. 2024 Feb 2 [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/626946/rate-of-cases-of-chancroid-in-the-us/>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2022 [Internet]. Europa.eu. 2024 [cited 2025 Jan 14]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/lymphogranuloma-venereum-annual-epidemiological-report-2022_0.pdf
- Ayoade FO, Bronze MS. Herpes Simplex Clinical Presentation. Medscape. [Internet]. [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/218580-clinical>
- GlobalData Healthcare. As GSK discontinues HSV vaccine, opportunities remain for Moderna and BioNTech [Internet]. Clinical Trials Arena; 2024 Sep 25 [cited 2025 Jan 9]. Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/analyst-comment/gsk-hsv-vaccine-moderna-biontech/?cf-view>
- Álvarez DM, Castillo E, Duarte LF, Arriagada J, Corrales N, Farías MA, et al. Current Antivirals and Novel Botanical Molecules Interfering With Herpes Simplex Virus Infection. Front Microbiol. 2020;11:139. doi: 10.3389/fmicb.2020.00139
- Kaye KM. Herpes Simplex Infections. In: Porter RE. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Rahway, NJ: Merck & Co Inc; 2023.
- World Health Organization. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021: Chlamydia trachomatis. Geneva: WHO; 2024 May 21 [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/chlamydia.htm#print>
- Centers for Disease Control and Prevention. Chlamydial infections [Internet]. Cdc.gov. 2022 [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/chlamydia.htm>
- Belda Junior W. Donovanosis. An Bras Dermatol. 2020;95(6):675-83. doi: 10.1016/j.abd.2020.07.002
- Santhakumar S. Donovanosis: Definition, causes, symptoms, treatment [Internet]. Medicalnewstoday.com. 2022 [cited 2025 Jan 25]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/flesh-eating-st-donovanosis>
- Bayram JD, Malik M. Gynecologic Infections. In: Emergency Medicine: Clinical Essentials, 2nd ed. Elsevier; 2012. p. 1097-1113.e1. doi: 10.1016/B978-1-4377-3548-2.00126-9
- Santiago-Wickey JN, Crosby B. Granuloma Inguinale. [Updated 2023 Mar 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513306/>
- Centers for Disease Control and Prevention. Granuloma inguinale (donovanosis) [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/donovanosis.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chancroid [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/chancroid.htm>
- Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 Jun. 10. GENITAL ULCER DISEASE SYNDROME. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572660/>
- Kopkin R, Grenvik JM, Chiweza C, Iwuh I, Wilkinson J. Syndromic Treatment of STIs in Low-income Countries is Inadequate: Current Threats and Future Directions. Clin Obstet Gynecol. 2022;65(4):717-32. doi: 10.1097/GRF.0000000000000714
- Bellizzi A, Çakır S, Donadoni M, Sariyer R, Liao S, Liu H, et al. Suppression of HSV-1 infection and viral reactivation by CRISPR-Cas9 gene editing in 2D and 3D culture models Mol Ther Nucleic Acids. 2024;35(3):102282. doi: 10.1016/j.omtn.2024.102282
- Collar AL, Linville AC, Core SB, Fietze KM. Epitope-Based Vaccines against the Chlamydia trachomatis Major Outer Membrane Protein Variable Domain 4 Elicit Protection in Mice. Vaccines (Basel). 2022;10(6):875. doi: 10.3390/vaccines10060875
- Poston TB. Advances in vaccine development for Chlamydia trachomatis. Pathog Dis. 2024;82:ftae017. doi: 10.1093/femspd/ftae017

A case of progressive acute respiratory distress syndrome in a patient with coronavirus disease (COVID-19) and difficulties in its confirmation by instrumental diagnostic methods

V. V. Cherkaskiy^{1A,B,D}, K. V. Kalashnyk^{1D,E}, O. V. Riabokon^{1C,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, 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

Keywords:

coronavirus disease, COVID-19, viral infection, acute respiratory distress syndrome, diagnosis.

Zaporozhye

Medical Journal.

2025;27(3):244-250

The aim of the study is to demonstrate the difficulties in instrumental diagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a patient with coronavirus disease (COVID-19) in the presence of certain clinical signs of its development and progression.

Results. We present a case of severe COVID-19 in a 79-year-old unvaccinated patient with comorbidities (stage II hypertension and psoriasis). The diagnosis of COVID-19 was confirmed by RNA detection with PCR; treatment was in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762. On the 3rd day of the disease, despite the presence of physical signs such as shortness of breath in the lower parts of the lungs and dry rales, as well as oxygen dependence, no pathology was detected by X-ray. The coronavirus disease course worsened during the period of hospital treatment, which was manifested by an increased supplemental oxygen requirement and the need to enhance the oxygen level and its partial pressure.

On the 9th day of hospitalization, the patient was transferred to the intensive care unit. Instrumental imaging methods (radiography and ultrasound examination of the lungs) were repeated, showing left-sided interstitial edema of the lung parenchyma with the formation of superficial consolidations, that progressively worsened. That same day, acute myocardial infarction was diagnosed. The level of consciousness decreased to 9 points on the Glasgow Coma Scale due to hypoxia, necessitating the patient's transfer to mechanical ventilation. On the 24th day of hospitalization, the patient died due to the development of severe ARDS and acute myocardial infarction.

Conclusions. This clinical observation of an ARDS case in a patient with COVID-19 indicates that the emergence of this complication might occur without the typical radiological and sonographic signs of infiltrative lung injury. Alternatively, this could be attributed to the limitations of the equipment employed, while, conversely, the clinical manifestations might be influenced by the pathophysiological characteristics of ARDS development, prompting researchers to identify its distinct subphenotypes.

Ключові слова:

коронавірусна хвороба, COVID-19, вірусна інфекція, гострий респіраторний дистрес-синдром, діагностика.

Запорізький

медичний журнал.

2025. Т. 27, № 3(150). С. 244-250

Випадок гострого респіраторного дистрес-синдрому, що прогресував, у хворій на коронавірусну хворобу (COVID-19) та труднощі його підтвердження інструментальними методами діагностики

В. В. Черкаський, К. В. Калашник, О. В. Рябоконт

Мета роботи – описати труднощі інструментальної діагностики гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) у пацієнтки з коронавірусною хворобою (COVID-19), у якій були клінічні ознаки його розвитку та прогресування.

Результати. Наведено випадок тяжкого перебігу COVID-19 у 79-річної невакцинованої пацієнтки з коморбідною патологією (гіпертонічна хвороба II стадії та псоріаз). Діагноз COVID-19 підтверджено шляхом виявлення РНК методом полімеразної ланцюгової реакції. Лікування призначено відповідно до Наказу МОЗ України № 762. На третю добу хвороби, незважаючи на наявність таких фізичальних ознак, як ослаблення дихання у нижніх відділах, сухі хрипи та киснева залежність, патологію рентгенологічно не виявлено. Перебіг коронавірусної хвороби за період лікування в стаціонарі погіршувався: посилювалася киснева залежність, пацієнтці необхідне було збільшення кількості кисню та його парціальної частки.

На дев'ятий день госпіталізації пацієнтку перевели до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Здійснили обстеження з повторним застосуванням інструментальних методів візуалізації (рентгенографія та ультразвукове дослідження легень). У результаті виявлено інтерстиціальний набряк паренхіми легень зліва з формуванням поверхневих консолидацій, що надалі поглибилися. Того самого дня в пацієнтки діагностовано гострий інфаркт міокарда. Рівень свідомості знизився до 9 балів за шкалою ком Глазго на фоні гіпоксії, що спричинило переведення пацієнтки на штучну вентиляцію легень. На двадцять четвертий день госпіталізації хвора померла через розвиток ГРДС і гострого інфаркту міокарда.

Висновки. Наведене клінічне спостереження розвитку ГРДС у хворій на COVID-19 показало: це ускладнення може не супроводжуватися класичними рентгенологічними та сонографічними ознаками інфільтративного ураження легень. З одного боку, це можна пояснити недосконалістю використаного обладнання; з іншого боку, такі клінічні прояви можуть бути спричинені патофізіологічними особливостями розвитку ГРДС, і тому науковці розрізняють його субфенотипи.

The WHO officially announced the end of the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic on 5 May 2023 [1]. In less than 5 years, more than 704 million people have contracted the disease, of whom more than 7 million have died [2]. The clinical manifestations of this disease are quite diverse, and its complicated course can lead to the development of vasculopathies, thrombotic lesions, severe respiratory failure, and death [3,4]. Almost 20 % of patients with COVID-19 developed acute respiratory distress syndrome (ARDS). The majority of patients admitted to anesthesiology and intensive care units (ICUs) demonstrated bilateral lung tissue infiltrates with frosted ground-glass opacity and oxygenation indexes ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) of <200 [5].

At the same time, the signs of severe lung damage among patients with COVID-19 exhibited unique characteristics and individual variability [6]. The development of hypoxemia could be accompanied by significant dyspnea and high respiratory rate, or vice versa, with respiratory rate remaining largely unchanged, and hypoxemia described as “quiet” or “happy”. Blood gas analysis in some patients revealed a combination of hypoxemia and hypocapnia, and in others, hypercapnia was an integral part of the pathological process [7,8].

Gattinoni L. et al. (2020) were the first to highlight that in certain COVID-19 patients, severe hypoxemia was associated with the presence of only subpleural and peribronchial infiltration, in contrast to patients exhibiting a typical pulmonary parenchymal ground-glass opacification with dorsal consolidation or atelectasis. Based on these and other clinical variables, the authors have identified two heterogeneous phenotypes of ARDS, namely L type and H type, complicating the course of this disease [9,10].

Though the validity of these respiratory phenomena in COVID-19 remains a subject of extensive debate [11], we decided to present a description of the clinical case encountered directly in our clinical practice.

Aim

The aim of the study is to demonstrate the difficulties of instrumental diagnosis of acute respiratory distress syndrome in a patient with coronavirus disease in the presence of certain clinical signs of its development and progression.

Materials and methods

The clinical case of severe ARDS and the possibilities of its diagnosis in a 79-year-old patient with COVID-19, who was treated at the Municipal Non-Profit Enterprise “Zaporizhzhia Regional Infectious Clinical Hospital” of the Zaporizhzhia Regional Council from 30.12.2023 to 25.01.2024, was analyzed. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by the isolation of RNA-SARS-CoV-2 from nasopharyngeal mucus by polymerase chain reaction (No. 655033). The examination and treatment of the patient met the requirements of the current protocol on “Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)” approved by the Ministry of Health of Ukraine No. 762 of 02.04.2020, as amended [12].

To assess the severity of infiltrative lung changes in the treatment dynamics, in addition to chest X-ray, lung ultrasound (LUS) was performed using an expert-class

ultrasound machine GE LOGIQ P9 (USA) with a modified “Abdominal cavity” preset to better visualize artifacts from the pleura and pulmonary parenchyma. LUS was performed by PhD K. V. Kalashnyk, Associate Professor, at the Department of Infectious Diseases according to the protocol [13].

Case report

A 79-year-old patient B. was admitted to the infectious hospital on 30.12.2023 (the 3rd day of illness) with complaints of fever up to 37.8 °C, general weakness, dry cough and a sensation of breathlessness triggered by physical activity.

Her medical history revealed that she had never been vaccinated against COVID-19. According to the medical record analysis, comorbidities included stage II hypertension and psoriasis.

Examinations upon hospitalization (day 3) revealed a need for supplemental oxygen, namely, blood oxygen saturation was 92 % with a respiratory rate of 18 per minute. Lung auscultation revealed difficulty breathing and moderately diminished breath sounds with scattered dry rales in the lower fields. Ventilatory support at an oxygen flow of up to 10 L/minute by nasal prongs maintained a blood oxygen saturation level (SaO_2) of at least 96–98 %.

Based on the patient's clinical and anamnestic data, a preliminary diagnosis was made: “Coronavirus disease, moderate severity (Cito Test Covid-19 Ag – positive). Community-acquired pneumonia? Grade II hypertension. Psoriasis”. The diagnosis was later confirmed by polymerase chain reaction.

However, chest X-ray showed no infiltrates in the lungs on the day of hospitalization (Fig. 1).

In the specialized infectious department, the patient received therapy in accordance with the current protocol. During the disease course, the patient persistently experienced dyspnea during physical exertion. On the 5th day of hospital treatment, the patient exhibited emotional distress, anxiety, and an agitated behavioral pattern accompanied by delusional thoughts. The sensation of breathlessness intensified. The patient's SaO_2 reached 92 %, with a respiratory rate of 22–24/minute after oxygenation with a fraction of up to 60 %. Lung auscultation revealed rhythmic breathing and moist crackles over the lower pulmonary fields. At the same time, rhythmic heart activity was noted with a heart rate of 69/minute, blood pressure was 140/80 mm Hg.

Ventilatory support was continued through a non-rebreather mask with a reservoir bag at flow rates approaching 10–12 L/minute, which led to an elevation in SaO_2 to 98 %. Nevertheless, the patient's respiratory rate remained in the range of 20–22/minute.

Subsequently, on the 9th day of inpatient treatment, the patient's level of consciousness decreased to 9 points on the Glasgow Coma Scale, necessitating tracheal intubation and the initiation of mechanical ventilation. The O_2 fraction was 95 % on mechanical ventilation, and the patient's SaO_2 was 94–95 %. Lung auscultation revealed diffuse moist rales. On the 9th day of inpatient treatment (the 12th day of illness), diagnostic imaging of the lungs, including chest X-ray and LUS, identified only infiltration in the left lower lobe and superficial consolidation of the lung parenchyma in the left subclavian region, respectively (Fig. 2). Consequently,



Fig. 1. Chest X-ray of the 79-year-old patient B., on the day of admission to the infectious hospital.

Fig. 2. LUS on day 9 of COVID-19.

given the clinical dissociation between respiratory symptoms and radiological evidence of lung injury, the possibility of pulmonary embolism in the woman was considered.

That same day (day 9 of inpatient treatment), the patient's COVID-19 course was aggravated by the development of acute myocardial infarction affecting the septum and apex of the heart. The electrocardiogram showed sinus tachycardia with a heart rate reaching 106 bpm and signs of focal injury to the septum and apex of the heart; troponin I level was 2.48 ng/ml. Anticoagulant therapy was adjusted according to the relevant protocol.

Nevertheless, the patient's condition continued to deteriorate. The oxygen fraction administered to the woman on mechanical ventilation varied dynamically, reaching 90–100 % in the final 7 days of her life (Table 1).

Despite the progression of acute respiratory failure signs, on the 19th day of hospital treatment (the 22nd day of illness), no corresponding significant worsening was observed on imaging in the patient with COVID-19. Thus,

according to the chest radiography results, only signs of left-sided multisegmental pneumonia remained (Fig. 3A), and the LUS results indicated increased left-sided infiltrative alterations in the lower-basal regions of the pulmonary fields, with the development of significant consolidation and the presence of pleural effusion (Fig. 3B).

On the 24th day of inpatient treatment (the 27th day of illness), amid progression of cardiovascular and respiratory failure with a radiological picture revealing only congestion in the pulmonary circulation and severe consolidation in the lower lobe of the left lung (Fig. 4), the patient died.

A pathological examination was conducted to determine the underlying cause of the patient's death. The analysis identified a progressive exacerbation of respiratory failure, accompanied by clinical manifestations consistent with a progressive increase in ARDS. Post-mortem examination revealed the following macroscopic findings: bilateral subtotal viral large-focal consolidating pneumonia affecting segments III–X of the right lung and segments IV–X of the left lung, with features indicative of adult ARDS as well as acute transmural anterior septal infarction of the left ventricular myocardium, 3.5 × 2.0 × 2.0 cm in size. No morphological evidence of pulmonary embolism was identified during the autopsy.

Discussion

This study presents the clinical case of the 79-year-old female patient diagnosed with COVID-19, admitted to the infectious hospital on the 3rd day of illness. The patient presented with symptoms including hyperthermia (up to 37.8 °C), general weakness, dry cough, and exertional dyspnea. Notably, a dissociation between clinical symptoms and radiological findings was observed from the moment of hospital admission, with no pathological changes detected on chest radiography despite reduced oxygen saturation (SaO₂ 92 %) and reported shortness of breath (the respiratory rate was 18/minute).

It is known that the severity of clinical manifestations associated with COVID-19 is influenced by a combination of disease-specific progression patterns and individual patient characteristics, including age, pre-existing comorbidities, and other factors. The infection caused by the SARS-CoV-2 induces distinctive pathophysiological alterations, which establish novel interaction paradigms among gas exchange, pulmonary mechanics, clinical symptoms, and findings of instrumental imaging techniques [8,9].

In May 2020, L. Gattinoni et al. theoretically identified two phenotypes (L and H) of lung damage that occurred among patients with COVID-19 in cases of hypoxemic respiratory failure. The L-type was characterized by focal subpleural and peribronchial opacities detected by computed tomography, indicative of high lung compliance, reduced elasticity, a low ventilation-perfusion ratio, and limited responsiveness to recruitment maneuvers. The features of H-type were characterized by changes in classical ARDS, namely, signs of diffuse pulmonary ground-glass opacification with dorsal consolidation/atelectasis, severe hypoxemia, a significant right-to-left shunt, low compliance, and good lung recruitment capacity as assessed by computed tomography [6,9].

Based on the 2012 Berlin Definition, the internationally recognized diagnostic criteria for ARDS in adults include the

following: an early onset of respiratory system impairment symptoms, occurring within 7 days from the initiation of the underlying condition; the presence of bilateral lung infiltrates on radiographic imaging, characterized by a “ground glass” appearance, which cannot be attributed to acute left ventricular failure or other concomitant pathology; the persistence of hypoxic changes refractory to oxygen therapy, as evidenced by an oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) of less than 300 mm Hg [14].

In conditions of limited resource availability, lung imaging for oxygen-dependent patients with COVID-19 primarily relies on chest radiography conducted using portable X-ray equipment and LUS, the latter being recommended by the WHO during the novel COVID-19 pandemic [15,16,17].

Nevertheless, studies have shown limited sensitivity of chest radiography in detecting mild cases of COVID-19 or its early developmental stages. Lung X-ray images frequently fail to reveal infiltrative alterations, whereas computed tomography scans are capable of identifying pathological changes [18,19]. A comparative analysis of the sensitivity of lung imaging modalities, including ultrasound and radiography, among patients with acute respiratory failure highlights the superior efficacy of LUS, particularly in evaluating interstitial pathology, opacities, and consolidations [18,20]. The precise capabilities of lung ultrasound in the management of COVID-19 have yet to be comprehensively defined [18]. Comparable to chest radiography, LUS is limited to evaluating the condition of the lung parenchyma and lacks the ability to assess the vascular structures within the pulmonary microcirculation [21].

The novel coronavirus disease in oxygen-dependent patients is accompanied by endothelial injury of the pulmonary microcirculation vessels and the development of *in situ* thrombosis. Thrombotic damage to the pulmonary microcirculatory bed contributes to an increased dead space effect, which, in conjunction with the development of interstitial pulmonary edema and pathological right-to-left blood shunting, results in severe hypoxemia in affected patients [21].

Also, for a number of reasons, the assessment of hypoxemia severity and its response to oxygen therapy in patients not requiring mechanical ventilation is controversial. For example, the calculation of such an indicator as the oxygenation index is based on accurate measurements of the oxygen partial pressure in arterial blood – PaO_2 and the oxygen fraction in a breathing mixture – FiO_2 . In spontaneously breathing patients, FiO_2 is estimated using predictive algorithms of oxygen delivery devices. Numerous studies indicate that non-rebreather masks can deliver a FiO_2 ranging from 60 % to 90 %, whereas standard face masks with a rebreather mechanism provide a FiO_2 of approximately 40 % to 60 % [22]. It is believed that an oxygen flow rate of 10 L/minute results in an approximate 4 % increase in FiO_2 for each additional liter of oxygen delivered [23]. Alternatively, FiO_2 can be calculated by the formula:

$$\text{estimated } \text{FiO}_2 = \text{FiO}_2 \text{ of atmospheric air (e. g., 0.21) } + 0.03 \times \text{O}_2 \text{ flow rate (L/min) [24].}$$

In resource-limited settings, it is also problematic to determine arterial PaO_2 , without which it is impossible to calculate the oxygenation index as defined by the 2012 Berlin criteria for ARDS. In this regard, a modified version



Fig. 3. Chest X-ray (A) and LUS (B) of the 79-year-old patient B. on day 19 of inpatient treatment.

Fig. 4. Chest X-ray of the 79-year-old patient B. on the 24th day of inpatient treatment (the 27th day of illness).

Table 1. Parameters of blood oxygen transport function in the 79-year-old patient B. and instrumental alterations in her lungs throughout the disease progression

Methods of examination	Day of inpatient treatment	Findings	SaO ₂ , %	FiO ₂ , %	SaO ₂ / FiO ₂ , %
Chest X-ray	1	No pathology	97	51	190
Chest X-ray	9	Left-sided lower lobe pneumonia	95	100	95
LUS	9	Superficial consolidation in the axillary region on the left			
Chest X-ray	13	Left-sided multisegmental pneumonia	97	40	243
LUS	13	Deep consolidation along the middle axillary line on the left*			
Chest X-ray	19	Left-sided multisegmental pneumonia	93	90	103
Chest X-ray	25	Left-sided lower lobe pneumonia. Pulmonary congestion	88	100	88

*: limited examination due to the severity of the patient's condition.

of the ARDS diagnostic criteria for countries with limited resources was proposed in 2016 [25], which was subsequently approved at a consensus conference comprising experts in resuscitation and ARDS in 2023 [24]. According to these consensus guidelines [24], SaO₂ can be used to determine the oxygenation index in spontaneously breathing patients if its value does not exceed 97 %. That is, it is currently recognized that a SaO₂ / FiO₂ ratio of ≤315, with SaO₂ ≤97 %, can be used as a valid diagnostic criterion for ARDS in adults.

In the case of our clinical observation, considering the technical characteristics of the oxygen concentrator and other equipment used to provide oxygen support to the patient, the FiO₂ ranged from 50 % to 100 %, and the oxygenation index ranged from 190 % on the day of hospital admission to 88 % during the final days of the patient's life. Notably, neither chest radiography nor LUS revealed characteristic features indicative of ARDS throughout the hospital stay. That is why, given the dissociation between the clinical symptoms of respiratory impairment and the findings from instrumental lung imaging techniques, the patient was diagnosed with a possible pulmonary embolism, which was not substantiated by subsequent pathological examination.

According to existing literature, in oxygen-dependent patients diagnosed with COVID-19, pulmonary embolism is identified in approximately 50 % of cases solely through postmortem pathological examination [26]. Pulmonary thromboembolism in patients with COVID-19 has no specific clinical symptoms that could be used to diagnose its development. The clinical presentation of this complication, on the one hand, may be asymptomatic or manifested only by moderate dyspnea, but on the other hand, it may be accompanied by obstructive shock and severe hypoxemia [27]. Furthermore, the common clinical symptoms of pulmonary embolism and ARDS in oxygen-dependent patients with COVID-19 exclude clinical criteria from the algorithm for the differential diagnosis between these conditions [28]. In addition, there are currently no diagnostic criteria for pulmonary embolism based on the analysis of hemostatic parameters or other biological markers [27,28]. It is widely considered that the best option for antemortem diagnosis of pulmonary embolism is to perform multidetector computed tomographic pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism [27]. This imaging modality, when applied to COVID-19 patients, is capable of detecting not only pulmonary embolism but also pulmonary perfusion defects consistent with in situ thrombosis [27].

In the context of the presented clinical case, a post-mortem pathological examination of the deceased female patient revealed an absence of morphological evidence indicative of pulmonary embolism. The primary cause of her death was determined to be the progressive course of COVID-19, exacerbated by escalating respiratory insufficiency and adult ARDS (macroscopic signs of bilateral subtotal viral large-focal pneumonia affecting segments III–X of the right lung and segments IV–X of the left lung).

The observed discrepancies between clinical manifestations and the diagnostic efficacy of two imaging modalities, chest radiography and LUS, can be found in scientific literature. Research suggests that in oxygen-dependent patients with COVID-19, pulmonary thrombosis may develop concurrently with the suppression of the compensatory Euler-Liljestrand reflex, reactive hyperemia, and a redistribution of pulmonary blood flow toward non-ventilated or inadequately ventilated lung segments [29,30]. The predominance of such pathogenetic mechanisms leads to severe hypoxemia, the development of which is accompanied by the appearance of only focal subpleural or peribronchial ground-glass opacity detectable exclusively via computed tomography. Furthermore, defects in pulmonary perfusion can be identified only through multidetector computed tomographic pulmonary angiography.

Conclusions

1. This clinical observation demonstrates the diagnostic challenges associated with acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19 in low-resource settings, where the clinical presentation may not fully align with established diagnostic criteria.

2. The development of acute respiratory distress syndrome may not be accompanied by classical radiological and sonographic signs of infiltrative lung disease. Such a pathological pulmonary condition can be detected in vivo only by computed tomography and multidetector computed tomographic pulmonary angiography or be confirmed only after autopsy, as demonstrated in the presented case report.

Prospects for further research. Further research should focus on the possibilities of visualizing ARDS manifestations using instrumental methods of examination (LUS) at the patient's bedside.

Ethical approval

According to the conclusion of the Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

(Protocol No. 5 dated April 24, 2025), the article complies with all applicable requirements for research involving human participants, as established by international regulations and the current legislation of Ukraine.

Funding

The study was conducted as part of the research project of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University titled "Improving approaches to the diagnosis and treatment of patients with the most common infectious diseases occurring on the background of comorbid pathology", state registration No. 0122U002570 (2022–2026).

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

Надійшла до редакції / Received: 20.03.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 12.05.2025

Information about the authors:

Cherkaskiy V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2959-8803

Kalashnyk K. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4532-8953

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Відомості про авторів:

Черкаський В. В., PhD, асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Калашник К. В., PhD, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Рябоконе О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Kyrylo Kalashnyk (Кирило Калашник)
anopheles@ukr.net

References

- Bond L, McNicholas F. The end of COVID-19: not with a bang but a whimper. *Ir J Med Sci.* 2024;193(1):335-339. doi: 10.1007/s11845-023-03435-1
- COVID – Coronavirus statistics – worldometer [Internet]. Worldometers. info. [cited 2025 Apr 6]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S, et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210138. doi: 10.1183/16000617.0138-2021
- Riabokon OV, Pak KA, Fyryk OO, Cherkaskiy VV. Clinical cases of extrapulmonary manifestations in patients with coronavirus disease (COVID-19). *Pathologia.* 2022;19(2):160-5. doi: 10.14739/2310-1237.2022.2.257403
- Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(1):9-16. doi: 10.1097/MCC.0000000000000911
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE
- Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, Mitacchione G, et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(3):325-33. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15245-9
- Ding X, Chen H, Zhao H, Zhang H, He H, Cheng W, et al. ECCO₂R in 12 COVID-19 ARDS Patients With Extremely Low Compliance and Refractory Hypercapnia. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:654658. doi: 10.3389/fmed.2021.654658
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2
- Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CI, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):912-25. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.050
- Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):611-20. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the protocol «Providing medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)». Order dated 2020 Apr 2, No.762] [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 6]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#Text>
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med.* 2020;39(7):1413-9. doi: 10.1002/jum.15285
- ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669
- Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MB, Antonelli M, et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med.* 2023;49(7):727-59. doi: 10.1007/s00134-023-07050-7
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2020;296(1):172-80. doi: 10.1148/radiol.2020201365
- Akl EA, Blažić I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, et al. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology.* 2021;298(2):E63-9. doi: 10.1148/radiol.2020203173
- Liu RB, Tayal VS, Panebianco NL, Tung-Chen Y, Nagdev A, Shah S, et al. Ultrasound on the Frontlines of COVID-19: Report From an International Webinar. *Acad Emerg Med.* 2020;27(6):523-6. doi: 10.1111/acem.14004
- Wong HY, Lam HY, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CS, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-8. doi: 10.1148/radiol.2020201160
- Tierney DM, Huelster JS, Overgaard JD, Plunkett MB, Boland LL, St Hill CA, et al. Comparative Performance of Pulmonary Ultrasound, Chest Radiograph, and CT Among Patients With Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2020;48(2):151-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000004124
- Tipe DN, Cidon M, Moats RA. Imaging Pulmonary Blood Vessels and Ventilation-Perfusion Mismatch in COVID-19. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(4):526-36. doi: 10.1007/s11307-021-01700-2
- Sulemanji D, Kacmarek RM, Jiang Y. Manual and Mechanical Ventilators. In: *The MGH Textbook of Anesthetic Equipment.* Elsevier; 2011. p. 49-71. doi: 10.1016/b978-1-4377-0973-5.10005-2
- Fuentes S, Chowdhury YS. Fraction of inspired oxygen. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(1):37-47. doi: 10.1164/rccm.202303-0558WS
- Rivello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):52-9. doi: 10.1164/rccm.201503-0584OC
- Cherkaskiy VV, Riabokon OV, Riabokon YY. The clinical and prognostic role of changes in parameters of the hemostasis system and C-reactive protein in the development of thrombotic complications in oxygen-de-

- pendent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Pathologia*. 2023;20(1):27-35. doi: [10.14739/2310-1237.2023.1.274921](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.1.274921)
27. Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Review of Evidence-Based Approaches. *J Clin Med*. 2024;13(13):3722. doi: [10.3390/jcm13133722](https://doi.org/10.3390/jcm13133722)
 28. Gul MH, Htun ZM, de Jesus Perez V, Suleman M, Arshad S, Imran M, et al. Predictors and outcomes of acute pulmonary embolism in COVID-19; insights from US National COVID cohort collaborative. *Respir Res*. 2023;24(1):59. doi: [10.1186/s12931-023-02369-7](https://doi.org/10.1186/s12931-023-02369-7)
 29. Wagner WL, Hellbach K, Fiedler MO, Salg GA, Wehrse E, Ziener CH, et al. Mikrovaskuläre Veränderungen bei COVID-19 [Microvascular changes in COVID-19]. *Radiologe*. 2020;60(10):934-42. German. doi: [10.1007/s00117-020-00743-w](https://doi.org/10.1007/s00117-020-00743-w)
 30. Oudkerk M, Kuijpers D, Oudkerk SF, van Beek EJ. The vascular nature of COVID-19. *Br J Radiol*. 2020;93(1113):20200718. doi: [10.1259/bjr.20200718](https://doi.org/10.1259/bjr.20200718)

Інтраопераційне опромінення трансфузійної еритроцитарної маси при трансплантації частини печінки від живого родинного донора

О. Г. Котенко^{id A,E,F}, Н. І. Мисинчук^{id A-F}, О. С. Сілаєва^{id D,E}, В. П. Ващишин^{id D,E}, Н. Ю. Диховична^{id B,C},
О. В. Шараров^{id B,C}, А. О. Матвієнків^{id B,C}, О. О. Баканичев^{id B,C,E,F}

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

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

Мета роботи – вивчити результати інтраопераційного опромінення трансфузійної еритроцитарної маси при трансплантації частини печінки від живого родинного донора. Описати клінічний випадок використання інтраопераційного опромінення еритроцитарної маси при трансплантації частини печінки від живого родинного донора у пацієнта з гепатоцелюлярною карциномою та оцінити ефективність цього підходу для зменшення післяопераційних ускладнень.

Матеріали і методи. У наведеному клінічному випадку здійснено трансплантацію частини печінки пацієнту з гепатоцелюлярною карциномою. Під час оперативного втручання для запобігання виникненню ускладнень від масивної гемотрансфузії чужорідної крові використано аутологічну еритроцитарну масу, яку попередньо відмили за допомогою cell-saver та опромінили дозою 50 Гр за допомогою лінійного прискорювача.

Результати. У післяопераційному періоді не зафіксовано прояви гострої дихальної недостатності, не виникла потреба в кисневій чи СРАР-терапії. У ранньому післяопераційному періоді не визначено показання до трансфузії чужорідної еритроцитарної маси. У ранньому післяопераційному періоді не було проявів дисфункції трансплантату. Найвищий рівень печінкових маркерів лабораторно визначено у пізньому післяопераційному періоді.

Висновки. Інтраопераційне опромінювання трансфузійної еритроцитарної маси при трансплантації печінки у реципієнта з гепатоцелюлярною карциномою дало змогу запобігти виникненню післяопераційних ускладнень, що пов'язані з масивною гемотрансфузією чужорідної крові (гостра дихальна недостатність і гостре ураження легень (TRALI), рання дисфункція графту). Як оптимальну визначено дозу опромінення 50 Гр – компроміс між необхідністю забезпечити повну інактивацію пухлинних клітин і збереженням функціональних властивостей еритроцитів.

Ключові слова:

трансплантація печінки, масивна гемотрансфузія, опромінення крові, cell-saver, відмиті еритроцити.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 251-255

Intraoperative irradiation of transfused red blood cells during living donor liver transplantation using a portion of the liver

O. H. Kotenko, N. I. Mysynchuk, O. S. Silaieva, V. P. Vashchysyn, N. Yu. Dykhovychna,
O. V. Sharapov, A. O. Matvienkiv, O. O. Bakanychev

Aim. To study the results of intraoperative irradiation of transfused erythrocytes during liver donor liver transplantation. To describe a clinical case of the intraoperatively irradiated erythrocyte use during liver donor liver transplantation in a patient with hepatocellular carcinoma and to evaluate the effectiveness of this approach in reducing postoperative complications.

Materials and methods. In this clinical case, a part of the liver was transplanted to the patient with hepatocellular carcinoma. During surgery, in order to avoid complications from massive whole blood transfusion, autologous erythrocyte mass was used after previous washing using a cell-saver machine and irradiation with a dose of 50 Gy performed on a linear accelerator.

Results. There were neither signs of acute respiratory failure, nor use of oxygen or continuous positive airway pressure therapy in the postoperative period. No indications for transfusion of foreign red blood cells were found as well as no signs of graft dysfunction were noted in the early postoperative period. The highest level of liver markers was observed laboratory in the late postoperative period.

Conclusions. The use of intraoperatively irradiated transfused red blood cells in liver transplantation for the recipient with hepatocellular carcinoma allowed for the prevention of postoperative complications associated with massive foreign blood transfusion such as acute respiratory failure or transfusion-related acute lung injury and early graft dysfunction. An optimal radiation dose is 50 Gy as a compromise between the need to ensure complete inactivation of tumor cells and preserve the functional properties of erythrocytes.

Keywords:

liver transplantation, massive blood transfusion, blood irradiation, cell saver technique, washed erythrocytes.

Zaporizhye
Medical Journal.
2025;27(3):251-255

В останні роки визначають тенденцію до поширення операцій з трансплантації печінки від живого родинного донора та від донора-трупа. Виживаність пацієнтів після трансплантації печінки істотно залежить від періопераційного анестезіологічного менеджменту. Трансплантація печінки пов'язана з великою інтраопераційною крововтратою, що виникає внаслідок коагулопатії та синдрому портальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, бактеріальної інфекції та ниркової недостатності [1].

Інтраопераційне переливання крові впливає на виживаність пацієнта у післяопераційному періоді. У ретроспективному аналізі, що здійснили A. Rana et al. [2], показано: інтраопераційне введення еритроцитарної маси у великому об'ємі є значущим предиктором ранньої післяопераційної смертності. Переливання чужорідної донорської еритроцитарної маси під час операції може спричинити або посилювати дисфункцію трансплантату в ранньому післяопераційному періоді [3]. Крім того, внаслідок переливання компонентів крові є ризик розвитку гострого ураження легень і некардіогенного набряку легень (transfusion-related lung injury, TRALI), що може зумовити необхідність інтубації трахеї та потребу у штучній вентиляції легень [4].

Використання інтраопераційного відновлення власних еритроцитів реципієнта (intraoperative red blood cell salvage) суттєво зменшує потребу в гетерогенній трансфузії та дає змогу запобігти виникненню ускладнень, а також може зменшити вартість виконання процедури [5].

Відомо, що онкологічні захворювання, виявлені в пацієнтів, можуть обмежувати використання методу інтраопераційного відновлення еритроцитів. Одна з основних проблем такого підходу в онкологічних хворих – імовірність потрапляння пухлинних клітин із хірургічного поля по відсмоктувачу до системи аутотрансфузії cell-saver. Це створює ризик системної дисемінації пухлинних клітин, що потенційно може спричинити виникнення метастазів або рецидив захворювання. Втім, нині це не є абсолютним протипоказанням до використання методу, але сучасна база доказів обмежена за обсягом і якістю даних, тому доцільним є здійснення великих рандомізованих контрольованих досліджень [6].

Вирішенню цієї проблеми сприяє інтраопераційне опромінення відновлених еритроцитів під час хірургічного втручання. Опромінення дає змогу ефективно інактивувати метастатичні клітини, забезпечуючи безпечно повернення аутологічної еритроцитарної маси пацієнту та запобігаючи потенційним ускладненням, що пов'язані з масивною трансфузією та гетерогенною трансфузією. Іонізуюче випромінювання спричиняє незворотні пошкодження ДНК пухлинних клітин, у такий спосіб роблячи неможливим їхнє розмноження і функціонування. Це робить метод оптимальним для забезпечення максимальної безпеки пацієнта під час переливання.

Мета роботи

Вивчити результати інтраопераційного опромінення трансфузійної еритроцитарної маси при трансплантації частини печінки від живого родинного донора. Описати клінічний випадок використання інтраопераційного опромінення еритроцитарної маси при трансплантації частини печінки від живого родинного донора у пацієнта

з гепатоцелюлярною карциномою та оцінити ефективність цього підходу для зменшення післяопераційних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Метод опромінення крові не є експериментальним, його вже понад десятиліття використовують у провідних клініках світу, що підтверджено відомостями фахової літератури.

Відомо, що пухлинні клітини, як і всі еукаріотичні клітини, є вразливими до радіаційного впливу [7]. Гамма-випромінювання пошкоджує структури ДНК, спричиняючи втрату здатності клітин до реплікації. Для більшості пухлинних клітин доза, необхідна для зменшення кількості життєздатних клітин до 37 %, становить від 1,2 Гр до 2,2 Гр. При дозі 50 Гр спостерігають більш ніж 10-логарифмічне зниження кількості життєздатних клітин, тобто їхня кількість зменшується до рівня, що майже виключає ризик рецидиву [8]. Крім того, після опромінення в жодній клітині не виявляють залишкової метаболічної активності ДНК, що свідчить про повну інактивацію. Оскільки середній рівень кисню у крові становить майже 170 мм рт. ст., це забезпечує достатню оксигенацію для непрямого ефекту від опромінення. Тому такі умови є оптимальними для досягнення високої ефективності методу.

Доведено, що оптимальною дозою опромінення є 50 Гр як компроміс між необхідністю забезпечити повну інактивацію пухлинних клітин і збереженням функціональних властивостей еритроцитів [8]. Ця доза дає змогу досягти необхідного рівня знищення клітин без шкоди для еритроцитів, які не мають ядра, і тому не зазнають прямого впливу радіації. Ключові біохімічні параметри еритроцитів, як-от рівні АТФ і 2,3-Bisphosphoglyceric acid, залишаються стабільними, а гемоліз не перевищує нормальних рівнів, що визначають під час звичайного зберігання крові.

У практичному аспекті доза 50 Гр є достатньою для обробки великих об'ємів крові в короткий термін. Сучасні гамма-опромінювачі забезпечують рівномірне опромінення крові, сприяючи покращенню безпеки процедури. Зауважимо, що поділ об'єму крові для опромінення на менші порції додатково покращує ефективність.

Отже, використання дози 50 Гр для опромінення крові є ефективним, безпечним і практичним заходом, що сприяє зменшенню ризику рецидиву пухлини при внутрішньоопераційній аутотрансфузії та значно покращує якість медичної допомоги онкологічним пацієнтам.

Для опромінення пакетів із кров'ю в МЦ «Універсальній клініці «Оберіг» (м. Київ) використано лінійний прискорювач TrueBeam 2.7. Доступні енергії для опромінення – 6 MV, 6 MV FFF, 10 MV та 10 MV FFF.

Оскільки необхідно рівномірно опромінити весь об'єм крові, то для достатнього опромінення приповерхневого шару для додаткового розсіяння використано фантом IBA MiniPhantom із порожниною всередині, в який поміщали пакет із кров'ю (рис. 1).

Пакет може мати різний рівень наповнення та неточність положення, тому потрібно розширити зону опромінення, враховуючи названі джерела геометричних похибок (рис. 2).

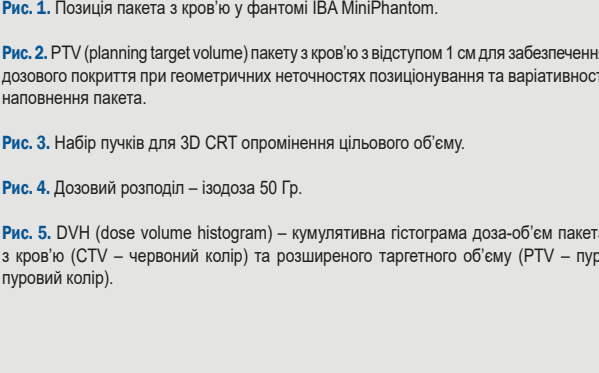
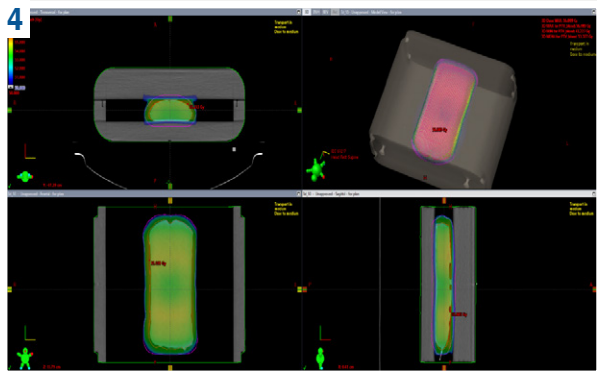
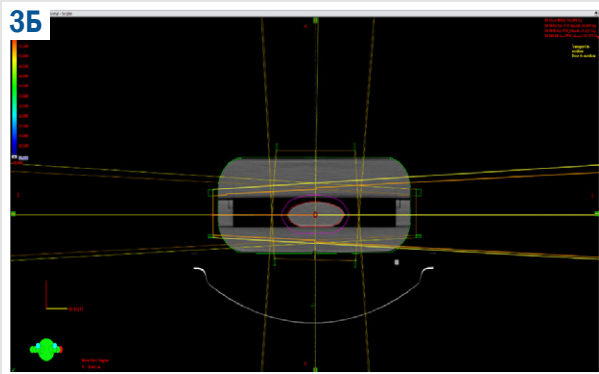
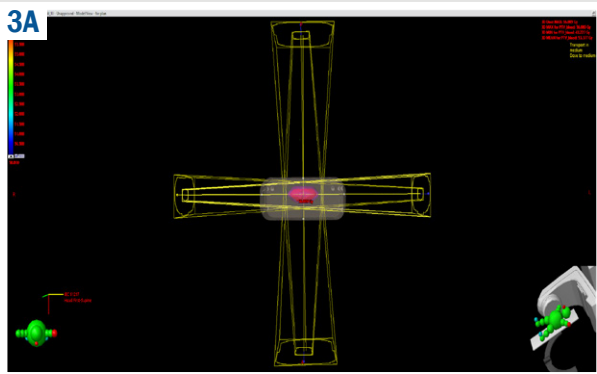
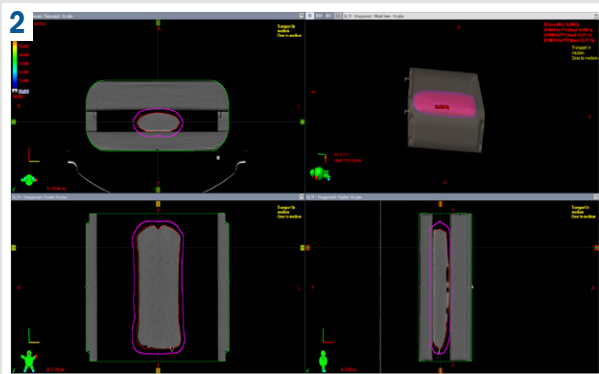
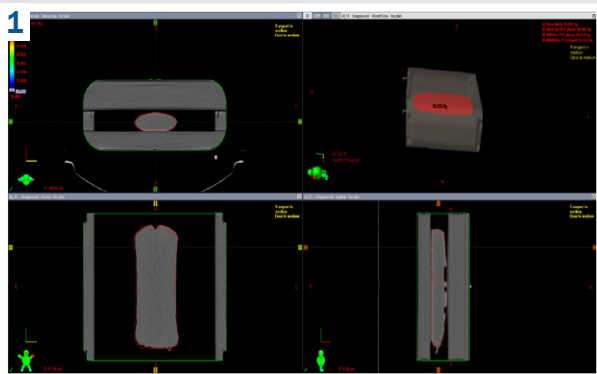


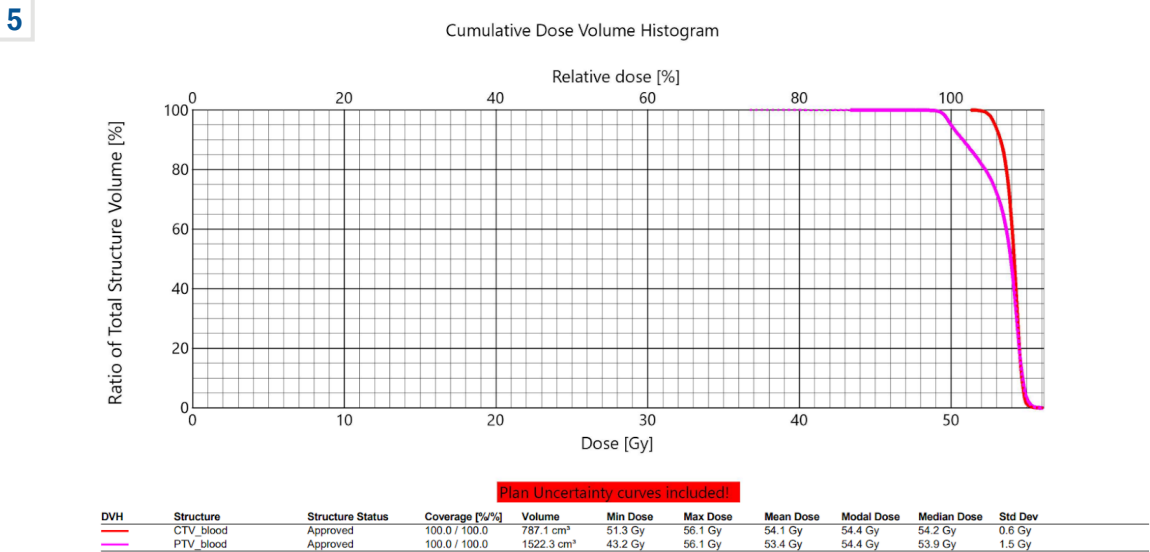
Рис. 1. Позиція пакета з кров'ю у фантомі IBA MiniPhantom.

Рис. 2. PTV (planning target volume) пакету з кров'ю з відступом 1 см для забезпечення дозового покриття при геометричних неточностях позиціонування та варіативності наповнення пакета.

Рис. 3. Набір пучків для 3D CRT опромінення цільового об'єму.

Рис. 4. Дозовий розподіл – ізодоза 50 Гр.

Рис. 5. DVH (dose volume histogram) – кумулятивна гістограма доза-об'єм пакету з кров'ю (CTV – червоний колір) та розширеного таргетного об'єму (PTV – пурпуровий колір).



Таблиця 1. Лабораторна динаміка гемоглобіну в загальному аналізі крові та лактату в газах венозної крові

Показник, одиниці вимірювання	27.11.2024 (перший післяопераційний день)	30.11.2024	27.01.2025 (амбулаторне спостереження)
Гемоглобін, g/L	114	101	105
Лактат, mmol/L	4,1	1,7	0,9

Таблиця 2. Лабораторна динаміка печінкових маркерів

Показник, одиниці вимірювання	27.11.2024	30.11.2024	16.12.2024	27.01.2025
Білірубін загальний, umol/L	108	131	222	32
Білірубін прямий, umol/L	36	62	174	24
АЛТ, U/L	263	126	488	53
АСТ, U/L	197	67	366	51

Для рівномірного опромінення використано енергію 10 MV, оскільки вона має більшу проникну здатність і менших спад дози з глибиною та глибший пік Брега ($\approx 2,2$ см). План опромінення складався в чотирьох 3D CRT полів з кутами 0° , 90° , 180° та 270° Гентрі (рис. 3).

Поля опромінення містили таку кількість моніторних одиниць (MU): поле 180° – 1779 MU, поле 270° – 969 MU, поле 0° – 1930 MU, поле 90° – 970 MU.

Результуючий дозовий розподіл з ізодозою 50 Гр наведено на рис. 4.

DVN (dose volume histogram) для об'єкта опромінення та його розширеного об'єму наведено на рис. 5.

Результати

Клінічний випадок опромінення еритроцитарної маси реципієнта. Хворий віком 42 роки звернувся в МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ) у зв'язку з верифікованим новоутворенням печінки за даними інструментальних (МРТ органів черевної порожнини з контрастним підсиленням) та гістологічних (трепанбіопсія печінки – гепатоцелюлярна карцинома G1) методів досліджень. Під час дообстеження у хворого виявлено хронічний вірусний гепатит В (HBsAg+, PCR HBV DNA+).

Для онкологічного стадіювання та через припущення про можливий цироз печінки хворому виконано діагностичну лапароскопію. Інтраопераційно верифіковано білобарну гепатоцелюлярну карциному печінки на фоні мікронодулярного цирозу печінки.

Призначено мультидисциплінарний онкологічний консиліум.

Клінічний діагноз: гепатоцелюлярна карцинома з мультифокальним білобарним ураженням печінки pT3N0M0, стадія III, кл. гр. 2 на фоні цирозу печінки вірусної етіології (HBV, PCR DNA+), клас B за Child–Pugh; епілепсія, тоніко-клонічні напади з невідомим початком середньої частоти.

Рішенням консиліуму: за рекомендаціями NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatocellular Carcinoma Version: 2.2024 рекомендовано оперативне втручання в обсязі ортотопічної трансплантації частки печінки від живого родинного донора.

Усі медичні втручання, включаючи трансплантацію та опромінення крові, здійснили відповідно до загальноприйнятих клінічних стандартів і принципів біоетики, що підтверджено протоколом № 112 від 24.04.2025 року

засідання Комісії з питань біоетики Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» ТОВ «Капітал». Пацієнт надав письмову інформовану згоду на виконання трансплантації з використанням методу опромінювання трансфузійної еритроцитарної маси, а також на використання анонімних клінічних даних для наукових публікацій.

Як донора обстежено брата пацієнта, заплановано оперативне втручання. Трансплантацію лівої частки печінки від брата здійснено 26.11.2024 року. Під час оперативного втручання у реципієнта печінки інтраопераційна крововтрата становила приблизно 3200 мл. За допомогою системи аутоотрансфузії отримано та відміто чотири дози еритроцитарної маси у сумарному об'ємі 2666 мл з гематокритом 78–79 %. Кожна з доз еритроцитарних мас опромінена впродовж 15 хв дозою 50 Гр у відділенні променевої терапії за методикою, що описана. Після цього еритроцитарну масу повертали до операційної, виконували трансфузію пацієнтові. Крім того, виконували трансфузію свіжозамороженої плазми та концентрату фібриногену, керуючись результатами, що одержали з використанням віскоеластичних методів оцінювання коагуляції (ClotPro).

Пацієнт перебував у відділенні анестезіології та реанімаційної терапії впродовж 14 днів після трансплантації печінки. У післяопераційному періоді не зафіксовано прояви гострої дихальної недостатності, не виникла потреба в кисневій чи СРАР-терапії. У ранньому післяопераційному періоді не було показано до трансфузії чужорідної еритроцитарної маси (табл. 1).

У ранньому післяопераційному періоді не виявлено ознаки дисфункції трансплантату. Найвищий рівень печінкових маркерів лабораторно зафіксовано у пізньому післяопераційному періоді (табл. 2).

Пацієнт виписаний зі стаціонару 30.12.2024 року у задовільному стані.

Обговорення

Результати, що зафіксовані в цьому клінічному випадку, показали: інтраопераційне опромінення еритроцитарної маси при трансплантації частини печінки від живого родинного донора є ефективним методом, що сприяє покращенню перебігу післяопераційного періоду в реципієнтів. Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень, під час яких виявили негативний вплив масивної гемотрансфузії донорської крові на функціонування трансплантату та загальну виживаність пацієнтів [2,3].

Інтраопераційне використання відмитих еритроцитів, щодо яких застосовували опромінення, також зменшує ризик виникнення ускладнень, як-от гострого ураження легень, індукованого трансфузією гетерологічної еритроцитарної маси (TRALI). Виникнення TRALI є одним із важливих факторів летальності після трансплантації [4]. Під час обстеження та лікування пацієнта не зафіксовано випадків TRALI або гострої дихальної недостатності, що підтверджує безпечність методу. Зазначимо також, що рівень післяопераційної анемії в клінічному випадку, що наведено, залишався в межах очікуваних показників, не виникла потреба у повторних трансфузіях донорської крові.

Ключовий аспект клінічного випадку – доведена ефективність дози 50 Гр для повної інактивації пухлин-

них клітин зі збереженням функціональних характеристик еритроцитів. Ці результати збігаються з даними інших авторів [8], які встановили: така доза не порушує біохімічні параметри еритроцитів, зокрема рівень АТФ і 2,3-BPG, які є критично важливими для їхнього нормального функціонування.

Крім медичних переваг, використання опромінених відмитих еритроцитів сприяє зниженню економічних витрат, пов'язаних із застосуванням гетерологічних гемотрансфузій. Зіставні дані наведено у фаховій літературі щодо економічної доцільності використання cell-saver у трансплантаційній хірургії [5].

Разом із тим, наведений клінічний випадок має певні обмеження. По-перше, це описове дослідження, і доцільними залишаються інтервенційні рандомізовані клінічні дослідження з достатньою вибіркою пацієнтів. По-друге, у межах цього дослідження не здійснювали тривале спостереження, і тому неможливо оцінити потенційний вплив застосованої методики на віддалену виживаність пацієнтів і ризик рецидиву пухлинного процесу. Отже, нові дослідження з залученням більшої кількості пацієнтів і довшим періодом спостереження є необхідними для підтвердження висновків, що зробили.

Висновки

1. Інтраопераційне опромінювання трансфузійної еритроцитарної маси при трансплантації печінки у реципієнта з гепатоцелюлярною карциномою дало змогу запобігти виникненню післяопераційних ускладнень, що пов'язані з масивною гемотрансфузією чужорідної крові (гостра дихальна недостатність і гостре ураження легень (TRALI), рання дисфункція графту).

2. Як оптимальну визначено дозу опромінення 50 Гр – компроміс між необхідністю забезпечити повну інактивацію пухлинних клітин і збереженням функціональних властивостей еритроцитів.

3. Використання опроміненої еритроцитарної маси з cell-saver дає змогу зменшити економічну вартість процедури.

4. Позитивний досвід опромінювання еритроцитарної маси з cell-saver під час трансплантації печінки у реципієнта з гепатоцелюлярною карциномою підтверджує доцільність розширення використання цього методу під час великих хірургічних втручань в онкологічних пацієнтів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

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

Надійшла до редакції / Received: 24.03.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2025

Схвалено до друку / Accepted: 07.05.2025

Відомості про авторів:

Котенко О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8264-7374

Мисинчук Н. І., лікар-анестезіолог, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6318-2855

Сілаєва О. С., лікар з променевої терапії, лікар-онколог, керівник центру променевої терапії, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1044-4022

Вашишин В. П., медичний фізик, Президент Української асоціації медичних фізиків, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-0005-1924

Диховична Н. Ю., PhD, лікар-анестезіолог, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-5022-2963

Шарапов О. В., PhD, лікар-анестезіолог, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-3867-336X

Матвієнкі А. О., лікар-хірург відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0414-328X

Баканичев О. О., лікар-інтерн анестезіолог, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-6767-823X

Information about the authors:

Kotenko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Liver, Pancreas Surgery and Transplantation, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Mysynchuk N. I., MD, Anesthesiologist, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Silaieva O. S., MD, Radiation Therapist, Oncologist, Head of the Radiation Therapy Center, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Vashchyshyn V. P., Medical Physicist, President of the Ukrainian Association of Medical Physicists, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Dykhovychna N. Yu., MD, PhD, Anesthesiologist, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Sharapov O. V., MD, PhD, Anesthesiologist, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Matvienkiv A. O., MD, Surgeon at the Department of Liver, Pancreas Surgery and Transplantation, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Bakanychev O. O., MD, Intern Anesthesiologist, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.



Назарій Мисинчук (Nazarii Mysynchuk)
tivaisbetter@gmail.com

References

1. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:147-56. doi: 10.1056/NEJMr1011170
2. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg*. 2013;216(5):902-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.047
3. Hudcova J, Qasmi ST, Ruthazer R, Waqas A, Haider SB, Schumann R. Early Allograft Dysfunction Following Liver Transplant: Impact of Obesity, Diabetes, and Red Blood Cell Transfusion. *Transplant Proc*. 2021;53(1):119-23. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.168
4. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*. 2005;89(1):1-10. doi: 10.1111/j.1423-0410.2005.00648.x
5. Kirmap M, Tezcaner T, Ayvazoglu Soy HE, Akdur A, Yildirim S, Torgay A, et al. Efficacy of cell saver use in living-donor liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13 Suppl 1:315-7. doi: 10.6002/ect.mesol2014.p153
6. Rajendran L, Lenet T, Shorr R, Abou Khalil J, Bertens KA, Balaa FK, et al. Should Cell Salvage Be Used in Liver Resection and Transplantation? A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2023;277(3):456-68. doi: 10.1097/SLA.0000000000005612
7. Ross GM. Induction of cell death by radiotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6(1):41-4. doi: 10.1677/erc.0.0060041
8. Hansen E, Knuechel R, Altmeppen J, Taeger K. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion*. 1999;39(6):608-15. doi: 10.1046/j.1537-2995.1999.39060608.x

Дерматоз Terra-firma-forme (клінічний випадок)

С. О. Матвієнко 

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова:
дерматоз Terra firma-forme,
брудний дерматоз
Дункана, діти, шкірні
захворювання.

Запорізький
медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 256-260

Дерматоз Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана) – це маловідоме захворювання шкіри, етіологія і патогенез якого вивчено недостатньо. Відомостей щодо реальної захворюваності й поширеності вкрай мало, а кількість публікацій, що присвячені аналізу цього захворювання, недостатня. Клінічно дерматоз Terra firma-forme характеризується пігментацією шкіри, що утворює безсимптомні бляшки, надаючи шкірі «забрудненого» вигляду, попри дотримання пацієнтом гігієнічних норм. Діагноз підтверджують шляхом очищення уражених ділянок – ретельним і наполегливим протиранням шкіри 70 % ізопропіловим спиртом. Це оптимальний метод для діагностики та лікування, однак ураження можуть рецидивувати.

Мета роботи – проаналізувати клінічний випадок дерматозу Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана) у дитини.

Результати. Враховуючи спорадичність і рідкість захворювання, наведено клінічний випадок дерматозу Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана) у хлопчика віком 9 років з обтяженим алергологічним анамнезом. Імовірно, причиною захворювання став комплексний вплив кількох факторів (похибки в харчуванні, алергологічний анамнез).

Висновки. Описом цього клінічного випадку прагнемо привернути увагу клініцистів до дерматозу Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана). Недостатня обізнаність щодо цього захворювання спричиняє тривожну гіпердіагностику. Важливо діагностувати цей дерматоз, аби уникнути нераціональних діагностичних і лікувальних процедур, а також щоб заспокоїти пацієнта та членів його сім'ї. Стаття становитиме інтерес для лікарів-дерматовенерологів, педіатрів, лікарів загальної практики – сімейних лікарів.

Keywords:
terra firma-forme
dermatosis, Duncan's
dirty dermatosis,
children, skin
diseases.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(3):256-260

Terra firma-forme dermatosis (a clinical case)

S. O. Matvienko

Terra firma-forme dermatosis (TFFD, Duncan's dirty dermatosis) is a little-known skin disease with poorly understood etiology and pathogenesis. The true incidence and prevalence are unclear, and there are rather few publications on the disease. It is clinically characterized by skin hyperpigmentation with the formation of asymptomatic dirt-like plaques despite having good hygiene. Diagnosis is confirmed by lesion resolution after continuous applications of 70 % isopropyl alcohol. This is an ideal method for diagnosis and treatment, but lesions may recur.

Aim. To analyze a clinical case of terra firma-forme dermatosis (Duncan's dirty dermatosis) in a child.

Results. Considering the disease rarity, the clinical case of terra firma-forme dermatosis (Duncan's dirty dermatosis) in a 9-year-old boy with a comorbid allergic history is presented. The disease was possibly triggered by a complex effect (unhealthy diet, allergic anamnesis).

Conclusions. This presentation aims to capture attention to terra firma-forme dermatosis (Duncan's dirty dermatosis). Inadequate awareness of this disease is the reason for worrying overdiagnosis. It is important to recognize this dermatosis to avoid irrational diagnostic and treatment procedures as well as to calm patients and family members. The paper is of interest to dermatovenereologists, pediatricians and general practitioners-family physicians.

Дерматоз Terra firma-forme (TFFD) – хронічний доброякісний дерматоз невідомої етіології, який вперше був описаний Дунканом, Тшеном і Ноксом у 1987 році [1]. Це захворювання також широко відоме як брудний дерматоз Дункана. Вчені наголошували, що це захворювання доволі легко діагностувати, і воно рідко трапляється на практиці.

Словосполучення «terra firma» має латинське походження, його перекладають як «суха земля». Для опису цього дерматозу застосовують через клінічно виразний зовнішній вигляд, що нагадує немитий бруд, «засохлу» землю [2].

Дерматоз Terra firma-forme часто неправильно діагностують, тому його реальна поширеність і показники захворюваності до сьогодні залишаються остаточно не з'ясованими. Відносна поширеність дерматозу й досить обмежена кількість публікацій можуть певним чином свідчити про унікальність цього захворювання. Відомо,

що воно може виникати у людей будь-якого віку та статі, частіше трапляється в дітей, середній вік пацієнтів – 10,4 року. Найменший вік, у якому діагностовано цей дерматоз, становив 4 місяці [3].

Етіологія та патогенез захворювання достеменно не відомі, оскільки механізм порушення десквамації не з'ясований [4]. В основі патогенезу – ретенційний гіперкератоз. Невпорядковано накопичені кератиноцити, з'єднуючись зі шкірним салом, брудом і мікроорганізмами, утворюють характерну клінічну картину [2]. Як чинники розвитку захворювання визначено ультрафіолетове випромінювання, колонізацію *Malassezia spp.*, використання топічних засобів, що містять сечовину [1,5].

Опубліковано дані, за якими визначено зв'язок між TFFD та atopією, оскільки дефектний епідермальний бар'єр може затримувати дозрівання кератиноцитів, а надмірне зволоження може ще більше погіршити відшарування кератиноцитів [6]. Результати дослідження,

що здійснене G. Akşay et al. (2021), підтвердили думку про те, що TFFD може мати спільний етіопатогенез із бронхіальною астмою та алергічним ринітом [7].

Патогенетичний зв'язок із системною патологією досі достовірно не підтверджено. Майбутні багатоцентрові дослідження дадуть змогу краще зрозуміти TFFD і його взаємозв'язок з іншими клінічними станами (коморбідність).

Клінічно дерматоз характеризується появою безсимптомних гіперпігментованих плям або бляшок, що потенційно можуть уражати будь-яку частину тіла, включаючи тулуб, кінцівки та шкірні складки. Описано навіть випадок на проксимальному відділі нігтьового валика [8].

Для цього дерматозу характерним є мономорфний висип із чіткими межами та шорсткою, папіломатозною поверхнею, схильний до злиття. Зазвичай осередки не мають жодної медичної загрози для пацієнта, але вони косметично непривабливі та спричиняють стресові переживання. Пацієнти зауважують, що уражені ділянки шкіри не змінюються, навіть якщо їх ретельно відмивати з милом.

Для встановлення діагнозу гістологічне дослідження не потрібне, і якщо клінічна картина типова, його не виконують. Проте гістопатологічні дослідження можуть бути корисними в аспекті вивчення етіопатогенезу захворювання.

Для підтвердження діагнозу виконують пробу з 70 % ізопропіловим або етиловим спиртом (skin voided by alcohol rubbing test, SMART). Уражену ділянку протирають тампоном, змоченим у розчині 70 % ізопропілового спирту, що призводить до повного очищення шкіри від висипань. Дерматоз можна лікувати за допомогою власне діагностичного методу або за допомогою ексфоліантів на основі саліцилової кислоти для прискорення повернення шкіри до норми. Місцеві кортикостероїди не сприяють поліпшенню стану [4,5].

Мета роботи

Проаналізувати клінічний випадок дерматозу Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана) у дитини.

Матеріали і методи дослідження

З огляду на спорадичність та рідкість захворювання, наведено клінічний випадок власного спостереження дерматозу Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана) у хлопчика віком 9 років з обтяженим алергологічним анамнезом.

Клінічний випадок

На первинний прийом до лікаря-педіатра, консультанта кафедри у лікарні, звернулася мати з пацієнтом С. віком 9 років зі скаргами на висипання на шкірі верхніх кінцівок, що візуально нагадують невимитий бруд.

Дослідження здійснили, дотримуючись принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої організації охорони здоров'я «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», схвалено Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету

(протокол № 3 від 12.03.2025 року). Батьки пацієнта надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Анамнез захворювання. Зі слів матері, висипання з'явилися майже 4 тижні тому, водою та милом не змиваються. Напередодні були похибки в харчуванні – забагато солодощів напередодні Різдяних свят. Дитину висипання суб'єктивно не турбували, змін у поведінці, порушень сну не було. Самостійно застосовували місцеві кортикостероїди (гідрокортизон, флуоцинолону ацетонід), які не мали ефекту. З приводу захворювання звернулися вперше.

Анамнез життя. Сімейний анамнез обтяжений: у матері та молодшого брата діагностовано atopічний дерматит. Супутні захворювання: atopічний дерматит (діагностований у віці 1 року), середній отит, що рецидивував (до 4-річного віку), істинна алергія на кішок (діагностовано у віці 7 років, призначено алергенспецифічну терапію), до 7-річного віку – 3–4 епізоди на рік рецидивного бронхіту (вірус-індукований та atopічний візінг). У віці 7 років пацієнту виконано аденомотомію.

Дані об'єктивного огляду. Температура тіла – 36,7 °C. Зріст – 143 см, маса тіла – 23 кг. Загальний стан задовільний, положення активне, свідомість ясна. Фізичний розвиток дисгармонійний, внаслідок високого зросту та низької маси тіла.

Status specialis. Шкірний процес поширений, симетричний, локалізований на шкірі тильної поверхні обох кистей і задніх ліктьових ділянках. Представлений множинними плямами брудно-коричневого кольору, що зливаються, з шорсткою поверхнею і чіткими межами (рис. 1). Свербежу та слідів розчісування немає.

Видимі слизові чисті, звичайного кольору, вологі. Пальпуються передньо- та задньошийні лімфатичні вузли, до 1 см, симетричні, м'які, еластичні, безболісні, рухливі, шкіра над лімфатичними вузлами не змінена. Кістково-м'язова система – без видимих патологічних змін. У легенях аускультативно везикулярне дихання, патологічних дихальних феноменів немає. Тони серця ритмічні, звучні, систолічний шум в V точці, м'якого тембру. Живіт м'який, безболісний. Фізіологічні випорожнення – без патологічних відхилень.

Під час діагностичної проби з 70 % ізопропіловим спиртом осередки ураження на шкірі повністю видалилися (рис. 2). Дерматоскопія показала численні полігональні коричневі бляшки, розташовані мозаїчно, пересічені лініями (рис. 3).

На підставі клініко-анамнестичних даних і дерматоскопічних показників пацієнту встановлено діагноз дерматоз Terra firma-forme (TFFD, брудний дерматоз Дункана). Рекомендовано очищення осередків за допомогою спиртових серветок, надалі використовувати емоменти. Через 2 тижні після лікування шкіра набула інтактного вигляду.

Обговорення

Дерматоз Terra firma-forme – доброякісне захворювання з характерним клінічним перебігом, зокрема виникненням коричневих або чорних гіперкератотичних бляшок або папул. Цей дерматоз недостатньо часто реєструють,

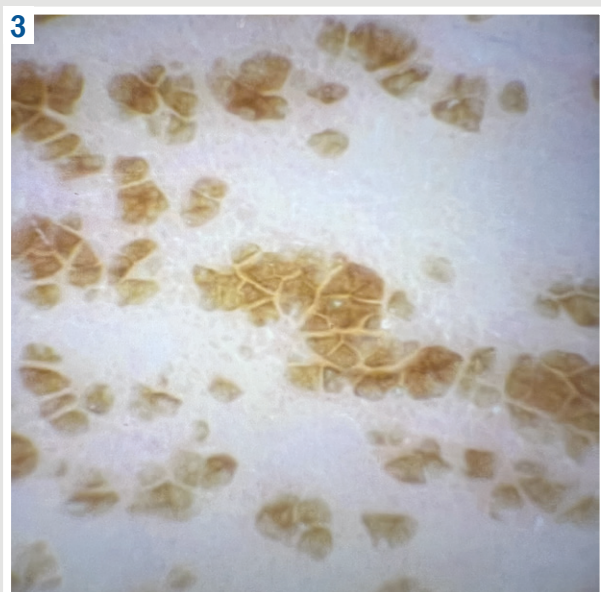
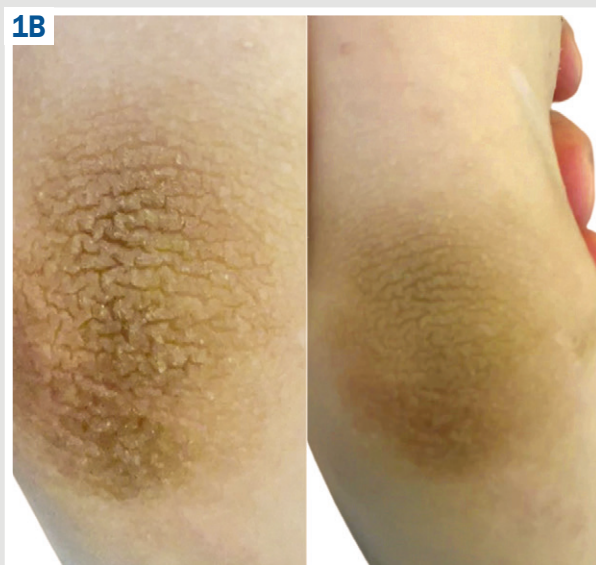


Рис. 1. Пацієнт С. віком 9 років. Дерматоз Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана). **1A:** тильна поверхня кисті; **1B:** задня ліктьова ділянка.

Рис. 2. Пацієнт С. віком 9 років. Дерматоз Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана) через 2 тижні після лікування. **2A:** тильна поверхня кистей; **2B:** права задня ліктьова ділянка.

Рис. 3. Пацієнт С. віком 9 років. Дерматоз Terra firma-forme – дерматоскопічна картина.

оскільки він має безсимптомний перебіг, проте спричиняє хворому естетичний дискомфорт. У зв'язку з цим, TFFD може призводити до психосоціальних наслідків у пацієнтів, занепокоєння та збентеження.

Важливо враховувати можливість виникнення цього доброякісного дерматологічного захворювання у різних локалізаціях, оскільки воно може імітувати інші шкірні захворювання. У праці V. Palaniappan et al. (2022) запропоновано комплексний діагностичний алгоритм, що можна використовувати як діагностичний інструмент під час диференційної діагностики з брудноподібними ураженнями шкіри [9].

TFFD часто плутають з іншими набутими розладами, що мають вигляд гіперпігментованих, схожих на бруд уражень. Диференційну діагностику проводять з чорним акантозом, дерматозом neglecta, синдромом брудної шкіри (в тому числі при атопічному дерматиті), епідермальним невусом. Названі гіперпігментовані стани можуть бути клінічно та дерматоскопічно подібними.

TFFD вирізняється за реакцією на тест, під час якого ураження видалюють за допомогою 70 % ізопропілового спирту. Результати миттєві, сприяють полегшенню стану пацієнта. Крім того, ця процедура неінвазивна, безболісна, не спричиняє косметичні проблеми, як-от рубці, – все це є важливими перевагами під час діагностики в педіатричній популяції.

На відміну від TFFD, ураження при дерматозі neglecta можна видалити за допомогою мила та води [10]. Дерматоз neglecta («немитий дерматоз») – стан, який діагностують недостатньо, часто – помилково; він є прямим наслідком поганої гігієни, що може бути пов'язана з психічними захворюваннями, неврологічним дефіцитом, хірургічним рубцем, гіперестезією або іншими дерматологічними захворюваннями – екземою, доброякісним невусом [11]. Часто занедбаність пов'язана зі страхом погіршити основне захворювання. Якщо зволожувальні креми та місцеві стероїди не сприяють позитивному ефекту, слід провести диференційну діагностику із захворюваннями, що наведені вище.

Ми рекомендуємо використовувати тест із мильною водою як початковий крок для виключення гіперпігментованих дерматозів, схожих на «бруд». Якщо ураження залишається, тест із 70 % ізопропіловим спиртом – простий клінічний інструмент для підтвердження діагнозу TFFD. Якщо обидва тести дають негативні результати, слід припустити розвиток інших гіперпігментованих станів.

TFFD можна доволі легко діагностувати та лікувати. Втім, якщо лікар не виконає названі діагностичні тести на ранніх етапах обстеження, це може спричинити застосування непотрібних діагностичних процедур, зокрема біопсії («тривожна» гіпердіагностика), та призначення лікувальних заходів.

Дослідження, яке здійснили, підтвердило, що TFFD – переважно дитячий дерматоз. Встановили, що він може бути пов'язаний з алергічними захворюваннями, а також може мати спільний етіопатогенез із цими станами.

Отже, цим описом клінічного випадку інформуємо клініцистів про успішно діагностований і вилікуваний епізод TFFD у дитини. Оскільки в доступній фаховій

літературі обмежена кількість повідомлень про цей дерматоз, потрібно накопичувати дані, фіксуючи конкретні клінічні випадки. Це сприятиме уникненню непотрібних втручань.

Висновки

1. Описано клінічний випадок дерматозу Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана) у хлопця віком 9 років з обтяженим алергологічним анамнезом. Імовірно, причиною захворювання став комплексний вплив кількох факторів (похибки в харчуванні, алергологічний анамнез).

2. Захворювання доволі легко діагностувати та лікувати, разом із тим воно є доволі рідкісним. Важливо правильно діагностувати цей дерматоз, аби уникнути призначення нераціональних діагностичних і лікувальних процедур, а також щоб заспокоїти пацієнта та членів сім'ї.

3. Цим повідомленням прагнемо привернути увагу фахівців до дерматозу Terra firma-forme (брудний дерматоз Дункана). Стаття становитиме інтерес для лікарів-дерматовенерологів, педіатрів, лікарів загальної практики – сімейних лікарів.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах», державний реєстраційний № 0123U101768 (2023–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 31.03.2025

Схвалено до друку / Accepted: 14.04.2025

Відомості про автора:

Матвієнко С. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 3 та неонатології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8415-9489

Information about the author:

Matvienko S. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.



Сергій Матвієнко (Serhii Matvienko)
samatvienko5@gmail.com

References

1. Duncan WC, Tschen JA, Knox JM. Terra firma-forme dermatosis. Arch Dermatol. 1987;123(5):567-9.
2. Sechi A, Patrizi A, Savoia F, Leuzzi M, Guglielmo A, Neri I. Terra firma-forme dermatosis: a systematic review. Int J Dermatol. 2021;60(8):933-43. doi: 10.1111/ijd.15301
3. Mohta A, Sarkar R, Narayan RV, Deoghare S, Arora A. Terra Firma-Forme Dermatitis-More Than Just Dirty. Indian Dermatol Online J. 2023;15(1):99-104. doi: 10.4103/idoj.idoj_424_23
4. Wang C, Chen H. Terra firma-forme dermatosis. CosmoDerma. 2025;5:3. doi: 10.25259/CSDM_182_2024
5. Ozturk Durmaz E. Chalk-white fluorescence under Wood light in a case of terra firma-forme dermatosis. Clin Exp Dermatol. 2021;46(1):165-6. doi: 10.1111/ced.14354

6. Trave I, Burlando M, Cozzani E, Parodi A. Could Terra firma-forme dermatosis induce eczematous halo dermatitis? An hypothesis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(2):241-3. doi: [10.23736/S0392-0488.18.05945-X](https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.05945-X)
7. Akçay G, Topal Y, Aydın O. Prevalences of Allergic Disorders in Children with Terra Firma-Forme Dermatoses. *Indian J Dermatol*. 2021;66(1):49-54. doi: [10.4103/ijid.IJD_324_19](https://doi.org/10.4103/ijid.IJD_324_19)
8. Mathieu M, Dehavay F, Richert B. "Terra firma-forme dermatosis" on the proximal nail fold. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Nov 16. doi: [10.1111/jdv.20431](https://doi.org/10.1111/jdv.20431)
9. Palaniappan V, Sadhasivamohan A, Karthikeyan K. Dermatoses neglected. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(7):1265-74. doi: [10.1111/ced.15184](https://doi.org/10.1111/ced.15184)
10. Palaniappan V, Sadhasivamohan A, Kallaperumal K. Dermatoses Neglected: A Retrospective Study at a Tertiary Care Center in Southern India. *Indian J Dermatol*. 2023;68(6):628-33. doi: [10.4103/ijid.ijd_705_22](https://doi.org/10.4103/ijid.ijd_705_22)
11. Saha A, Sengupta M, Ganguly N. Two Pediatric Cases of Dermatitis Neglecta – A Neglected Entity Needs Awareness. *Indian J Dermatol*. 2021;66(6):707. doi: [10.4103/ijid.ijd_981_20](https://doi.org/10.4103/ijid.ijd_981_20)