

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2025, Т. 21, № 2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2025>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
<i>Диндар О.А., Липко І.В.</i> Предиктори розвитку доброякісних проліферативних захворювань матки у жінок репродуктивного віку	3	<i>Dyndar O.A., Lypko I.M.</i> Predictors of the development of benign proliferative uterine diseases in women of reproductive age
<i>Понятовський В.А., Широбоков В.П., Водяник А.А., Руднева К.Л., Харіна А.В.</i> Використання бактеріофагів проти штамів <i>КЛЕБСИЕЛЛА ПНЕУМОНІАЕ</i> з множинною лікарською стійкістю	16	<i>Poniatovskiy V.A., Shyrobokov V.P., Vodianyuk A.A., Rudneva K.L., Kharina A.V.</i> Application of bacteriophages against multidrug-resistant strains of <i>Klebsiella Pneumoniae</i>
<i>Баран С.З.</i> Характеристика морфологічних проявів гранулематозних уражень нирок при туберкульозі, талькозі та криптококозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД	28	<i>Baran S.Z.</i> Characterization of morphologic aspects of granulomatous renal lesions in tuberculosis, talcosis and cryptococcosis in patients with HIV/AIDS
<i>Сердюк А.В.</i> Ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II як можливий діагностичний та прогностичний фактор діабетичної ретинопатії	40	<i>Serdyuk A. V.</i> Endothelial monocyte-activating polypeptide-II as a possible diagnostic and prognostic factor of diabetic retinopathy
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
<i>Усенко К.О.</i> Реактивний гліоз сітківки за умов експериментальної діабетичної ретинопатії та вплив на неї гальмування клітинних протеїнкіназ	50	<i>Usenko K.O.</i> Reactive retinal gliosis in experimental diabetic retinopathy and the effect of inhibition of cellular protein kinases
<i>Біляєва О.О., Бітінш А.Р.</i> Порівняльна характеристика динаміки морфологічних змін загоєння експериментальної гнійної рани при використанні різних методів місцевого лікування	57	<i>Bilyaeva O.O., Bitinsh A.R.</i> Comparative characteristics of the dynamics of morphological changes in the healing of an experimental pure wound using various local treatment methods
<i>Крицак М.Ю., Дзюбановський І.Я., Гаргула Т.І.</i> Особливості впливу пневмоперитонеуму на реберну частину діафрагми при наявності механічної жовтяниці	68	<i>Kritsak M. Yu., Dziubanovskiy I. Ya., Garhula T.I.</i> Features of the effect of pneumoperitoneum on the costal part of the diaphragm in the presence of mechanical jaundice
СТОМАТОЛОГІЯ		DENTISTRY
<i>Комаров Д.О., Савельєва Н.М.</i> Аналіз рівня рН та вмісту основних неорганічних компонентів у ротовій рідині та швидкість її виділення у дітей-підлітків, які хворіють на ювенільний ідіопатичний артрит	76	<i>Komarov D.O., Savelyeva N.M.</i> Analysis of pH level and content of main inorganic components in oral fluid and its excretion rate in adolescents with juvenile idiopathic arthritis

ФАРМАЦІЯ		PHARMACY
<i>Самойлов Є. Л., Гнатюк В. В.</i> Протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину	86	<i>Samoilov Y. L., Hnatiuk V. V.</i> Anti-inflammatory and antioxidant properties of a new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of air leaves and quercetin
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я		HEALTH CARE
<i>Коршун М.М., Горбачевський Р.В.</i> Медико-санітарне нормування у ґрунті нового високостійкого пестициду ізоцикloseramu (перше повідомлення)	97	<i>Korshun M.M., Gorbachevskiy R.V.</i> Medical and sanitary standardization of the new highly resistant pesticide isocycloseram in soil (first report)
ВИПАДКИ		CASES
<i>Колоскова О.К., Ткачук Р.В., Гарас М.Н., Білоус Т.М., Ткачук В.І., Сорочан Д.І., Січкач І.Б., Теслицький О.К.</i> Ураження легень при токсичному шок-синдромі, спричиненому β-гемолітичним стрептококом групи А (клінічний випадок в педіатричній практиці)	106	<i>Koloskova O.K., Tkachuk R.V., Garas M.N., Bilous T.M., Tkachuk V.I., Sorochan D.I., Sichkar I.B., Teslitsky O.K.</i> Lung damage in toxic shock syndrome caused by β-hemolytic streptococcus group A (a clinical case in pediatric practice)
<i>Бабкіна О.П., Холоділова І.В.</i> Роль цитологічних досліджень в медичній практиці лікаря при документуванні випадків сексуального насильства	114	<i>Babkina O.P., Kholodilova I.V.</i> The role of cytological studies in the medical practice of a physician when documenting cases of sexual violence
<i>Карасевська Т.А., Прассель К.Е., Мулик К.С., Джус М.Б.</i> Остеопороз при системній склеродермії	123	<i>Karasevska T.A., Prassel C.E., Mulyk K.S., Dzhus M.B.</i> Osteoporosis in systemic sclerosis
ОГЛЯДИ		REVIEWS
<i>Мухаммад Надім Зафар</i> Епідеміологія хвороби Альцгеймера та деменції в Індії: систематичний огляд літератури	133	<i>Muhammad Nadeem Zafar</i> Epidemiology of Alzheimer's disease and dementia in India: a systematic literature review
<i>Хайтович М.В., Турчак Д.В.</i> Застосування штучного інтелекту в клінічній фармакології (огляд літератури)	142	<i>Khaitovych M. V., Turchak D. V.</i> Application of artificial intelligence in clinical pharmacology (literature review)
<i>Дяченко О.І., Зайченко Г.В.</i> Менеджмент ризиків в популяції геронтологічних пацієнтів	154	<i>Diachenko O.I., Zaychenko G.V.</i> Risk management in the gerontological patient population
<i>Мостбауер Г.В., Джус М.Б., Карасевська Т.А.</i> Артеріїт Такаюсу як причина гострого інфаркту міокарда (огляд літератури)	163	<i>Mostbauer H.V., Dzhus M.B., Karasevska T.A.</i> Takayasu arteritis as a cause of acute myocardial infarction (literature review)
<i>Безродна О.В., Кондратюк Л.О.</i> Огляд клінічних рекомендацій з діагностики та лікування Clostridioides difficile-асоційованої інфекції	175	<i>Bezrodna O. V., Kondratiuk L. O.</i> Overview of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridioides difficile-associated infection
ЛИСТ ДО РЕДАКЦІЇ		LETTER TO THE EDITOR
<i>Vitorino M. dos Sants, Kim M. Sugai, Rafael C. Nunes</i> Оцінка ризику інсектицидів	187	<i>Vitorino M. dos Sants, Kim M. Sugai, Rafael C. Nunes</i> Risk assessment of insecticides

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ДОБРОЯКІСНИХ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Диндар О. А. <https://orcid.org/0000-0002-0440-0410>

Липко І. В. <https://orcid.org/0009-0006-3338-3484>

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
КНП «Київський міський пологовий будинок №3», Київ, Україна*

dyndar@ukr.net

Актуальність. Серед жінок репродуктивного віку лейоміома матки виявляється в 12-30%, гіперпластичні процеси ендометрію у 10-18%, аденоміоз у 12-50%. Поєднання лейоміоми матки з гіперпластичними процесами ендометрію зустрічається в 23-42% випадків, із внутрішнім генітальним ендометріозом у 11-18%, у разі генітального ендометріозу патологічні процеси ендометрію діагностуються в 31,4% хворих.

Ціль: визначення предикторів розвитку доброякісних поєднаних і солітарних проліферативних захворювань матки шляхом вивчення стану соматичного здоров'я та акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Проведено анкетування з метою вивчення клінічних та анамнестичних показників, що використовувались для визначення факторів ризику формування поєднаних і солітарних проліферативних процесів матки 210 жінок репродуктивного віку, з яких 180 пацієнок з проліферативними захворюваннями ендометрію та 30 здорових жінок контрольної групи. Основну (I) групу склали 90 хворих з поєднаними проліферативними процесами та групу порівняння (II) - 90 пацієнок з ізольованими проліферативними процесами матки.

Результати. Для жінок з лейоміомою матки у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію та аденоміозом, а також при солітарних гіперпластичних процесах ендометрію характерним є старший вік, ніж у пацієнок з солітарною лейоміомою та аденоміозом ($p < 0,01$). Аналіз анамнестичних даних жінок з проліферативними захворюваннями матки виявив в 1,4 рази більшу частоту перенесених дитячих інфекційних захворювань ($p < 0,01$). У разі поєднаних проліферативних захворювань матки ожиріння зустрічалось частіше у 1,6 рази, цукровий діабет та хронічний пієлонефрит у 1,3 рази, варикозна хвороба у 2,3 рази, атеросклеротичний кардіосклероз у 2 рази, нейроциркуляторна дистонія у 1,8 рази, синдром подразненого кишківника у 2,2 рази, а жовчокам'яна хвороба у 1,6 рази рідше, ніж у жінок з солітарними проліферативними захворюваннями матки ($p < 0,01$). У жінок з поєднаними та солітарними проліферативними захворюваннями матки у 6,5 та 6,2 рази частіше мала місце гіперполіменорея, а також у 10 разів частіше альгодисменорея ($p < 0,05$). Жінки з поєднаними та солітарними проліферативними захворюваннями матки народжували в 1,4 та 1,2 рази рідше, мали більшу кількість артифіційних абортів в 3,1 та 2,6 рази, мимовільних викиднів в 4,7 та 4,4 рази ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими жінками. 11,1% жінок з поєднаними та 14,4% з солітарними проліферативними захворюваннями матки страждали на первинне або вторинне непліддя ($p < 0,05$).

Висновок. Проведене дослідження свідчить, що в ініціації та прогресуванні проліферативних процесів ендометрію, як при їх солітарному, так і поєднаному розвитку значну роль відіграє стан преморбідного фону.

Ключові слова: лейоміома матки, аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрію, якість життя жінки, репродуктивна функція, менструальна функція, екстрагенітальна патологія.

Актуальність. До доброякісних проліферативних захворювань матки належить лейоміома, аденоміоз і гіперпластичні процеси ендометрія [1]. Серед жінок репродуктивного віку лейоміома матки виявляється в 12-30%, гіперпластичні процеси ендометрія – у 10-18%, частота аденоміозу досягає 12-50% [2-5]. Доброякісні гіперпластичні процеси ендо- і міометрія приводять до зниження якості життя жінки, порушенню її репродуктивного здоров'я та є причиною соціальної дезадаптації [6-8]. Досить часто розвиваються поєднані захворювання ендо- і міометрія: міома матки з гіперпластичними процесами ендометрія зустрічається в 23-42% випадків, із внутрішнім генітальним ендометріозом у 11-18% [9-11]. Відомо, що при генітальному ендометріозі патологічні процеси ендометрія діагностуються в 31,4% хворих [12, 13]. Множинність доброякісних пухлин і синхронність їх виникнення зазвичай розцінюється як прогностично несприятливий чинник, який свідчить про активність проліферації та викликає онкологічну настороженість [14-16].

При синхронному розвитку проліферативних захворювань матки відмічені багатofакторні взаємні впливи, які приводять до обтяження клінічних проявів, збільшення швидкості проліферації, зниження ефективності традиційних лікувальних підходів, високої частоти рецидивів [17-19]. Разом з тим, одночасність розвитку, подібність преморбідного фону, клінічних проявів, вказують на ймовірність існування універсальних механізмів, які індукують патологічні проліферативні процеси матки та стимулюють подальший їх розвиток [20].

Виявлення причино-наслідкових зв'язків між станом соматичного здоров'я, акушерсько-гінекологічним анамнезом та формуванням поєднаних і солітарних гіперпластичних процесів ендо- і міометрія у жінок репродуктивного віку є актуальним для розробки і обґрунтування патогенетичних підходів до профілактики і лікування проліферативних захворювань матки.

Ціль: визначення предикторів розвитку

доброякісних поєднаних і солітарних проліферативних захворювань матки шляхом вивчення стану соматичного здоров'я та акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження включено 210 жінок репродуктивного віку, з яких 180 пацієнок з проліферативними захворюваннями ендо- і міометрія, яких госпіталізовано з метою обстеження і лікування в гінекологічне відділення та 30 здорових жінок контрольної групи, які проходили профілактичний огляд у амбулаторному відділенні акушерсько-гінекологічного спостереження КНП «КМПБ №3», що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології №3 НМУ імені О.О. Богомольця. Пацієнок з проліферативними захворюваннями матки розподілено на основну групу і групу порівняння. Основну (I) групу склали 90 хворих з поєднаними проліферативними процесами ендо- і міометрія, в яку увійшли три підгрупи: IA – 30 жінок з лейоміомою матки в поєднанні з аденоміозом; IB – 30 з лейоміомою матки в поєднанні з доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія; IB – 30 з лейоміомою матки в поєднанні з аденоміозом і доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія.

Групу порівняння (II) склали 90 пацієнок з ізольованими гіперпластичними процесами ендо- і міометрія, яких розподілено на три підгрупи: IIA – 30 пацієнок з ізольованою лейоміомою матки; IIB – 30 з ізольованим аденоміозом; IIC – 30 з ізольованими доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія.

Критерії включення до основної групи та групи порівняння: вік 18-45 років, наявність лейоміоми матки в поєднанні з аденоміозом і доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія або ізольовані форми проліферативних процесів ендо- і міометрія. Критерії виключення: онкологічні захворювання в теперішній час або в анамнезі,

гострі запальні захворювання, тяжка соматична патологія, пухлини яєчників, вагітність або лактація.

У рамках дослідження проведено анкетування з метою вивчення клінічних та анамнестичних показників, що використовувались для визначення факторів ризику формування поєднаних і солітарних проліферативних процесів матки.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації і погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №191 від 27.01.2025). На проведення досліджень, діагностичних і лікувальних заходів отримано інформовану згоду жінок.

Статистична обробка даних виконана з застосуванням комп'ютерної програми «Statistica 13.3.721». Достовірність різниці параметричних даних оцінювали за критерієм Ст'юдента. Результати дослідження представлені як середні \pm стандартна похибка/стандартне відхилення ($M \pm SE/SD$). Різницю між групами вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений аналіз вікових категорій жінок контрольної групи виявив, що 13 (43,3%) пацієнок мали вік «26-35 років», 9 (30%) – «36-45 років» та 8 (26,7%) – «19-25 років». Середній вік жінок контрольної групи склав $29,4 \pm 1,2$ роки. Більшість хворих основної групи (44,4%) мали вікову категорію «26-35 років» (табл. 1). Як свідчать отримані нами дані, поєднання лейоміоми матки з гіперпластичними процесами ендометрія (ІБ) достовірно рідше зустрічалось у жінок віком 19-25 років (16,7%), частіше у 26-35 (40,0%) і 36-45 років (43,3%) ($p < 0,001$). Поєднання лейоміоми матки з аденоміозом (ІА) найчастіше виявлялось у жінок 26-35 років (46,6%), рідше у вікових групах 19-25 і 36-45 років (26,7%) ($p < 0,01$). У підгрупі ІВ, при поєднанні лейоміоми матки з аденоміозом та доброякісними гіперпластичними процесами

ендометрія, превалювали пацієнтки віком 26-35 (46,7%) і 36-45 років (40,0%) ($p < 0,01$).

У групі порівняння було більше жінок віком 26-35 (42,2%) та 36-45 років (35,6%) (табл. 2). Ізольовані гіперпластичні процеси ендометрія (ІІВ) превалювали у жінок 36-45 років, рідше вони зустрічались у пацієнок 19-25 років (13,3%) ($p < 0,01$).

Ізольований аденоміоз (ІІБ) частіше виявлявся у пацієнок віком 19-25 років (36,7%) та 26-35 років (40,0%), рідше у віці 36-45 років (23,3%) ($p < 0,01$). Ізольована лейоміома матки (ІІА) частіше діагностована у 26-35 років (46,6%) та у 36-45 років (36,6%) ($p < 0,001$).

В результаті аналізу анамнестичних даних виявлено достатньо високу частоту дитячих інфекційних захворювань у обстежених пацієнок основної групи при порівнянні з жінками контрольної групи (табл. 3).

Аналіз анамнестичних даних жінок групи порівняння також вказує на високу частоту дитячих інфекційних захворювань, що перевищує показники жінок контрольної групи (табл. 4).

У пацієнок контрольної групи в процесі обстеження виключено екстрагенітальну патологію, наявність якої слугувала критерієм виключення. Аналіз екстрагенітальних захворювань у пацієнок основної групи показав високу розповсюдженість хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту: 55,5% випадків (гастрит, виразкова хвороба, синдром подразненого кишківника), гепатобіліарної – 20,0% (жовчокам'яна хвороба, панкреатит), серцево-судинної – 81,1% (гіпертонічна хвороба, нейроциркуляторна дистонія, атеросклеротичний кардіосклероз, варикозна хвороба), сечовидільної – 31,1% (пієлонефрит) систем та ендокринної патології – 83,3% (цукровий діабет, аутоімунний тиреоїдит, ожиріння) (табл. 5).

Відомості щодо перенесених і наявних екстрагенітальних захворювань пацієнок групи порівняння наведено в таблиці 6.

Аналіз екстрагенітальних захворювань пацієнок із солітарними проліферативними процесами матки також виявив високу частоту патологічних станів шлунково-кишкового

тракту, гепатобілярної і серцево-судинної систем, а також ожиріння. Так, із захворювань шлунково-кишкового тракту і гепатобілярної системи у пацієнок групи порівняння виявлено в 1,6 рази частіше жовчокам'яну хворобу, ніж у жінок основної групи ($p < 0,05$). Проте, частіше у основній групі хворих мав місце синдром подразненого кишківника в 2,2 рази, нейроциркуляторна дистонія в 1,8 рази, атеросклеротичний кардіосклероз в 2 рази, варикозна хвороба в 2,3 рази, цукровий діабет та хронічний пієлонефрит в 1,3 рази та ожиріння в 1,6 рази, порівняно з показниками жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

У таблиці 7 наведено характеристику менструальної функції обстежених пацієнок. Представлені дані свідчать, що жінки контрольної групи мали нормальний менструальний цикл. Звертає на себе увагу, що у пацієнок основної та порівняльної груп у 6,5 та 6,2 рази частіше мали місце рясні менструальні виділення, а також у 10 разів частіше – болючі менструації порівняно з жінками контрольної групи ($p < 0,05$).

Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнок основної та контрольної груп представлені в таблиці 8.

Пологи в основній групі мали 54 (60,0%) пацієнтки, в групі порівняння – 64 (71,1%) (табл. 9), що в 1,4 та 1,2 рази рідше, ніж у

контрольній групі (83,3%) жінок ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу значна кількість артіфіційних абортів у пацієнок основної (51,1%) та групи порівняння (43,3%), що перевищує показник групи контролю (16,7%) в 3,1 та 2,6 рази ($p < 0,05$). Суттєва різниця також простежується щодо показника мимовільних викиднів, кількість яких у основній групі (15,6%) та групі порівняння (14,4%) перевищувала даний показник в 4,7 та 4,4 рази жінок контрольної групи ($p < 0,05$). 10 (11,1%) пацієнок основної групи та 13 (14,4%) групи порівняння страждали на первинне або вторинне непліддя.

Таким чином, проведене дослідження свідчить, що в ініціації та прогресуванні проліферативних процесів ендометрія, як при їх солітарному, так і поєднаному розвитку значну роль відіграє стан преморбідного фону. У разі поєднаних та солітарних проліферативних захворювань матки в порядку зростання значущості надзвичайно актуальними виявились наступні фактори: ендокринні захворювання + вік; серцево-судинні захворювання + вік + ендокринні захворювання; хвороби шлунково-кишкового тракту + серцево-судинні захворювання + вік + ендокринна патологія; особливості менструальної функції + вік + ендокринні захворювання.

Таблиця 1

Розподіл за віком пацієнок основної групи (абс., (M±m, %))

Вік	№	Підгрупа IA, n=30		Підгрупа IB, n=30		Підгрупа IB, n=30		Всього, n=90	
		n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %
19-25 років	I	8	26,7±4,1	5	16,7±2,9	4	13,3 ±2,4	17	18,9±1,3
26-35 років	II	14	46,6±4,3	12	40,0±3,7	14	46,7±3,8	40	44,4±1,5
36-45 років	III	8	26,7±4,1	13	43,3±3,9	12	40,0±3,7	33	36,7±1,4
P		p I - II<0,01 p II - III<0,01		p I - II<0,001 p I-III<0,001		p I - II<0,001 p I - III<0,001 p II - III<0,01		p I - II<0,001 p I - III<0,001 p II - III<0,01	

Таблиця 2

Розподіл за віком пацієнок групи порівняння (абс., (M±m, %))

Вік	№	Підгрупа IIA, n=30		Підгрупа IIB, n=30		Підгрупа IIB, n=30		Всього, n=90	
		n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %
19-25 років	I	5	16,7±3,2	11	36,7±3,6	4	13,3 ±2,4	20	22,2±1,4
26-35 років	II	14	46,6±4,1	12	40,0±3,7	12	40,0±3,6	38	42,2±1,6
36-45 років	III	11	36,6±3,9	7	23,3±3,5	14	46,7±3,9	32	35,6±1,5
P		p I - II<0,001 p I - III<0,001		p I - III<0,05 p II-III<0,05		p II - III<0,01		p I - II<0,001 p I - III<0,001 p II - III<0,01	

Таблиця 3

Перенесені дитячі інфекційні захворювання у пацієток з поєднаними гіперпластичними процесами матки та жінок контрольної групи (абс., (M±m, %))

Захворювання	Підгрупа ІА, n=30		Підгрупа ІБ, n=30		Підгрупа ІВ, n=30		Контрольна група, n=30	
	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %
Вітряна віспа	19	63,3±4,6*	16	53,3±3,7	18	60,0±3,6*	14	46,7±4,5
Кір	9	30,0±4,4*	10	33,3±3,4*	8	26,7±3,3	6	20,0±4,1
Краснуха	14	46,7±4,8	15	50,0±3,7*	13	43,3±3,5	11	36,7±4,4
Епідемічний паротит	7	23,3±4,0*	6	20,0±3,1	7	23,3±3,1*	4	13,3±2,9

Примітка: * – достовірність відносно контрольної групи, $p < 0,05$

Таблиця 4

Перенесені дитячі інфекційні захворювання у пацієток з ізольованими гіперпластичними процесами матки та жінок контрольної групи (абс., (M±m, %))

Захворювання	Підгрупа ІІА, n=30		Підгрупа ІІБ, n=30		Підгрупа ІІВ, n=30		Контрольна група, n=30	
	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %
Вітряна віспа	19	63,3±4,3*	17	56,7±3,9*	20	66,7±3,8*	14	46,7±4,5
Кір	8	26,7±3,1	7	23,3±2,8	9	30,0±2,5*	6	20,0±4,1
Краснуха	15	50,0±3,7*	13	43,3±3,1	14	46,7±3,2*	11	36,7±4,4
Епідемічний паротит	6	20,0±3,1*	7	23,3±2,9*	5	16,7±2,1	4	13,3±2,9

Примітка: * – достовірність відносно контрольної групи, $p < 0,05$

**Екстрагенітальна патологія у пацієнок з поєднаними гіперпластичними процесами матки
(абс., (M±m, %))**

Захворювання	Підгрупа ІА, n=30		Підгрупа ІБ, n=30		Підгрупа ІВ, n=30		Всього, n=90	
	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %
Хронічний гастрит	11	36,7±4,1	9	30,0±3,5	10	33,3±3,8	30	33,3±3,2
Виразкова хвороба шлунку	3	10,0 ±3,2	2	6,7 ±2,1	4	13,3±2,3	9	10,0±1,3
Жовчокам'яна хвороба	4	13,3±3,3	3	10,0 ±2,1	4	13,3±3,4	11	12,2±2,4
Хронічний панкреатит	3	10,0 ±3,1	2	6,7 ±1,9	2	6,7±1,8	7	7,8±1,2
Синдром подразненого кишківника	3	10,0±2,9	4	13,3±3,1	4	13,3±3,3	11	12,2±1,5
Гіпертонічна хвороба	6	20,0±3,2	8	26,7±3,5	10	33,3±3,4	24	26,7±2,3
Нейро-циркуляторна дистонія	7	23,3±4,1	5	16,7±3,1	6	20,0±3,5	18	20,0±1,8
Атеросклеротичний кардіосклероз	3	10,0±2,9	3	10,0±3,4	4	13,3±3,6	10	11,1 ±1,3
Варикозна хвороба	6	20,0±3,3	7	23,3±3,2	8	26,7±3,9	21	23,3±2,2
Цукровий діабет	5	16,7±3,7	4	13,3±3,4	6	20,0±3,8	15	16,7±1,7
Аутоімунний тиреоїдит	4	13,3±4,6	4	13,3±2,9	5	16,7±2,8	13	14,4±1,4
Ожиріння	14	46,7±4,3	16	53,3±3,6	17	56,7±3,2	47	52,2±2,5
Хронічний пієлонефрит	8	26,7±3,7	11	36,7±3,9	9	30,0±3,5	28	31,1±1,4

Таблиця 6

**Екстрагенітальна патологія у пацієнток з ізольованими гіперпластичними процесами матки
(абс., (M±m, %))**

Захворювання	Підгрупа ПА, n=30		Підгрупа ПБ, n=30		Підгрупа ПВ, n=30		Всього, n=90	
	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %
Хронічний гастрит	7	23,3±2,6	13	43,3±4,1	10	33,3±3,1	30	30,0±2,0
Виразкова хвороба шлунка	2	6,7±1,2	5	16,7±2,5	3	10,0±3,6	10	11,1±1,3
Жовчокам'яна хвороба	5	16,7±2,2	6	20,0±3,4	7	23,3±2,7	18	20,0±1,8
Хронічний панкреатит	1	3,3±1,5	2	6,7±1,6	3	10,0±3,2	6	6,7±1,4
Синдром подразненого кишківника	1	3,3±1,7	2	6,7±2,0	2	6,7±1,3	5	5,6±0,9
Гіпертонічна хвороба	7	23,3±3,5	8	26,7±3,8	9	30,0±3,0	24	26,7±2,0
Нейро-циркуляторна дистонія	2	6,7±1,2	5	16,7±2,9	3	10,0±2,0	10	11,1±1,8
Атеросклеротичний кардіосклероз	1	3,3±1,3	2	6,7±1,7	2	6,7±1,6	5	5,6±1,0
Варикозна хвороба	2	6,7±2,3	4	13,3±2,8	3	10,0±2,0	9	10,0±1,4
Цукровий діабет	3	10,0±2,0	4	13,3±3,0	5	16,7±2,5	12	13,3±1,6
Аутоімунний тиреоїдит	5	16,7±2,5	3	10,0±1,4	6	20,0±3,1	14	15,6±1,6
Ожиріння	9	30,0±3,7	8	26,7±3,8	12	40,0±3,5	29	32,2±2,0
Хронічний пієлонефрит	8	26,7±3,1	7	23,3±3,1	7	23,3±3,2	22	24,4±1,5

**Характеристика менструальної функції обстежених жінок
(абс., (M±m, %))**

Характеристика менструальної функції	Основна група, n=90		Група порівняння, n=90		Контрольна група, n=30	
	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %
Вік менархе – 11-12 років	18	20,0±1,8*	23	25,6±1,8*	24	80,0±4,5
– 13-14 років	57	63,3±2,2*	51	56,7±2,1*	4	13,3±1,5
– 15 і більше років	15	16,7±1,7*	16	17,8±1,6*	2	6,7±2,3
Тривалість менструального циклу – 21-27 днів	21	23,3±1,9	20	22,2±2,0	6	20,0±2,6
– 28-30 днів	48	53,3±2,3	51	56,7±2,1	20	66,7±5,1
– 31-35 днів	21	23,3±2,1*	19	21,1±1,9*	4	13,3±1,8
– більше 35 днів	–	–	–	–	–	–
Менструальні виділення – рясні	59	65,6±3,1*	56	62,2±2,4*	3	10,0±1,3
– помірні	31	34,4±2,2*	34	37,8±2,3*	22	73,3±5,1
– мізерні	–	–	–	–	5	16,7±2,1
Болючість менструацій: – безболісні	25	27,8±2,1*	40	44,4±2,2*	28	93,3±2,6
– болючі	65	72,2±3,1*	60	66,7±3,2*	2	6,7±1,5

Примітка: * – достовірність відносно контрольної групи, p<0,05

Таблиця 8

Характеристика репродуктивної функції у пацієток основної та контрольної груп (абс., (M±m, %))

Показник	Підгрупа ІА, n=30		Підгрупа ІБ, n=30		Підгрупа ІВ, n=30		Контрольна група, n=30	
	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %
1 пологи	12	40,0±2,5*	13	43,3±3,1*	11	36,7±2,8*	16	53,3±3,1
Більше 1 пологів	7	23,3±1,7*	6	20,0±1,5*	5	16,7±1,9*	9	30,0±2,6
Штучні аборти	15	50,0±2,9*	13	43,3±2,4*	18	60,0±3,2*	5	16,7±1,5
Мимовільні викидні	4	13,3±1,8*	4	13,3±1,6*	6	20,0±2,1*	1	3,3±0,9
Непліддя І	2	6,7±1,1	1	3,3±0,8	3	10,0±1,5	–	–
Непліддя ІІ	1	3,3±0,5	1	3,3±0,7	2	6,7±1,3	–	–

Примітка: * – достовірність відносно контрольної групи, p<0,05

Таблиця 9

Характеристика репродуктивної функції у пацієток групи порівняння і групи контролю (абс., (M±m, %))

	Підгрупа ІА, n=30		Підгрупа ІБ, n=30		Підгрупа ІВ, n=30		Контрольна група, n=30	
	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %
1 пологи	13	43,3±3,1*	16	53,3±3,5	14	46,7±2,8	16	53,3±3,1
Більше 1 пологів	7	23,3±1,9*	8	26,7±2,2	6	20,0±1,9*	9	30,0±2,6
Штучні аборти	13	43,3±2,9*	14	46,7±2,9*	12	40,0±2,7*	5	16,7±1,5
Мимовільні викидні	4	13,3±1,5*	5	16,7±1,8*	4	13,3±1,8*	1	3,3±0,9
Непліддя І	1	3,3±0,7	3	10,0±1,3	1	3,3±0,9	–	–
Непліддя ІІ	2	6,7±0,9	4	13,3±1,8	3	10,0±1,5	–	–

Примітка: * – достовірність відносно контрольної групи, p<0,05

ВИСНОВКИ

1. Для жінок з лейоміомою матки у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія та аденоміозом, а також з солітарними гіперпластичними процесами ендометрія характерним є старший вік (36-45 років), ніж у пацієнок з солітарною лейоміомою та аденоміозом (26-35 років) ($p < 0,01$).
2. Аналіз анамнестичних даних жінок репродуктивного віку з проліферативними захворюваннями матки виявив в 1,4 рази більшу частоту перенесених дитячих інфекційних захворювань ($p < 0,01$). У разі поєднаних проліферативних захворювань матки ожиріння зустрічалось частіше в 1,6 рази, цукровий діабет та хронічний пієлонефрит у 1,3 рази, варикозна хвороба у 2,3 рази, атеросклеротичний кардіосклероз у 2 рази, нейроциркуляторна дистонія у 1,8 рази, синдром подразненого кишківника у 2,2 рази, а жовчокам'яна хвороба у 1,6 рази рідше, ніж у жінок з солітарними проліферативними захворюваннями матки ($p < 0,01$).
3. У жінок репродуктивного віку з поєднаними та солітарними проліферативними захворюваннями матки у 6,5 та 6,2 рази частіше мала місце гіперполіменорея та у 10 разів частіше альгодисменорея ($p < 0,05$).
4. Жінки з поєднаними та солітарними проліферативними захворюваннями матки народжували в 1,4 та 1,2 рази рідше, мали більшу кількість артифіційних абортів в 3,1 та 2,6 рази, мимовільних викиднів в 4,7 та 4,4 рази ($p < 0,05$). 11,1% жінок з поєднаними та 14,4% з солітарними проліферативними захворюваннями матки страждали на первинне або вторинне непліддя ($p < 0,05$).

Подяка. Надаємо подяку керівництву КНП КМПБ №3 за можливість обстеження та лікування пацієнок репродуктивного віку з поєднаними та солітарними проліферативними захворюваннями матки.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів

під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Проведення даного дослідження та написання рукопису виконано в рамках НДР кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (2024-2026 р.р.) «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку», № держ. реєстрації 0124U001136.

REFERENCES

1. Kinkel K, Ascher SM, Reinhold C. [Benign disease of the uterus]. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging-ID-KD Book*. 2018. 21-33. DOI: 10.1007/978-3-319-75019-4
2. Kirschen GW, AlAshqar A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, El Sabeh M, Borahay MA. [Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders]. *Reproduction*. 2021.162(2): R1-R18. DOI: 10.1530/REP-21-0087
3. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. [Endometrial hyperplasia]. *Obstetrics & Gynecology*. 2022. 140(6): 1061-1075. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004989
4. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. [Uterine adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists]. *International journal of environmental research and public health*. 2021. 18(19): 9941. DOI: 10.3390/ijerph18199941
5. Kossai M, Penault-Llorca F. [Role of hormones in common benign uterine lesions: endometrial polyps, leiomyomas, and adenomyosis]. *Hormonal Pathology of the Uterus*. 2020. 1242: 37-58. DOI: 10.1007/978-3-030-38474-6_3
6. El Sabeh M, Afrin S, Singh B, Miyashita-Ishiwata M, Borahay M. [Uterine stem cells and benign gynecological disorders: role in pathobiology and therapeutic implications]. *Stem cell reviews and reports*. 2021. 17: 803-820. DOI: 10.1007/s12015-020-10075-w

7. AlAshqar A, Reschke L, Kirschen GW, Borahay MA. [Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies]. *Biology of reproduction*. 2021. 105(1): 7-31. DOI: 10.1093/biolre/ioab054
8. Petraglia F, Vannuccini S, Gallone A, Manzi V, La Torre F, Toscano F, Fambrini M. [Uterine disorders in reproductive life]. *Top Italian Scientists Journal*. 2024. 1(3): 1-15. DOI: 10.62684/QPNC8303
9. Marsh EE, Wegienka G, Williams DR. [Uterine fibroids]. *JAMA*. 2024. 331(17): 1492-1493. DOI: 10.1001/jama.2024.0447
10. Kabodmehri R, Etezadi A, Sharami SH, Ghanaei MM, Hosseinzadeh F, Heirati S.F.D., Pourhabibi Z. [The association between chronic endometritis and uterine fibroids]. *Journal of family medicine and primary care*. 2022. 11(2): 653-659. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1470_21
11. Wang YX, Farland LV, Gaskins AJ, Wang S, Terry KL, Rexrode KM, Missmer SA. [Endometriosis and uterine fibroids and risk of premature mortality: prospective cohort study]. *BMJ*. 2024. 387: e078797 DOI: 10.1136/bmj-2023-078797
12. Song ZM, Wan XJ, Chen JP, Zhang T, Luo J, Zhou JH, Li JY. [Risk Factors and a Predictive Model for the Co-Occurrence of Endometrial Polyps in Patients with Endometriosis: A Retrospective Study]. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2024. 51(11): 248. DOI: 10.31083/j.ceog5111248
13. Hu Y, Xiang Y, Huang W. [Endometrial polyps effect on pregnancy outcomes in infertile women with minimal/mild endometriosis: A retrospective study]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023. 49(12): 2946-2951. DOI: 10.1111/jog.15794
14. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. [Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hyperproliferative processes of endometrium]. *Wiadomości Lekarskie*. (Warsaw, Poland: 1960). 2020. 73(9): 2004-2009. DOI: 10.36740/WLek202009220
15. Huang XH, Weng YC, Lu YB. [Rectal Endometriosis-Associated Adenocarcinoma: A Rare Entity Demanding Clinical Vigilance]. *Cureus*. 2025. 17(2): e78661. DOI: 10.7759/cureus.78661
16. Nougaret S, Cunha TM, Benadla N, Neron M, Robbins JB. [Benign uterine disease: the added role of imaging]. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2021. 48(1): 193-214. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.12.002
17. Kim H, Kim HJ, Ahn HS. [Does endometriosis increase the risks of endometrial hyperplasia and endometrial cancer?]. *Gynecologic Oncology*. 2023. 169: 147-153. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.06.021
18. Nees L.K, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB., Wallwiener M. [Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer]. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2022. 1-15. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5
19. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TT, Sebastianelli A. [Guideline no. 390-classification and management of endometrial hyperplasia]. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 2019. 41(12): 1789-1800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025
20. Signorile PG, Baldi A, Viceconte R, Boccellino M. [The Role of Adenogenesis Factors in the Pathogenesis of Endometriosis]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. 26(5): 2076. DOI: 10.3390/ijms26052076

PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF BENIGN PROLIFERATIVE UTERINE DISEASES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Dyndar O. A., Lypko I. M.

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
City Maternity Hospital No. 3, Kyiv, Ukraine*

dyndar@ukr.net

Background. Among women of reproductive age, uterine leiomyoma is detected in 12-30%, endometrial hyperplastic processes in 10-18%, adenomyosis in 12-50%. The combination of uterine leiomyoma with endometrial hyperplastic processes occurs in 23-42% of cases, with internal genital endometriosis in 11-18%, in the case of genital endometriosis, pathological processes of the endometrium are diagnosed in 31.4% of patients.

Aim. To determine predictors of the development of benign combined and solitary proliferative uterine diseases by examining the somatic health status and obstetric-gynecological history of women of reproductive age.

Materials and methods. A questionnaire was conducted to study clinical and anamnestic indicators used to determine risk factors for the formation of combined and solitary proliferative processes of the uterus in 210 women of reproductive age, including 180 patients with proliferative diseases of the endo- and myometrium and 30 healthy women of the control group. The main group (Group I) included of 90 patients with combined proliferative processes and the comparison group (Group II) - 90 patients with isolated proliferative processes of the uterus.

Results. Women with uterine leiomyoma in combination with endometrial hyperplastic processes and adenomyosis, as well as with solitary endometrial hyperplastic processes, are characterized by an older age than patients with solitary leiomyoma and adenomyosis ($p < 0.01$). Analysis of anamnestic data of women with proliferative diseases of the uterus revealed a 1.4-fold higher frequency of childhood infectious diseases ($p < 0.01$). In the case of combined proliferative diseases of the uterus, obesity was 1.6 times more common, diabetes mellitus and chronic pyelonephritis 1.3 times, varicose veins 2.3 times, atherosclerotic cardiosclerosis 2 times, neurocirculatory dystonia 1.8 times, irritable bowel syndrome 2.2 times, and cholelithiasis 1.6 times less common than in women with solitary proliferative diseases of the uterus ($p < 0.01$). In women with combined and solitary proliferative diseases of the uterus, hyperpolymenorrhea occurred 6.5 and 6.2 times more often, as well as algodysmenorrhea 10 times more often ($p < 0.05$). Women with combined and solitary proliferative diseases of the uterus gave birth 1.4 and 1.2 times less often, had a higher number of artificial abortions 3.1 and 2.6 times, spontaneous miscarriages 4.7 and 4.4 times ($p < 0.05$), compared with healthy women. 11.1% of women with combined and 14.4% with solitary proliferative diseases of the uterus suffered from primary or secondary infertility ($p < 0.05$).

Conclusion. The conducted study shows that the premorbid background plays a significant role in the initiation and progression of proliferative processes of the endo- and myometrium, both in their solitary and combined development.

Key words: uterine leiomyoma, adenomyosis, endometrial hyperplastic processes, women's quality of life, reproductive function, menstrual function, extragenital pathology.

APPLICATION OF BACTERIOPHAGES AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT STRAINS OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE

¹ **Poniatovskiy V.A.** <https://orcid.org/0000-0002-1503-3935>

¹ **Shyrobokov V.P.** <https://orcid.org/0000-0003-0882-148X>

¹ **Vodianyuk A.A.** <https://orcid.org/0000-0002-6307-2701>

¹ **Rudneva K.L.** <https://orcid.org/0000-0002-7834-233X>

² **Kharina A.V.** <https://orcid.org/0000-0002-0722-6374>

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine*

v.poniatovskiy@gmail.com

Background. The emergence of antimicrobial-resistant microorganisms poses a serious global public health challenge. *Klebsiella pneumoniae* is among the most common pathogens responsible for healthcare-associated infections, particularly in critically ill patients. The prevalence of multidrug-resistant (MDR) *K. pneumoniae* has increased dramatically worldwide over recent decades, presenting an urgent threat to public health. In the absence of effective treatments for severe bacterial infections caused by antibiotic-resistant strains, bacteriophages represent a targeted and promising adjunct – and in some cases, an alternative – to conventional therapy.

Aim: to explore the possibility of isolating bacteriophages against PDR (pan-drug resistant)/XDR (extensively drug-resistant) strains of *K. pneumoniae* using urban wastewater samples, and to investigate the spectrum of their activity under *in vitro* conditions.

Materials and Methods. Bacteriophages were isolated using the enrichment method, and their specificity was evaluated using a modified Gratia method and the spot test. Morphological characterization of the isolated phages was performed via electron microscopy. Antimicrobial susceptibility testing was conducted using disk diffusion and broth microdilution methods. Detection of antibiotic resistance genes (*bla*NDM-1, *bla*KPC, *bla*CTX-M-1, and *gyrA*) was performed by PCR.

Results. A total of 212 bacteriophages were isolated from municipal wastewater samples, demonstrating lytic activity against a broad spectrum of clinical isolates and reference strains of *K. pneumoniae*, including antibiotic-resistant variants. Specifically, 56.1% of the phage isolates showed specific activity against a pre-characterized panel of 15 PDR/XDR *K. pneumoniae* strains. Notably, each clinical isolate with acquired extensive drug resistance was susceptible to multiple phages, and 14 phages lysed more than 50% of the tested bacterial cultures. The phages exhibited both narrow and broad host ranges, supporting the formulation of effective phage cocktails for potential therapeutic use.

Conclusions. The findings demonstrate the high potential of bacteriophages as an alternative or adjunctive strategy in combating multidrug-resistant *K. pneumoniae*. These experimental results highlight the importance of further development of phage therapy approaches, especially in the context of escalating multidrug-resistant infections.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, phage therapy, phage cocktail, isolation.

Background. *Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative, capsulated opportunistic bacteria belonging to the large *Enterobacteriaceae* family. Various species of the *Klebsiella* genus are capable of causing infections at different anatomical sites, including the lungs, urinary tract, bloodstream, surgical wounds, soft tissues, and the central nervous system. These infections primarily occur in patients with underlying health conditions or immunosuppression. The prevalence of *K. pneumoniae* in healthcare-associated infections has been reported to reach up to 10% [1]. Currently, *K. pneumoniae* is considered one of the major pathogens of global concern due to the emergence of hypervirulent and carbapenem-resistant strains [2].

In recent years, the extensive use of antimicrobial agents has exacerbated the issue of resistance among *Klebsiella* spp., with antimicrobial resistance progressing from multidrug resistance (MDR) to extensively drug-resistant (XDR) and even pan-drug-resistant (PDR) phenotypes [3]. A recent meta-analysis indicated that carbapenem-resistant strains accounted for 28.69% of *Klebsiella*-associated infections [4]. According to the CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) network, the proportion of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates in Ukraine increased from 27.6% in 2017 to 64.4% in 2021. Resistance to third-generation cephalosporins rose from 56.7% to 89.9% over the same period [5]. In addition to the growing presence of antibiotic-resistant *K. pneumoniae* in clinical settings, there has been an increasing number of reports of MDR *K. pneumoniae* being isolated from rivers, coastal areas, municipal wastewater, and other environmental sources [6, 7].

The lack of effective treatment options for infections caused by multidrug-resistant organisms necessitates the exploration of alternative and adjunctive therapeutic strategies. Among these, bacteriophage therapy stands out as a promising option for combating antibiotic-resistant bacteria. Bacteriophages (phages) are viruses that specifically target and infect bacteria at the species or even strain level. They have been employed in the treatment of bacterial infections since their discovery in the early 20th century [8].

Environmental isolation of bacteriophages plays a crucial role in current research across medicine,

biotechnology, and ecology, as naturally occurring phages are often used in the development of therapeutic and diagnostic applications. Municipal wastewater and soil samples are among the most common sources of phage isolation [9].

In this study, we investigated the possibility of isolating bacteriophages from urban wastewater samples that are active against multidrug-resistant clinical isolates of *K. pneumoniae* and their potential use for combating PDR/XDR *K. pneumoniae* strains under in vitro conditions.

MATERIALS AND METHODS

Bacterial Cultures. To assess the potential use of bacteriophages against antibiotic-resistant microorganisms, 15 clinical isolates of *K. pneumoniae* with varying degrees of antibiotic resistance were selected. These isolates originated from various clinical specimens including blood, urine, wound exudates, and lavage fluids. In the laboratory, cultures were maintained on tryptic soy agar (Merck), while long-term storage was performed using tryptic soy broth supplemented with 10% glycerol at -80°C .

Bacteriophages. A bacteriophage collection was isolated from municipal wastewater samples collected in Kyiv, Ukraine. Reference and clinical strains of *K. pneumoniae* were used as host bacteria. The collection of microorganisms used for phage isolation was gathered over three calendar years (2021–2023) from various healthcare facilities in Kyiv. From the urban wastewater samples, we isolated and described 212 bacteriophages that demonstrated lytic activity against 207 reference strains and clinical isolates of *K. pneumoniae* with varying degrees of antibiotic resistance. Each of the 207 bacterial strains tested was susceptible to at least one phage from the created collection, indicating the feasibility of isolating phages from the environment that are capable of infecting a wide range of *K. pneumoniae* isolates with different capsular types and cell wall receptors.

The isolation of bacteriophages was carried out as follows: wastewater samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and filtered through 0.22 μm pore size membranes (MF-Millipore™, Millex® GS MCE Membrane) to remove large particles and bacterial cells.

Next, 1 mL of a *K. pneumoniae* culture in ear-

ly logarithmic growth phase and 3 g of tryptic soy agar (Merck) were added to 100 mL of the prepared wastewater sample to support bacterial growth. The mixture was incubated at 37 °C for 24 hours. After incubation, the culture was centrifuged at 4000 × g for 20 minutes at 4 °C. The resulting supernatant was re-filtered through a 0.22 µm membrane to eliminate any remaining bacterial cells.

The presence of bacteriophages in the supernatant was assessed using the single-layer agar method. The appearance of clear plaques indicated lytic phage activity. Individual plaques were isolated for subsequent amplification. Purification steps were repeated at least three times to obtain pure phage lines. Phage suspensions were stored at 4 °C.

Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility of the isolated bacterial strains were determined using the disk diffusion method and broth microdilution, performed on the VITEK® 2 Compact system in accordance with EUCAST guidelines [10].

Detection of Resistance Genes. To identify antibiotic resistance genes in *K.pneumoniae* (*bla*NDM-1, *bla*KPC, *bla*CTX-M-1, and *gyrA*), specific primers (Table 1) were used. Bacterial DNA was extracted enzymatically using the ExToPCR commercial kit (A&A Biotechnology, Poland). Each 25 µL PCR reaction mixture contained: 1 µg of DNA template, 12.5 µL of PCR Mix Plus Green (A&A Biotechnology, Poland), 1 µM of each forward and reverse primer (final concentration: 10 pmol/µL), and ultrapure water to a total volume of 25 µL.

PCR cycling conditions included an initial denaturation at 95 °C for 3 minutes, followed by 35 cycles of: denaturation at 95 °C for 30 seconds, primer annealing at 52–56 °C for 30–60 seconds, and extension at 72 °C for 45 seconds. A final extension was performed at 72 °C for 10 minutes.

Amplification products were analyzed under UV illumination using a transilluminator following

electrophoresis on 1.5% agarose gel at 80 V for 30 minutes.

Electron Microscopy. The size and morphology of the phages were examined using transmission electron microscopy (TEM). All analyses were conducted at the Electron Microscopy Laboratory of the Department of Microbiology and Parasitology with Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, as well as at the Shared Research Facilities Center for Electron Microscopy of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Phage suspensions were prepared in SM buffer at a concentration of no less than 10⁹ PFU/mL. Enriched phage particles were purified using PEG/NaCl precipitation [15]. Support films on grids were prepared using formvar-coated copper grids. The phage samples were applied onto the film by dropwise deposition. Negative staining was performed using a 2% phosphotungstic acid solution (pH 6.8). The exposure time in the staining solution was 1–2 minutes. Morphological characteristics of phages active against *K.pneumoniae* were examined using a JEOL JEM-1230 transmission electron microscope.

RESULTS

Our preliminary studies indicate the growing role of *K.pneumoniae* in the etiology of infectious diseases among hospitalized patients in Ukraine. Strains of *K.pneumoniae* exhibiting multidrug resistance are being isolated with increasing frequency, prompting the need for alternative and adjunctive approaches to combat antibiotic-resistant microorganisms.

In the initial phase of the experimental study, 15 bacterial isolates of *K.pneumoniae* with PDR/XDR phenotypes were selected. The results of antimicrobial susceptibility testing are presented in Table 2.

Primers used for PCR detection of antibiotic resistance genes in clinical K.pneumoniae isolates

Gene	Primer (5' to 3')	Size of amplicon	Reference
<i>bla</i> NDM-1	GGTTTGGCGATCTGGT'TTTC	621 bp	[11, 12]
	CGGAATGGCTCATCACGATC		
<i>bla</i> KPC	TGTCACTGTATCGCCGTC	1100 bp	[11]
	GTCAGTGCTCTACAGAAAACC		
<i>bla</i> CTX-M-1	AAAAATCACTGCGCCAGTTC	415 bp	[13]
	AGCTTATTCATCGCCACGTT		
<i>gyrA</i>	AATGAACAAGGTATGACACC	368 bp	[14]
	GCGATACCTGATGCACCATT		

Table 2

Antimicrobial susceptibility of clinical *K.pneumoniae* isolates

Clinical isolate \ Antibiotic	1538/22	1299/22	1395/22	234/23	1409/22	1266/22	828	314a	1403/22	16a	1422/22	135/22	1279/22	1545/22	1513/22
Ampicillin-sulbactam	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Amoxicillin/clavulanate	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Piperacillin/tazobactam	R	R	-	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	-	R
Cefepime	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Ceftazidime/avibactam	R	S	-	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R
Ceftazidime	R	R	R	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R
Cefuroxime	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Cefoperazone/sulbactam	-	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	-	R	R	-
Cephalexin	R	R	-	R	R	R	R	R	R	-	R	R	R	-	R
Cefazolin	R	R	R	-	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R
Ceftriaxone	R	R	-	-	R	R	R	R	R	-	R	R	R	-	R
Ertapenem	R	R	R	R	R	R	-	R	R	-	R	R	R	R	R
Meropenem	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I
Imipenem	R	-	-	R	-	-	-	R	-	R	-	R	-	-	R
Aztreonam	R	R	R	R	S	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R
Ciprofloxacin	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Levofloxacin	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Moxifloxacin	R	R	-	-	R	R	R	-	R	R	R	R	R	-	R
Norfloxacin	R	R	R	-	R	R	-	R	R	R	R	R	R	-	R
Ofloxacin	R	R	-	-	R	R	-	-	R	R	R	R	R	R	R
Amikacin	R	S	R	R	R	R	S	-	R	-	R	S	S	R	R
Gentamicin	R	I	-	R	R	R	S	-	R	-	R	R	I	R	R
Netilmicin	-	S	-	-	R	R	-	R	R	R	R	-	S	-	-
Tobramycin	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R
Tigecycline	R	S	S	-	S	S	S	R	S	R	S	R	R	S	R
Chloramphenicol	R	R	R	-	S	S	R	R	R	S	R	R	R	R	S
Co-trimoxazole	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	I	S	R	R

Note:

S – Susceptible, standard dosing regimen.

R – Resistant.

I – Susceptible, increased exposure.

«-» – Not tested

Additionally, specific genes associated with certain resistance mechanisms were identified in the selected strains using polymerase chain reaction (PCR). This allowed us to establish that 93.3% of the strains carried the blaCTX-M gene, which encodes the CTX-M extended-spectrum beta-lactamase (ESBL). Furthermore, the blaNDM gene, which encodes one of the most clinically signifi-

cant enzymes, metallo-beta-lactamase (MBL), was detected in 73.3% of the isolates, conferring high resistance to carbapenems. Additionally, the blaKPC gene, responsible for carbapenem resistance, was found in 33.3% of the K. pneumoniae isolates. Resistance-associated genes to fluoroquinolones were detected in 40% of the strains (Fig. 1, Table 3).

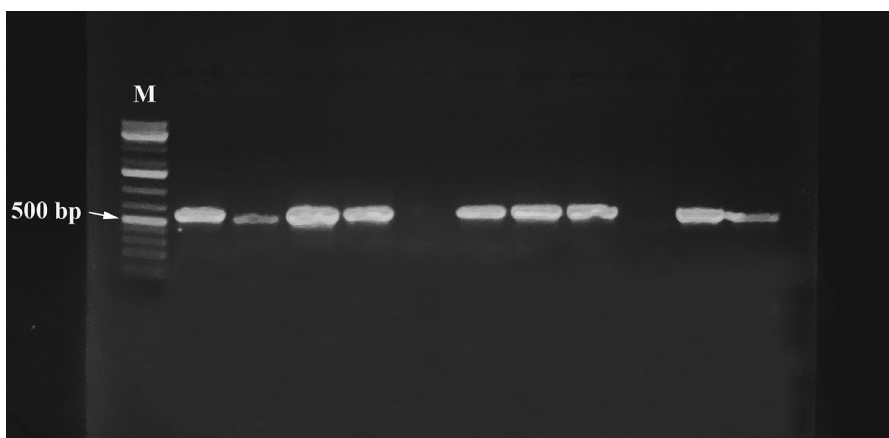


Fig. 1. Detection of blaNDM genes in PDR/XDR isolates of Klebsiella pneumoniae using PCR

Table 3

Antibiotic resistance genes in clinical isolates of K.pneumoniae

Strains \ Gene	blaNDM	blaKPC	blaCTX-M	gyrA
1538/22	+	+	+	-
1299/22	+	+	+	+
1395/22	+	-	+	-
234/23	+	-	+	+
1409/22	+	-	-	-
1266/22	+	+	+	-
828	-	-	+	+
314a	+	-	+	-
1403/22	+	+	+	+
16a	+	-	+	+
1422/22	-	-	+	+
135/22	-	-	+	-
1279/22	-	+	+	-
1545/22	+	-	+	-
1513/22	+	-	+	-
Total	73,3 %	33,3 %	93,3%	40 %

The created phage collection was tested against 15 specifically selected and characterized PDR/XDR isolates of *K.pneumoniae*. Using a modified spot test, it was determined that 56.1% (119 out of 212) of the phage isolates from the collection exhibited specific activity against the tested PDR/XDR *K.pneumoniae* isolates. The lytic activity of the phages ranged from 6.7% to 73.3% (Fig. 2).

Phages with a broad host range are generally considered more beneficial for phage therapy than those with a narrow host range, as they enable simultaneous targeting of multiple bacterial strains. Among the 119 bacteriophages from the collection that were lytically active against PDR/XDR isolates of *K. pneumoniae*, 46 demonstrated specific activity only against individual strains. Fourteen bacteriophages were able to lyse more than 50% of the PDR/XDR *K. pneumoniae* strains used in the study. Conversely, each of the PDR/XDR isolates of *K. pneumoniae* was susceptible to multiple bacteriophages (ranging from 4 to 42 phages).

Currently, so-called “phage cocktails” are most commonly used in medicine. These are mixtures

of several bacteriophages intended for the treatment or prevention of bacterial infections [16]. The pattern of *K. pneumoniae* susceptibility to bacteriophages that we established underscores the necessity of including multiple phage isolates with lytic activity against the same bacterial strain when formulating phage cocktails. Furthermore, phages within cocktails may exhibit a synergistic effect, further enhancing their efficacy.

During the assessment of the specific activity of various bacteriophages against PDR/XDR *K. pneumoniae* isolates, no correlation was found between bacterial susceptibility to phages and the presence of specific antibiotic resistance genes. This finding supports the feasibility of using a single phage cocktail to combat different strains of *K. pneumoniae* with diverse antibiotic resistance profiles.

The use of electron microscopy allowed us to determine that the bacteriophages active against PDR/XDR strains of *Klebsiella pneumoniae* exhibited different morphological types (Fig. 3). The most common variant was the Myo-type phage morphotype.

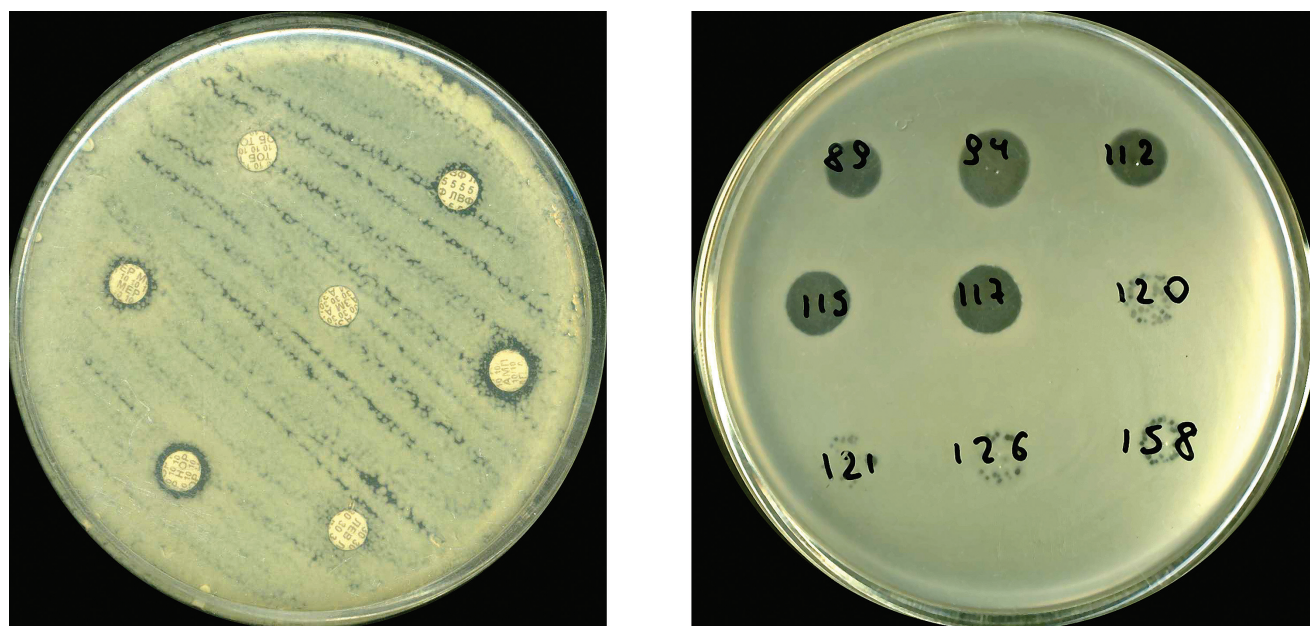


Fig. 2. Sensitivity of strain 1395/22 to antimicrobial agents and bacteriophages:
a – Resistance to antimicrobial agents; b – Sensitivity to bacteriophages as determined by the small drop method

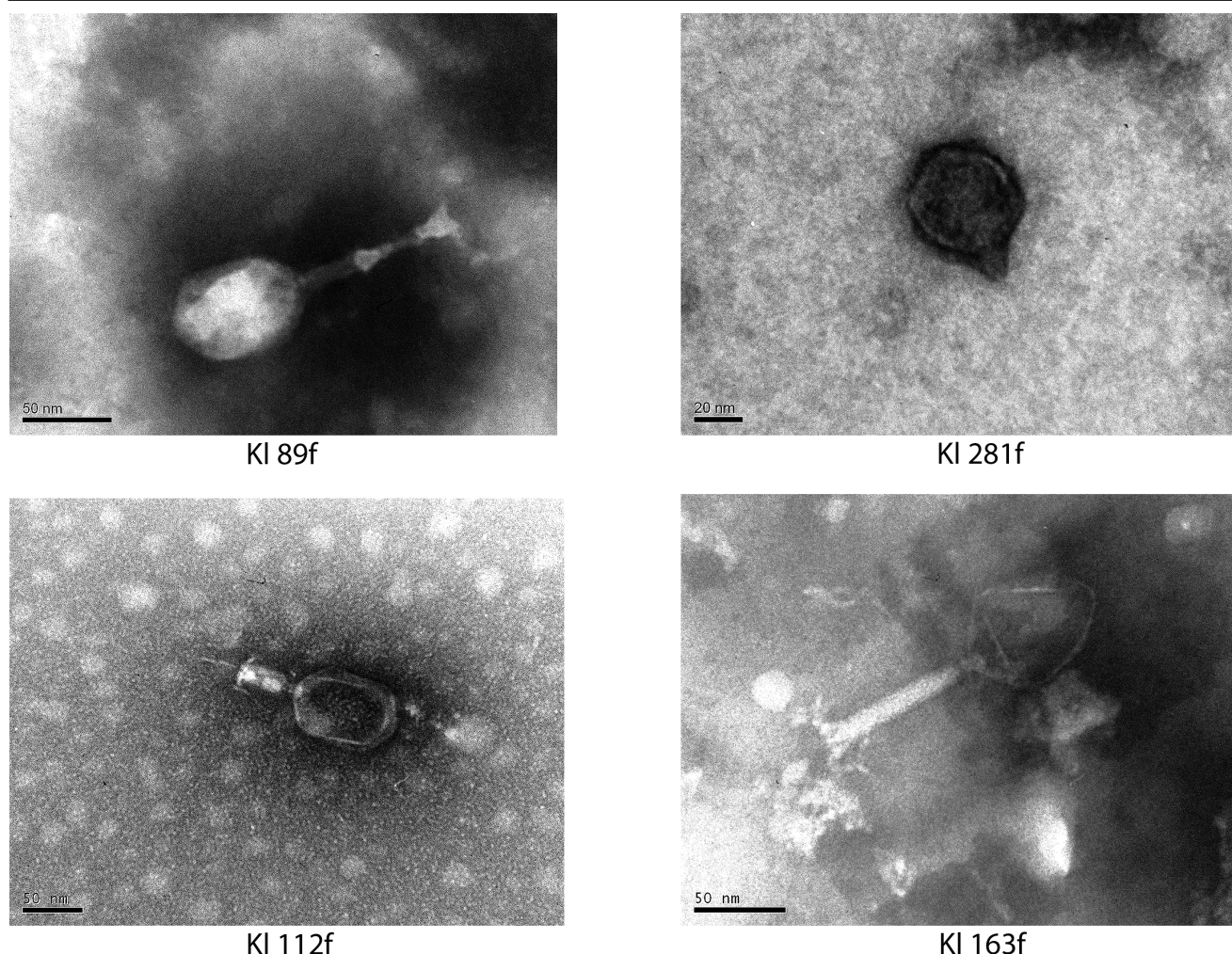


Fig. 3. Morphological forms of bacteriophages active against PDR/XDR strains of *K.pneumoniae*

DISCUSSION

Recently, due to the growing number of infections caused by bacteria such as *Klebsiella pneumoniae*, bacteriophages have reemerged as a potential supplement to modern antimicrobial agents. In this study, *Klebsiella*-specific phages were isolated from samples of municipal wastewater in Kyiv (Ukraine). The activity of these phages was subsequently tested against PDR/XDR strains of *K. pneumoniae*.

The results of our experimental studies indicate that *Klebsiella*-specific phages are quite prevalent in municipal wastewater. We successfully isolated phages that were active against all 15 PDR/XDR strains of *K. pneumoniae* used in the experiment.

The possibility of isolating bacteriophages from wastewater samples that are specific to MDR/XDR/PDR strains of *K. pneumoniae* has been confirmed by several other researchers [17, 18]. For instance, Martins WMBS and colleagues, using wastewater from various parts of the world, obtained a set of highly effective phages against XDR *K. pneumoniae* ST16 [19]. Thus, municipal wastewater can serve as a source for isolating phages active against clinical isolates of *K. pneumoniae* with varying levels of antibiotic resistance.

Some phages have a polyvalent host range, allowing them to infect many microbial strains, while others exhibit more narrow specificity, infecting only certain strains. This is primarily due to the receptor specificity of the phages. Phage adsorption

to the host cell can occur through various external structures, depending on the type of phage and host; in Gram-negative bacteria such as *K.pneumoniae*, receptors may include capsules, pili, outer membrane proteins, sugar fragments, or lipopolysaccharides (LPS) [20]. This process determines the range of hosts, i.e., the spectrum of bacteria that a particular phage can infect. In this study, 38.7% of the isolated phages showed activity against only specific bacterial strains, which confirms the mosaic antigen-receptor structure of *Klebsiella* spp. The narrow host range of a significant portion of the phages isolated in our study that were active against *K.pneumoniae* aligns with the findings of other researchers. For example, Celia Ferriol-González and colleagues, using cross-infection matrices, established that most *Klebsiella* phages from a collection of 86 isolates were highly specific and capable of infecting a limited number of hosts (on average, 2.67). Specifically, 84.88% of bacteriophages could infect one to three strains [21].

The creation of a collection of phages with a narrow host range can be considered advantageous for personalized phage therapy, as it allows phages to specifically target individual bacterial strains without affecting the normal microbiota, thereby reducing the risk of side effects. At the same time, phages with a broad activity spectrum also offer certain benefits, as they can lyse a wide range of bacterial strains. This makes them particularly useful in cases where an infection is caused by multiple pathogens or for prophylactic use [21].

Klebsiella spp. are ubiquitous Gram-negative bacteria that are commonly found in the natural environment, including the human microbiome. *Klebsiella* species are involved in the development of many infectious diseases. In recent years, their resistance to multiple drugs, especially carbapenems and β -lactam antibiotics, has posed significant challenges for treatment. This is reflected in the growing number of antimicrobial agents to which these bacteria demonstrate resistance. *Klebsiella* species possess a variety of antibiotic resistance mechanisms. For example, the presence of the *blaKPC* and *blaNDM* genes confers resistance to β -lactams, including carbapenems; the *mcr-1* gene causes resistance to colistin; *blaCTX-M* confers resistance to many β -lactams; *aac(3)-II* con-

fers resistance to aminoglycosides; and tet genes provide resistance to tetracyclines [22]. Our findings indicate that the PDR/XDR strains of *K.pneumoniae* isolated from patients in inpatient wards in Ukraine have a range of different antibiotic resistance genes. In almost all cases, combinations of several resistance mechanisms were detected. The most frequently identified gene was *blaCTX-M* (93.3%). The bacteriophages isolated during the study lysed all PDR/XDR *K. pneumoniae* strains, regardless of the presence of resistance genes or their combinations.

CONCLUSIONS

The results obtained show that municipal wastewater can be a valuable source of phages active against multidrug-resistant *K. pneumoniae*, regardless of their genetic resistance profile. The use of bacteriophages with a broad or combined activity spectrum could become a promising direction in the fight against infections caused by PDR/XDR strains of *K. pneumoniae*, especially in the context of limited effectiveness of traditional antimicrobial agents.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Mohd Asri NA, Ahmad S, Mohamud R, Mohd Hanafi N, Mohd Zaidi NF, Irekeola AA, et al. Global prevalence of nosocomial multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2021 Dec 8;10(12):1508. DOI: 10.3390/antibiotics10121508.
2. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Frontiers in Microbiology*. 2021 Dec 22;12. DOI: 10.3389/fmicb.2021.750662.
3. Owaid HA, Al-Ouqaili MTS. Molecular and

- bacteriological investigations for the co-existence CRISPR/CAS system and β -lactamases of types extended-spectrum and carbapenemases in multidrug, extensive drug and pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2024 Jul;31(7):104022. DOI: 10.1016/j.sjbs.2024.104022.
4. Lin X, Li C, Zhang S, Yang X, Jiang M. The global and regional prevalence of hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023 Dec 19;11(2). DOI: 10.1093/ofid/ofad649.
 5. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.
 6. Radisic V, Grevskott DH, Lunestad BT, Øvreås L, Marathe NP. Sewage-based surveillance shows presence of *Klebsiella pneumoniae* resistant against last resort antibiotics in the population in Bergen, Norway. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2023 Mar;248:114075. DOI: 10.1016/j.ijheh.2022.114075.
 7. Araújo S, Silva V, Quintelas M, Martins Â, Igrejas G, Poeta P. From soil to surface water: Exploring *Klebsiella*'s clonal lineages and antibiotic Resistance Odyssey in environmental health. *BMC Microbiology*. 2025 Feb 27;25(1). DOI: 10.1186/s12866-025-03798-8.
 8. Chanishvili N. Phage therapy—history from twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Advances in Virus Research*. 2012;3–40. DOI: 10.1016/b978-0-12-394438-2.00001-3.
 9. Bisen M, Kharga K, Mehta S, Jabi N, Kumar L. Bacteriophages in nature: Recent advances in research tools and diverse environmental and biotechnological applications. *Environmental Science and Pollution Research*. 2024 Feb 27;31(15):22199–242. DOI: 10.1007/s11356-024-32535-3.
 10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0, 2025. Available on: <https://www.eucast.org>.
 11. Johura F-T, Tasnim J, Barman I, Biswas SR, Jubya FT, Sultana M, et al. Colistin-resistant *Escherichia coli* carrying MCR-1 in food, water, hand rinse, and healthy human gut in Bangladesh. *Gut Pathogens*. 2020 Jan 27;12(1). DOI: 10.1186/s13099-020-0345-2.
 12. Bhalla M, Aggarwal A, Fatima KH. Carbapenem-resistant bacteria on hand-held and hands-free electronic devices of healthcare workers and non-healthcare workers in Delhi, India. *Infection Prevention in Practice*. 2021 Sept;3(3):100162. DOI: 10.1016/j.infpip.2021.100162.
 13. Raphael E, Wong LK, Riley LW. Extended-spectrum beta-lactamase gene sequences in gram-negative saprophytes on retail organic and Nonorganic spinach. *Applied and Environmental Microbiology*. 2011 Mar;77(5):1601–7. DOI: 10.1128/aem.02506-10.
 14. Lee GY, Lee SI, Kim SD, Park JH, Kim G-B, Yang S-J. Clonal Distribution and antimicrobial resistance of methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from broiler farms, slaughterhouses, and retail chicken meat. *Poultry Science*. 2022 Oct;101(10):102070. DOI: 10.1016/j.psj.2022.102070.
 15. Kunisch F, Wagemans J, Moreno MG. Bacteriophage precipitation with polyethylene glycol (PEG). 2023 Jan 19; DOI: 10.21203/rs.3.pex-1956/v1.
 16. Mani I. Phage and phage cocktails formulations. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2023;159–69. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2023.04.007.
 17. Peng Q, Ma Z, Han Q, Xiang F, Wang L, Zhang Y, et al. Characterization of bacteriophage *vb_klem_kb2* possessing high control ability to pathogenic *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports*. 2023 Jun 17;13(1). DOI: 10.1038/s41598-023-37065-5.
 18. Chen C, Tao Z, Li T, Chen H, Zhao Y, Sun X. Isolation and characterization of novel bacteriophage *vb_kpp_hs106* for *Klebsiella pneumoniae* K2 and applications in foods. *Frontiers in Microbiology*. 2023 Aug 16;14. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1227147.
 19. Martins WMBS, Cino J, Lenzi MH, Sands K,

- Portal E, Hassan B, et al. Diversity of lytic bacteriophages against XDR *Klebsiella pneumoniae* sequence type 16 recovered from sewage samples in different parts of the world. *Science of The Total Environment*. 2022 Sept;839:156074. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.156074.
20. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiology Letters*. 2016 Jan 10;363(4). DOI: 10.1093/femsle/fnw002.
21. Ferriol-González C, Concha-Eloko R, Bernabéu-Gimeno M, Fernández-Cuenca F, Cañada-García JE, García-Cobos S, et al. Targeted phage hunting to specific *klebsiella pneumoniae* clinical isolates is an efficient antibiotic resistance and infection control strategy. *Microbiology Spectrum*. 2024 Oct 3;12(10). DOI: 10.1128/spectrum.00254-24.
22. Li J, Shi Y, Song X, Yin X, Liu H. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Klebsiella*: Advances in detection methods and clinical implications. *Infection and Drug Resistance*. 2025 Mar;Volume 18:1339–54. DOI: 10.2147/idr.s509016.

ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОФАГІВ ПРОТИ ШТАМІВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* З МНОЖИННОЮ ЛІКАРСЬКОЮ СТІЙКІСТЮ

¹ Понятовський В.А., ¹ Ширококов В.П., ¹ Водяник А.А., ¹ Руднєва К.Л., ² Харіна А.В.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

v.poniatovskyi@gmail.com

Актуальність. Поява резистентних до протимікробних препаратів мікроорганізмів є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я. Однією з найпоширеніших бактерій, що спричиняють внутрішньолікарняні інфекції, є *Klebsiella pneumoniae*, особливо у важкохворих пацієнтів. Частота поширеності *K. pneumoniae* з множинною лікарською стійкістю різко зросла в усьому світі за останні десятиліття, створюючи негайну загрозу для громадського здоров'я. За відсутності ефективних методів лікування важких бактеріальних інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними штамми бактерій, бактеріофаги є індивідуальним та ефективним терапевтичним доповненням, а в деяких випадках – альтернативою традиційним антибактеріальним стратегіям.

Мета: вивчити можливість виділення бактеріофагів проти штамів *K. pneumoniae* з повною (PDR) та розширеною (XDR) лікарською стійкістю, використовуючи зразки міських стічних вод, а також дослідити спектр їхньої активності *in vitro*.

Матеріали та методи. Бактеріофаги ізолювали за допомогою методу збагачення, а їх специфічну активність визначали модифікованим методом Грація та методом малих крапель. Морфологічні особливості ізольованих бактеріофагів досліджували за допомогою електронної мікроскопії. Визначення чутливості до протимікробних препаратів здійснювали методом диско-дифузійного тесту (ДДМ) та методом мікророзведень. Гени антибіотикорезистентності (*bla*NDM-1, *bla*KPC, *bla*CTX-M-1 та *gyrA*) виявляли методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. У рамках дослідження було ізольовано 212 бактеріофагів із міських стічних вод, які проявили активність щодо широкого спектра клінічних ізолятів та референтних штамів *K. pneumoniae*, включаючи антибіотикорезистентні варіанти. Зокрема, 56,1 % фагових ізолятів продемонстрували специфічну активність до попередньо відібраних і охарактеризованих 15 PDR/XDR-штамів *K. pneumoniae*. Важливо, що кожен клінічний ізолят із набутою широкою антибіотикорезистентністю був чутливий до кількох фагів, а 14 бактеріофагів лізували понад 50 % бактеріальних культур. При цьому фаги демонстрували як вузький, так і широкий спектр літичної активності, що дозволяє сформувати ефективні фагові коктейлі для потенційної фаготерапії.

Висновки. Отримані результати свідчать про високу потенційну ефективність бактеріофагів як альтернативного або допоміжного засобу у боротьбі з *K. pneumoniae* з множинною лікарською стійкістю. Результати експериментального дослідження підкреслюють доцільність подальшого розвитку фаготерапевтичних підходів, особливо в умовах поширення мультирезистентних інфекцій.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ГРАНУЛЕМАТОЗНИХ УРАЖЕНЬ НИРОК ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ, ТАЛЬКОЗІ ТА КРИПТОКОКОЗІ У ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ/СНІД

Баран С.З. <https://orcid.org/0000-0002-6276-4757>

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

serhiybaran@gmail.com

Ціль: охарактеризувати та удосконалити диференційну діагностику морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних змін гранулематозного запалення у нирках хворих на туберкульоз, криптококоз та талькоз з поєднаною ВІЛ-інфекцією/СНІД.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний, когортний, одноцентровий, аналітичний аналіз 400 медичних карт стаціонарних хворих в період з 2010 по 2022 роки включно та обрано випадки у відповідності до критеріїв включення, проаналізовано дані протоколів патологоанатомічних досліджень, здійснено повторний перегляд гістологічних препаратів та виконано додаткові дослідження – гістохімічні, імуногістохімічні, мікроскопію в поляризованому світлі. Матеріали отримані від 75 померлих з лабораторно верифікованою ВІЛ-інфекцією, віком від 25 до 75 років незалежно від статі. В залежності від клінічних даних та отриманих результатів аутопсійного дослідження хворих розподілено на 3 групи. Перша група представлена 30 випадками з ко-інфекцією ВІЛ-інфекцією/СНІД – туберкульоз; у другій групі 25 випадків з діагнозом тальковий гранулематоз та ВІЛ-інфекція/СНІД; в третій групі 20 випадків з криптококозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД.

Результати. При дослідженні матеріалу групи пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз-ВІЛ-інфекція/СНІД виявлено, що гранульоми були представлені всіма варіантами розмірів, з переважанням дрібних та середніх видів. Запально-клітинний вал був рівномірний у більшості випадків, проте альтеруючий компонент/казеозний некроз зустрічався не у всіх гранульомах та мав різний ступінь виразності. Альтеративно-некротичних змін, в тому числі казеозного запалення поза межами гранульом виявлено не було. Фіброзний компонент виявлявся у більшості досліджуваних випадках в різному ступені зрілості. Третя група з криптококовим ураженням нирок включала декілька форм запальних реакцій – власне гранулематозні та без формування гранульом (кістозноподібні дефекти, криптококова дисемінація в усіх гістологічних структурах нирки). В більшості випадків (24, 80%) були виявлені гломерулярні зміни у вигляді потовщення базальних мембран капілярів клубочків, частина зі псевдорозщепленням; колаптоїдні зміни капілярних петель клубочків; мезангіальна гіперцелюлярність та слабка проліферація ендотелію капілярних петель. Частина випадків (17, 56,6%) демонструвала фокально-сегментарний гломерулосклероз. В одному випадку виявлялись клубочки з повним склерозом. Зустрічались вогнищеві інтерстиціальні інфільтрати лімфо-плазмоцитарного складу.

Висновки. Прижиттєва діагностика специфічного ураження нирок при генералізованих інфекційних процесах у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД залишається нереалізованою не зважаючи на доступність та малоінвазивність існуючих діагностичних методів дослідження.

Ключові слова: гранульома, ВІЛ-інфекція/СНІД, туберкульоз, талькоз, криптококоз, ниркові ускладнення.

Актуальність. Люди, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) мають підвищений ризик виникнення захворювань нирок, включаючи ВІЛ-асоційовану нефропатію, фокальний сегментарний гломерулосклероз (non-collapse, неколаптоїдний варіант), імунокомплексну, коморбідну хворобу нирок, а також ураження нирок внаслідок тривалого впливу антиретровірусної терапії або опортуністичних інфекцій [1]. Захворювання нирок у пацієнтів, інфікованих ВІЛ, було вперше описано Рао та співавторами у 1984 році як фокальний сегментарний гломерулонефрит, який згодом отримав назву «ВІЛ»-асоційованого гломерулонефриту [2]. Стосовно даних щодо патогенезу захворювань нирок, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, залишаються сірі зони. Інформація викладена у сучасній літературі свідчить про те, що реакція організму людини на хронічну ВІЛ-інфекцію може включати безперервний синтез антитіл і атипові клітинно-опосередковані імунні відповіді, які безпосередньо визначають прогноз патології нирок. Вивільнення прозапальних цитокінів ВІЛ-інфікованими лімфоцитами та нирковими клітинами також може відігравати вирішальну роль у опосередкованому ураженні нирок [3].

Спектр ниркової патології у ВІЛ-позитивних людей різноманітний і включає в себе ураження, безпосередньо пов'язані з внутрішньонирковою експресією гена ВІЛ, зміни, які пов'язані з супутніми та поєднаними захворюваннями, ураження, зумовлені дією ліків, імунною дисрегуляцією, а також опортуністичними хворобами, особливо в умовах прогресуючого імунодефіциту, неконтрольованої ВІЛ-вірусемії [5,6].

Механізм проникнення ВІЛ-1 у ниркові клітини ще недостатньо вивчений. Це пояснюється тим, що проникнення ВІЛ у ниркові клітини відбувається CD4-залежним способом; ці ниркові клітини не мають класичних рецепторів і корецепторів, необхідних для проникнення вірусу, таких як CXCR-4 або CCR5 (корецептори для gp120), на відміну від макрофагів, лімфоцитів або дендритних клітин [4].

Класична хвороба нирок, пов'язана з ВІЛ-

інфекцією – ВІЛ-асоційована нефропатія (HIVAN), стала менш поширеною завдяки широкому застосуванню антиретровірусної терапії (АРТ); однак одночасно спостерігається збільшення поширеності інших захворювань нирок. Нові клінічні рекомендації, що пропонують ранній початок АРТ, можуть ще більше знизити частоту ВІЛ-інфекції, але загальне співвідношення ризиків і користі для здоров'я нирок невідоме.

Клінічні рекомендації щодо профілактики та лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у ВІЛ-позитивних осіб екстраполюються на основі досліджень у загальній популяції і поточні методи лікування не спрямовані на специфічні шляхи ураження, пов'язані з ВІЛ і генетичні фактори, які сприяють прогресуванню ХХН [5].

Рівень захворюваності та поширеності ХХН при ВІЛ-інфекції варіабельний в різних географічних регіонах, навіть в межах одного континенту, із значними відмінностями. Варіабельність залежить від ряду багатьох факторів, таких як методи оцінки функції нирок, визначення ХХН, генетичної гетерогенності, програми профілактики, доступу до системи охорони здоров'я та початку комбінованої АРТ. Першою перешкодою, яку потрібно подолати, є правильна оцінка функції нирок, оскільки жоден із методів, що використовуються для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), не був підтверджений у ЛЖВ. Найбільш широко використовувані рівняння для оцінки ШКФ на основі креатиніну сироватки крові, як правило, є неточними у ЛЖВ [7].

Основним підводним каменем у діагностиці ураження нирок у ЛЖВ є вимірювання креатиніну в сироватці крові, оскільки воно не відображає справжньої функції нирок в осіб із втратою сухої маси тіла та недоїданням. Навіть цистатин С, альтернативний маркер функції нирок, не пов'язаний із чистою м'язовою масою, потребує подальших досліджень перед використанням у цій популяції, оскільки на нього впливає реплікація ВІЛ [8].

Хоча численні генетичні, клінічні та лабораторні характеристики, такі як генетичний поліморфізм аполіпропетину-1,

високе вірусне навантаження, низька кількість CD-4, нефротична протеїнурія та підвищена ехогенність нирок при ультразвуковому дослідженні, є прогностичними критеріями оцінки ризику розвитку ХХН при ВІЛ-інфекції, біопсія нирки залишається «золотим стандартом» і показана при нирковій дисфункції, пов'язаній з ВІЛ, для правильної діагностики та подальшої терапії [9,10].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД на стадіях вираженої імуносупресії існує тенденція до генералізації інфекційної патології з ураженням не тільки органів «вхідних воріт», а й органів-мішеней [11,12,13].

У той час, як у випадку легневих, або церебральних форм даних патологій діагностика не викликає труднощів, ураження нирок також може бути своєчасно верифіковано, але здебільшого залишається поза фокусом діагностичного пошуку.

Ціль: провести характеристику та удосконалити диференційну діагностику морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних проявів гранулематозного запалення у нирках хворих на туберкульоз, криптококоз та талькоз з поєднаною ВІЛ-інфекцією/СНІД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5» та на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України. Було проведено ретроспективний, когортний, аналітичний, одноцентровий аналіз 400 медичних карт стаціонарних хворих, що померли в умовах стаціонару у період з 2010 по 2022 роки включно та обрано випадки у відповідності до критеріїв включення: наявність встановленого діагнозу ВІЛ-інфекція/СНІД з ко-інфекцією туберкульозу, криптококозу, поєднанні з талькозом

Критерії не включення: наявність іншого етіологічного індуктора гранулематозного

запалення нирок, тривалий прийом специфічної етіотропної терапії.

Проаналізовано протоколи патологоанатомічних розтинів, здійснено повторний перегляд гістологічних скелець аутопсійного матеріалу за відповідний період. Лабораторні та інструментальні дослідження, проведені пацієнтам прижиттєво виконувались у акредитованих лабораторіях та закладах охорони здоров'я. Матеріали отримані від 75 пацієнтів віком від 25 до 75 років незалежно від статі, що підлягали аутопсійному дослідженню, направлення на патологоанатомічний розтин здійснювалось у відповідності до чинного законодавства, ознак насильницької смерті у включених в дослідження пацієнтів не виявлено.

Матеріал тканини нирок (4-6 зразків площею близько 1см²/зразок) отриманий під час аутопсійних досліджень поміщали в контейнер для біологічних зразків, проводили відповідне маркування та фіксували в розчині 10% формальдегіду (рН 7,4) протягом 48 годин. Після проведення дегідратації досліджуваний матеріал поміщали в гістологічні касети та заливали в парафін за стандартною методикою. Серійні зрізи тканин товщиною 2-3 мікрони проводили з використанням ротаційного мікротому Microm (Carl Zeiss, Німеччина).

Методи дослідження: забарвлення гематоксиліном та еозином, за Ван Гізоном, PAS-реакція, мікроскопія в поляризованому світлі та імуногістохімічне дослідження (ІГХД).

ІГХД проводилось на адгезивних скельцях Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Використовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Spain), для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер, рН8. Нами було проведено дослідження з наступними моноклональними антитілами (МКА): мишиними МКА до CD68 (клон КР1), до CD20 (клон L26), до CD4 (клон 4B12), кролячими МКА до CD8 (клон SP16) [14-16].

Пацієнти були розподілені на 3 групи у відповідності до клініко-морфологічних даних.

Перша група представлена 30 випадками з ко-інфекцією ВІЛ-інфекцією/СНІД –туберкульоз; удругій групі 25 випадків з діагнозом тальковий гранулематоз та ВІЛ-інфекція/СНІД; в третій групі 20 випадків з криптококозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД.

Якісний та морфометричний аналіз гістологічних препаратів проводився на світлових мікроскопах Nikon eclipse E100 з приставкою фотокамерою DLT-Cam PRO 5 MP, «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних Primo Star з планохроматичними об'єктивами ZEISS "Plan-Achromat" 4x, 10x, 40x з камерою AxioCam 105color.

Поляризаційна мікроскопія зразків виконувалась на базі ДУ «Інститут

травматології та ортопедії НАМН України» з використанням мікроскопу Olympus CX-41 32x, 80x, 320x.

Статистична обробка кількісних даних здійснювалась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2019(Excel). Статистично значущими вважали відмінності між порівнюваними показниками на рівні 95 % (p < 0,05).

Для всебічної оцінки гранулематозного запалення було обрано сукупність морфологічних та морфометричних характеристик гранульом, за умови їх присутності:

№	Морфологічні показники	Клітинний склад	Додаткові характеристики
1	Розмір	Епітеліоїдні клітини	Розповсюдження альтеративного агента поза межами гранульоми
2	Форма	Гігантські багатоядерні клітини	Зміни тканини поза межами гранулематозного осередка
3	Ступінь зрілості	Макрофаги	Фіброзний компонент
4	Рівномірність запально-клітинного валу	Фібробласти	
5	Наявність альтеруючого компоненту в центрі гранульоми	Лімфоцити	

При оцінці розмірів гранульом визначено три варіанти: дрібна («не некротизуюча» для варіанту туберкульозної інфекції), середня, велика [17]. Форму характеризували як «округлу» та «довільну», при цьому за «округлу» вважали такі, які правильно вписувались у фігурне коло при візуалізації системою DLT-samViewer. Ступінь зрілості оцінювали за сукупністю компонентів – наявність замкненого «гранулематозного валу», кількості збудника/некротичного компоненту в центрі гранульоми, ступенем фіброзу та інтерпретували як «зріла» та «не зріла». Рівномірність запально-клітинного валу та наявність альтеруючого компоненту в центрі гранульоми, розповсюдження альтеративного агента поза межами гранульоми, фіброзний компонент оцінювали за наявністю або відсутністю. Клітинний склад характеризували як «відсутні», «поодинокі», «наявні» клітини. Зміни тканини поза межами гранулематозного осередка характеризували відповідно до визначаємого морфологічного субстрату.

РЕЗУЛЬТАТИ

При аналізі медичних карт амбулаторних хворих встановлено, що кількість CD4-лімфоцитів становила менше 500 клітин / мкл в крові в пацієнтів усіх досліджуваних груп. Клінічний діагноз «гематогенно-дисемінований туберкульоз» був прижиттєво встановлений в 24 випадках, а в 6 випадках – посмертно, на підставі результатів патологоанатомічного дослідження та гістологічного підтвердження.

Клінічний діагноз дисемінованого криптококозу з ураженням центральної нервової системи був встановлений у вісімнадцяти хворих прижиттєво на підставі аналізу цереброспінальної рідини, у двох випадках - після проведення аутопсійного дослідження, у зв'язку з короточасним перебуванням в стаціонарі, ураження нирок було верифіковано у всіх випадках лише посмертно на підставі гістологічного та гістохімічного досліджень.

Випадків прижиттєвої діагностики талькового гранулематозубудь-якої локалізації не було. У групі пацієнтів з талькозом легень та ВІЛ-інфекцією, яка була сформована на підставі тільки даних патологоанатомічних досліджень, ураження нирок, зумовленого безпосередньо прямим впливом тальку, не було верифіковано. Мікроскопія в поляризованому світлі не виявила навіть мінімальних депозитів тальку у досліджуваних зразках, що співпадає з даними літератури.

Клінічна картина на момент поступлення в стаціонар була мало специфічною. В контексті ураження нирок, важкість стану була обумовлена поліорганною недостатністю різного ступеня тяжкості.

В подальшому ми проводили гістологічне дослідження препаратів нирок пацієнтів трьох груп згідно обраного переліку характеристик гранульом.

При дослідженні матеріалу групи пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз-ВІЛ-інфекція/СНІД виявлено, що гранульоми були представлені всіма варіантами розмірів, з переважанням дрібних та середніх видів (рис. 1).

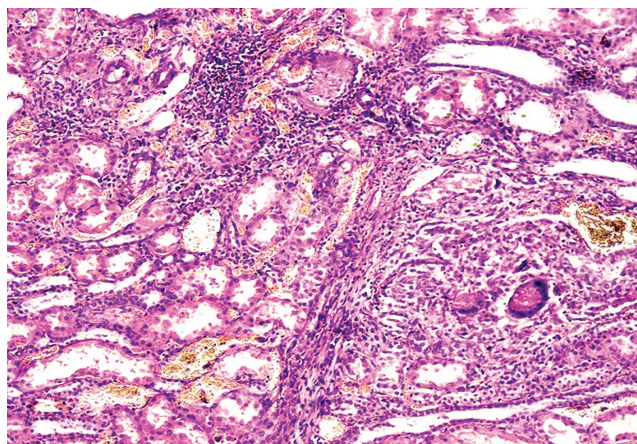


Рис. 1. Група 1. Скупчення різнорозмірних гранульом з наявністю гігантських багатоядерних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Всі виявлені гранульоми були округлої форми. Зустрічались обидва варіанти ступеня зрілості навіть в межах одного досліджуваного випадку.

Запально-клітинний вал був рівномірний у більшості випадків, проте альтеруючий компонент/казеозний некроз зустрічався

не у всіх гранульомах та мав різний ступінь виразності. Альтеративно-некротичних змін, в тому числі казеозного запалення поза межами гранульом виявлено не було.

Фіброзний компонент виявлявся у більшості досліджуваних випадках в різному ступені зрілості.

Епітеліоїдні клітини були наявні у всіх випадках незалежно від ступеня зрілості гранульом. Гігантські багатоядерні клітини морфологічно верифіковані як клітини типу Пирогова-Лангханса, зустрічались в окремих гранульомах, але не у всіх випадках (рис.2).

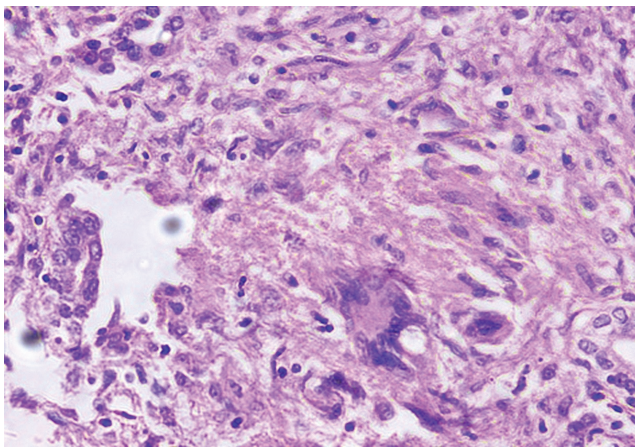


Рис. 2. Група 1. Гігантська багатоядерна клітина в складі запально-клітинного валу гранульом. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$

Макрофаги та лімфоцити були наявні в складі запально-клітинного валу, при чому макрофаги здебільшого по його внутрішньому краю, а лімфоцити розташовувались в товщі та по периферії.

Фібробласти зустрічались в невеликій кількості, здебільшого в гранульомах незрілих, та малого і середнього розміру.

При гістологічному дослідженні при забарвленні гематоксилином та еозином випадків другої досліджуваної групи гранулематозного запалення, в тому числі індукованого депозитами тальку виявлено не було.

Третя група з криптококовим ураженням нирок включала декілька форм запальних реакцій – власне гранулематозні та без формування гранульом (кістозноподібні

дефекти, криптококова дисемінація в усіх гістологічних структурах нирки).

Розмір гранульом був варіативним від «дрібних» до «великих» в усіх досліджуваних випадках, в тому числі і в межах одного випадку (рис 3).

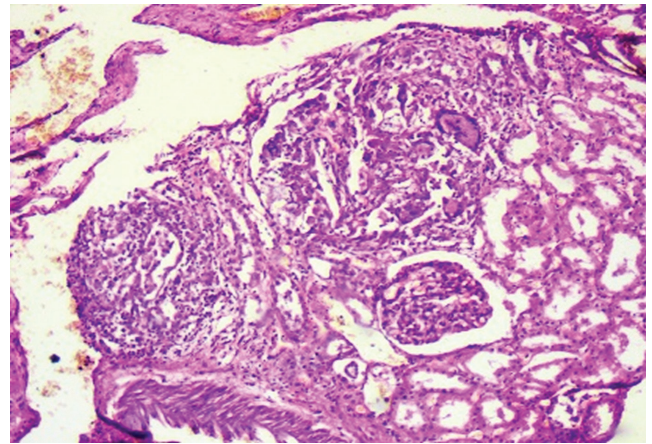


Рис. 3. Група 3. Гранулематозне ураження клубочкового апарату нирки з його частковою деструкцією. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

Зустрічались гранульоми округлої форми – «зрілі», гранульоми середніх та великих розмірів, а також неправильної форми – дрібні гранульоми з невеликою кількістю збудника в центрі.

Виявлені гранульоми були представлені всіма ступенями зрілості. Запально-клітинний вал здебільшого був нерегулярним, тонким, окрім випадків дрібних гранульом.

Альтеруючий компонент – криптококи різного ступеня зрілості – від інкапсульованих до зірчастих форм, виявлялись в центрі всіх гранульом та в складі запально-клітинного валу. При чому в гранульомах великого розміру вони склали понад 50% компоненту самої гранульоми, формуючи оптично порожній центр, в якому визначались базофільні грибкові мікроорганізми.

Клітинний склад гранульом був неоднорідним та нечисленним, особливо у зрілих та великорозмірних гранульомах. Епітеліоїдні клітини, лімфоцити та макрофаги здебільшого поодинокі у всіх досліджуваних випадках. Гігантські багатоядерні клітини зустрічались рідко, проте інколи поза межами

гранульом. Фібробласти виявлені в 3-х випадках здебільшого при перивазальному розташуванні гранульом.

Спостерігалось значне поширення криптококів поза межами гранульом у вигляді зливної інфільтрації інтерстицію, руйнування з повним заміщенням клубочкового та тубулярного компонентів, формуванням псевдокіст виповнених збудником (рис 4).

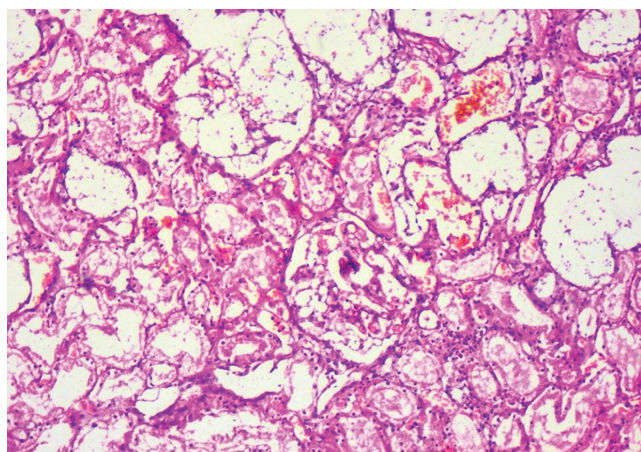


Рис. 4. Група 3. Множинні псевдокісти виповнені інкапсульованими формами криптококів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Фіброз, як компонент гранульом, зустрічався у більшості випадків зі слабкою інтенсивністю.

При оцінці морфологічної картини у

тканині поза межами гранулематозного осередку виявлялись наступні зміни.

В більшості випадків (24, 80%) були виявлені гломерулярні зміни у вигляді потовщення базальних мембран капілярів клубочків, частина зі псевдорозщепленням; колаптоїдні зміни капілярних петель клубочків; мезангіальна гіперцелюлярність та слабка проліферація ендотелію капілярних петель. Частина випадків (17, 56,6%) демонструвала фокально-сегментарний гломерулосклероз. В одному випадку виявлялись клубочки з повним склерозом. Зустрічались вогнищеві інтерстиціальні інфільтрати лімфо-плазмоцитарного складу.

Постановка PAS-реакції при дослідженні гранулематозного запалення в нирках виконувалась з метою виключення додаткового альтеруючого фактора (грибкової, бактеріальної, паразитарної флори), оцінці змін в базальній мембрані капілярів, тубулярній базальній мембрані при наявності атрофії епітелію каналців.

Оцінка ступеня фіброзних змін, які також інтерпретували як маркер пролонгованих запальних змін, ґрунтувалась на забарвленні за Ван Гізоном PAS-реакції.

Результати гістохімічного дослідження (забарвлення за Ван Гізоном, PAS-реакція викладені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати гістохімічного дослідження тканин нирок пацієнтів 3 груп

Групи	PAS-реакція	Забавлення за Ван Гізоном
Група 1 туберкульоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Грибкова, бактеріальна, паразитарна флора не виявлена	Фіброзні зміни варіювали від слабко виразних до помірних, локалізувалися навколо виразних полів некрозу
Група 2 тальковий гранулематоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Грибкова, бактеріальна, паразитарна флора не виявлена	Наявність фіброзних змін спостерігалась переважно периваскулярно, в кількох випадках
Група 3 криптококозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД	В усіх досліджуваних зразках ідентифіковано криптококи з переважанням інкапсульованих форм як в межах гранулематозних осередків так і поза ними	Наявність фіброзних змін спостерігалась переважно периваскулярно, слабкого ступеню В усіх досліджуваних зразках ідентифіковано криптококи з переважанням інкапсульованих форм як в межах гранулематозних осередків так і поза ними

Криптококи виявлялись при постановці PAS-реакції у вигляді темно-фіолетових/темно-рожевих мікросфер, слабо пов'язаних між собою, з чітким обідком капсули (рис. 5).

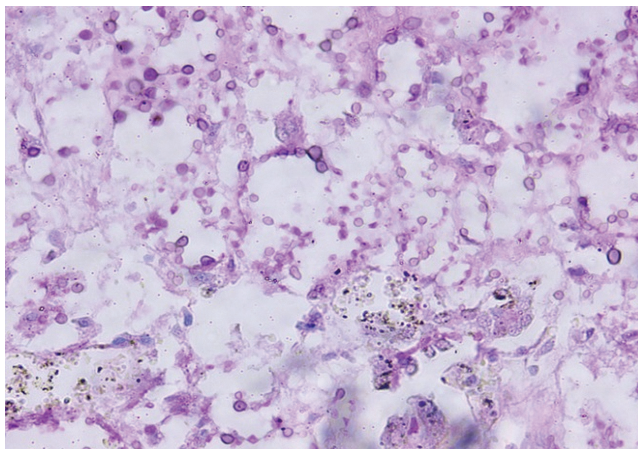


Рис. 5. Група 3. Множинна дисемінація криптококами, переважно в інкапсульованій формі. PAS-реакція. $\times 400$

Криптококи вільно ідентифікувались у зразках забарвлених за Ван Гізоном – у вигляді слабо-фіолетових сфер з гало, контури якого фарбовані жовтим, при чому виявлене тісне прилягання їх один до одного (рис. 6).

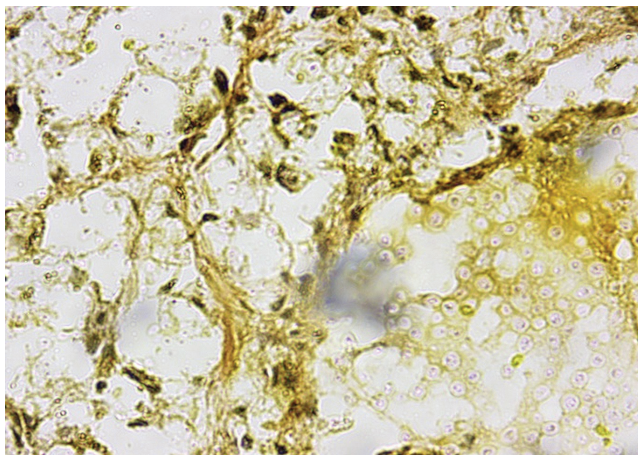


Рис. 6. Група 3. Наявність конгломерації інкапсульованих форм криптококів. Забарвлення за Ван-Гізоном. $\times 400$

Для об'єктивної оцінки клітинного складу гранульом та змін тканини поза межами гранулематозного осередку, оцінці інтенсивності запально клітинної реакції виконувалось ІГХД за обраними маркерами.

Експресія CD4 та CD8 проявлялась однаково для всіх досліджуваних груп –

виявлялись поодинокі Т-лімфоцити у складі запально-клітинного валу здебільшого по зовнішньому краю, що свідчить про слабку ланку Т-клітинного імунітету у відповідь на альтеруючий фактор в незалежності від його біологічної природи [18].

Експресія CD20 мала певні відмінності у міжгруповому розподілі: у групі 1 В-лімфоцити виявлялись, як компонент гранульом, зокрема в складі запально-клітинного валу. У групі 2 спостерігались поодинокі В-лімфоцити, як компонент інтерстиціальних дрібно-фокальних інфільтратів, оскільки альтеруючий агент був достовірно відсутній. У групі 3 наявність В-лімфоцитів у складі дрібних та середніх гранульом свідчить про незрілість гранульом та на користь більш високого ступеня активності процесу. Також В-лімфоцити виявлялись у ділянках криптококової дисемінації поза межами гранульом, зокрема в осередках «псевдо кіст».

При оцінці експресії CD68 у першій досліджуваній групі виявлялись поодинокі макрофаги у складі запально-клітинного валу локалізовані здебільшого по внутрішньому краю, що відповідає класичним імунним механізмам. У другій досліджуваній групі практично не визначалась наявність макрофагальної ланки імунітету. У третій групі кількість макрофагів варіювала від одиничних до помірної кількості в залежності від розмірів гранульом в яких вони були ідентифіковані. Результати ІГХД дослідження представлено в таблиці 3.

ОБГОВОРЕННЯ

Патологоанатомічний розтин не втрачає свою актуальність та залишається важливим інструментом для виявлення та розуміння захворювань, зокрема й з ураженням нирок, у пацієнтів з ВІЛ/СНІД. Порівняльний аналіз даних проведених аутопсій з результатами патоморфологічних досліджень та прижиттєво-встановленого діагнозу показав важливі відмінності в контексті діагностики ураження нирок в групі 1 та 3 на прижиттєвому етапі. Існують дослідження що припускають

Оцінка експресії імуногістохімічних маркерів в тканині нирок

	CD4+	CD8+	CD20	CD68
Група 1 туберкульоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Поодинокі Т-лімфоцити у складі запально-клітинного валу здебільшого по зовнішньому краю	Поодинокі Т-лімфоцити у складі запально-клітинного валу здебільшого по зовнішньому краю	Експресія в складі запально-клітинного валу	Слабка експресія в складі запально-клітинного валу здебільшого по внутрішньому краю
Група 2 тальковий гранулематоз з ВІЛ-інфекцією/СНІД	Поодинокі Т-лімфоцити у складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів	Поодинокі Т-лімфоцити у складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів	Поодинокі В-лімфоцити у складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів	Слабка експресія в складі інтерстиціальних дрібнофокальних інфільтратів
Група 3 криптокозом та ВІЛ-інфекцією/СНІД	Одиничні Т-лімфоцити у складі дрібних та середніх гранульом, поодинокі Т-лімфоцити в ділянках крипто кокової десимінації	Одиничні Т-лімфоцити у складі дрібних та середніх гранульом, поодинокі Т-лімфоцити в ділянках крипто кокової десимінації	Одиничні В-лімфоцити у складі дрібних та середніх гранульом, поодинокі В-лімфоцити в ділянках крипто кокової десимінації	Слабо та помірно виражена експресія у складі середніх та великих гранульом, в ділянках криптококової десимінації

наявність клітинних атипій, імуносупресії, антиретровірусної терапії, антибіотиків та опортуністичних інфекцій як основних модифікаторів запальної відповіді у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом та бактеріальних інфекцій [19].

Слабо виражена експресія маркерів підтипів Т-лімфоцитів, а саме CD4- хелперів та CD8-супресорів у всіх досліджуваних зразках можливо порівняти вираженістю імуносупресії, яка встановлена на клінічному етапі. Крім того, ВІЛ-інфекція здатна змінювати класичну морфологію гранулематозного запалення. Макрофагальні, мікрогліальні клітини та антиген-специфічні Т-клітини, включаючи CD4+ і CD8+ Т-клітини, критично залучені в імунні відповіді на інфекцію викликану *S. Neoformans*. Імунні відповіді Th1, що характеризуються IFN- γ , і імунні відповіді Th17, які характеризуються IL-17A, забезпечують захист від *S. Neoformans*. IFN- γ активує клітини макрофагального ряду та сприяє класичній активації макрофагів, яка корелює з кліренсом грибка. Навпаки, цитокіни Th2, такі як IL-4, IL-5

та IL-13, стимулюють альтернативну активацію макрофагів, яка пов'язана з прогресуванням захворювання [20].

Слабка залученість макрофагальної ланки імунітету у вигляді поодиноких CD68-позитивних клітин у 3 групі в порівнянні з кількістю збудника, свідчить про неспроможність імунної системи ізолювати альтеруючий фактор, що може бути пояснено біологічними особливостями криптококової флори.

Натомість у 1 групі збудник, який був локалізований у гранульомах та достовірно невідтверджено його наявність в прилеглому середовищі свідчить про провідну роль гранулематозного запалення в стримуванні розповсюдження туберкульозної інфекції в контексті ураження нирок. Така відмінність гістологічної картини при схожому рівні CD4 клітин свідчить про ймовірну більшу роль інших факторів, окрім стану імунної системи, у формуванні адекватної імунної відповіді в контексті ураження нирок.

Гістологічна верифікація гранулематозних уражень є «золотим» стандартом діагностики, що значною мірою впливає на лікувальну тактику в випадках прижиттєвої діагностики та коректного формулювання патологоанатомічного діагнозу у випадках постмортальної діагностики.

Важливим питаннями для клініко-морфологічної діагностики гранулематозних захворювань нирок є виявлення специфічної морфологічної картини та етіологічного чинника.

Таким чином, патоморфологічне дослідження біопсійного, операційного та секційного матеріалу при підозрі на гранулематозне ураження нирок є невід'ємним діагностичним заходом. Дослідження клініко-морфологічних залежностей проявів гранулематозних хвороб у контингентах хворих з ВІЛ-інфекцією/СНІД сприяють покращенню диференційної гістологічної діагностики цих нозологічних форм та прогнозуванню їхнього клінічного перебігу, в разі застосування консервативних та хірургічних методів лікування.

ВИСНОВКИ

1. Прижиттєва діагностика ураження нирок при генералізованих інфекційних процесах у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД залишається нереалізованою не зважаючи на доступність та малоінвазивність існуючих діагностичних методик.
2. Інклюзії тальку або інших целулоїдних субстанцій в нирках достовірно не було виявлено жодним з застосованих методів, що виключає нирки з потенційних органів-мішеней для талькового гранулематозу.
3. Застосування гістохімічних методів діагностики дозволяє виключити інші етіологічні фактори розвитку гранулематозного ураження нирок у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД, або іншою імуносупресією. Ці методи допомагають оцінити імунну спроможність різних ланок імунітету в обмеженні інфекційного вогнища та оцінити розповсюдженість процесу.

Вони є дієвим методом характеристики морфологічних особливостей інфекційного агенту, зокрема грибової етіології.

4. ІГХД дозволяє встановлювати фенотип клітинного інфільтрату, оцінити склад гранульом та вираженість імунної реакції на альтеруючий фактор.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження складу клітинного інфільтрату для з'ясування повного ниркового фізіо-патологічного механізму, морфологічних проявів, пов'язаних з гранулематозними захворюваннями, асоційованими/поєднаними з ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

Конфлікт інтересів. Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

REFERENCES

1. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, Post FA, Wearne N, Winkler CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayr WC, Wyatt CM; Conference Participants. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018 Mar;93(3):545-559. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.007. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398134; PMCID: PMC5983378.
2. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, Friedman EA. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984 Mar 15;310(11):669-73. DOI: 10.1056/NEJM198403153101101. PMID: 6700641
3. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1618-31. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00901.x. PMID: 12675837.
4. Alfano G, Cappelli G, Fontana F, Di Lullo L, Di Iorio B, Bellasi A, Guaraldi G. Kidney Disease in HIV Infection. *J Clin Med.* 2019 Aug 19;8(8):1254. DOI: 10.3390/jcm8081254. PMID: 31430930;

- PMCID: PMC6722524.
5. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray PE, Kalayjian RC; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 1;59(9):e96-138. DOI: 10.1093/cid/ciu617. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25234519; PMCID: PMC4271038.
 6. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Mar;11(3):150-60. DOI: 10.1038/nrneph.2015.9. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25686569.
 7. Yilma D, Abdissa A, Kästel P, Tesfaye M, Olsen MF, Girma T, Ritz C, Friis H, Andersen ÅB, Kirk O. Serum creatinine and estimated glomerular filtration rates in HIV positive and negative adults in Ethiopia. *PLoS One*. 2019 Feb 12;14(2):e0211630. DOI: 10.1371/journal.pone.0211630. PMID: 30753190; PMCID: PMC6372225.
 8. Gagneux-Brunon A, Mariat C, Delanaye P. Cystatin C in HIV-infected patients: promising but not yet ready for prime time. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1305-13. DOI: 10.1093/ndt/gfs001. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22399493.
 9. Waheed S, Atta MG. Predictors of HIV-associated nephropathy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 May;12(5):555-63. DOI: 10.1586/14787210.2014.901170. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24655211.
 10. Vali PS, Ismal K, Gowrishankar S, Sahay M. Renal disease in human immunodeficiency virus - Not just HIV-associated nephropathy. *Indian J Nephrol*. 2012 Mar;22(2):98-102. DOI: 10.4103/0971-4065.97117. PMID: 22787310; PMCID: PMC3391831.
 11. Sati H, Alastruey-Izquierdo A, Perfect J, Govender NP, Harrison TS, Chiller T, Sorrell TC, Bongomin F, Oladele R, Chakrabarti A, Wahyuning-sih R, Colombo AL, Rodriguez-Tudela JL, Beyrer C, Ford N. HIV and fungal priority pathogens. *Lancet HIV*. 2023 Nov;10(11):e750-e754. DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00174-1. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37827187; PMCID: PMC7615271
 12. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, Meya DB, Chiller TM, Boulware DR. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022 Dec;22(12):1748-1755. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6. Epub 2022 Aug 29. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):e1. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00597-7. PMID: 36049486; PMCID: PMC9701154.
 13. Meintjes G, Maartens G. HIV-Associated Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):343-355. DOI: 10.1056/NEJMra2308181. PMID: 39047241
 14. David J. Dabbs/ Diagnostic Immunohistochemistry, 6th Edition Theranostic and genomic applications.-2021.-1000p.
 15. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition/edited by J.Rosai- Elsevier Inc, 2011.Vol 1, Ch. 2,3-p.25-93.
 16. Robbins and Cotran pathologic basis of disease / [edited by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster; Ninth edition. 2015], 1379 p.
 17. Ye Z, Lin Y, Cao Q, He Y, Xue L. Granulomas as the Most Useful Histopathological Feature in Distinguishing between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis in Endoscopic Biopsy Specimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(49):e2157. DOI: 10.1097/MD.0000000000002157. PMID: 26656343; PMCID: PMC5008488.
 18. Canaday DH, Toossi Z. Granulomatous Responses in HIV and Mycobacterium tuberculosis Coinfection. *J Infect Dis*. 2016 Nov 1;214(9):1292-1293. DOI: 10.1093/infdis/jiw314. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27462091.
 19. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. 2023 Jun 26. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29763203.
 20. Chen Y, Shi ZW, Strickland AB, Shi M. Cryptococcus neoformans Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 12;8(10):1069. DOI: 10.3390/jof8101069. PMID: 36294634; PMCID: PMC9605252.

CHARACTERIZATION OF MORPHOLOGIC ASPECTS OF GRANULOMATOUS RENAL LESIONS IN TUBERCULOSIS, TALCOSIS AND CRYPTOCOCCOSIS IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

Baran S.Z.

Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

serhiybaran@gmail.com

Aim: to characterize and improve the differential diagnosis of morphological, histochemical and immunohistochemical changes of granulomatous inflammation in the kidneys of patients with tuberculosis, cryptococcosis and talcosis with co-infection with HIV/AIDS.

Materials and methods. A retrospective, cohort, single-center, analytical analysis of 400 medical cards of inpatients from 2010 to 2022 inclusive was performed and cases were selected according to the inclusion criteria, data from pathology reports were analyzed, histological specimens were re-examined, and additional studies were performed - histochemical, immunohistochemical, and polarized light microscopy. Materials were obtained from 75 deceased with laboratory-verified HIV infection, aged 25 to 75 years, regardless of gender. Depending on the clinical data and the results of the autopsy examination, the patients were divided into 3 groups. The first group includes 30 cases with HIV/AIDS-tuberculosis co-infection; the second group includes 25 cases diagnosed with talc granulomatosis and HIV/AIDS; the third group includes 20 cases with cryptococcosis and HIV/AIDS.

Results. The study of the material from the group of patients with TB-HIV/AIDS co-infection revealed that granulomas were represented by all size variants, with a predominance of small and medium-sized types.

The inflammatory cellular shaft was uniform in most cases, but the altering component/caseous necrosis was not found in all granulomas and had a different degree of severity. No alternative necrotic changes, including caseous inflammation, were found outside the granulomas. The fibrous component was detected in most of the studied cases in varying degrees of maturity. Histologic examination with hematoxylin and eosin staining in the cases of the second study group did not reveal granulomatous inflammation, including that induced by talc deposits. The third group with cryptococcal renal lesions included several forms of inflammatory reactions - granulomatous and without granuloma formation (cystic defects, cryptococcal dissemination in all histological structures of the kidney). In most cases (24, 80%), glomerular changes were detected in the form of thickening of the basal membranes of glomerular capillaries, some with pseudo-splitting; collapsed changes in the glomerular capillary loops; mesangial hypercellularity and mild proliferation of the endothelium of the capillary loops. Some cases (17, 56.6%) demonstrated focal segmental glomerulosclerosis. In one case, nodules with complete sclerosis were detected. There were focal interstitial infiltrates of lymphoplasmacytic composition.

Conclusions. The lifetime diagnosis of specific renal damage in generalized infectious processes in patients with HIV/AIDS remains unrealized despite the availability and minimally invasive nature of existing diagnostic methods.

Keywords: granuloma, HIV/AIDS, tuberculosis, talcosis, cryptococcosis, renal complications.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ МОНОЦИТ-АКТИВУЮЧИЙ ПОЛІПЕПТИД-II ЯК МОЖЛИВИЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ ТА ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, Україна

anton777serdiyk@gmail.com

Актуальність. Ендотеліальна дисфункція бере участь у патогенезі мікрovasкулярних ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II (ЕМАР-II) – це багатофункціональний поліпептид з прозапальною та антиангіогенною активністю, який має зв'язок з розвитком діабетичної ретинопатії (ДР).

Ціль: визначити вміст у крові ЕМАР-II при різних стадіях ДР та можливість його використання у якості біомаркера її прогресії.

Матеріал та методи. Обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2 типу, яких розподілили на групи: 1-а – з непроліферативною (НПДР, 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Проведено обстеження та лікування пацієнтів протягом 2 років. У якості контролю залучено 25 пацієнтів, які не мали ЦД. У сироватці крові проводили визначення ЕМАР-II імуноферментним методом. Аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія).

Результати. У пацієнтів з ДР і ЦД 2 типу встановлено значне збільшення вмісту ЕМАР-II у крові в порівнянні з контролем. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 2,5 раза, при ППДР – у 4,6 раза, при ПДР – у 6,1 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Міжгрупові порівняння також були статистично значущими ($p < 0,05$), що підтверджувало прогресивний характер збільшення ЕМАР-II при розвитку ДР. Визначено межові рівні ЕМАР-II: для НПДР вони становили від 2,186 нг/мл до 5,66 нг/мл, при ППДР – від 5,67 нг/мл до 7,565 нг/мл і при ПДР – більше 7,565 нг/мл. Загальна точність прогнозу – 82,0% (95% ВІ 75,2-87,6%). Вміст ЕМАР-II мав пряму достеменну кореляцію з глікемією натще ($r=0,207$), центральними товщиною ($r=0,578$) та об'ємом сітківки ($r=0,554$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r=0,699$), загального холестерину ($r=0,442$), ліпопротеїдів високої ($r=0,25$), низької ($r=0,39$) та дуже низької щільності ($r=0,515$), а також тригліцеридів ($r=0,359$; $p < 0,05$ для всіх наведених випадків). Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 2,0 рази при збільшенні вмісту в крові ЕМАР-II ($p < 0,001$; ВШ=2,0; 95% ВІ 1,6-2,49). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу AUC=0,88 (95% ВІ 0,81-0,93), чутливість моделі становила 70,9%, специфічність – 89,5%.

Висновок. Таким чином встановлено, що ЕМАР-II є фактором патогенезу ДР, який тісно пов'язаний з фенотипічними проявами, а його вміст у крові є біомаркером стадії ДР та її прогресування.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, прогноз, моделювання, ЕМАР-II.

Актуальність. Ендотеліальна дисфункція є одним з провідних чинників патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його ускладнень. Одним з її маркерів є ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид-II (EMAP-II), багатофункціональний поліпептид з про-запальною та антиангіогенною активністю [1].

EMAP-II індукує прокоагулянтну активність на поверхні ендотеліальних клітин, збільшує експресію E- та P-селектинів і фактора некрозу пухлини, спрямовує міграцію моноцитів та нейтрофілів, індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах [2]. Дослідження рівню EMAP-II у сироватці крові та ендотелій-залежної дилатації при ЦД 1 типу показало його підвищення при зниженні ендотелій-залежної дилатації [3]. Спостерігалася значна кореляція між EMAP-II та глікованим гемоглобіном (HbA_{1c}), рівнем глюкози в крові, загальним холестерином та його фракціями, тригліцеридами та зворотна кореляція між EMAP-II та ендотелій-залежною дилатацією. Виявлені зміни відображають ендотеліальну дисфункцію при ЦД 1 типу, що тісно пов'язано з порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну.

У пацієнтів з ЦД 2 типу також було виявлено підвищення рівня EMAP-II у сироватці крові, що було більше виражено за умов супутнього ожиріння [4]. Спостерігалася значна кореляція між HbA_{1c}, рівнем глюкози в крові, індексом маси тіла та рівнями EMAP-II, загального холестерину і фракціями ліпопротеїдів. Такі зміни відображали особливості формування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ЦД 2 типу. Також було показано, що вміст EMAP-II при ЦД 2 типу та ДР був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем, що залежало від ступеню діабетичних судинних змін сітківки та їх прогресії протягом 1 року спостереження [5].

EMAP-II вважається маркером ендотеліальної дисфункції не тільки при ЦД, але й при інших захворюваннях, завдяки активації апоптозу ендотеліальних клітин [6], обмеженню дії гіпоксіяіндуцибельного фактору HIF-1 α [7] та потенціювання ефекту фактора некрозу пухлин TNF α [8].

Ціль: визначити вміст у крові EMAP-II при різних стадіях діабетичної ретинопатії та можливість його використання у якості біомаркеру її прогресії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 136 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР, в яких враховували показники найгіршого за станом ДР ока. Пацієнтів згідно до стадії ДР було розподілено на групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 60 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 42 ока) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 34 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у 1-й групі 65 (59-72) років, у 2-й – 64,5 (59-71) років і у 3-й групі – 66 (61,75-71,25) років; різниця за критерієм Крускала-Уолліса не значуща ($p=0,245$). У якості контролю залучено 25 пацієнтів відповідного віку та статі, які не мали ЦД та ДР.

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим. Всі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Протягом 2 років спостереження пацієнтам було проведено лікування різними методами. Консервативне лікування призначалося пацієнтам 1-ї групи та включало цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідністю фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у 2-й та 3-й групі пацієнтів і включало панретинальну (ПРЛК) та при необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF терапія при-

значалася переважно у пацієнтів 2-ї та 3-ї групах та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування складав 5 ін'єкцій. Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів 3-ї групи, яке включало трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК видаленням епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю C3F8 або силіконовою олією 5700 мПа, в залежності від стадії процесу. Комбіноване лікування призначалася переважно у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Відсутність прогресії ДР визначали при стабільності офтальмологічних показників, повільну прогресію визначали при погіршенні деяких показників, натомість швидко прогресію – при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР).

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків Huvitz CCP – 3100 та цифровому фороптері HDR 7000 Huvitz, статична периметрія на приладі Humphrey Field Analyzer model 740i фірми Carl Zeiss Meditec; рефрактометрія на авторефератометрі HRK-7000 Huvitz, тонометрія на автоматичному безконтактному тонометрі Huvitz HNT-7000, кератопахиметрія на приладі OculusPentacam AXL; біомікроскопія на щілинної лампі SLM-2ER Kanghua; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія на приладі Optoview RTVue RT-100, 100-2; при необхідності – фотографування очного дна за допомогою фундус-камери TOP-CON TRS-NW7SF, за показаннями проводили флуоресцентну ангиографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм³). У сироватці крові проводили визначення

EMAP-II імуноферментним методом (Bio-Source, США) із застосуванням плашкового фотометру STAT FAX303/Plus (Awareness Technology Inc, США).

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [9]. Закон розподілу змінних відрізнявся від нормального, тому для представлення даних наведено медіану (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). При статистичному аналізі порівняння проведені за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна, критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05 [10].

Для визначення межових порогів вмісту EMAP-II для стадії ДР використані методи багатокласової класифікації [11]. Кореляційний аналіз проведено з визначенням коефіцієнту рангової кореляції Спірмена [10]. Для аналізу зв'язку з ризиком прогресії ДР використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [9]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% вірогідні інтервали (ВІ).

РЕЗУЛЬТАТИ

У сироватці крові пацієнтів з різними стадіями ДР було відмічено поступове та прогресуюче збільшення вмісту EMAP-II (табл. 1). При НПДР він перевищував дані контрольної групи у 2,5 раза, при ППДР – у 4,6 раза, при ПДР – у 6,1 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Міжгрупові порівняння також були статистично значущими ($p < 0,05$). Це підтверджувало прогресивний характер збільшення EMAP-II при розвитку ДР.

Таким чином була показана наявність зв'язку збільшення вмісту EMAP-II зі стадіями ДР, що вказувало на можливість його використання як діагностичного маркера. Вирішення такої задачі було здійснено шляхом

вибору оптимальних порогів багатокласової класифікації методом One-vs-All [11] (рис. 1). Оптимальний поріг для кожного класу обирали за Youden Index: для 1-го класу (контроль) він склав 0 нг/мл, для 2-го (НПДР) – 2,185 нг/мл, для 3-го (ППДР) – 5,67 нг/мл і для 4-го (ПДР) – 7,565 нг/мл.

Аналітичні характеристики отриманого прогнозу наведені у таблиці 2. Значення чутливості коливалися від 54,8% до 100%, специфічності – від 85,8% до 99,3%. Загальна точність прогнозу становила 82,0% (95% ВІ 75,2-87,6%).

Проведення кореляційного аналізу виявило численні прямі зв'язки вмісту у крові ЕМАР-II з дослідженими клініко-офтальмологічними показниками (рис. 2). Детальну характеристику цих показників при різних стадіях ДР на даній виборці пацієнтів було нами надано раніше [12, 13].

За коефіцієнтом Спірмана вміст ЕМАР-II був прямо пов'язаний з глікемією натще ($r=0,207$; $p=0,016$), центральними товщиною (ЦТС; $r=0,578$; $p<0,0001$) та об'ємом сітківки (ЦОС; $r=0,554$; $p<0,0001$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r=0,699$; $p<0,0001$), загального холестерину ($r=0,442$; $p<0,0001$), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ; $r=0,250$; $p=0,003$), низької (ЛПНЩ; $r=0,390$; $p<0,0001$) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ; $r=0,515$; $p<0,0001$), а також тригліцеридів ($r=0,359$; $p<0,0001$). Максимальний зв'язок був характерним для

вмісту у крові глікованого гемоглобіну, ЦТС, ЦОС і вмісту ЛПДНЩ.

Таким чином, було показано, що вміст у сироватці крові ЕМАР-II є прогностичним показником (предиктором) стадії ДР і, відповідно, її прогресування. Встановлені межові діапазони вмісту ЕМАР-II для різних стадій ДР, які мали високу прогностичну точність. Це доводило те, що ЕМАР-II є одним з ключових факторів патогенезу ДР, а його рівень може бути використаний як біомаркер ДР. Крім того, значення ЕМАР-II мали високий рівень кореляції з показниками, що характеризували обмін вуглеводного і ліпідного обмінів, а також – стан ока при ДР.

За умовами даного дослідження пацієнтів спостерігали протягом 2 років. Було встановлено, що швидка прогресія була відмічена у 41,6% пацієнтів, тоді як у решти пацієнтів було відмічено повільне прогресування або його відсутність [14]. Для виявлення зв'язку вмісту у крові ЕМАР-II з прогресуванням ДР протягом 2 років було використано метод побудови моделей логістичної регресії [9]. Результуюча змінна $Y=0$ для пацієнтів, у яких через 2 роки було досягнуто відсутність прогресування або повільне прогресування ДР (57 пацієнтів), змінна $Y=1$ для пацієнтів, в яких спостерігалось швидке прогресування захворювання (79 пацієнтів). В таблиці 3 наведено результати однофакторного аналізу.

Таблиця 1

Вміст ЕМАР-II (нг/мл) у сироватці крові пацієнтів за групами (Me; QI – QIII)

Група пацієнтів				P
Контроль	1-а (НПДР)	2-а (ППДР)	3-я (ПДР)	
1,61 (1,380-2,112) ^{1,2,3}	4,01 (3,040-4,76) ^{0,2,3}	7,37 (6,590-8,69) ^{0,1}	9,745 (8,65-11) ^{0,1}	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна:

- ⁰ – відмінність від контрольної групи статистично значуща, $p<0,05$;
- ¹ – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;
- ² – відмінність від 2-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;
- ³ – відмінність від 3-ї групи статистично значуща, $p<0,05$.

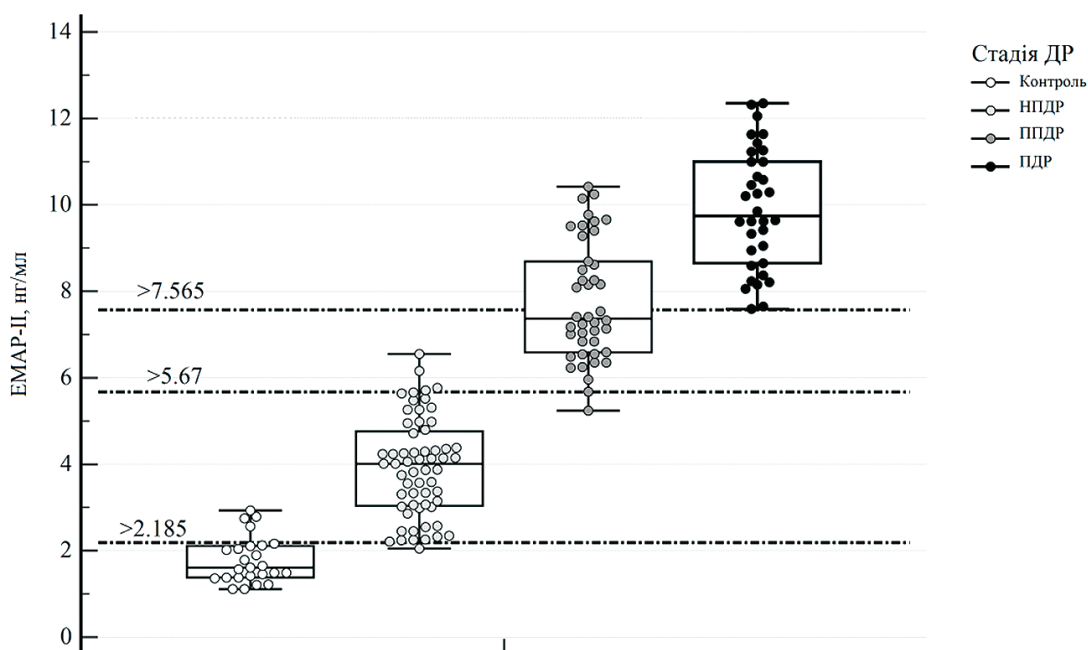


Рис. 1. Діаграма вмісту ЕМАР-II у групах. Тоновані кружечки – вміст ЕМАР-II у пацієнтів різних груп; горизонтальні рисочки у прямокутниках – медіани (Me); у прямокутниках – значення I і III кватилів (QI – QIII), вертикальні планки з рисками – мінімальні та максимальні значення; всі міжгрупові різниці статистично значущі при $p < 0,05$; наведені межові значення вмісту ЕМАР-II при різних стадіях ДР

Таблиця 2

Розподіл кількості випадків по групах в залежності від вмісту ЕМАР-II у сироватці крові та аналітичні характеристики прогнозу

	Вміст ЕМАР-II, нг/мл			
	≤2,185	2,186-5,66	5,67-7,565	>7,565
Група: Контроль, n=25	20	5	0	0
1-а (НПДР), n=60	1	55	4	0
2-а (ППДР), n=42	0	1	23	18
3-я (ПДР), n=34	0	0	0	34
Прогностичні характеристики: Чутливість, %	80,0	91,7	54,8	100
Специфічність, %	99,3	94,1	96,6	85,8
Точність прогнозу, %	89,6	92,9	75,7	92,9

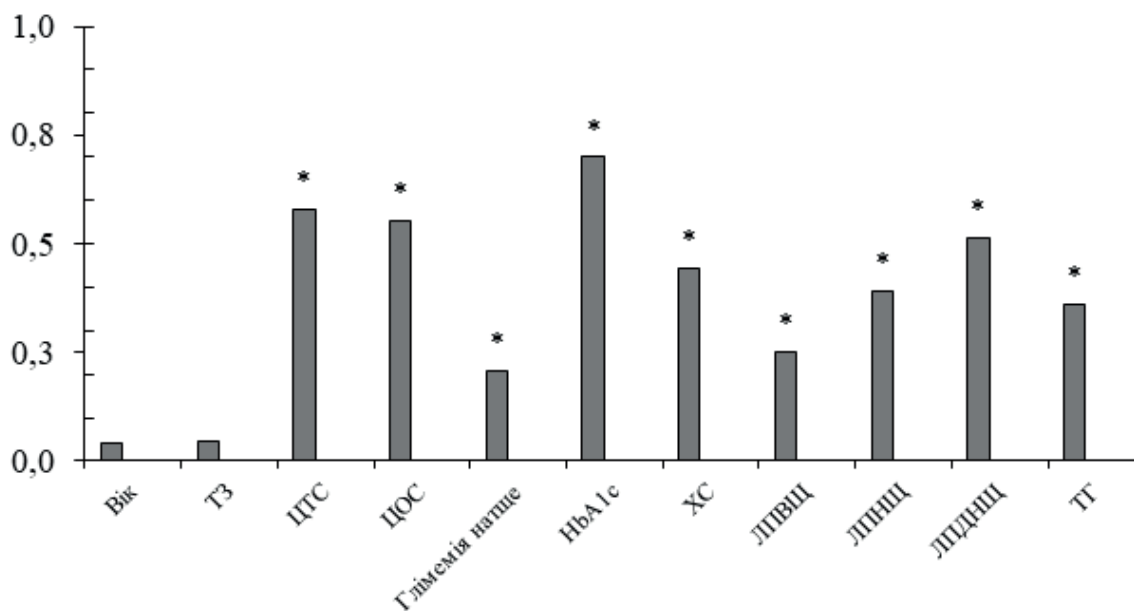


Рис. 2. Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена вмісту у сироватці крові ЕМАР-II з віком (Вік), тривалістю захворювання на діабет (ТЗ), центральними товщиною (ЦТС) та об'ємом сітківки (ЦОС), глікемією натще, вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ)
* – $p < 0,05$

Таблиця 3

Аналіз однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ)
ЕМАР-II, нг/мл	$0,69 \pm 0,11$	$<0,001$	2,00 (1,60 – 2,49)	0,88 (0,81 – 0,93)

Примітки: ВШ — відношення шансів; ВІ — вірогідний інтервал; AUC — Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою).

Ризик прогресування ДР протягом 2 років збільшувався у 2,0 рази при збільшенні вмісту в крові ЕМАР-II ($p < 0,001$; ВШ=2,00; 95% ВІ 1,6-2,49). На рисунку 3 наведено криву операційних характеристик прогресії ДР через 2 роки спостереження за вмістом у крові ЕМАР-II. Площа під кривою операційних характеристик прогнозу $AUC = 0,88$ (95% ВІ 0,81-0,93), що свідчило про сильний зв'язок вмісту ЕМАР-II з прогресією ДР. Чутливість моделі становила 70,9% (95% ВІ 62,5%-80,1%), специфічність – 89,5% (95% ВІ 81,6%-95,3%).

Таким чином встановлено, що ЕМАР-II є фактором патогенезу ДР, який тісно пов'язаний з фенотипічними проявами, а його вміст у крові є біомаркером стадії ДР та її прогресування.

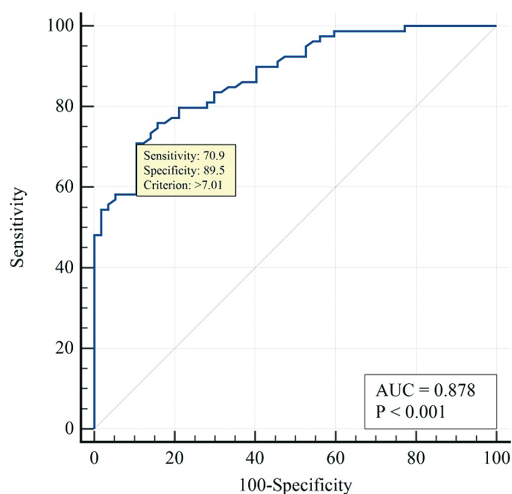


Рис. 3. ROC-крива операційних характеристик моделі прогнозування ризику швидкого прогресування діабетичної ретинопатії за вмістом у крові ЕМАР-II. Sensitivity – чутливість отриманої моделі; Specificity – специфічність отриманої моделі; Criterion – розрахований критерій χ^2 моделі; AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою); P – критерій статистичної значущості

ОБГОВОРЕННЯ

У великому дослідженні поєднання гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з ЦД 2 типу показано, що рівень ЕМАР-II був у 1,65 рази вищим, ніж у пацієнтів з ГІМ, але без діабету ($p < 0,05$) [15]. При цьому максимальні значення ЕМАР-II були притаманні пацієнтам із складнішим

перебігом ГІМ, а рецидив ГІМ спостерігався виключно у пацієнтів з надвисоким вмістом ЕМАР-II. Високий вміст маркера був характерним для вираженого порушення дилатаційних властивостей судинної стінки, що спостерігається і при інших коморбідних станах. У наших дослідженнях також максимальні значення ЕМАР-II відповідали ПДР та випадкам прогресування ДР протягом 2 років спостереження.

Судячи по чисельним даним описана закономірність притаманна не тільки ЦД 2, але й ЦД 1 типу [3, 16]. Так, при порівнянні груп дітей та підлітків з ЦД 1 типу розділених відповідно до наявності мікросудинних ускладнень, було встановлено, що рівні ЕМАР-II у сироватці крові були значно підвищені у пацієнтів з мікросудинними ускладненнями [16]. При цьому ЕМАР-II був вищим у пацієнтів з мікроальбумінурією, високими індексом маси тіла, рівнем глюкози натще та HbA1c, креатиніном, тригліцеридами, загальним холестеринном, співвідношенням альбумін-креатинін у сечі та високочутливим С-реактивним протеїном. Існують певні порогові значення ЕМАР-II (1075 пг/мл), які дозволяють диференціювати пацієнтів з діабетом з мікросудинними ускладненнями та без них з чутливістю 93% та специфічністю 82%. Отримані дані цілком співвідносилися з нашими результатами, висвітлювали високу ступень взаємозв'язку ЕМАР-II з іншими показниками при ЦД та його чіткий зв'язок з мікросудинними ускладненнями.

У цьому плані можна перспективно оцінити результати випробування нейтралізуючих гуманізованих анти-ЕМАР-II антитіл при викликаному цигарковим димом запаленні легень і пошкодженні клітин, включаючи апоптоз і аутофагію [17]. На підставі наших досліджень та наведених літературних даних можна передбачити високий терапевтичний потенціал анти-ЕМАР II антитіл при розвитку мікросудинних ускладнень ЦД, зокрема – ДР при ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ДР і ЦД 2 типу встановлено значне збільшення вмісту ЕМАР-II у крові в порівнянні з контролем. При НПДР він перевищував контрольний рівень у 2,5 раза, при ППДР – у 4,6 раза, при ПДР – у 6,1 раза ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Міжгрупові порівняння також були статистично значущими ($p < 0,05$), що підтверджувало прогресивний характер збільшення ЕМАР-II при розвитку ДР.
2. Визначено межові рівні ЕМАР-II: для НПДР вони становили від 2,186 нг/мл до 5,66 нг/мл, при ППДР – від 5,67 нг/мл до 7,565 нг/мл і при ПДР – більше 7,565 нг/мл.
3. Вміст ЕМАР-II мав пряму достеменну кореляцію з глікемією натще ($r = 0,207$), центральними товщиною ($r = 0,578$) та об'ємом сітківки ($r = 0,554$), вмістом глікованого гемоглобіну ($r = 0,699$), загального холестерину ($r = 0,442$), ліпопротеїдів високої ($r = 0,25$), низької ($r = 0,39$) та дуже низької щільності ($r = 0,515$), а також тригліцеридів ($r = 0,359$; $p < 0,05$ для всіх наведених випадків).
4. Ризик прогресування ДР через 2 роки спостереження збільшувався у 2,0 рази при збільшенні вмісту в крові ЕМАР-II ($p < 0,001$; ВШ=2,0; 95% ВІ 1,6-2,49). Площа під кривою операційних характеристик прогнозу $AUC = 0,88$ (95% ВІ 0,81-0,93), чутливість моделі становила 70,9% (95% ВІ 62,5%-80,1%), специфічність – 89,5% (95% ВІ 81,6%-95,3%).

REFERENCES

1. Mogyl'nytska LA. [Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance]. *Fiziol Zh* (1994). 2015;61(1):102-111. Ukrainian. DOI: 10.15407/fz61.01.102.
2. van Horssen R, Eggermont AM, ten Hagen TL. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006 Oct;17(5):339-48. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.08.001.
3. Mogyl'nytska LA, Mogyl'nytska OE. Serum levels of endothelial monocyte activating peptide II in type 1 diabetes. *Fiziol Zh* (1994). 2016;62(1):102-106. DOI: 10.15407/fz62.01.102.
4. Mohyl'nyts'ka LA. [Serum levels of endothelial monocyte-activating polypeptide-II in type 2 diabetes mellitus]. *Fiziol Zh* (1994). 2014;60(1):84-90. Ukrainian. PMID: 24809179.
5. Rykov S.O., Korobov K.V., Mogilevskyy S.Yu., Ziablitsev D.S. Progression of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the connection with the blood endothelial monocyte-activating polypeptide-II level. *Medical Science of Ukraine*. 2020;16(4):15-21. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2020.03.
6. Awasthi N, Schwarz MA, Verma V, Cappiello C, Schwarz RE. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced proangiogenic signaling. *Lab Invest*. 2009 Jan;89(1):38-46. DOI: 10.1038/labinvest.2008.106.
7. Tandle AT, Calvani M, Uranchimeg B, Zahavi D, Melillo G, Libutti SK. Endothelial monocyte activating polypeptide-II modulates endothelial cell responses by degrading hypoxia-inducible factor-1alpha through interaction with PSMA7, a component of the proteasome. *Exp Cell Res*. 2009 Jul 1;315(11):1850-9. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.03.021.
8. Matschurat S, Knies UE, Person V, Fink L, Stelcker B, Ebenebe C, Behrendorf HA, Schaper J, Clauss M. Regulation of EMAP II by hypoxia. *Am J Pathol*. 2003 Jan;162(1):93-103. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63801-1.
9. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48:452-8.
10. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chalyy OV, Chalyy KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Kyiv: Vistka. 2018:208 [Ukrainian].
11. Brownlee J. One-vs-Rest and One-vs-One for

- Multi-Class Classification [Internet]. Machine Learning Mastery; 2021 [cited 2025 May 28]. Available on: <https://machinelearningmastery.com/one-vs-rest-and-one-vs-one-for-multi-class-classification>.
12. Serdiuk AV. Glycated hemoglobin as a prognostic factor for the progression of non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2024;2(12):26-30. [Ukrainian] DOI: 10.22141/2309-8147.12.2.2024.377.
 13. Mogilevskii SI, Serdiuk AV, Zyablitsev SV. Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus. *J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2024;(4):38-45. DOI: 10.31288/oftalmolzh202443845.
 14. Serdiuk AV, Mogilevskyy SYu, Zyablitzev SV, Denisiuk OYu. Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;7(20):491-498. [Ukrainian] DOI: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447.
 15. Feldman DA, Ryndina NG, Kravchun PG, Mykolayivna DI. Prognostication of complicated course of acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus based on use of Endothelial Monocyte Activating Polypeptide-II. *Wiad Lek*. 2022;75(1):65-69. PMID: 35092249.
 16. Adly AAM, Ismail EA, Tawfik LM, Ebeid FSE, Hassan AAS. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. *Cytokine*. 2015 Dec;76(2):156-162. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.006.
 17. Koike K, Beatman EL, Schweitzer KS, Justice MJ, Mikosz AM, Ni K, Clauss MA, Petrache I. Subcutaneous administration of neutralizing antibodies до endothelial monocyte-activating protein II attenuates cigarette smoke-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019 Sep 1;316(3):L558-L566. DOI: 10.1152/ajplung.00409.2018.

ENDOTHELIAL MONOCYTE-ACTIVATING POLYPEPTIDE-II AS A POSSIBLE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC FACTOR OF DIABETIC RETINOPATHY

Serdyuk A. V.

Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

anton777serdyk@gmail.com

Background. Endothelial dysfunction is involved in the pathogenesis of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II (EMAP-II) is a multifunctional polypeptide with proinflammatory and antiangiogenic activity, which is associated with the development of diabetic retinopathy (DR).

Aim: to determine the blood content of EMAP-II at different stages of DR and the possibility of its use as a biomarker of DR progression.

Material and methods. 136 patients with type 2 diabetes were examined, who were divided into groups: 1st - with non-proliferative (NPDR, 60 eyes), 2nd - with preproliferative DR (PPDR; 42 eyes) and 3rd - with proliferative DR (PDR; 34 eyes). Patients were examined and treated for 2 years. 25 patients who did not have diabetes were involved as controls. EMAP-II was determined in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay. Analysis of the study results was carried out in the EZR v.1.54 package (Austria).

Results. In patients with DR and type 2 diabetes, a significant increase in the blood content of EMAP-II was found compared to the control. In NPDR, it exceeded the control level by 2.5 times, in PPDR – by 4.6 times, in PDR – by 6.1 times ($p < 0.001$ for all comparisons). Intergroup comparisons were also statistically significant ($p < 0.05$), which confirmed the progressive nature of the increase in EMAP-II in the DR development. The cut-off levels of EMAP-II were determined: for NPDR they were from 2.186 ng/ml to 5.66 ng/ml, in PPDR – from 5.67 ng/ml to 7.565 ng/ml and in PDR – more than 7.565 ng/ml. The overall prediction accuracy was 82.0% (95% CI 75.2-87.6%). EMAP-II levels were significantly correlated with fasting blood glucose ($r = 0.207$), central retinal thickness ($r = 0.578$) and volume ($r = 0.554$), glycated hemoglobin ($r = 0.699$), total cholesterol ($r = 0.442$), high-density lipoprotein ($r = 0.25$), low-density lipoprotein ($r = 0.39$) and very low-density lipoprotein ($r = 0.515$), and triglycerides ($r = 0.359$; $p < 0.05$ for all cases). The risk of DR progression after 2 years of observation increased 2.0-fold with increasing EMAP-II levels in the blood ($p < 0.001$; OR=2.0; 95% CI 1.6-2.49). The area under the curve of the operating characteristics of the prediction AUC=0.88 (95% CI 0.81-0.93), the sensitivity of the model was 70.9%, specificity – 89.5%.

Conclusion. Thus, it was established that EMAP-II is one of key factor in the DR pathogenesis, which is closely related to phenotypic manifestations, and its content in the blood is a biomarker of the stage of DR and its progression.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, prognosis, modeling, EMAP-II.

РЕАКТИВНИЙ ГЛІОЗ СІТКІВКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА ВПЛИВ НА НЕЇ ГАЛЬМУВАННЯ КЛІТИННИХ ПРОТЕЇНКІНАЗ

Усенко К.О. <https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

usenko1205@gmail.com

Ціль: визначити вплив інгібітору клітинних протеїнказ сорафенібу на розвиток реактивного гліозу сітківки при експериментальній діабетичній ретинопатії.

Матеріали та методи. У щурів-самців лінії Wistar моделювали діабетичну ретинопатію шляхом одноразового введення стрептозоточину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China). Щурів було розподілено на 3 групи: контрольна, з введенням інсуліну (30 Од; NovoNordiskA/S, Bagsvaerd, Denmark) і з введенням інсуліну і сорафенібу (55 мг/кг; Cipla, India). Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл проти GFAP ("ThermoFisher Scientific", США). Визначення вмісту GFAP у лізатах тканини сітківки проводили методом імуноблотингу.

Результати. При розвитку діабетичної ретинопатії було відмічено прогресуюче збільшення експресії GFAP у астроцитах шару нервових волокон та клітинах Мюллера. Також збільшувався вміст GFAP у тканинах сітківки, що підтверджувало розвиток реактивного гліозу. Лікування тварин інсуліном спряло меншій інтенсивності GFAP-позитивного забарвлення клітин та знижувало вміст GFAP у сітківці. Додавання сорафенібу попереджало діабетогенний реактивний гліоз сітківки.

Висновки. Попередження активації астроцитів і клітин Мюллера сітківки при експериментальній діабетичній ретинопатії свідчило на користь можливого використання цього препарату для лікування ранніх стадій діабетогенного пошкодження сітківки.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, гліоз, астроцити, клітини Мюллера, GFAP, сорафеніб.

Актуальність. До макрогліальних клітин сітківки відносяться астроцити і клітини Мюллера, які забезпечують трофічну та метаболічну функцію нейронів, відповідають за підтримку гомеостатичного середовища, беруть участь у формуванні гематоретинального бар'єру (ГРБ) [1]. Макроглія підтримує гомеостаз позаклітинних іонів і нейромедіаторів, має важливе значення для обробки інформації в нейронних ланцюгах, бере участь у метаболізмі глюкози в сітківці та у видаленні відходів метаболізму, регулює місцевий кровотік, відіграє фундаментальну роль у місцевій імунній відповіді та захищає нейрони від окисного пошкодження [2].

Астроцити сітківки у людини, щурів і мишей знаходяться у шарі нервових волокон і шарі гангліонарних клітин та мають зіркоподібну форму [3]. На відміну від гангліонарних клітин, астроцити не поширюють потенціали дії вздовж своїх відростків, однак астроцити та клітини Мюллера демонструють регульоване підвищення внутрішньоклітинного вмісту кальцію, що є формою їх збудливості [4].

У відповідь на пошкодження сітківки як астроцити, так і клітини Мюллера піддаються реактивному гліозу, посилюючи регуляцію проміжних ниток, а саме гліальних фібрилярних кислотних білків (GFAP), віментину і нестину [5]. Показано, що ця реакція опосередкована через протеїназний шлях сигнального білку та активатора транскрипції STAT3.

Реактивний гліоз є типовою відповіддю макроглії на пошкодження, але дискусабельним є питання про його роль – нейропротекторну або цитотоксичну та пошкоджувальну [6]. Обґрунтованою є думка про те, що за умов пошкодження можуть існувати два типи реактивних астроцитів, відомі як A1 та A2 [7]. Фенотип A1 є прозапальним та нейротоксичним і реалізується через активацію ядерного фактору капа-В (NF- κ B), тоді як фенотип A2 корисний для виживання нейронів і реалізується через шляхи STAT3 та/або PI3K/Akt [8].

Реактивний гліоз був описаний при різних патологічних станах сітківки, включаючи цукровий діабет (ЦД), вікову макулярну дегенерацію, глаукому, відшарування сітківки

або пігментний ретиніт [2]. Активація астроцитів і реактивний гліоз поряд з нейродегенерацією спостерігалися у макак-резусів при моделюванні цукрового діабету як 1-го, так і 2-го типів на ранній стадії діабетичної ретинопатії (ДР) [9]. Завдяки важливості астроцитів і клітин Мюллера для підтримки нервово-судинної структури та функції сітківки, вважається, що їх дисфункція при ЦД може бути вирішальним фактором патології ДР [10]. Широка участь макроглії в захворюваннях сітківки вказує на те, що ці клітини є потенційними мішенями для розробки нових напрямків таргетної терапії [2].

Перспективним напрямком лікування ДР є застосування інгібіторів рецепторних претеїназ (ІПК) [11]. У попередніх дослідженнях нами показана гіпоглікемічна дія мультикіназного ІПК сорафенібу при моделюванні ЦД 1-го (введення стрептозотоцину) і 2-го типів (тривала жирова дієта з введенням низьких доз стрептозотоцину) [12].

Сорафеніб (BAY-43-9006, Nexavar®, Bayer) – протипухлинний препарат, що використовується для лікування неоперабельної гепатоцелюлярної карциноми та прогресуючої нирково-клітинної карциноми [13]. Він є мультикіназним інгібітором проліферації пухлинних клітин *in vitro* через пригнічення внутрішньоклітинних сигнальних кіназ [14].

Таким чином, обґрунтованим є припущення щодо можливості використання ІПК сорафенібу для попередження розвитку ДР при моделюванні ЦД, що, враховуючи здатність препарату до інгібування внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, може включати попередження реактивного гліозу сітківки.

Ціль: визначити вплив інгібітору клітинних протеїназ сорафенібу на розвиток реактивного гліозу сітківки при експериментальній діабетичній ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Директиви 2010/63 ЄС із захисту тварин, Гельсінкської декларації (2008)

та вимогами Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№1759-VI від 15.12.2009). Тварин тримали в умовах віварію на стандартному раціоні.

До дослідження залучено 60 трьохмісячних щурів-самців лінії Wistar вагою 140-160 г. Експериментальний ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China), розчиненого у холодному 0,1 М цитратному буфері (рН4,5). Протягом 16 годин до виконання ін'єкції тварин не годували, а протягом 24 годин після – поїли 5% розчином глюкози. У подальшому кожні три доби контролювали рівень глікемії за допомогою глюкометра та одноразових тест-смужок (ACCU-Chek Instant, Roche, Mannheim, Germany) у крові, забраної з хвостової вени натще. У якості контролю введення стрептозотоцину 5 щурам вводили тільки цитратний буфер. Через 3 доби після ін'єкції вміст глюкози у крові тварин, яким вводили стрептозотин був не менше 15 ммоль/л, в жодного щура, яким було введено тільки цитратний буфер, вміст глюкози у крові не перевищував 6,1 ммоль/л.

Протягом експерименту у тварин відмічена виражена полідипсія, поліурія, кетон- та глюкозурія; тварини суттєво втрачали вагу, що дозволяло вважати адекватною застосовану модель відтворення у щурів інсулінозалежного ЦД з кетозом. У цьому дослідженні тварин спостерігали 3 місяці.

Через 7 дів тварин зі стійкою гіперглікемією (n=60) сліпим рандомним способом розділили на 3 групи по 20 особин. У 1-й групі (контроль) лікування гіперглікемії не проводили. У 2-й групі тваринам через день внутрішньоочеревино вводили інсулін короткої дії (Actrapid HM Penfill, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) у дозі 30 Од. Тваринам 3-ї групи вводили інсулін (по схемі 2-ї групи), а також per os щоденно вводили розчин інгібітору протеїнази сорафенібу (200 мг, Cipla, Індія) у дозі 50 мг/кг у вигляді соше.

Тварин виводили з експерименту через 7, 14, 28 дів і 3 місяці у кількості по 5 особин шляхом смертельної ін'єкції тіопенталу (75 мг/кг) та декапітації. Після ін'єкції тіопенталу

та декапітації у тварин проводили двобічну енуклеацію. Для морфологічних досліджень очі занурювали у 10% розчин нейтрального формаліну та заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 ("Thermo Shandon", Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм.

Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням моноклональних мишиних антитіл проти GFAP ("ThermoFisher Scientific", США). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном. Оцінку інтенсивності забарвлення проводили згідно рекомендаціям D. Dabbs (2014) на підставі візуально-аналогової шкали [15]. Оцінка 0 балів відповідала відсутності забарвлення, 1 бал – слабкий, 2 бали – середній і 3 бали – високій інтенсивності забарвлення.

Визначення вмісту GFAP у лізатах тканини сітківки проводили методом імуноблотингу. Електрофорез гомогенатів тканин проводили у поліакриламідному гелі, протеїни з гелю переносили на нітроцелюлозну мембрану за допомогою електроблоту. Мембрани інкубували з моноклональними антитілами до GFAP ("Santa Cruz Biotechnology", США). Напівкількісний аналіз проводили денситометрично, використовуючи програмне забезпечення TotalLab (TL120, "Nonlinear Inc", США). Результати імуноблот-аналізу вмісту виражали в умовних одиницях від контрольної величини оптичної густини відповідної поліпептидної зони на блотограмах, нормованої за вмістом актину в кожному зразку.

Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описову статистику проводили з розрахунком середніх та їхніх стандартних похибок. Вибіркові середні порівнювали із застосуванням дисперсійного аналізу (ANOVA), вірогідними вважали значення $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Імуногістохімічне забарвлення маркера макроглії GFAP у сітківці інтактних тварин показало його наявність тільки у астроцитах

та їх волокон, що розташовувалися по внутрішній поверхні сітківки. Як відомо, експресія цього протеїну в нормі відбувається тільки в астроцитах сітківки [2]. У інших шарах специфічного забарвлення виявлено не було. Також можна бачити, що позитивно забарвлені астроцитарні клітини і волокна охоплюють гемокapіляр на внутрішній поверхні сітківки. Інтенсивність забарвлення за шкалою D. Dabbs відповідала 1-2 балам.

За умов розвитку експериментальної ДР відмічено активацію експресії GFAP вже через 7 діб, що було відмічено у шарі нервових волокон повздож внутрішньої поверхні сітківки. Інтенсивність їх забарвлення за шкалою D. Dabbs відповідала 2-3 балам. Вже на цей термін відмічені численні позитивні волокна, які у радіальному напрямку пересікали сітківку. Протягом спостереження (дослідження були проведені на 14-ту, 28-му добу і через 3 місяці) інтенсивність такого забарвлення збільшувалася до 3-4 балів, численні волокна чітко візуалізувалися на всьому протязі внутрішніх шарів сітківки. Характерна їх будова та розташування дозволили ідентифікувати їх як відростки клітини Мюллера [16].

Через 3 місяці спостереження інтенсивність такого забарвлення була максимальною, у всіх випадках можна було бачити численні довгі радіальні волокна, які продовжувалися у шар нервових волокон та щільно охоплювали судини, що в ньому розташовані. У ядерних шарах сітківки помітні були окремі GFAP-позитивні клітини – глія Мюллера. Така картина у контрольній групі відбивала реакцію макроглії сітківки – реактивний гліоз. Як відомо, в нормі клітини Мюллера не експресують GFAP, тоді як при ДР вони набувають такої здатності [2].

Введення інсуліну спряло меншій інтенсивності GFAP-позитивного забарвлення, хоча його клітинний розподіл відповідав такому у контрольній групі. Інтенсивність забарвлення відповідала 1-2 балам. Введення разом з інсуліном сорафенібу ще більшою мірою попереджало активацію експресії GFAP у тканинах сітківки. Отже, можна було

вважати, що діабетогенну реакцію макроглії сітківки – реактивний гліоз суттєво знижувало введення інсуліну разом із сорафенібом.

Необхідно зазначити, що у 2-й та 3-й групах на досліджених термінах (14 і 28 діб) також не було відмічено збільшення експресії GFAP, з чого витікало, що застосоване лікування попереджало притаманну для ДР гіперекспресію GFAP клітинами макроглії сітківки.

Отримані результати підтверджувалися результатами імуноблотингу. Вміст GFAP у тканинах сітківки контрольної групи через 3 місяці був збільшеним у 4,9 рази ($P < 0,05$) у порівнянні з початковими значеннями. Введення інсуліну і, більшою мірою, інсуліну з сорафенібом зменшувало вміст GFAP у тканинах сітківки ($P < 0,05$). На блотограмах візуалізувалися не тільки основна смужка з молекулярною масою 49 kDa, але й менш важкі фрагменти, основний з яких відповідав молекулярній масі 37 kDa. Відомо, що GFAP – це білок, з якого будуються проміжні філаменти цитоскелета астроцитів та деяких інших клітин гліального походження [17]. Його мономерна форма (49 kDa) є досить стабільною структурою, яка синтезується в ході клітинної відповіді, наприклад, реактивного астрогліозу. Перебудови проміжних філаментів відбуваються в ході клітинної відповіді, наприклад реактивного астроцитозу, що відбувається шляхом обмеженого протеолізу їх білків (у тому числі, GFAP в астроцитах). Продукти лімітованого протеолізу з молекулярною масою менше 49 kDa (основний – 37 kDa) теж входять до складу філаментів і екстрагуються разом з основною субодиницею [17]. Отже, накопичення білка проміжних філаментів (GFAP) та його протеоліз – верифіковані ознаки астрогліозу.

Цікаво, що низькомолекулярні поліпептиди GFAP були наявними і в інтактних тварин, що вочевидь, є особливістю організації проміжних філаментів цитоскелета макроглії у сітківці ссавців. Проте їх вміст за умов ЦД був значно більшим (у 4,5 рази; $P < 0,05$) і не відрізнявся від контролю при лікуванні інсуліном і сорафенібом. Це свідчило на

користь попередження протеолізу проміжних філаментів при дії останнього.

Таким чином, розвиток експериментальної ДР супроводжувався вираженим реактивним гліозом у сітківці, який стосувався астроцитів та клітин Мюллера. Надекспресію GFAP знижувало лікування тварин інсуліном, а комбіноване застосування інсуліну і ІПК сорафенібу її фактично попереджувало.

ОБГОВОРЕННЯ

Реактивний гліоз сітківки був описаний як одне з перших патологічних явищ і характерна ознака ДР, який відмічається навіть за відсутності судинних або клінічних симптомів і зберігається протягом усього перебігу захворювання [18].

Гліотичні клітини Мюллера вивільняють безліч проангіогенних, прозапальних і профіброзних факторів, які сприяють васкуляризації та нейродегенерації [18, 19]. Так, утворення ними фактора росту ендотелію судин (VEGF), основного ангіогенного фактора, значно посилюється при ЦД [19]. Показано, що експресія GFAP була значно підвищена у діабетичній сітківці макак-резусів [9], що узгоджувалося з нашими результатами. За умов глікемії клітини Мюллера є джерелом прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , що пов'язане із судинною дисфункцією та запаленням [10]. Аберантна проліферація і трансдиференціація клітин Мюллера відіграє ключову роль у формуванні фіброзно-проліферативної тканини при проліферативній ДР, що може спричинити відшарування сітківки [20]. Попередження активації астроцитів і клітин Мюллера сітківки щурів з експериментальною ДР свідчило на користь можливого використання цього препарату для лікування ранніх стадій діабетогенного пошкодження сітківки.

ВИСНОВКИ

1. При розвитку експериментальної діабетичної ретинопатії було відмічено збільшення експресії GFAP у астроцитах

шару нервових волокон та клітинах Мюллера, також збільшувався вміст GFAP у тканинах сітківки, що підтверджувало розвиток реактивного гліозу.

2. Лікування тварин інсуліном сприяло меншій інтенсивності GFAP-позитивного забарвлення клітин та знижувало вміст GFAP у сітківці.
3. Введення разом з інсуліном сорафенібу попереджало діабетогенний реактивний гліоз сітківки, що підтверджувало позитивний вплив препарату на розвиток ДР.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування. Дане дослідження виконано за ініціативи кафедр офтальмології і патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. Kettenmann H, Verkhratsky A. Neuroglia: the 150 years after. Review Trends Neurosci. 2008 Dec;31(12):653-9. DOI: 10.1016/j.tins.2008.09.003.
2. de Hoz R, Rojas B, Ramírez AI, Salazar JJ, Gallego BI, Triviño A, Ramírez JM. Retinal Macrogial Responses in Health and Disease. Biomed Res Int. 2016; 2016:2954721. DOI: 10.1155/2016/2954721.
3. Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. Glia. 2020 Apr;68(4):768-796. DOI: 10.1002/glia.23727.
4. Seifert G, Schilling K, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. Nat Rev Neurosci. 2006 Mar;7(3):194-206. DOI: 10.1038/nrn1870.
5. Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, Pereiro X, Sharma SC. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. Prog Retin Eye Res. 2016 Mar; 51:1-40. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.
6. Pekny M, Pekna M, Messing A, Steinhäuser C, Lee JM, Parpura V, Hol EM, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Astrocytes: a central element in neurological diseases. Acta Neuropathol. 2016

- Mar;131(3):323-45. DOI: 10.1007/s00401-015-1513-1.
7. Liddel SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity*. 2017 Jun 20;46(6):957-967. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006.
 8. Yoo HS, Shanmugalingam U, Smith PD. Harnessing Astrocytes and Müller Glial Cells in the Retina for Survival and Regeneration of Retinal Ganglion Cells. *Cells*. 2021 May 28;10(6):1339. DOI: 10.3390/cells10061339.
 9. Xia Y, Luo Q, Chen J, Huang C, Jahangir A, Pan T, Wei X, Liu W, Chen Z. Retinal Astrocytes and Microglia Activation in Diabetic Retinopathy Rhesus Monkey Models. *Curr Eye Res*. 2022 Feb;47(2):297-303. DOI: 10.1080/02713683.2021.1984535.
 10. Llorián-Salvador M, Cabeza-Fernández S, Gomez-Sanchez JA, de la Fuente AG. Glial cell alterations in diabetes-induced neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2024 Jan 18;81(1):47. DOI: 10.1007/s00018-023-05024-y.
 11. Striglia E, Caccioppo A, Castellino N, Reibaldi M, Porta M. Emerging drugs for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020 Sep;25(3):261-271. DOI: 10.1080/14728214.2020.1801631.
 12. Ziablitzev SV, Usenko J, Dobrovinska OV, Perepelytsa YuV, Andrushchenko VA. [The metabolic effect of cellular protein kinases blockade on the experimental diabetes]. *Fiziol. Zh*. 2024;70(3):16-26 [Ukrainian]. DOI: 10.15407/fz70.03.016.
 13. Abdelgalil AA, Alkahtani HM, Al-Jenoobi FI. Sorafenib. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2019; 44:239-266. DOI: 10.1016/bs.podrm.2018.11.003.
 14. Juan LW, En LM, Hao L, Kai HY, Ju H. Sorafenib regulating ERK signals pathway in gastric cancer cell. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014 Sep;38(2):438-43. DOI: 10.1016/j.etap.2014.07.012.
 15. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry, 4th Edition Theranostic and genomic applications*. 2014. 960 p.
 16. Lindqvist N, Liu Q, Zajadacz J, Franze K, Reichenbach A. Retinal glial (Müller) cells: sensing and responding to tissue stretch. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Mar;51(3):1683-90. DOI: 10.1167/iovs.09-4159.
 17. Tykhomyrov AA, Pavlova AS, Nedzvetsky VS. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): on the 45th Anniversary of Its Discovery. *Neurophysiology*. 2016;48;54-71. <https://DOI.org/10.1007/s11062-016-9568-8>.
 18. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017 Oct; 139:93-100. DOI: 10.1016/j.visres.2017.03.013. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28866025.
 19. Wang J, Xu X, Elliott MH, Zhu M, Le YZ. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*. 2010 Sep;59(9):2297-305. DOI: 10.2337/db09-1420. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20530741; PMCID: PMC2927953.
 20. Wu D, Kanda A, Liu Y, Noda K, Murata M, Ishida S. Involvement of Müller Glial Autoinduction of TGF- β in Diabetic Fibrovascular Proliferation Via Glial-Mesenchymal Transition. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Dec 1;61(14):29. DOI: 10.1167/iovs.61.14.29.

REACTIVE RETINAL GLIOSIS IN EXPERIMENTAL DIABETIC RETINOPATHY AND THE EFFECT OF INHIBITION OF CELLULAR PROTEIN KINASES

Usenko K.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

usenko1205@gmail.com

Aim: to determine the effect of the cellular protein kinase inhibitor sorafenib on the development of reactive retinal gliosis in experimental diabetic retinopathy.

Materials and methods. Diabetic retinopathy was modeled in male Wistar rats by a single injection of streptozotocin (50 mg/kg; Sigma-Aldrich, Co, China). Rats were divided into 3 groups: control, with insulin administration (30 U; NovoNordiskA/S, Bagsvaerd, Denmark) and with insulin and sorafenib administration (55 mg/kg; Cipla, India). Immunohistochemical study was performed using monoclonal antibodies against GFAP ("ThermoFisher Scientific", USA). Determination of GFAP content in retinal tissue lysates was performed by immunoblotting.

Results. With the development of diabetic retinopathy, a progressive increase in GFAP expression was noted in astrocytes of the nerve fiber layer and Müller cells. The content of GFAP in retinal tissues also increased, which confirmed the development of reactive gliosis. Treatment of animals with insulin led to a lower intensity of GFAP-positive staining of cells and reduced the content of GFAP in the retina. The addition of sorafenib prevented diabetogenic reactive gliosis of the retina.

Conclusions. Prevention of activation of astrocytes and Müller cells of the retina in experimental diabetic retinopathy indicated in favor of the possible use of this drug for the treatment of early stages of diabetogenic retinal damage.

Keywords: diabetic retinopathy, gliosis, astrocytes, Müller cells, GFAP, sorafenib.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМІКИ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ЗАГОЄННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГНІЙНОЇ РАНИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ МЕТОДІВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ

Біляєва О.О. <https://orcid.org/0000-0003-2862-0423>

Бітінш А.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3867-5524>

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

bitinshandrew@gmail.com

Актуальність. Гнійно-запальні ураження шкіри та м'яких тканин залишаються однією з найпоширеніших патологій у хірургічній практиці, становлячи до 35% госпіталізацій і до 60% амбулаторних звернень. Їх лікування часто ускладнюється хронізацією процесу, резистентністю до антибіотиків та високим ризиком інвалідизації пацієнтів. Попри позитивні клінічні результати, морфологічні аспекти загоєння ран вивчені недостатньо.

Ціль: оцінити клінічну ефективність аплікаційного сорбенту та бактеріофагу (Піофаг) в лікуванні гнійних ран на експериментальній моделі, шляхом порівняльного аналізу патогістологічних змін та динаміки основних фаз ранового процесу (очищення, грануляція, епітелізація, повне загоєння) у щурів лінії Wistar у порівнянні з місцевим лікуванням гіпертонічним розчином натрію хлориду та маззю Левоміколь.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 40 білих щурах лінії Wistar віком 3–4 місяці, масою 180–220 г, які утримувались у стандартних умовах віварію Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Моделювання гнійного запалення здійснювали шляхом підшкірного введення 1 мл бактеріальної суспензії, приготовленої з фекалій щурів, що містила *E. coli*, *S. epidermidis* та *E. faecalis* у відповідних концентраціях. Вивчали морфологічні зміни при різних стадіях ранового процесу. Тварин розподілено на три групи. Група ІА (n=17) – лікування експериментальним сорбентом на основі аеросилу та імобілізованими на його матриці тинідазолом та лідокаїном; група ІБ (n=13) – застосування бактеріофагового препарату «Піофаг» у склад якого входять специфічні бактеріофаги у концентрації не менше 1×10^5 фагових часток до таких видів мікроорганізмів. Група ІІ (n=10) виконували моделювання запального процесу по вказаній методиці, наносили розріз в місці введення бактеріального розчину, вносили сорбент та зашивали наглухо рану з накладанням асептичної пов'язки.

Результати. У групі ІА спостерігалось найшвидше загоєння ран. У групі ІБ епідермізація була нижчою, переважно в краях рани. У групі ІІ – мінімальні ознаки репарації, збереження запалення. Морфологічна та імуногістохімічна динаміка підтвердила перевагу аплікаційного сорбенту над бактеріофагом і традиційним лікуванням.

Висновок. Аплікаційний сорбент забезпечує найшвидшу та найповнішу регенерацію гнійних ран, перевершуючи бактеріофаг та традиційне лікування за всіма фазами загоєння.

Ключові слова: гнійні рани, експеримент, сорбент, бактеріофаг, морфологія, запалення.

Актуальність. Гнійно-запальні ураження шкіри та м'яких тканин складають приблизно 30–35 % усіх випадків госпіталізації до хірургічних стаціонарів. У структурі амбулаторної допомоги цей показник сягає 35–60 %. Крім того, ускладнення у вигляді нагноєння після планових хірургічних втручань реєструється в 2–5 % випадків [1]. Інфекції хірургічної рани становлять значну частину (понад два мільйони випадків) усіх внутрішньолікарняних інфекцій у госпіталізованих пацієнтів у США [2, 3]. У країнах Європейського Союзу щорічно фіксується близько 5 мільйонів випадків хірургічної інфекції, що відповідає 46–93 випадкам на кожну тисячу госпіталізацій.

Одним із перспективних напрямів сучасної ранової терапії є застосування засобів, що мають комплексну, багатофакторну дію. Зокрема, актуальним є використання аплікаційних сорбентів, які поєднують у собі протимікробні, протизапальні, дегідратувальні, сорбційні властивості та здатність стимулювати репаративні процеси [5]. Такий патогенетично обґрунтований підхід є особливо ефективним у першій фазі ранового процесу, коли ключовим завданням є обмеження поширення інфекції, дренаж ексудату та усунення набряку без шкоди для життєздатних тканин [6].

На відміну від системних антибактеріальних засобів, дія яких може бути зниженою через присутність гною та продуктів тканинного розпаду, аплікаційні сорбенти забезпечують пролонговану локальну дію, підтримують ефективну концентрацію лікувальних речовин у зоні ураження та сприяють активному виведенню токсичних метаболітів [7]. Окрім цього, їхня осмотична активність та здатність до мікродренування створюють сприятливі умови для ангіогенезу та формування повноцінної грануляційної тканини [5].

Також одним із методів лікування гнійних ран є використання бактеріофагу. У науковій літературі висвітлюється висока ефективність застосування бактеріофагів у терапії різноманітних бактеріальних інфекцій. Найбільше їх використовують при ураженнях

шлунково-кишкового тракту, збудниками яких є *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Vibrio cholerae*, *Shigella spp.* та *Salmonella spp.* Доведено позитивний ефект фаготерапії у випадках трофічних виразок, хронічних ран, синдрому діабетичної стопи та муковісцидозу [8, 9, 10].

З огляду на вищезазначене, актуальним завданням є проведення експериментальних досліджень з метою оцінки ефективності сорбентів, бактеріофагу та визначення їх оптимальних властивостей і впливу на динаміку ранового процесу в умовах моделювання експериментальних гнійних ран.

Ціль: Оцінити клінічну ефективність аплікаційного сорбенту та бактеріофагу (Піофаг) в лікуванні гнійних ран на експериментальній моделі, шляхом порівняльного аналізу патогістологічних змін та динаміки основних фаз ранового процесу (очищення, грануляція, епітелізація, повне загоєння) у щурів лінії Wistar у порівнянні з місцевим лікуванням гіпертонічним розчином натрію хлориду та маззю Левоміколь.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проводилося на 40 білих щурах лінії Wistar віком 3–4 місяці, масою тіла 180–220 г, що утримувалися у стандартних умовах віварію Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Перед початком дослідження всі тварини пройшли карантинний період адаптації тривалістю 14 днів. Всі піддослідні утримувалися в однакових умовах.

Під час проведення експериментального дослідження було дотримано усіх чинних етичних, правових та нормативних вимог, прийнятих в Україні та міжнародній спільноті щодо роботи з лабораторними тваринами, у тому числі положення «Правил проведення робіт із використанням експериментальних тварин» (1977), GCP (1996), Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментах (18.03.1986), та Директиви ЄЕС №609 від 24.11.1986 р.

Дослідження проводилось із дотриманням «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», а також на підставі дозволу комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

З метою усунення больових відчуттів усі потенційно травматичні маніпуляції здійснювалися під загальним знеболенням шляхом внутрішньом'язового введення комбінації кетаміну та 2% ксилазину. Дозування препаратів становило 0,02 мл кетаміну та 0,04 мл ксилазину на 100 г маси тіла лабораторної тварини.

Моделювання гнійного запального процесу проводили відповідно до методики, викладеної в патенті України №121047 [11]. Для цього готували бактеріальний розчин шляхом розчинення 1 г фекалій лабораторних щурів у 10 мл стерильного 0,9% розчину натрію хлориду з подальшим витриманням при кімнатній температурі протягом 30–60 хвилин. Отримана бактеріальна суспензія містила такі мікроорганізми: *Escherichia coli* — 10^3 КУО/мл, *Staphylococcus epidermidis* — 103 КУО/мл та *Enterococcus faecalis* — 103 КУО/мл.

На спинці щура в межах ділянки розміром $2,5 \times 3,0$ см, попередньо поголеної та обробленої розчином Бетадин, виконували підшкірну ін'єкцію 1 мл підготовленого бактеріального розчину для індукції гнійного вогнища. Формування гнійного вогнища (абсцесу) було зафіксовано на другу добу після підшкірного введення бактеріального розчину. У всіх експериментальних тварин, в умовах суворої асептики та антисептики, було виконано хірургічну обробку гнійного вогнища, після чого, відповідно до розподілу на групи, було розпочато призначене лікування. Завершення експерименту здійснювали шляхом евтаназії шляхом передозування комбінації анестезуючих препаратів: кетаміну та 2% розчину ксилазину на 23 добу.

Тварин випадковим чином розподілено на три групи. Група IA (n=17) – лікування експериментальним сорбентом на основі аеросилу та імобілізованими на його матриці тинідазолом та лідокаїном; група

IB (n=13) – застосування бактеріофагового препарату «Піофаг» у склад якого входять специфічні бактеріофаги у концентрації не менше 1×10^5 фагових часток до таких видів мікроорганізмів: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*; група II – Порівняльна (n = 10): використання гіпертонічного розчину натрію хлориду у поєднанні з маззю «Левомеколь» діючими речовинами якої є: левоміцетин та метилурацил. Група II (n=5) виконували моделювання запального процесу по вказаній методиці, наносили розріз в місці введення бактеріального розчину, вносили сорбент та зашивали наглухо рану з накладанням асептичної пов'язки.

Зразки тканин для гістологічного дослідження відбирали на 1-шу, 7-му, 12-ту добу спостереження. Комплексне патогістологічне дослідження морфологічних змін гнійних ран в експерименті при різних методах лікування проводилось на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика завідуючою кафедрою професором Дядик О.О.

Отриманий матеріал фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7.4) протягом 24-48 годин. Після фіксації матеріал був проведений за стандартною методикою в апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), який потім заливався в парафін на апараті HistoStar (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія). З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (ThermoShandon, Велика Британія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином та пікрофуксином за Ван Гізоном [12, 13, 14].

Для оцінки патогістологічних змін та динаміки основних фаз ранового процесу уражених ділянок при різних методах лікування нами було проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) з мишачим моноклональним антитілом до загального цитокератину AE1/AE3 (PanCK,

Cytokeratin, Pan Ab-1), (Master Diagnostica, Spain). Для проведення ІГХД відповідні зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). При проведенні ІГХД використано систему візуалізації Masret Polymer Plus Detection System (Peroxidase), (Incl. DAB Chromogen) (Master Diagnostica, Spain). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували Buffer TBS Tween 20 та Buffer EDTA pH 8.

Оцінка експресії маркеру AE1/AE3 проводилась відповідно наявності різного ступеня інтенсивності коричневого забарвлення клітин згідно візуально-аналогової шкали. Інтенсивність експресія оцінювали від 0 – «відсутня» до +++ – «виражена» [15].

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, біокулярної насадки 1,5 та окулярів

10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» PrimoStar з камерою Axioscam105 color.

Усі перев'язки здійснювалися щоденно з моменту хірургічного втручання. Клінічне спостереження за тваринами проводилося один раз на добу. Оцінку ефективності лікування здійснювали за наступними клінічними критеріями: день очищення рани, день появи грануляційної тканини, день початку епітелізації, день повного загоєння рани.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився з використанням програми STATISTICA 12.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В групі ІА на 1 добу спостерігались виражені запальні зміни у вигляді гнійного запалення, формування на окремих ділянках обмеженого запального процесу по типу формування абсцесів, ділянки некрозу, виразкування епідермісу (рис.1 а).

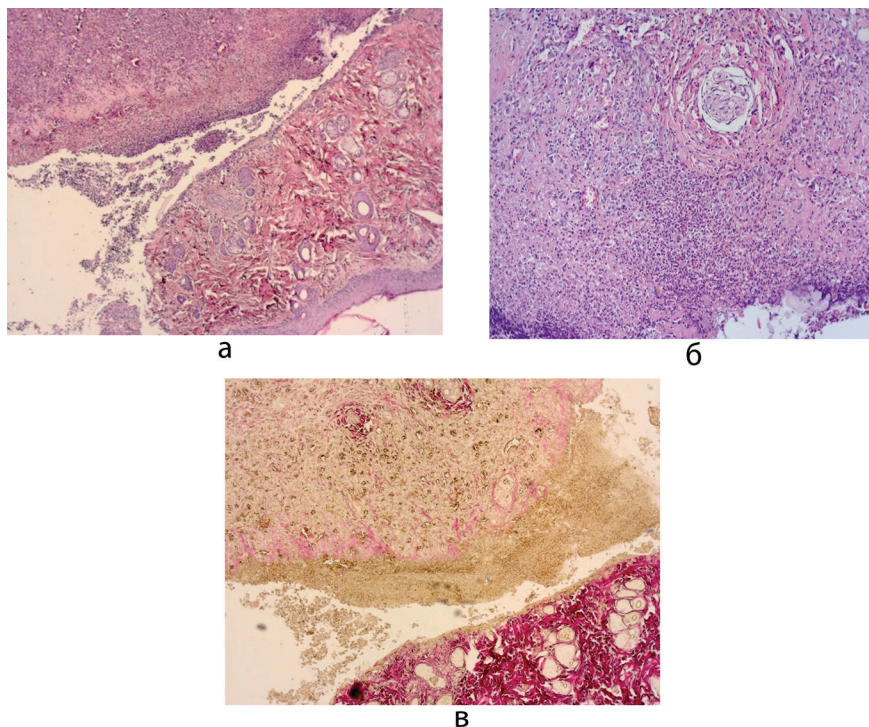


Рис. 1. Морфологічні зміни у щурів групи ІА на 1 добу: Гнійне запалення, некротичні зміни в тканинах. Забарвлення гематоксилином та еозином, x50 (а). В зоні гнійного запалення васкуліт. Забарвлення гематоксилином та еозином, x100 (б).

В зоні гнійного запалення, периваскулярно вогнищеве розростання молоді сполучної тканини.

Забарвлення за Ван Гизоном, x50 (в)

В судинах серед гнійного запального інфільтрату відмічались ознаки васкуліту (рис. 1 б). В ділянках гнійного запалення спостерігалось слабо виражене розростання молодій сполучній тканини, в тому числі й периваскулярно (рис. 1 в).

На 7 добу в групі ІА відмічались зменшення вираженості запального процесу, невеликі, переважно лімфоцитарні з домішкою лейкоцитів клітинні інфільтрати, розростання грануляційної, молодій та дозріваючою сполучній тканини, зменшення запальної інфільтрації в судинах (рис. 2).

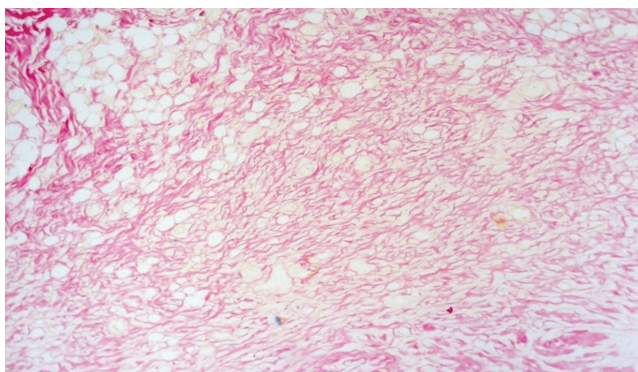


Рис. 2. Група ІА, 7 добу. Розростання грануляційної, молодій та дозріваючою сполучній тканини. Забарвлення за Ван Гізеном, $\times 100$

На 12 добу в групі ІА відбувались регенераторні процеси з формуванням епідермального шару ушкоджених ділянок

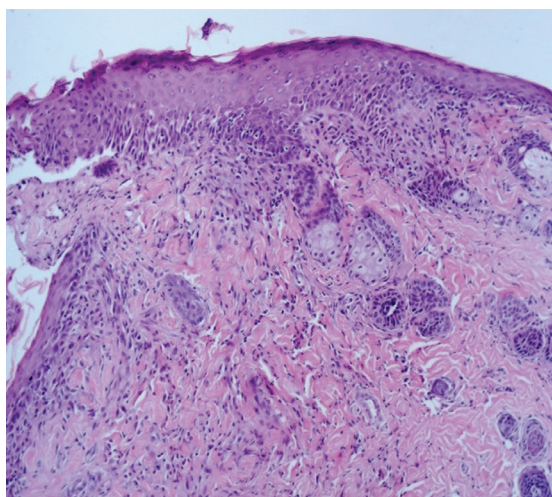
епідермісу, розростання сполучній тканини зі слабо вираженою клітинною інфільтрацією (рис. 3 а).

Нами встановлено, що в крайових ділянках рани розростання епідермісу було вираженим, під цими зонами спостерігалось розростання дозріваючою та зрілою сполучній тканини (рис. 3 б).

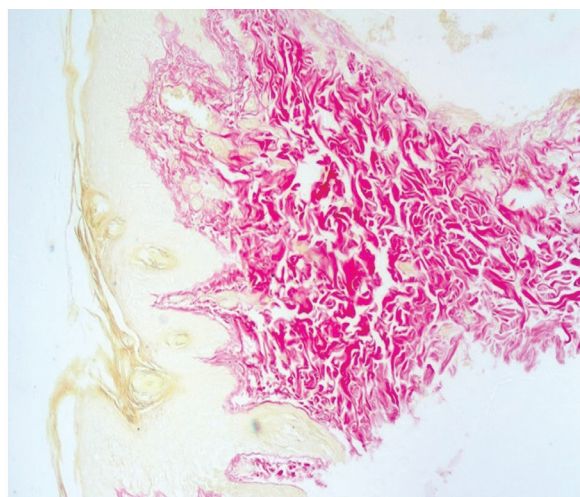
При ІГХД з маркером АЕ1/АЕ3 на 7 добу в групі ІА в зоні ушкодження відмічалась поява позитивно-експресуючих епітеліальних клітин, які почали формувати шар епітелію - початок епідермізації (рис. 4 а). При ІГХД з маркером АЕ1/АЕ3 на 12 добу в зоні ушкодження відмічалась повна регенерація епідермісу, формування додатків шкіри (рис. 4 б).

В групі ІБ на 1 добу спостерігалась зміни, які були характерні для групи ІА - виражені гнійно-некротичний запальний процес з виразкуванням епідермісу, сегментарно формування абсцесів (рис. 5 а).

На 7 добу в групі ІБ було відмічене зменшення вираженості гнійного запального процесу. В ділянках ураження відмічалась спостерігалась лімфо-лейкоцитарна з домішкою гістіоцитів клітинна інфільтрація, початкові прояви появи грануляційної тканини (див. рис. 5 б). В зоні рани відмічалось сегментарне розростання молодій сполучній тканини (див. рис. 5 в).



а



б

Рис. 3. Морфологічні зміни у щурів групи ІА на 12 добу. Ділянки епідермізації, розростання дозріваючою та зрілою сполучній тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$ (а). Під шаром епідермісу розростання дозріваючою та зрілою сполучній тканини. Забарвлення за Ван Гізеном, $\times 50$ (б)

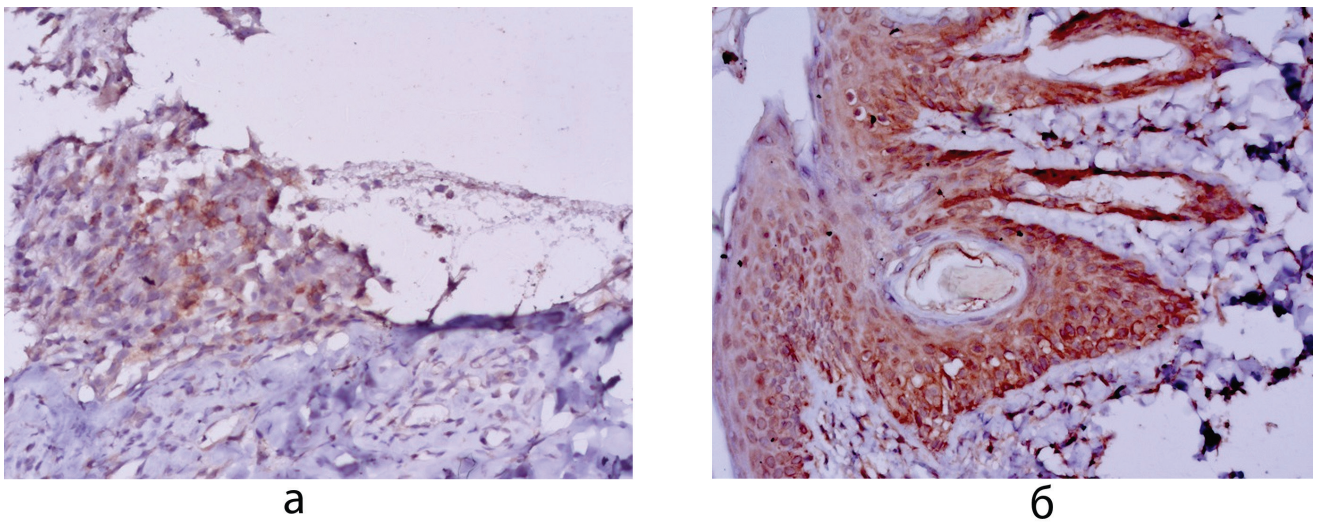


Рис. 4. При ІГХД з маркером АЕ1/АЕ3 на: 7добу - помірно виражена позитивна експресія частини клітин в зоні формування епітеліального шару. ІГХД з маркером АЕ1/Е3, х 200 (а); на 12 добу – виражена позитивна експресія клітин епідермісу в зоні повної регенерації рани. ІГХД з маркером АЕ1/Е3, х 200 (б)

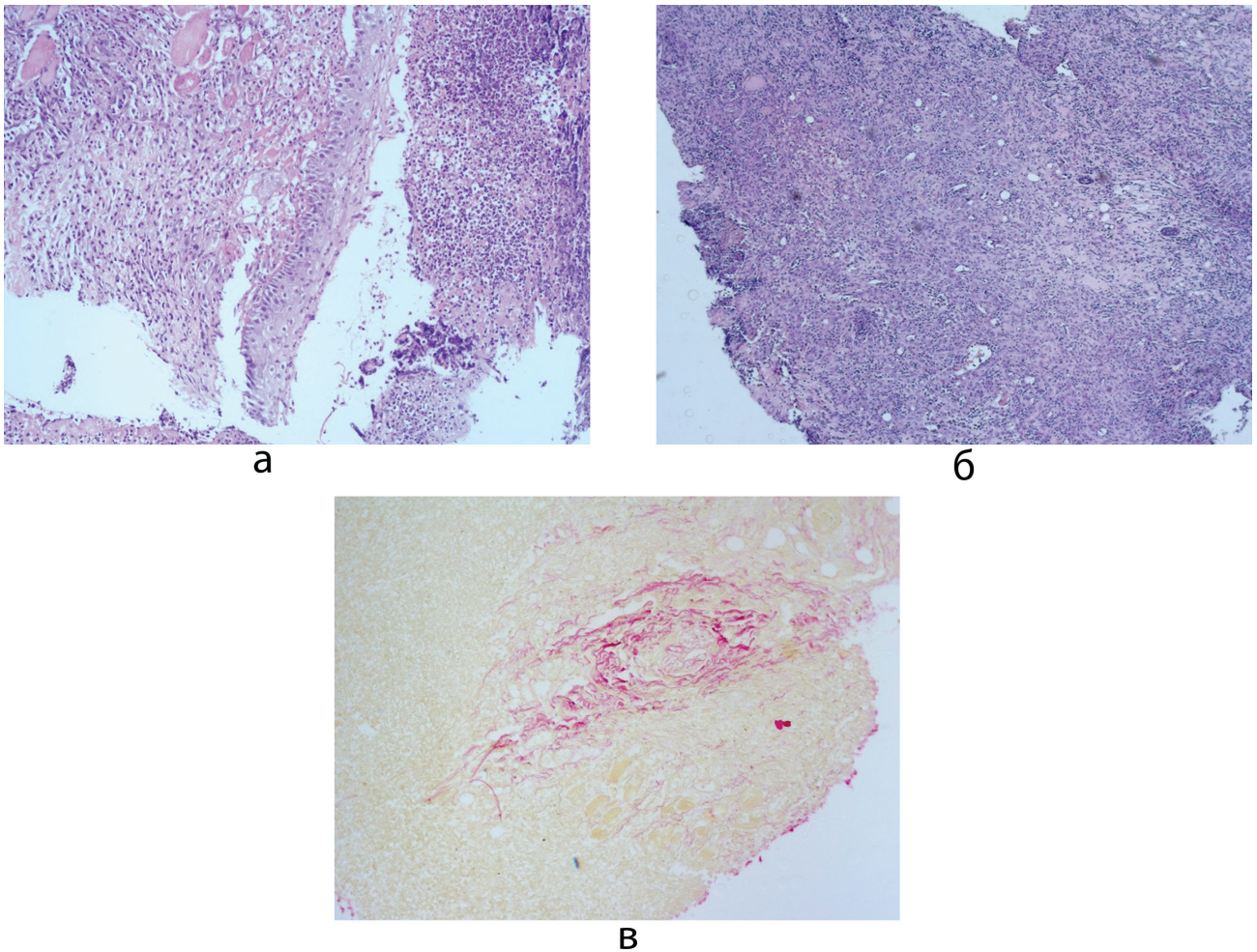


Рис. 5. Морфологічна картина у щурів групи ІБ на 1 (а) та 7 (б,в) добу. На 1 добу - гнійно-некротичне запалення, формування абсцесів. Забарвлення гематоксилином та еозином, х50 (а); На 7 добу - в зоні рани щільна лімфо-лейкоцитарна клітинна інфільтрація, поява грануляційної тканини. Забарвлення гематоксилином та еозином, х50 (б). На 7 добу в зоні формування грануляційної тканини сегментарне розростання молоді сполучної тканини. Забарвлення за Ван Гізоном, х100 (в)

На 12 добу в рани відмічалось розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості, переважно лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація, вогнищево ділянки епідермізації (рис. 6).

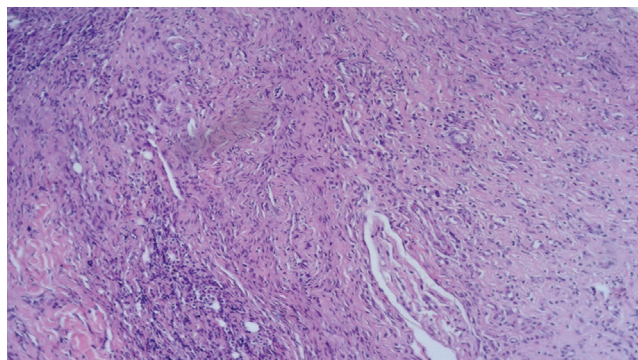


Рис. 6. Група ІБ, 12 доба. В зоні рани лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація, розростання дозріваючої сполучної тканини, невеликі зони початкової епідермізації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

При ІГХД з маркером АЕ1/АЕ3 в ІБ групі на 7 добу в зоні розростання сполучної тканини відмічалась сегментарна поява розсіяних позитивно-експресуючих епітеліальних клітин, які не формували епітеліальний шар (рис. 7 а). На 12 добу в групі ІБ відмічалось в

краях рани формування епітеліального пласта - ділянки епідермісу (див. рис. 7 б).

В групі ІІ на 1 добу відмічались зміни, які були характерні для групи ІА та ІБ - виражений гнійно-некротичний запальний процес з виразкування епідермісу, ділянками абсцедування. На 7 добу в ІІ групі було відмічене незначне зменшення вираженості гнійного запалення, поява ділянок з початковими ознаками розростання грануляційної тканини (рис. 8).

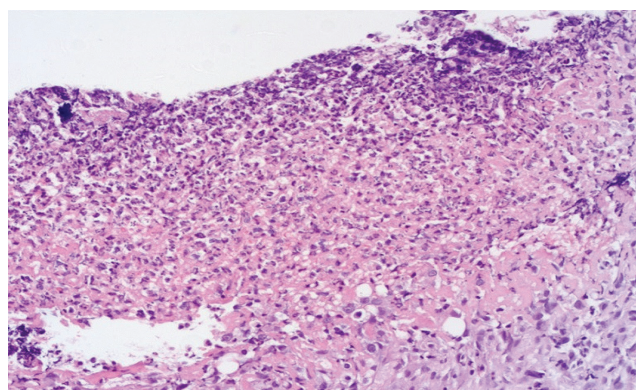
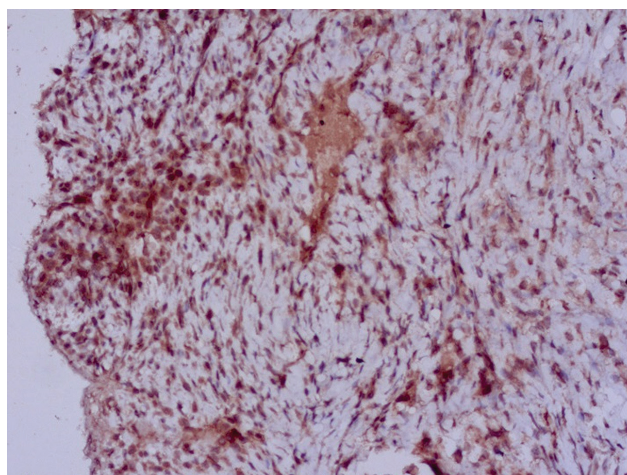
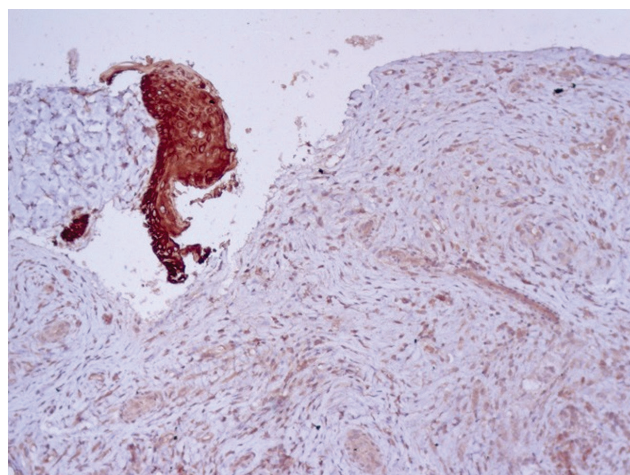


Рис. 8. Група ІІ, 7 доба. На поверхні рани гнійний клітинний інфільтрат, в підлеглих тканинах сегментарно формування грануляційної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x200



а



б

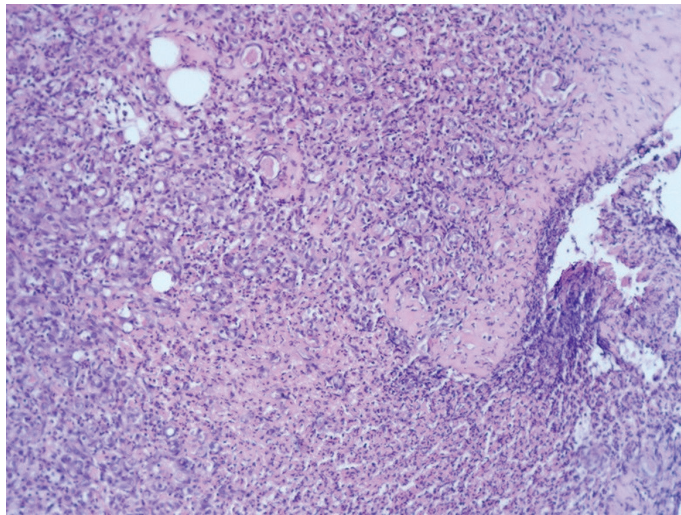
Рис. 7. Імуногістохімічна характеристика змін в групі ІБ на 7 добу (а) та 12 добу (б). В рановій ділянці розростання сполучної тканини, серед якої сегментарно позитивна помірно виражена експресія епітеліальних клітин. ІГХД з маркером АЕ1/Е3, x 200 (а). В краях рани невелика ділянка епідермісу з вираженою позитивною експресією епітеліальних клітин. ІГХД з маркером АЕ1/Е3, x 100 (б)

На 12 добу зоні ранової поверхні відмічалась лімфо-гістіоцитарна з домішкою нейтрофільних лейкоцитів клітинна інфільтрація, серед якої були зони розростання грануляційної та молодої сполучної тканини (рис. 9 а,б).

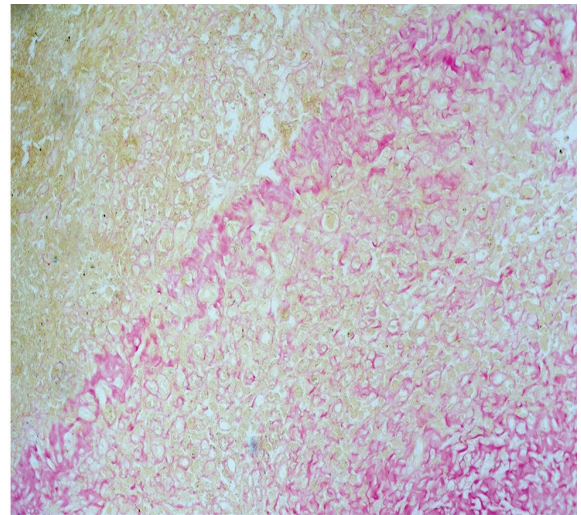
При ІГХД з маркером АЕ1/АЕ3 в ІІ групі на 7 добу в зоні розростання сполучної тканини відмічалась незначна кількість слабо позитивних епітеліальних клітин, як на

поверхні рани, так в підлеглих тканинах серед клітинного інфільтрату (рис. 10 а).

При ІГХД з маркером АЕ1/АЕ3 в ІІ групі на 12 добу в краях рани, в зоні розростання грануляційної та молодої сполучної тканини відмічалась сегментарна поява невеликої кількості позитивних епітеліальних клітин, тенденція до формування епітеліального шару (рис.10 б).

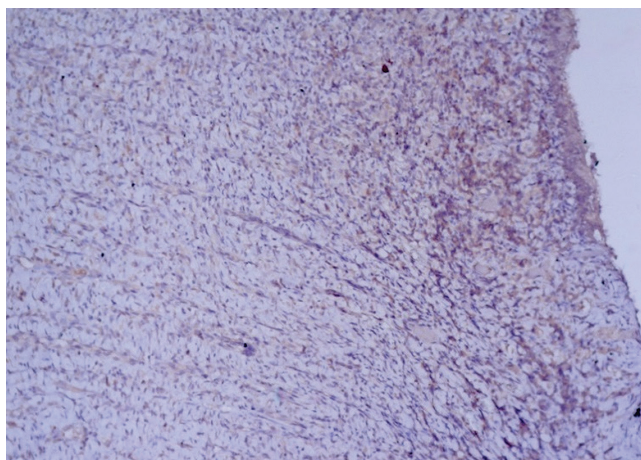


а

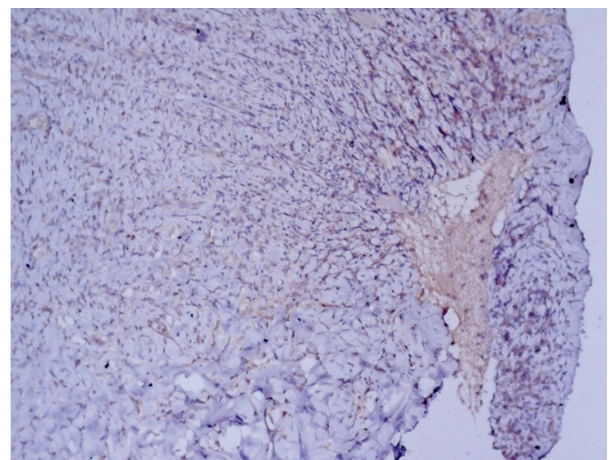


б

Рис. 9. Морфологічна картина змін в групі ІІ на 12 добу. В зоні ранової поверхні лімфо-гістіо-лейкоцитарна інфільтрацією, ділянки грануляційної та молодої сполучної тканини. Забарвлення гематоксилином та еозином, x100 (а). В ділянках клітинної інфільтрації розростання молодої сполучної тканини. Забарвлення за Ван Гізеном, x100 (б)



а



б

Рис. 10. Гістологічні зміни в гнійній рані щурів на 7 (а) та 12 (б) добу експерименту. В зоні рани серед розростання грануляційної та молодої сполучної тканини невелика кількість слабо позитивних епітеліальних клітин. ІГХД з маркером АЕ1/Е3, x 100 (а). В краях рани, в підлеглих тканинах серед розростання грануляційної та молодої сполучної тканини невелика кількість слабо позитивних епітеліальних клітин, тенденція до формування епітеліального шару. ІГХД з маркером АЕ1/Е3, x 100 (б)

Динаміка протікання загоєння ран у щурів представлена у таблиці 1.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна стверджувати, що всі фази загоєння ран у щурів відбувалися найшвидше у групі ІА. Фаза очищення відбувалась швидше у групі ІА в 1.35 раза, ніж у групі ІБ, та в 1.67 раза швидше, ніж у групі ІІ. Фаза грануляції завершувалась у групі ІА в 1.48 раза швидше, ніж у ІБ, та в 1.99 раза швидше, ніж у ІІ. Фаза епітелізації проходила в ІА в 1.57 раза швидше, ніж у ІБ, та в 2.03 раза швидше, ніж у ІІ. Повне загоєння ран досягалось у групі ІА на 15.1 ± 0.5 добу, у ІБ на 17.15 ± 0.38 добу та у групі ІІ на 21.3 ± 0.95 добу. Крім того, у групі ІІ всі фази тривали довше, ніж у групі ІБ: очищення – в 1.24 раза, грануляція – в 1.34 раза, епітелізація – в 1.29 раза, а загоєння – в 1.24 раза.

Проведений аналіз отриманих морфологічних даних показав, що повна регенерація рани з відновлення епідермісу спостерігалась в групі ІА на 12 добу, що було доведено за допомогою імуногістохімічного маркеру - загально цитокератину АЕ1/АЕ3. В групі ІБ спостерігались всі етапи регенерація рани, але вони були сповільніщеми відносно групи ІА. Відновлення епідермісу на 12 добу було частковим та переважно в краях рани. В ІІ групі порівняння на 12 добу відмічались запальні процеси, розростання грануляційної та молоді сполучної тканини, початкові мінімально виражені процеси епідермізації рани.

ВИСНОВОК

Таким чином, найкращі результати отримані в групі ІА, що свідчило про ефективність обраного підходу до лікування. Аплікаційний сорбент забезпечує найшвидшу та найповнішу регенерацію гнійних ран, перевершуючи бактеріофаг та традиційне лікування за всіма фазами загоєння.

REFERENCES

1. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;29:8- 15. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005.
2. Rahman MS, Hasan K, Ul Banna H, Raza AM, Habibullah T. A study on initial outcome of selective non-operative management in penetrating abdominal injury in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Turk J Surg*. 2019 Jun;35(2):117-123.
3. Дужий ІД, Миронов ПФ, Івахнюк ТВ, Голубнича ВМ, Пшеничний РМ, Бугайов ВІ. Поєднане застосування наночастинок міді та низькочастотного ультразвуку при лікуванні гнійних ран. *Харків. хірург. школа*. 2024;(2-3):167–172. DOI: 10.37699/2308-7005.2-3.2024.33.
4. Duzhyi I, Duzhyi V, Duzha L. Morfologichni osoblyvosti vplyvu bakterialnoho kontaminantu

Таблиця 1

Порівняльна таблиця фаз загоєння ран у щурів

Фаза	Група ІА, n=17	Група ІБ, n=13	Група ІІ, n=10
Очищення (доба)	$6,1 \pm 0,3$	$8,23 \pm 0,6$	$10,2 \pm 0,63$
Грануляції (доба)	$7,1 \pm 0,3$	$10,54 \pm 0,66$	$14,1 \pm 0,57$
Епітелізація (доба)	$8,9 \pm 0,2$	$14,00 \pm 0,58$	$18,1 \pm 0,57$
Загоєння(доба)	$15,1 \pm 0,5$	$17,15 \pm 0,38$	$21,3 \pm 0,95$

- na perebih hnoinoho protsesu v eksperymenty [Morphological features of the effect of bacterial contaminant on the course of purulent process in experiment]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2018;2(145):117–22. Available on: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/1085/1059>
5. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Дядик ОО, Зарицька ВІ, Кароль ІВ. Патоморфологічні особливості перебігу ранового процесу в експерименті. *Хірургія України*. 2018;(2):52–59.
 6. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Місцеве лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин за допомогою аплікаційного сорбенту нового покоління — «Орнісератосил». *Клінічна хірургія*. 2017;11(2):10–12.
 7. Сахно ЛО, Пархоменко НА, Сарнацька ВВ. Вивчення антимікробної та поглинальної активності волокнистих вуглецевих адсорбентів з іммобілізованим полігексаметиленгуанідіном. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014;3(4):79–84.
 8. Gupta P, Singh HS, Shukla VK, Nath G, Bhartiya S K. Bacteriophage Therapy of Chronic Nonhealing Wound: Clinical Study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019;18(2):171–175. DOI: 10.1177/1534734619835115.
 9. Kifelew LG, Warner MS, Morales S, Vaughan L, Woodman R, Fitridge R, Mitchell J G, Speck P. Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiology*. 2020;20(1):204. DOI: 10.1186/s12866-020-01891-8.
 10. Poniatovskiy VA, Shyrobokov VP, Bobyr VV, Kharina AV. Bacteriophages as a possible direction of fighting antibiotic-resistant strains of microorganisms. *Preventyvna medytsyna. Teoriia i praktyka*, 2023;1(1):33–37.
 11. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ № 121047. 2017 Лист. 27.
 12. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Seventh edition/edited by J. Rosai- Elsevier Inc, 2011. Vol 1, Ch. 2,3;25–93.
 13. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 11th Edition /by John R. Goldblum, Laura W. Lamps, Jesse K. McKenney//2 Volume Set, Elsevier, 2018, p.2306.
 14. Robbins and Cotran pathologic basis of disease / [edited by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster ; Ninth edition. 2015], 1379 p.
 15. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry. Theranostic and Genomic Applications. 64th Edition. 2021. 1000p.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE HEALING OF AN EXPERIMENTAL PURE WOUND USING VARIOUS LOCAL TREATMENT METHODS

Bilyaeva O.O., Bitińsh A.R.

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Background. Purulent-inflammatory lesions of the skin and soft tissues remain one of the most common pathologies in surgical practice, accounting for up to 35% of hospitalizations and up to 60% of outpatient visits. Their treatment is often complicated by the chronicity of the process, resistance to antibiotics and a high risk of patient disability. Despite positive clinical results, morphological aspects of wound healing have not been studied sufficiently.

Aim: to evaluate the clinical effectiveness of application sorbent and bacteriophage (Piophage) in the treatment of purulent wounds in an experimental model, by comparative analysis of pathohistological changes and dynamics of the main phases of the wound process (cleansing, granulation, epithelialization, complete healing) in Wistar rats in comparison with local treatment with hypertonic sodium chloride solution and Levomikol ointment.

Methods. The experiment was conducted on 40 white Wistar rats aged 3–4 months, weighing 180–220 g, which were kept under standard conditions of the vivarium of the P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine. Modeling of purulent inflammation was carried out by subcutaneous injection of 1 ml of bacterial suspension prepared from rat feces, containing *E. coli*, *S. epidermidis* and *E. faecalis* in appropriate concentrations. Morphological changes were studied at different stages of the wound process. Animals were divided into three groups. Group IA (n=17) – treatment with an experimental sorbent based on aerosil and tinidazole and lidocaine immobilized on its matrix; group IB (n=13) – use of the bacteriophage preparation "Piophage" which includes specific bacteriophages at a concentration of not less than 1×10^5 phage particles for these types of microorganisms. Group II (n=10) performed modeling of the inflammatory process according to the specified method, made an incision at the site of bacterial solution injection, introduced sorbent and sutured the wound tightly with an aseptic dressing.

Results. In group IA, the fastest wound healing was observed. In group IB, epidermization was lower, mainly at the edges of the wound. In group II, minimal signs of repair, preservation of inflammation. Morphological and immunohistochemical dynamics confirmed the superiority of the application sorbent over bacteriophage and traditional treatment.

Conclusions. The application sorbent provides the fastest and most complete regeneration of purulent wounds, surpassing bacteriophage and traditional treatment in all phases of healing.

Keywords: purulent wounds, experiment, sorbent, bacteriophage, morphology, inflammation.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМУ НА РЕБЕРНУ ЧАСТИНУ ДІАФРАГМИ ПРИ НАЯВНОСТІ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ

Крицак М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1020-3584>

Дзюбановський І.Я. <https://orcid.org/0000-0002-0479-5758>

Гаргула Т.І. <https://orcid.org/0000-0003-3335-0501>

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

kricakmy@gmail.com

Актуальність. Механічна жовтяниця викликає різні патофізіологічні наслідки, включаючи місцеві ефекти на жовчовивідне дерево та системні прояви. Пневмоперитонеум призводить до змін системної гемодинаміки, легеневої механіки та зменшення внутрішньочеревного кровотоку органів мікроциркуляції. Механічна жовтяниця, спричинена перев'язкою загальної жовчної протоки, є поточною корисною експериментальною моделлю для детального вивчення впливу білірубінової інтоксикації на органи та системи організму в цілому.

Ціль: проаналізувати результати гістологічного дослідження препаратів діафрагми, отриманих у тварин із змодельованою механічною жовтяницею та під впливом інсуфляції вуглекислого газу з внутрішньочеревним тиском 10 мм.рт.ст..

Матеріали та методи. Для досягнення покладених цілей відібрано 75 здорових статевозрілих щурів віком 6 місяців і масою 220 ± 25 гр.. Тварин розділено на 5 групи по 15 особин в кожній. Тварина кожної групи крім I проводили моделювання механічної жовтяниці. У III-V групах поряд із жовтяницею моделювали пневмоперитонеум вуглекислим газом протягом різного часу. Внутрішньочеревний тиск на рівні 15 мм.рт.ст. у людському організмі викликає аналогічні системні зміни в організмі щура при тиску 10 мм.рт.ст. Після виконання плану експерименту відбирали реберну частину діафрагми для гістологічного дослідження.

Результати. Наявність механічної жовтяниці на протязі 7-ми днів у тварин призводило до перебудови мікроскопічної картини м'язової ділянки дихального м'язу у вигляді набряку, наявності дистрофічних і дегенеративних змін м'язових волокон, присутності клітинних інфільтратів переважно у вигляді лімфоцитів. Приєднання пневмоперитонеуму утвореного вуглекислим газом сприяло появі осередків цитолізу, у склад клітинних інфільтратів включались еритроцити та плазмоцити, навколо судин набряк, ендотелій злущений. Найбільші деструктивні зміни були через 3 години.

Висновки. Наявність механічної жовтяниці призводить до перебудови м'язової тканини діафрагми. Пневмоперитонеум призводить до більш виражених змін, які залежать від тривалості внутрішньочеревного тиску.

Ключові слова: гістологія, внутрішньочеревний тиск, лапароскопія, діафрагма, механічна жовтяниця.

Актуальність. Жовчнокам'яна хвороба – поширене захворювання травної системи, яке лікується хірургічним методом. З розвитком лапароскопічних методик, лапароскопічна холецистектомія стала загальноприйнятим хірургічним втручанням. Завдяки багатьом перевагам, таким як: менший біль у післяопераційний період; невеликі розрізи; короткий термін перебування в лікарні; швидке повернення до повсякденного життя. Використання цього методу визнано золотим стандартом у всьому світі. Цей малоінвазивний метод знижує смертність і захворюваність і є дуже надійним і ефективним методом [1].

У пацієнтів у яких наявні жовчні камені, щороку у 2–4 % з'являються симптоми жовчної коліки, гострого холециститу, механічної жовтяниці та каменів у жовчному міхурі, панкреатит [1-5]. Захворюваність на жовчні камені серед дорослого населення на Заході становить близько 10–15% [5].

Інсуфляційний тиск при лапароскопічній холецистектомії зазвичай становить 12–15 мм рт. В огляді Кокранівської бази даних, Gurusamy K.S. та ін. [6-8] визначили стандартний тиск в межах між 12 і 16 мм.рт.ст.. низьким тиском вважається – менше 12 мм.рт.ст., високий – більше 17 мм.рт.ст. [4, 5, 8] Були проведені дослідження об'єму та тиску, і було встановлено, що тиск понад 15 мм рт.ст. не розширює поле дії [4, 8]. Пневмоперитонеум (ПП) забезпечує достатню візуалізацію черевної порожнини і дозволяє маніпулювати інструментами та лапароскопом. Є дані щодо того, що ПП низького тиску призводить до зменшення болю в післяопераційному періоді після лапароскопічної холецистектомії; однак, ці результати все ще відкриті для обговорення [2].

Пневмоперитонеум призводить до змін системної гемодинаміки, легеневої механіки та зменшення внутрішньочеревного кровотоку органів мікроциркуляції [6, 7]. Основним механізмом є здавлення судин за рахунок підвищення внутрішньочеревного тиску зміщення діафрагми в краніальному напрямку на 2-3 см. Звичайні CO₂ інсуфатори є на основі авторегульованої флуктуації пульсуючого потоку, а дослідження на тваринах і людях

показали, що лапароскопічна інсуфація з пульсуючим потоком впливає на регуляцію тону судин, викликаючи гіперперфузію та реперфузійне пошкодження, індукуючи окислювальний стрес, пошкодження клітин та дисфункцію органів [7].

Механічна жовтяниця (МЖ) викликає різні патофізіологічні наслідки, включаючи місцеві ефекти на жовчовивідне дерево та системні прояви [9, 10]. Таким чином, пацієнти з жовтяницею мають високий ризик розвитку дисфункції печінки, ниркової недостатності, пригнічення серцево-судинної системи, недостатнього харчування, схильності до кровотеч, порушення імунітету та інфекцій, ускладнень після розрізів ран і підвищення захворюваності та смертності [9, 11, 12]. Повне розуміння патофізіології у пацієнтів з жовтяницею вимагає застосування оптимальних профілактичних заходів після операції з метою покращення результату [13].

Обтураційна жовтяниця, спричинена перев'язкою загальної жовчної протоки, є поточною корисною експериментальною моделлю для детального вивчення впливу білірубінової інтоксикації на органи та системи організму в цілому. Це сприяє кращому знанню точних патофізіологічних явищ і оцінці ефекту різних терапевтичних факторів. Цікавим для дослідження є вплив поєднання вище наведених факторів, жовтяниці і вуглекислого газу під тиском що спостерігається під час виконання лапароскопічної операції.

Ціль. Проаналізувати результати гістологічного дослідження препаратів діафрагми, отриманих у тварин із змодельованою механічною жовтяницею та під впливом інсуфляції вуглекислого газу з внутрішньочеревним тиском 10 мм.рт.ст.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження виконано в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства Охорони Здоров'я України. Для досягнення покладених цілей відібрано 75 здорових статевозрілих

щурів віком 6 місяців і масою 220 ± 25 гр.. Тварин розділено на 5 груп по 15 особин в кожній. I група – інтактна група, використовувалась для визначення гістологічної норми реберної частини діафрагми, II група – якій проводилось моделювання жовтяниці, для визначення змін структури при даній патології. У III групі проводилось моделювання МЖ і на 7 добу моделювали ПП протягом 1 години. У IV групу увійшли тварини, яким моделювали МЖ і на 7 день ПП тривав 2 години. V група – МЖ і ПП протягом 3 годин.

Усі маніпуляції з тваринами проводилися в першій половині дня в приміщенні при температурі $20-22^{\circ}\text{C}$ і відносній вологості 60-80 %. Хірургічні маніпуляції проводились одним і тим же експериментатором за однаковою технікою. Щурів не годували за 12 годин до проведення анестезії, але забезпечували вільний доступ до води, лише за дві години до анестезії воду забирали із клітки. Анестезію тваринам здійснювали за допомогою ін'єкції 10 мг/кг розчину Ксилазину та 90 мг/кг розчину Кетаміну внутрішньом'язово. Тварин фіксували на столику в положенні лежачи на спині. Перед оперативним втручанням передню черевну стінку голили, та тричі обробляли операційне поле антисептиками, обкладали стерильними салфетками. Після чого здійснювали серединний лапаротомний доступ. Через доступ обережного витягували шлунок та дванадцятипалу кишку, після чого візуалізували загальну жовчну протоку та перев'язували шовковим шовним матеріалом (рис. 1А). Через 7 днів у тварин груп із змодельованою МЖ спостерігали, пожовтіння вушок на голові, жовтий колір сечі, жовтий відтінок склер. При розкритті черевної порожнини відмічали жовтушність жирової клітковини, незначну іктеричність м'язової тканини та розширення загальної жовчної протоки (рис. 1Б). Даний термін вибраний не випадково, згідно літератури проміжок часу від 5 до 7 днів достатній для вираженості жовтяниці у щурів та виникнення змін у органах та системах організму і оптимальний для вивчення цієї патології.

На 7-му добу у III-V групах проводилось

повторне знечулення вище вказаними препаратами і проводилось створення ПП згідно авторського свідоцтва на твір № 126409 (рис. 1В, 1Г) [14]. ПП створювали за допомогою інсуфлятора KARL STORZ electronic laparoflator 264300 20. На інсуфляторі встановлювали відповідний рівень тиску в черевній порожнині та швидкість подачі вуглекислого газу на рівні 0,1 л/хв, протягом 1, 2 та 3 годин відповідно до номера групи. У II групі на 7-му добу проводили відбір діафрагми без створення ПП вуглекислим газом.

Евтаназію тварин в кінці експерименту здійснювали за допомогою внутрішньоочеревинної ін'єкції високих доз розчину тіопенталу з розрахунку 75 мг/кг маси тіла. Після проведеного експерименту відповідно до номера групи проводили забір діафрагми щура відповідно до авторського свідоцтва на твір № 126059 від 29 квітня 2024 року [15]. Із макропрепарату діафрагми відбирали лише реберну частину діафрагми і поміщали у 10 % розчин нейтрального формаліну (рис. 1Д). Після фіксації гістологічний матеріал зневоднювали в етилових спиртах зростаючої концентрації та заливали у парафін. З кожного парафінового блоку на мікротомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм., які після депарафінації фарбували гематоксиліном і еозином.

Два щури із II групи померли на 5 та 6 добу після моделювання МЖ, із III групи – 2 тварини на 2 та 5 добу, із IV групи – 2 на 5 і 6 добу і із V групи – 3 на 6 добу. Механічна жовтяниця належить до важкої патології, яка запускає поліорганну недостатність, що і призводить до смертності і в нашому експерименті це прослідковувалось. Щури, які загинули в процесі експерименту, були виключені з дослідження, і нових щурів не додавали замість них. Усіх інших щурів умертвляли в кінці експерименту.

Протягом всього періоду експерименту над тваринами ми дотримувались положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних

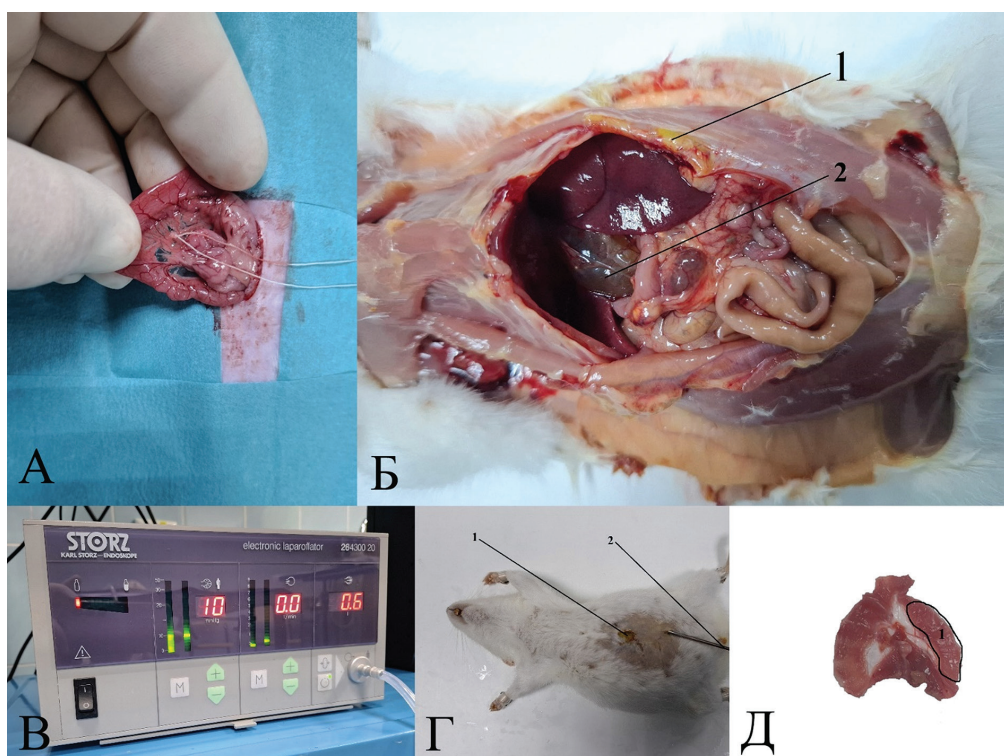


Рис. 1. Етапи експериментального дослідження на тварині: А – перев'язка загальної жовчної протоки; Б – 7-ма доба змодельованої механічної жовтяниці (1 – жовтушність жирової клітковини; 2 – розширена загальна жовчна протока); В – виставлені параметри інсуфляції вуглекислого газу; Г – створений пневмоперитонеум (1 – післяопераційна рана на 7-му добу; 2 – голка Вереша під'єднана до інсуфлятора); Д – відібрана діафрагма (1 – реберна частина)

та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви Ради Європи 2010/63/EU.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічно м'язова частина діафрагми являла собою поперечно-посмуговані м'язові волокна, які утворювали щільний пласт. На поздовжніх зрізах вони мали властивий для цього виду м'язів вигляд. Ядра подовжено-овальної форми розташовані під сарколемою та орієнтовані паралельно волокну проте не завжди рівномірно. Також на поздовжніх зрізах розрізняється поперечна посмугованість у вигляді прямих або дугоподібних смужок. Проте візуалізація поперечної посмугованості не завжди була чіткою. Строма дуже тонка і представлена кровонаповненими капілярами та незначною кількістю фіброцитів (рис. 2А).

Мікроскопія гістопрепаратів у групі тварин, яким моделювали МЖ, свідчила про наявність структурних змін в порівнянні із попередньою групою. Спостерігались розлади кровообігу

в системі мікроциркуляторного русла і судин середнього калібру. Капіляри, венули та артеріоли характеризувались повнокровністю, наявністю стазу крові, сладжу еритроцитів та їх пристінкової адгезії. Артеріоли були потовщеними за рахунок просяккання плазмою їх стінки. З'являлися округлі клітини з вакуолізованою цитоплазмою в ендотелії. Були ознаки ендотеліальної дисфункції, зумовлені впливом білірубину. Стінки судин набрякли, дистрофічно змінені гладкі міоцити. За рахунок стромального набряку розширювались перивазальні простори. В ендомізії та перимізії візуалізувались дрібні лімфоцитарні інфільтрати. М'язові волокна ставали більш гетерогенними по відношенню з попередньою дослідною групою. На поздовжніх зрізах поперечна посмугованість часто була слабо виражена або не візуалізувалася. З'являлися осередки розпаду саркоплазми та фрагментації самих волокон (рис. 2Б).

Через 1 годину перебування тварин під впливом ПП констатувалися осередки

цитолізу в м'язах діафрагми, розпад міофібрил. В інших ділянках спостерігалися різні варіанти дистрофічних змін, внутрішньоклітинний набряк та збільшення міжфібрилярних проміжків. Вендо-таперимізії утворювалися щільні клітинні інфільтрати в структурі яких з'являлися еритроцити і плазмоцити. Судини нерівномірно кровонаповнені із переважанням венозного повнокров'я (рис. 2В).

У IV групі через 2 години ПП спостерігались аналогічні прояви, як і у III групі, тільки з деяким їх посиленням. Міофібрили розпадалися на саркомери, поперечна посмугованість не візуалізувалася. Прослідковувалася втрата внутрішнього оптичного контрасту, дегенеруючі та некротичні зміни м'язових волокон. Вени перимізію повнокровні, тут же присутні ліпоцити в невеликій

кількості. В ряді випадків поряд із набряком сполучної тканини, в ній мало місце посилене колагенування (рис. 2Г).

Дослідження наступного терміну у V групі, показало наявність клітинних уламків, некротичні зміни дегенеруючих міоволокон - втрата внутрішнього оптичного контрасту, характерного рисунка та нечіткі межі. Просторове розташування пошкоджень виявлялося у більших об'ємах, порівняно із попередніми спостереженнями. Такі патоморфологічні ознаки стосувалися усього м'язового компоненту діафрагми. Разом з тим вони поєднувалися із проліферацією ендомізіальної сполучної тканини і слабо вираженими регенераторними процесами у вигляді гіпертрофії волокон та гіперплазії їх ядер (рис. 2Д).

Вплив ПП на органи та системи організму

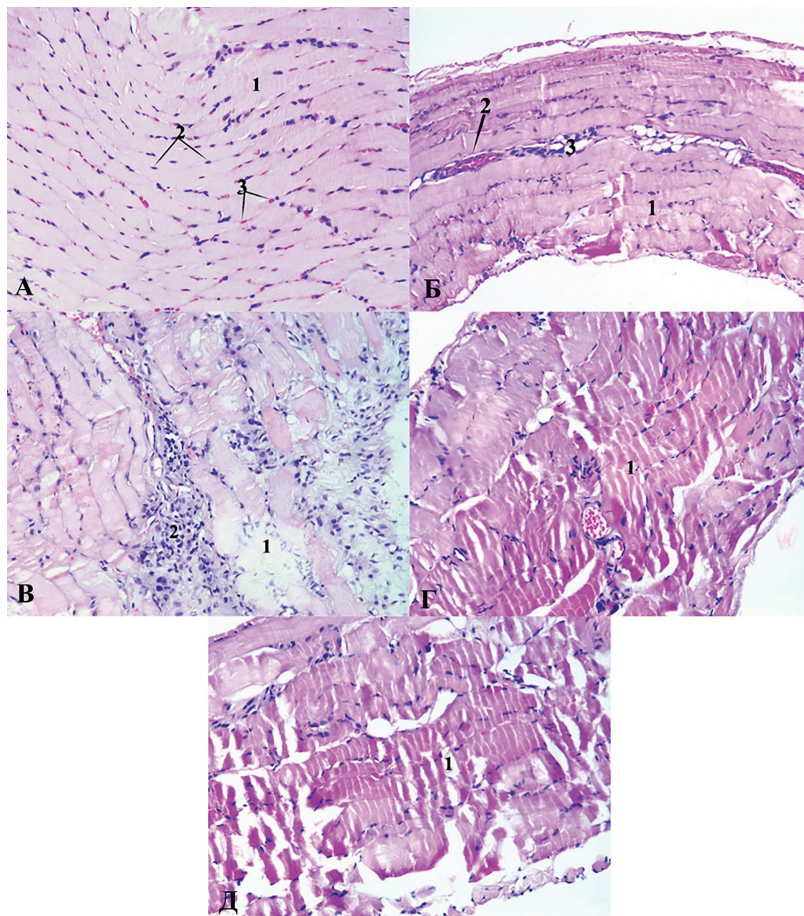


Рис. 2. Гістологічна структура реберної частини діафрагми щура із МЖ: А – інтактна група (1 – саркоплазма; 2 – ядра; 3 – капіляри, розташовані в ендомізії); Б – II група тварин (1 – м'язові волокна із явищами розпаду саркоплазми; 2 – повнокровні судини; 3 – в стромі набряк, жирова клітковина та клітинні інфільтрати); В – III група тварин (1 – фокальний міоцитолізис; 2 – клітинна інфільтрація); Г – IV група тварин (1 – некротичні зміни в м'язових волокон); Д – V група тварин (1 – розпад волокон на саркомери і їх цитолізис). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

під час виконання ранньої лапароскопічної холецистектомії та втручанні на жовчовивідних шляхах у пацієнтів із гострою жовтяницею майже не описано в літературі. У цьому експериментальному дослідженні ми представляємо наші результати з метою зрозуміти патологічні впливи МЖ та ПП так званого «високого тиску», як прийнято називати тиск 12-15 мм.рт.ст., який найчастіше використовується в лапароскопії. Відомо з літературних джерел що тиск на рівні 15 мм.рт.ст. у людському організмі викликає аналогічні системні зміни в організмі щура при тиску 10 мм.рт.ст. [16].

Результати дослідження є неочікуваними та викликають великий інтерес. Хоча ми могли очікувати, що група тварин на жовтяницю матиме дистрофічні зміни діафрагми, так як викликає подібні зміни у інших органах черевної порожнини [17]. Проте ми не могли очікувати, що наявність ПП «високого тиску» поглиблює гістологічні зміни і логічно що ці зміни більш виражені що більш триваліший ПП, що і спостерігалось у нашому дослідженні.

У процесі пошуку даних, які б свідчили про вплив МЖ на дихальний м'яз, а також при поєднанні впливу МЖ та ПП на діафрагму, літературних джерел щодо цього нами не знайдено, тому ми можемо сказати, що наше експериментальне дослідження при даній патології є першим. Серед праць, які нами проаналізовані, вивчали вплив цих патологічних чинників на організм в цілому, або окремо вплив внутрішньочеревного тиску під час лапароскопічних оперативних втручань. Проте було кілька повідомлень, пов'язаних із несприятливим впливом CO₂ ПП на діафрагму після лапароскопічної операції, особливо виникнення так званого больового френікус-синдрому [18].

ВИСНОВКИ

На основі отриманих даних гістологічної картини реберної частини діафрагми можна судити, що жовтяниця призводить до перебудови мікроскопічної картини м'язової ділянки дихального м'язу у вигляді набряку,

наявності дистрофічних і дегенеративних змін м'язових волокон, присутності клітинних інфільтратів переважно у вигляді лімфоцитів. Наявність пневмоперитонеуму утвореного вуглекислим газом сприяло появі осередків цитолізу, у склад клітинних інфільтратів включались еритроцити та плазмоцити, навколо судин набряк, ендотелій злущений. Найбільші деструктивні зміни були через 3 години, що характеризувались клітинними уламками, некротичними змінами м'язових волокон, ділянками втрати поперечної посмугованості та нечіткі межі.

Конфлікт інтересів. Автори наукового дослідження стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання експерименту та написання рукопису відсутній.

REFERENCES

1. Beyza Küçüköztaş, Leyla İyilikçi, Sule Ozbilgin, Mücahit Özbilgin, Tarkan Ünek, Hülya Ellidokuz The Effects of Different Pressure Pneumoperitoneum on the Pulmonary Mechanics and Surgical Satisfaction in the Laparoscopic Cholecystectomy. *General reanimatology*. 2021;17(6):33-41. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-33-41
2. Gin E, Lowen D, Tacey M, Hodgson R. Reduced Laparoscopic Intra-abdominal Pressure During Laparoscopic Cholecystectomy and Its Effect on Post-operative Pain: a Double-Blinded Randomised Control Trial. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(11):2806-2813. DOI: 10.1007/s11605-021-04919-0.
3. Raval AD, Deshpande S, Koufopoulou M, Rabar S, Neupane B, Iheanacho I, Bash LD, Horrow J, Fuchs-Buder T. The impact of intra-abdominal pressure on perioperative outcomes in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*. 2020;34(7):2878-2890. DOI: 10.1007/s00464-020-07527-2.
4. Goel A, Gupta S, Bhagat TS, Garg P. Comparative Analysis of Hemodynamic Changes and Shoulder Tip Pain Under Standard Pressure Versus Low-pressure Pneumoperitoneum in

- Laparoscopic Cholecystectomy. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9(1):5-8. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1287.
5. Barrio J, Errando CL, García-Ramón J, Sellés R, San Miguel G, Gallego J. Influence of depth of neuromuscular blockade on surgical conditions during low-pressure pneumoperitoneum laparoscopic cholecystectomy: A randomized blinded study. *J Clin Anesth.* 2017;42:26-30. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.08.005.
 6. de Lacy FB, Taurà P, Arroyave MC, Trépanier JS, Ríos J, Bravo R, Ibarzabal A, Pena R, Deulofeu R, Lacy AM. Impact of pneumoperitoneum on intra-abdominal microcirculation blood flow: an experimental randomized controlled study of two insufflator models during transanal total mesorectal excision : An experimental randomized multi-arm trial with parallel treatment design. *Surg Endosc.* 2020;34(10):4494-4503. DOI: 10.1007/s00464-019-07236-5.
 7. Hatipoglu S, Akbulut S, Hatipoglu F, Abdullayev R. Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: historical developments. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18165-76. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18165.
 8. Gurusamy KS, Vaughan J, Davidson BR. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD006930. DOI: 10.1002/14651858.CD006930.pub3.
 9. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(1):17-21. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008.
 10. Liu JJ, Sun YM, Xu Y, Mei HW, Guo W, Li ZL. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15(7):1262-1276. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262.
 11. Kanikovskiy OY, Karyi YV, Babiichuk YV, Shaprynskiy YV. Selection of biliary decompression method for treatment of obstructive jaundice in patients of older age groups. *Wiad Lek.* 2018;71(5):996-1001.
 12. Chowdhury AH, Camara M, Martinez-Pomares L, Zaitoun AM, Eremin O, Aithal GP, Lobo DN. Immune dysfunction in patients with obstructive jaundice before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(17):1535-44. DOI: 10.1042/CS20160326.
 13. Wakui N, Takeda Y, Nishinakagawa S, Ueki N, Otsuka T, Oba N, Hashimoto H, Kamiyama N, Sumino Y, Kojima T. Effect of obstructive jaundice on hepatic hemodynamics: use of Sonazoid-enhanced ultrasonography in a prospective study of the blood flow balance between the hepatic portal vein and hepatic artery. *J Med Ultrason.* 2015;42(4):513-20. DOI: 10.1007/s10396-015-0629-1.
 14. Kritsак MYu, Rosolovska SO, Levchyk OI, [Method for modeling experimental carboxyperitoneum in rats]. *Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir.* UA 126409.2024May16. [in Ukrainian].
 15. Kritsак MYu, Slabyi OB, Yasinovskiy OB, [Method of selecting experimental material from the diaphragm of white rats]. *Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir.* UA 126059.2024April29. [in Ukrainian].
 16. Avital S, Itah R, Szomstein S. et al. Correlation of CO₂ pneumoperitoneal pressures between rodents and humans. *Surg Endosc.* 2009;23(1):50-54. DOI: 10.1007/s00464-008-9862-7.
 17. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(1):17-21. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008
 18. Kotidis E.V., Papavramidis T.S., Ioannidis K. et al. The effect of chronically increased intra-abdominal pressure on rectus abdominis muscle histology an experimental study on rabbits. *J Surg Res.* 2014;171(2):609-614. DOI: 10.1016/j.jss.2010.06.034

FEATURES OF THE EFFECT OF PNEUMOPERITONEUM ON THE COSTAL PART OF THE DIAPHRAGM IN THE PRESENCE OF MECHANICAL JAUNDICE

Kritsak M. Yu., Dziubanovskyi I. Ya., Garhula T. I.

Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

kricakmy@gmail.com

Background. Obstructive jaundice causes various pathophysiological consequences, including local effects on the biliary tree and systemic manifestations. Pneumoperitoneum leads to changes in systemic hemodynamics, pulmonary mechanics, and reduced intra-abdominal blood flow to the microcirculatory organs. Obstructive jaundice caused by ligation of the common bile duct is currently a useful experimental model for detailed study of the effects of bilirubin intoxication on organs and systems of the body as a whole.

Aim: to analyze the results of histological examination of diaphragm preparations obtained from animals with simulated mechanical jaundice and under the influence of carbon dioxide insufflation with intra-abdominal pressure of 10 mmHg.

Materials and methods. To achieve the set goals, 75 healthy sexually mature rats aged 6 months and weighing 220 ± 25 g were selected. The animals were divided into 5 groups of 15 individuals each. The animals of each group except I were subjected to mechanical jaundice simulation. In groups III-V, along with jaundice, pneumoperitoneum was simulated with carbon dioxide for different times. Intra-abdominal pressure at the level of 15 mmHg in the human body causes similar systemic changes in the rat body at a pressure of 10 mmHg. After the experimental plan was completed, the costal part of the diaphragm was selected for histological examination.

Results. The presence of mechanical jaundice for 7 days in animals led to a restructuring of the microscopic picture of the muscle section of the respiratory muscle in the form of edema, the presence of dystrophic and degenerative changes in muscle fibers, the presence of cellular infiltrates mainly in the form of lymphocytes. The addition of pneumoperitoneum formed by carbon dioxide contributed to the appearance of foci of cytolysis, the composition of cellular infiltrates included erythrocytes and plasma cells, edema around the vessels, and the endothelium was exfoliated. The greatest destructive changes were after 3 hours.

Conclusion. The presence of mechanical jaundice leads to a restructuring of the muscle tissue of the diaphragm. Pneumoperitoneum leads to more pronounced changes, which depend on the duration of intra-abdominal pressure.

Key words: histology, intra-abdominal pressure, laparoscopy, diaphragm, Obstructive jaundice.

АНАЛІЗ РІВНЯ рН ТА ВМІСТУ ОСНОВНИХ НЕОРГАНІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ У РОТОВІЙ РІДИНІ ТА ШВИДКІСТЬ ЇЇ ВИДІЛЕННЯ У ДІТЕЙ-ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ

Комаров Д.О. <https://orcid.org/0000-0003-2364-1962>
Савельєва Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-9670-0997>

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

dr.dmytrokomarov@gmail.com

Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є аутоімунним загальносоматичним захворюванням, яке чинить вплив на стоматологічне здоров'я, зокрема- в контексті виникнення карієсу. Ряд наукових досліджень вказують на наявність статистично значущих відмінностей у концентрації основних неорганічних елементів ротової рідини, показників рН та швидкості її виділення, проте результати різноманітних досліджень є суперечливими. Це робить актуальним подальше вивчення особливостей зазначеної біологічної рідини, що сприятиме розумінню особливостей факторів ризику виникнення каріозної хвороби та сприятиме розробці персоналізованих програм превенції.

Ціль: визначити рівні рН, кальцію, фосфору та кальцій/фосфорного співвідношення в ротовій рідині та швидкість її виділення у дітей-підлітків з ЮІА, в залежності від субтипу захворювання, базового медикаментозного супроводу та активності каріозного процесу.

Матеріали та методи. У дослідження на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» було включено 80 дітей підліткового віку від 10 до 17 років з діагнозом ЮІА. Групу контролю склали 20 дітей без супутньої загальносоматичної патології. Аналіз ротової рідини на вміст кальцію, фосфору, Са/Р співвідношення, рН та швидкості її виділення був проведений у групах відповідно до розподілу: перший розподіл передбачав поділ пацієнтів відповідно до наявності чи відсутності у них ЮІА (n=80 та n=20 відповідно); другий розподіл базувався на базовому медикаментозному супроводі- пацієнти, які отримували метотрексат (МТХ) ≤ 15 мг (n=43), МТХ >15 мг (n=18), пацієнти які лікувались адалімумабом (n=19) та група контролю (n=20); третій розподіл базувався на субтипі ЮІА- поліартикулярний позитивний за ревматоїдним фактором (РФ+) (n=29), поліартикулярний РФ- (n=10), ентезит-асоційований (n=12), недиференційований (n=5), олігоартикулярний (n=24) варіанти ЮІА та соматично здорові діти (n=20); четвертий розподіл був проведений виключно серед пацієнтів з ЮІА базуючись на класифікації рівня інтенсивності карієса за ВООЗ - дуже низька (n=10), низька (n=11), стандартна (n=20), висока (n=20) та дуже висока (n=19).

Результати. В даному дослідженні не було виявлено статистично значущих відмінностей у концентраціях кальція та фосфора, Са/Р співвідношення в ротовій рідині пацієнтів із ЮІА в порівнянні з дітьми без загальносоматичної патології. Діти з ЮІА у даному дослідженні мали рівень рН вищий за такий у групі контролю (7,50 (7,50;8,00) та 7,00 (7,00;7,25) відповідно). Продемонстровано, що пацієнти з ЮІА мають швидкість виділення ротової рідини в середньому на 22% меншу в порівнянні з групою контролю. Отримані дані свідчать, що пацієнти, які проходять лікування з використанням метотрексату демонструють лужну реакцію ротової рідини в порівнянні з такою нейтральною у групі контролю. Продемонстрований дозозалежний вплив концентрації метотрексату на швидкість виділення ротової рідини- пацієнти, які проходять лікування МТХ у дозуванні > 15 мг мають у 1,5 рази вищу швидкість виділення ротової рідини у порівнянні з такими, що приймають МТХ у менших дозуваннях. Субтип ЮІА чинить вплив на показник рН відповідно до тенденції, описаної вище для пацієнтів з ЮІА в цілому. Дане дослідження не підтвердило наявності значущих відмінностей аналізованих показників у пацієнтів з ЮІА в залежності від їх належності до груп ризику виникнення карієсу за ВООЗ.

Висновки. Виявлені в рамках проведеного експериментального дослідження можуть бути покладені в основу комплексної програми зниження ризиків виникнення та інтенсивності каріозної хвороби у дітей-підлітків з ЮІА та окреслюють вектори для надання рекомендацій лікарями-стоматологами, які працюють з даною категорією пацієнтів.

Ключові слова: підлітки, артрит ювенільний, кальцій, фосфор, швидкість виділення ротової рідини.

Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) являє собою аутоімунне захворювання, яке чинить вплив на здоров'я ротової порожнини в контексті збільшення ризику розвитку стоматологічних захворювань, зокрема- каріозної хвороби, що актуалізує необхідність спеціального догляду для даної категорії пацієнтів, який включає в себе ряд профілактичних та лікувальних заходів [1].

В контексті цього доволі актуальним є аналіз факторів ризику виникнення каріозної хвороби у пацієнтів з ЮІА, який сприятиме розробці таргетних програм стоматологічної профілактики.

За даними Cunha-Cruz J et al., ряд показників ротової рідини, за умови їх виходу за нормативні межі розглядають як такі, що провокують розвиток карієсу. До них відносять зокрема швидкість виділення та в'язкість, рН та буферну ємність зазначеної рідини [2].

Pratyusha N et al. в рамках проведеного дослідження продемонстрували нижчі рівні кальцію та вищі титри фосфору в ротовій рідині дітей з каріозною хворобою в порівнянні з такими без зазначеного стоматологічного захворювання [3].

Kobus A. et al. проводячи аналіз особливостей слини пацієнтів з ЮІА вказують на те, що ряд досліджень демонструють зниження швидкості виділення ротової рідини в порівнянні з соматично здоровими дітьми, коли інші дослідження не продемонстрували зазначеної закономірності. Аналізуючи біохімію слини авторами зацентровано на тому, що зазначена категорія пацієнтів демонструє знижені титри калію, кальцію та фосфору та значення показника рН в порівнянні з контрольною групою в експерименті [4].

Anum Khan et al. навпаки висувають тезу щодо неможливості визначення ризику карієсу у пацієнта виключно на аналізі особливостей каріозної хвороби, адже існує ряд інших факторів, які сприяють розвитку даного захворювання (споживання вуглеводів, стан гігієни порожнини рота, видовий склад бактеріальних біоплівки порожнини рота, особливості поверхонь зубів тощо) [5].

Вищезазначені положення та деяка

контрверсійність наведених даних підкреслюють актуальність вивчення особливостей ротової рідини пацієнтів з ЮІА, що допоможе розширенню уявлень про наявність відмінностей складу зазначеної біологічної рідини у пацієнтів із даним захворюванням у порівнянні з соматично здоровими дітьми та сприятиме розробці тактик превенції та контролю інтенсивності каріозної хвороби у групі дітей з ЮІА.

Ціль: Провести аналіз рівнів рН, кальцію, фосфору та кальцій/фосфорного (Ca/P) співвідношення в ротовій рідині та швидкості її виділення у дітей-підлітків, які хворіють на ЮІА, в залежності від субтипу ревматологічного захворювання, базового медикаментозного супроводу захворювання та активності каріозного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дане дослідження проводилось на базі Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» у кардіоревматологічному відділенні. До нього було включено 80 дітей-підлітків віком від 10 до 17 років, яким був встановлений діагноз ЮІА. Усі пацієнти проходили лікування відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча кардіоревматологія". До контрольної групи були включені 20 дітей підліткового віку, які не мали супутніх загальносоматичних захворювань. Залучення до експерименту супроводжувалось підписанням згоди на участь у дослідженні батьками чи законними опікунами та самими учасниками. Протокол дослідження був розглянутий та затверджений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 12 жовтня 2022 р.). В рамках проведеного експерименту був здійснений базовий стоматологічний огляд усіх учасників дослідження із визначенням інтенсивності карієсу, яка піддавалась ранжируванню відповідно до критеріїв оцінки ризику карієсу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)[6]. Збір нестимульованої ротової

рідини проводився методом пасивної саливації. Учасники дослідження були проінформовані про необхідність уникати вживання продуктів та напоїв з високим вмістом цукру, кофеїну або кислот. Було наголошено на необхідності відсутності основного прийому їжі протягом години та проведення полоскання порожнини рота питною водою з метою недопущення потрапляння залишків їжі у зразки за 10 хвилин до проведення забору біологічного матеріалу, який був проведений у проміжок часу з 9 до 12 години. Зразки ротової рідини підлягали заморожуванню у строк не пізніше 30 хвилин із подальшим зберіганням при температурі -80°C безпосередньо до процедури аналізу [7]. Швидкість виділення ротової рідини розраховувалась за формулою: 1 мл ротової рідини поділений на кількість хвилин, за яку він був отриманий, відповідно одиниця виміру отриманих даних – мл/хвилину. Вміст кальцію та фосфору визначали за допомогою наборів “Фосфор СпЛ” та “Кальцій-А СпЛ” ТОВ “Лабораторія Гранум” (м. Харків, Україна) за інструкцією виробника методом спектрофотометрії, Ca/P співвідношення було розраховане шляхом поділу значення концентрації кальцію в ротовій рідині пацієнта на отримане значення вмісту фосфору. Водневий показник рН визначався за допомогою смужок лакмусового паперу ТОВ “Норма” (м. Київ, Україна). Статистична обробка отриманих даних проведена із використанням програми STATISTICA 10.0.

За дизайном дослідження поділ учасників відбувався чотири рази. Під час першого поділу учасники розподілились відповідно до того чи хворіють вони на ЮІА (n=80, група контролю- n=20). Другий поділ базувався на базовій терапії, яку приймали діти для лікування ЮІА: пацієнти, які отримували метотрексат (MTX) у дозуванні 15 мг та менше (n=43), пацієнти з ЮІА, що отримували MTX у дозуванні більшому за 15 мг (n=18), пацієнти з ЮІА, що лікувались препаратом адаліумаб (n=19) та контрольна група (n=20). Третій поділ учасників експерименту базувався на субтипі ЮІА, наявному у учасника експерименту: поліарткулярний варіант

позитивний за ревматоїдним фактором (РФ+) (n=29), поліарткулярний негативний за ревматоїдним фактором РФ- (n=10), ентезит-асоційований (n=12), недиференційований (n=5), олігоарткулярний (n=24) варіанти ЮІА та група контролю (n=20). Останній поділ був проведений виключно серед пацієнтів з ЮІА- вони були розподілені відповідно до класифікації оцінки ризику карієса за ВООЗ [6]- дуже низька (n=10), низька (n=11), стандартна (n=20), висока (n=20) та дуже висока (n=19). В кожному з розподілів, що зазначені вище, групи були співставними за віком та статтю.

Вивчення характеру розподілу кількісних ознак у вибірках проводився з використанням методів Шапіро-Вілка (W test) та Колмогорова-Смірнова. При розподілі, що не відповідав нормальному, дані приведені у форматі медіани та міжквартильного розмаху Me (Lq;Uq). При розподілі даних, що різнився від нормального, перевірка наявності статистично значущих відмінностей кількісних величин у незалежних групах (у разі наявності трьох та більше груп) була проведена з використанням Н-критерію Краскела-Уолліса з проведенням серії апостеріорних попарних порівнянь із використанням U-критерію Манна-Уїтні. Отримані в ході аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$, із коригуванням даного значення при множинних порівняннях кількісних ознак за поправками Холма-Бонферроні та Беньяміні-Хохберга. Кореляційний аналіз за відсутності нормального розподілу ознаки був проведений із використанням тесту рангової кореляції Спірмена, зв'язок розцінювався як позитивний або негативний, його сила ранжувалась відповідно до модуля значення показника r: до 0,2- дуже слабка, до 0,5- слабка, до 0,7- середня, до 0,9- висока, більша за 0,9- дуже висока.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В рамках проведеного дослідження нами не було виявлено статистично значущих відмінностей у концентраціях кальцію та фосфору, Ca/P співвідношення в ротовій рідині пацієнтів із ЮІА в порівнянні з дітьми

групи контролю. У той же час, рівень рН ротової рідини підлітків, що хворіють на ЮІА, статистично відрізнявся від такого у соматично здорових дітей та вказував на лужну реакцію середовища в порівнянні з такою нейтральною у групі контролю. В рамках аналізу швидкості виділення ротової рідини нами виявлене статистично значуще зменшення показника в середньому на 22 % у групі пацієнтів із ЮІА в порівнянні з таким у групі соматично здорових дітей (таблиця 1).

Проведений тест рангової кореляції Спірмена дозволив встановити наступні кореляційні зв'язки у групі пацієнтів, які хворіють на ЮІА: спостерігався слабкий обернений зв'язок між концентрацією фосфору в ротовій рідині та швидкістю її виділення ($r = -0,31, p < 0,05$).

Наступним етапом дослідження став аналіз впливу базового медикаментозного супроводу на вищезазначені показники ротової рідини. Проведений тест Краскела-Уолліса з результатом $H(3, N=100) = 18,35, p = 0,0004$ підтвердив наявність статистично значущої різниці у показниках рН у порівнюваних групах. Серія апостеріорних попарних порівнянь дозволили виявити статистично значущу різницю медіанних значень водневого показника у групах пацієнтів, які проходять лікування із використанням МТХ, в порівнянні з групою контролю. Варто зазначити, що у обох

групах значення показника відповідали лужній реакції середовища, коли у групі контролю медіанне значення відповідало нейтральному рівню рН. В даному дослідженні не було знайдено статистично значущих відмінностей значень показника рН між групою пацієнтів, що приймають адалімумаб, та контрольною групою, а також безпосередньо між групами пацієнтів, які проходять специфічне лікування.

Тест Краскела-Уолліса $H(3, N=100) = 16,24, p = 0,001$ виявив статистично значущу різницю у швидкості виділення ротової рідини між порівнюваними групами. Проведена серія апостеріорних порівнянь із використанням U-критерію Манна-Уїтні виявила, що пацієнти, які проходять лікування МТХ у дозуванні більшому за 15 мг мають у 1,5 рази вищу швидкість виділення ротової рідини у порівнянні з такими, що приймають МТХ дозою меншою чи рівною 15 мг. Також було встановлено, що група пацієнтів, які проходять лікування із використанням МТХ дозуванням меншим чи рівним 15 мг мають на 30% меншу швидкість виділення ротової рідини у порівнянні з соматично здоровими дітьми (таблиця 2).

Проведений тест рангової кореляції Спірмена дозволив встановити наступні кореляційні зв'язки у групі пацієнтів, які лікуються з використанням МТХ у дозуванні більшому за

Таблиця 1

Швидкість виділення ротової рідини, вміст Са та Р і показник рН у дітей з ЮІА та контрольної групи

	Пацієнти з ЮІА (n=80)	Контрольна група(n=20)	P
Са, ммоль/л	2,172 (1,673;2,489)	2,039 (1,635;2,655)	0,39
Р, ммоль/л	1,157 (0,988;1,468)	1,299 (1,018;1,514)	0,83
Са/Р співвідношення	1,705 (1,225;2,675)	1,570 (1,215;2,235)	0,63
рН	7,50 (7,50;8,00)	7,00 (7,00;7,25)	0,0001
Швидкість виділення ротової рідини (мл/хв)	0,460 (0,280;0,625)	0,585 (0,500;0,760)	0,035

15 мг: спостерігався слабкий обернений зв'язок між концентраціями кальцію та фосфору в ротовій рідині пацієнтів даної групи ($r = -0,47$, $p < 0,05$) та середній обернений зв'язок між концентрацією фосфору в ротовій рідині та швидкістю її виділення ($r = -0,62$, $p < 0,05$).

Після цього згідно з метою дослідження було проаналізовано вплив субтипу ЮІА на досліджувані показники слини. Проведений тест Краскела-Уолліса $H(5, N=100) = 17,34$,

$p = 0,003$ вказав на наявність впливу субтипу захворювання на показники рН. Проведена серія попарних порівнянь підтвердила вищезазначену тенденцію щодо лужної реакції ротової рідини пацієнтів з ЮІА в порівнянні з такою нейтральною у групі контролю. Статистично значущої відмінності у значеннях показника безпосередньо між групами визначено не було (таблиця 3).

Таблиця 2

Швидкість виділення ротової рідини, вміст Са та Р і показник рН в залежності від типу медикаментозної терапії ЮІА

	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Са/Р співвідношення	рН	Швидкість виділення ротової рідини (мл/хв)
Пацієнти з ЮІА, що отримують МТХ ≤ 15 мг (n=43)	2,040 (1,646;2,305)	1,183 (0,971;1,528)	1,620 (1,240;2,070)	7,50 (7,50;8,00)	0,410 (0,270;0,570)
Пацієнти з ЮІА, що отримують МТХ > 15 мг (n=18)	2,489 (2,068;2,976)	1,079 (0,771;1,124)	2,570 (1,650;4,180)	7,75 (7,50;8,00)	0,635 (0,490;1,180)
Пацієнти з ЮІА, що отримують адаліумаб (n=19)	2,175 (1,460;2,424)	1,326 (1,078;1,510)	1,640 (1,080;2,130)	7,50 (7,00;8,00)	0,340 (0,250;0,770)
Контрольна група (n=20)	2,039 (1,635;2,655)	1,299 (1,018;1,514)	1,570 (1,215;2,235)	7,00 (7,00;7,25)	0,585 (0,500;0,760)
тест Краскела-Уолліса	$H(3, N=100) = 5,7$ $p = 0,127$	$H(3, N=100) = 4,91$ $p = 0,178$	$H(3, N=100) = 6,79$ $p = 0,08$	$H(3, N=100) = 18,35$ $p = 0,0004$	$H(3, N=100) = 16,24$ $p = 0,001$
Серія апостеріорних тестів для показника рН: рМТХ ≤ 15 мг – МТХ > 15 мг = 0,485; рМТХ ≤ 15 мг – адаліумаб = 0,349; рМТХ ≤ 15 мг – контроль = 0,0002*; рМТХ > 15 мг – адаліумаб = 0,149; рМТХ > 15 мг – контроль = 0,00001*; радаліумаб – контроль = 0,123 *– статистично значущий рівень р відповідно до поправки Холма-Бонферроні			Серія апостеріорних тестів для показника швидкості виділення ротової рідини: рМТХ ≤ 15 мг – МТХ > 15 мг = 0,0011*; рМТХ ≤ 15 мг – адаліумаб = 0,445; рМТХ ≤ 15 мг – контроль = 0,0008*; рМТХ > 15 мг – адаліумаб = 0,07; рМТХ > 15 мг – контроль = 0,319; радаліумаб – контроль = 0,152 *– статистично значущий рівень р відповідно до поправки Холма-Бонферроні		

Тест рангової кореляції Спірмена виявив наступні кореляційні зв'язки у групах пацієнтів: так, у групі пацієнтів з поліартикулярним РФ+ варіантом ЮІА було виявлено слабкий обернений зв'язок між концентраціями кальцію та фосфору в ротовій рідині ($r = -0,38$, $p < 0,05$); в рамках проведеного аналізу даних пацієнтів з олігоартикулярним субтипом ЮІА продемонстровано наявність слабкої оберненої кореляції концентрації фосфору у ротовій рідині хворих та швидкості виділення останньої ($r = -0,45$, $p < 0,05$).

Таблиця 3

Швидкість виділення ротової рідини, вміст Са та Р і показник рН в залежності від типу субтипу ЮІА

	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Са/Р співвідношення	рН	Швидкість виділення ротової рідини (мл/хв)
ЮІА поліартрит РФ+ (n=29)	2,040 (1,460;2,363)	1,180 (0,943;1,452)	1,650 (1,080;2,130)	7,50 (7,00;8,00)	0,440 (0,260;0,620)
ЮІА поліартрит РФ- (n=10)	2,303 (1,892;2,834)	1,109 (0,757;1,203)	2,390 (1,570;3,470)	7,75 (7,50;8,00)	0,410 (0,190;0,630)
ЮІА ентезит-асоційований (n=12)	2,261 (2,112;2,816)	1,228 (1,079;1,451)	1,860 (1,280;2,835)	7,75 (7,25;8,00)	0,545 (0,360;1,165)
ЮІА недиференційований (n=5)	2,170 (1,605;3,052)	1,078 (0,911;1,475)	2,040 (1,230; 2,070)	8,00 (7,50;8,00)	0,490 (0,410;0,860)
ЮІА олігоартрит (n=24)	2,172 (1,799;2,545)	1,158 (1,036;1,539)	1,695 (1,32;2,315)	7,50 (7,00;8,00)	0,430 (0,280;0,580)
Контрольна група (n=20)	2,039 (1,635;2,655)	1,299 (1,018;1,514)	1,570 (1,215;2,235)	7,00 (7,00;7,25)	0,585 (0,500;0,760)
тест Краскела-Уолліса	H (5, N=100)= 4,41, p= 0,49	H (5, N=100)= 2,65, p= 0,75	H (5, N=100)= 3,88, p= 0,56	H (5, N=100)= 17,34, p= 0,003	H (5, N=100)= 9,69, p= 0,08
<p>рполі РФ+ ≤ полі РФ- = 0,49; рполі РФ+ – ент-асоц=0,53; рполі РФ+ – недиф=0,24; рполі РФ+ – оліго=0,82; рполі РФ+ – контроль= 0,0025*; рполі РФ- – ент-асоц= 0,91; рполі РФ- недиф= 0,54; рполі РФ- – оліго= 0,69; рполі РФ- – контроль= 0,0025*; рент-асоц – недиф= 0,49; рент-асоц – оліго= 0,71; рент-асоц – контроль= 0,0023*; рнедиф – оліго= 0,38; недиф – контроль= 0,0016; роліго – контроль= 0,0056* * – статистично значущий рівень р відповідно до поправки Бен'яміні-Хохберга</p>					

Наступним етапом був аналіз впливу інтенсивності каріозного процесу у дітей з ЮІА на аналізовані показники. Проведені тести Краскела-Уолліса виявили наявність впливу інтенсивності каріозного процесу в даній категорії дітей на показник Са/Р співвідношення (H (4, N=80)= 10,34, p= 0,035) та концентрацію кальцію в ротовій рідині (H

(4, N=80)= 11,27, p= 0,02). Проте проведені серії апостеріорних тестів дозволили відкинути теорію про наявність статистично значущих відмінностей по даним показникам у досліджуваних групах (врахувавши кориговане значення p для множинних порівнянь кількісних ознак за поправкою Беньяміні-Хохберга) (таблиця 4).

Таблиця 4

Швидкість виділення ротової рідини, вміст Са та Р і показник рН в залежності від інтенсивності каріозного процесу в пацієнтів із ЮІА

	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Са/Р співвідношення	рН	Швидкість виділення ротової рідини (мл/хв)
Дуже низька (n=10)	1,799 (1,605; 2,201)	1,101 (1,024; 1,180)	1,765 (1,590; 2,040)	8,00 (7,50;8,00)	0,465 (0,430;1,130)
Низька (n=11)	2,188 (2,040; 2,976)	0,943 (0,508; 1,326)	2,670 (1,640;4,330)	7,50 (7,00;8,00)	0,32 (0,19;0,54)
Стандартна (n=20)	2,446 (2,130; 3,036)	1,166 (1,063; 1,550)	2,000 (1,460; 2,940)	7,90 (7,50;8,00)	0,570 (0,280; 0,654)
Висока (n=20)	2,059 (1,350; 2,395)	1,157 (0,941; 1,624)	1,375 (1,040;2,270)	7,50 (7,40;8,00)	0,455 (0,235;0,725)
Дуже висока (n=19)	2,011 (1,423; 2,301)	1,351 (1,130; 1,628)	1,400 (1,180; 1,930)	7,50 (7,50;8,00)	0,38 (0,29;0,50)
тест Краскела-Уолліса	H (4, N=80)= 11,27, p= 0,02	H (4, N=80)= 8,91, p= 0,06	H (4, N=80)= 10,34, p= 0,035	H (4, N=80)= 2,71, p= 0,6	H (4, N=80)= 4,66, p= 0,32
Серія апостеріорних тестів для показника Са: рдн - н = 0,080; рдн - с=0,007; рдн - в=0,538; рдн - дв=0,819; рн - с= 0,322; рн - в= 0,231; рн- дв= 0,111; рс -в= 0,033; рс - дв= 0,009; рв - дв= 0,866 *- статистично значущий рівень p відповідно до поправки Беньяміні-Хохберга			Серія апостеріорних тестів для показника Са/Р співвідношення: рдн - н = 0,078; рдн - с=0,281; рдн - в=0,301; рдн - дв=0,291; рн - с= 0,265; рн - в= 0,02; рн- дв= 0,017; рс -в= 0,072; рс - дв= 0,046; рв - дв= 0,95 *- статистично значущий рівень p відповідно до поправки Беньяміні-Хохберга		

Проведені тест рангової кореляції Спірмена дозволили виявити наступні кореляційні зв'язки між показниками у досліджуваних групах: так, у групі пацієнтів з дуже низьким ризиком виникнення каріозного процесу було виявлено слабкі обернені кореляційні зв'язки між концентрацією фосфору в ротовій рідині та швидкістю її виділення ($r = -0,68$, $p < 0,05$) та концентрацією фосфору і показником рН ротової рідини ($r = -0,64$, $p < 0,05$) а також високий прямий кореляційний зв'язок між рН та швидкістю виділення ротової рідини ($r = 0,87$, $p < 0,05$); у групі пацієнтів із низьким ризиком виникнення каріозного процесу був наявний високий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією фосфору в ротовій рідині та швидкістю її виділення ($r = 0,86$, $p < 0,05$); у групі пацієнтів з високим ризиком виникнення каріозного процесу був виявлений слабкий обернений кореляційний зв'язок між концентрацією фосфору та рН ротової рідини ($r = -0,62$, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

В рамках даного дослідження нами було продемонстровано відсутність статистично значущих відмінностей щодо концентрації фосфору, кальцію та значень їх співвідношення у ротовій рідині пацієнтів з ЮІА. В той же час отримані дані свідчать про наявність статистично значущих відмінностей водневого показника рН ротової рідини- так пацієнти з ЮІА мають значущо вищі показники, що відповідають лужній реакції середовища, в порівнянні з такими нейтральними у групі контролю. Дане дослідження також демонструє наявність відмінностей у швидкості виділення ротової рідини порівнюваних груп- діти з ЮІА мають показники в середньому на 22% нижчі в порівнянні з такими у групі контролю.

Аналіз впливу базового медикаментозного супроводу виявив статистично значущі відмінності реакції середовища слини у пацієнтів, які проходять терапію із використанням метотрексату в порівнянні з групою- контролю, які корелюють з результатами, описаними вище. Також результати даного аналізу демонструють

дозозалежний вплив метотрексату на швидкість виділення ротової рідини- так, пацієнти з ЮІА, що проходять лікування метотрексатом у дозуванні меншому чи рівному 15 мг мають у 1.5 рази меншу швидкість її виділення в порівнянні з такими, що приймають препарат у більших дозуваннях. В свою чергу швидкість виділення ротової рідини у дітей з ЮІА, які проходять терапію метотрексатом у дозуванні меншому чи рівному 15 мг демонструють показники на 30 % менші в порівнянні з групою соматично здорових підлітків.

Проведений аналіз впливу субтипу ЮІА на концентрації аналізованих показників виявив статистично значущі відмінності показника рН у групах з поліартикулярним позитивним та негативним за ревматоїдним фактором, ентезит-асоційованим та олігоартикулярним варіантами ЮІА в порівнянні з контрольною групою відповідно до тенденцій, представлених вище.

У даному дослідженні також продемонстровано відсутність відмінностей у аналізованих показниках в залежності від належності до різних груп ризику виникнення каріозного процесу в пацієнтів з ЮІА.

Отримані в ході дослідження результати можуть бути використані в процесі складання комплексної програми профілактики захворювань твердих тканин зубів у дітей з ЮІА і сприятимуть підвищенню її ефективності.

Подяка. Автори висловлюють щире подяку керівництву, лікарям та науковим співробітникам відділення дитячої кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» та співробітникам кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету за сприяння у проведенні наукового дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів у рамках підготовки та написання рукопису статті.

Джерела фінансування. Зазначене дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Feres de Melo AR, Ferreira de Souza A, de Oliveira Perestrelo B, Leite MF. Clinical oral and salivary parameters of children with juvenile idiopathic arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Jan;117(1):75-80. DOI: 10.1016/j.oooo.2013.08.024
2. Cunha-Cruz J, Scott J, Rothen M, Mancl L, Lawhorn T, Brossel K, Berg J; Northwest Practice-based Research Collaborative in Evidence-based Dentistry. Salivary characteristics and dental caries: evidence from general dental practices. *J Am Dent Assoc.* 2013 May;144(5):e31-40. DOI: 10.14219/jada.archive.2013.0159r
3. Pratyusha N, Vinay C, Uloopi KS, RojaRamya KS, Ahalya P, Devi C. Association of serum Vitamin D and salivary calcium and phosphorus levels in 3-11-year-old schoolchildren with dental caries. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2021 Jul-Sep;39(3):240-245. DOI: 10.4103/jisppd.jisppd_457_20
4. Kobus, Agnieszka & Kierklo, Anna & Zalewska, Anna & Kuźmiuk, Anna & Szajda, Sławomir & Lawicki, Sławomir & Baginska, Joanna. (2017). Unstimulated salivary flow, pH, proteins and oral health in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *BMC Oral Health.* 17. DOI: 10.1186/s12903-017-0386-1
5. Anum Khan, Badar Qureshi, Amir Qureshi, Yaqoot Imtiaz, Sidra Qadeer, Correlation of salivary characteristics with high risk of dental caries; A clinical investigation, *Future Dental Journal*, Volume 4, Issue 1, 2018, Pages 72-75, ISSN 2314-7180, DOI: 10.1016/j.fdj.2017.10.002
6. World Health Organization. Oral health survey: basic methods. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2013 Available on: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/97035/9789241548649_eng.pdf?sequence=1
7. Saliva Collection and Handling Recommendations: Salimetrics Available on: <https://salimetrics.com/saliva-collection-handbook/#passive-drool-saliva-collection>

ANALYSIS OF pH LEVEL AND CONTENT OF MAIN INORGANIC COMPONENTS IN ORAL FLUID AND ITS EXCRETION RATE IN ADOLESCENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Komarov D.O., Savelyeva N.M.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

dr.dmytrokomarov@gmail.com

Background. JIA is an autoimmune systemic disease that affects dental health, particularly in the context of caries. Several studies show statistically significant differences in the concentration of the main inorganic elements of oral fluid, pH values, and the rate of its excretion, but the results of various studies are complementary. This makes it relevant to restore further the characteristics of the creation of biological fluid, which will contribute to understanding the characteristics of risk factors for caries and facilitate the development of personalized prevention programs.

Aim: to determine the levels of pH, calcium, phosphorus, and calcium/phosphorus ratio in oral fluid and the rate of its excretion in children and adolescents with JIA, depending on the disease subtype, basic medication, and the activity of the carious process.

Materials and methods. The study was conducted in the State Institution "Institute of Child and Adolescent Health" and included 80 adolescent children aged 10 to 17 years with a diagnosis of JIA. The control group consisted of 20 children without general somatic pathology. Analysis of oral fluid for calcium, phosphorus, Ca/P content, pH and rate of its excretion was carried out in groups according to the distribution: the first distribution was based on the presence or absence of JIA (n = 80 and n = 20, respectively); the second distribution was based on basic medical support - patients receiving methotrexate (MTX) ≤ 15 mg (n = 43), MTX > 15 mg (n = 18), adalimumab (n = 19) and the control group (n = 20); the third distribution was based on the subtype of JIA - polyarticular rheumatoid factor positive (RF+) (n=29), polyarticular RF- (n=10), enthesitis-associated (n=12), undifferentiated (n=5), oligoarticular (n=24) variants of JIA and healthy controls (n=20); the fourth division was made among consumers with JIA, based on the WHO classification of caries risk assessment – very low (n=10), low (n=11), standard (n=20), high (n=20) and very high (n=19).

Results. In this research, no statistically significant differences were found in the concentrations of calcium and phosphorus, Ca/P ratio in the saliva of patients with JIA compared to healthy controls. Children with JIA in this study had slightly higher pH compared to controls (7.50 (7.50; 8.00) and 7.00 (7.00; 7.25) respectively). JIA patients were shown to have an average 22% lower oral fluid excretion rate compared to controls. The data obtained indicate that patients treated with methotrexate demonstrate an alkaline oral fluid reaction compared to a neutral in the healthy control group. A dose-dependent effect of methotrexate concentration on the oral fluid excretion rate was demonstrated - patients treated with MTX at a dosage of > 15 mg had a 1.5-fold higher oral fluid excretion rate compared to those taking MTX at lower doses. JIA subtype affects pH following the trend described above for use with JIA as a whole. This study did not confirm the presence of significant differences in the analyzed indicators when used with JIA depending on their belonging to the caries risk group according to WHO.

Conclusion. The findings identified in the research can be used as the basis for a comprehensive program of caries risk reduction in adolescents with JIA and give vectors for providing recommendations by dentists working with this category of patients.

Keywords: adolescents, juvenile arthritis, calcium, phosphorus, rate of oral fluid secretion.

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ АЙРУ І КВЕРЦЕТИНУ

Самойлов Є. Л. <https://orcid.org/0009-0001-1438-9067>

Гнатюк В. В. <https://orcid.org/0000-0002-5764-3600>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

med.jur.ev@gmail.com

Актуальність. Захворювання шлунково-кишкового тракту є однією з найпоширеніших патологій у світі. За сучасними статистичними даними, понад 40% населення планети страждає на ті чи інші хвороби травної системи. Серед них найбільш розповсюдженими є гастрит, НПЗП-гастропатії, виразкові ураження шлунка.

Сучасна фармакотерапія запальних і деструктивних захворювань шлунка включає широкий спектр високоефективних синтетичних препаратів, проте їх застосування нерідко супроводжується побічними ефектами. У зв'язку з цим пошук нових ефективних, безпечних і доступних лікарських засобів залишається актуальним завданням сучасної фармації.

Кореневища айру звичайного (*Acorus calamus*) здавна використовуються в традиційній і народній медицині для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту. У контексті сучасного підходу до раціонального використання природних ресурсів зростає науковий інтерес до інших частин рослини, зокрема листя, які за хімічним складом не поступаються кореневищам.

Ціль: дослідити протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину на моделях аспіринового та спирто-преднізолонного ураження шлунка.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на експериментальних моделях аспіринового та спирто-преднізолонного пошкодження шлунка у щурів. Протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру та кверцетину визначали за біохімічними показниками крові – загальний і С-реактивний білок, запальні та протизапальні цитокіни – інтерлейкін 6 і 10, простагландин E_2 , каталаза, супероксиддисмутаза, реактанти тіобарбітурової кислоти.

Результати. За результатами дослідження встановлено, що застосування нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину нормалізує показники запалення – С-реактивний білок, простагландин E_2 , інтерлейкін-6, протизапального інтерлейкіна 10, перекисного окиснення ліпідів – ТБК-реактантів, показники антиоксидатного захисту – супероксиддисмутази і каталази.

Висновки: 1) Нова фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє протизапальний і антиоксидантний ефекти як при профілактичному лікуванні аспіринового ураження шлунка, так і профілактично-лікувальному режимі застосування при спирто-преднізолонному ураженні шлунка у щурів. 2) Протизапальні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину пов'язані із зменшенням рівнів прозапальних маркерів гострого і хронічного запалення – СРБ, ІЛ-6, PGE_2 , і підвищенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10. 3) Фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє антиоксидантні властивості шляхом зменшення рівня продуктів ПОЛ і підвищення кількості каталази і СОД, які відносяться до системи АОЗ.

Ключові слова: фітотерапія, НПЗП-гастропатії, виразкові ураження шлунка, рослинні екстракти, *Acorus calamus*, протизапальна активність, антиоксидантна активність, поліфеноли, флавоноїди, ефірні олії.

Актуальність. Захворювання шлунково-кишкового тракту є однією з найпоширеніших груп патологій у світі. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я у XXI столітті хвороби органів травлення посідатимуть одне з перших місць у структурі захворюваності населення нарівні із серцево-судинними захворюваннями. Відповідно до сучасних статистичних даних більше 40% населення земної кулі страждає від хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1]. До найбільш розповсюджених захворювань відносяться гастрит, НПЗП-гастропатії та виразкові ураження шлунка [2, 3].

На сьогодні у фармакотерапії запальних і виразкових захворювань шлунка використовується широкий спектр високоефективних синтетичних лікарських засобів, які в той же час не позбавлені побічних ефектів [4]. Наприклад, широко відомий інгібітор протонної помпи (ІПП) – омепразол, може сприяти зараженню *Clostridium difficile* [5], викликати тривалі виразки в ротовій порожнині, утруднене сечовипускання, біль у м'язах або судоми, знижувати всмоктування левотироксину і заліза, індукувати метаболізм лозартану, алопуринолу [6]. Тому пошук нових ефективних, малотоксичних та легкодоступних лікарських засобів (ЛЗ) залишається актуальним питанням сучасної фармації. І особливе місце тут займають ЛЗ рослинного походження завдяки більш м'якому та комплексному ефекту [7, 8].

Кореневища айру звичайного (*Acorus calamus*) здавна використовуються у традиційній та народній медицині для лікування хвороб ШКТ у складі рослинних зборів («Гастрофіт», «Детоксифіт»), настоянок («Поліфітол») або комплексних ЛЗ («Вікаір», «Вікалін»). Зміна парадигми ставлення до навколишнього середовища, що полягає в переході від «беру, що хочу» до «збережемо те, що маємо, і будемо раціонально використовувати», спонукала дослідників звернути увагу на інші частини рослини, зокрема на її листя [9, 10], які за хімічним складом діючих речовин не поступаються кореневищам [11].

Зважаючи на фармакологічний потенціал

Acorus calamus L. та відсутність лікарських засобів на фармацевтичному ринку, виготовлених із цієї рослинної сировини, на кафедрі заводської технології ліків НФаУ (м. Харків) під керівництвом проф. Рубан О.А. була розроблена нова фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину, яка і стала предметом нашого дослідження.

Ціль: дослідити протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину на моделях аспіринового та спирто-преднізолонного ураження шлунка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протизапальні та антиоксидантні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину, з умовною назвою «Аіртін», досліджувалися на моделях спирто-преднізолонного [12] і аспіринового [13] ураження шлунка у щурів шляхом визначення і оцінки біохімічних показників крові при профілактично-лікувальному та профілактичному режимах введення відповідно.

Фармацевтичної композиції на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину, що досліджується, має наступний склад: у якості активних інгредієнтів – сухий екстракт листя айру звичайного (34%) та тверду дисперсію кверцетину (25%), носій-вологорегулятор із суміші мікрокристалічної целюлози (20%) та кросповідону (10%), дезінтегрант натрію кроскармелозу (9,5%), лубрикант натрію стеарилфумарат (1,5%) [14]. Основними біологічно активними речовинами сухого екстракту листя айру є ефірні олії, флавоноїди, поліфеноли, фенольні сполуки, амінокислоти [15], які мають протизапальні, антиоксидантні, антиапоптичні, протимікробні, гепатопротекторні, нейропротекторні, репаративні властивості [16, 17].

Експерименти було проведено на 60 білих нелінійних щурів, які були розподілені для

кожної моделі на 5 груп по 6 тварин в кожній: 1-а група – інтактний контроль – тварини щоденно отримували внутрішньошлунково 0,9% розчин натрію хлориду (Розчин для інфузій «Натрію хлорид» ТОВ «Юрія-Фарм», UA/8331/01/01) в дозі 1 мл/100 г (оскільки дослідження проводилися в різний час для кожної експериментальної моделі були сформовані окремі групи інтактних тварин); 2-а група – контрольна патологія – тварини з гострим спирто-преднізолоновим або аспіриновим ураженнями шлунка; 3-я група – дослідна група – тварини, яким на фоні модельної патології, внутрішньошлунково вводили суспензію дослідної фармацевтичної композиції «Аіртін» в дозі 30 мг/кг сухого екстракту листя айру + 5 мг/кг кверцетину; 4-та група – група порівняння – щури, які на фоні модельної патології, отримували внутрішньошлунково суспензію таблеток «Вікаір» («Вікаір» ПАТ «Київмедпрепарат»/ПАТ «Галичфарм», UA/4946/01/01) в дозі 60 мг/кг; 5-та група – група порівняння – щури, які на фоні модельної патології, отримували внутрішньошлунково суспензію таблеток «Омепразол» («Омепразол-Тева» Тева Фарма С.Л.У., UA/15152/01/02) в дозі 1,2 мг/кг.

При моделюванні аспіринового ураження шлунка щурам 2-5-ї груп щоденно на протязі 5 днів вводили суспензію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в дозі 200 мг/кг («Аспірин» Байер Біттерфельд ГмбХ, UA/4018/02/02). Фармацевтичну композицію «Аіртін» (група 3) і препарати порівняння (група 4-5) вводили за 30 хвилин до введення АСК (профілактичний режим). На 5-ий день експерименту, через 1 годину після введення АСК тварин виводили з дослідження під тіопенталовим наркозом (ліофілізат для розчину для ін'єкцій «Тіопентал» ПАТ «Київмедпрепарат», UA/3916/01/01) [13]. Ураження шлунка, індуковане АСК, розглядається як патоморфологічна модель хронічної виразки, що має клінічні паралелі у пацієнтів, які тривалий час приймають ацетилсаліцилову кислоту [11]. Саме тому нами був обраний профілактичний режим ведення досліджуваної композиції і препаратів порівняння.

Дослідження ефективності фармацевтичної композиції «Аіртін» при профілактично-лікувальному режимі введення проведено на моделі спирто-преднізолонового ураження шлунка, яка відноситься до «гострих» експериментальних моделей [12]. Перші 3 дні експерименту щурам дослідної групи і груп порівняння вводили фармацевтичну композицію «Аіртін» і препарати «Вікаір» і «Омепразол» у відповідних дозах. На 4-ий день експерименту моделювали спирто-преднізолонове ураження шлунка, яке відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення суміші розчинів преднізолону в дозі 20 мг/кг («Преднізолон-Дарниця» ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», UA/2587/02/01) та 80% етилового спирту в дозі 0,6 мл на 100 г маси тіла щура [12]. Через 1 годину після моделювання патології та на 5-у добу експерименту вводили дослідну композицію та препарати порівняння, після чого через 4 години тварин виводили з дослідження під тіопенталовим наркозом [18].

Протизапальну активність фармацевтичної композиції «Аіртін» і препаратів порівняння досліджували шляхом біохімічного визначення загального білка, С-реактивного білка (СРБ), простагландину E_2 (PGE_2), інтерлікіну 6 і 10 (IL-6 і IL-10). Рівень загального білка в сироватці крові щурів визначали за допомогою біуретового методу [19]. Показники СРБ, IL-6 та IL-10, PGE_2 , у сироватці крові щурів досліджували за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA), з використанням наборів Rat CRP ELISA Kit, Rat IL-6 та IL-10 ELISA Kit, Rat Prostaglandin E2 ELISA Kit згідно інструкцій.

Антиоксидатні властивості «Аіртину» вивчали шляхом визначення показників реактантів з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП), каталази, супероксиддисмутази (СОД) в сироватці крові. Рівень ТБК-РП і активність каталази визначали за допомогою метода спектрофотометрії при довжині хвилі 532 нм [20] і 240 нм [21] відповідно. Показники СОД у сироватці крові щурів вивчали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням Rat Superoxide Dismutase ELISA Kit згідно інструкції.

Дослідження проведені з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Женевської конвенції «International Guiding principles for Biochemical research involving animals» (Geneva, 1990) та згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001). Керівництво з догляду та використання лабораторних тварин затверджено комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 4 від 02.10.2020 р.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом дисперсійного аналізу ANOVA (one-way), при порівнянні вибірок – критерій Мана-Уїтні при рівні імовірності $p \leq 0,05$ [22, 23]. Для статистичної обробки використовувалась програма Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП (АСК, індометацин, кеторолак, диклофенак), глюкокортикостероїди (преднізолон, дексаметазон) можуть викликати ураження шлунка – від гастропатії до виразки [24].

В експериментальній гастроентерології широко застосовуються моделі медикаментозно індукованих уражень шлунка для вивчення патогенезу виразкової хвороби та оцінки ефективності гастропротекторних засобів. Однією з найбільш поширених моделей є ураження, спричинене АСК. Цей варіант моделювання відображає клінічну картину у пацієнтів, які тривало вживають нестероїдні протизапальні засоби. АСК індукує розвиток гастропатії, що супроводжується фокальним некрозом слизової оболонки, її десквамацією, а також утворенням геморагічних ерозій і виразкових дефектів. Зниження кислотності шлункового соку при цьому пов'язане зі зворотною дифузією іонів водню, що додатково погіршує стан слизової. Модель АСК-індукованої виразки вважається адекватним

відображенням хронічної виразкової хвороби людини [12, 13].

До моделей гострих експериментальних уражень шлунка належить спирто-преднізолонова модель, яка передбачає комбіноване введення преднізолону та етилового спирту [12]. Патологічні зміни формуються вже через 24 години після введення ушкоджувальних агентів. Ця модель має короткотривалий перебіг і використовується переважно для досліджень профілактичної або профілактично-лікувальної дії фармакологічних препаратів.

Таким чином, різні експериментальні моделі, що використовуються в дослідженні, дозволяють вивчати як гострі, так і хронічні форми гастропатій та ерозивно-виразкових уражень шлунка.

При відтворенні експериментального аспіринового ураження шлунка у сироватці крові щурів групи контрольної патології були присутні усі біохімічні показники гострого запалення (таблиця 1): на 19,5 % знизився рівень загального білку відносно показників щурів групи інтактного контролю; в 8,3 рази ($p \leq 0,05$) збільшився рівень СРБ – гострофазового білка, синтез якого активується у печінці під впливом прозапальних цитокінів, переважно ІІ-6, а підвищення його концентрації свідчить про наявність активного запального процесу [25, 26].

Також було визначено і достовірне ($p \leq 0,05$) відносно інтактних тварин підвищення в 2,6 рази рівня плейотропного цитокіна ІІ-6, який відіграє ключову роль у розвитку системної запальної відповіді [27] і в 2 рази PGE2 – важливого медіатора запалення, які синтезуються з арахідонової кислоти під дією ферментів циклооксигенази (ЦОГ). PGE2 при запаленні слизової оболонки шлунка (СОШ) може виявляти різні ефекти: з одного боку, він підтримує цілісність СОШ, з іншого – може сприяти розвитку запалення, ерозій і виразок у випадку надмірної активації ЦОГ-2, яка виникає при тривалому пошкодженні СОШ [28], що і спостерігалось у тварин контрольної групи. При цьому на 33 % ($p \leq 0,05$) зменшився рівень ІІ-10, який є важливим

Таблиця 1

Зміни показників протизапальної активності фармацевтичної композиції «Аіртін» на моделі аспіринового ураження шлунка у щурів на 5 добу дослідження при профілактичному режимі введення

Експериментальні групи/ показники	Загальний білок, г/л	СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	PGE2, пг/мл
Інтактний контроль	73,50 ± 1,88	1,36 ± 0,09	50,29 ± 0,42	56,79 ± 1,02	223,54 ± 2,90
Контрольна патологія	59,12 ± 2,74*	11,24 ± 0,33*	131,26 ± 0,81*	38,12 ± 0,66*	416,64 ± 2,85*
Дослідна група – «Аіртін»	69,12 ± 1,55 **	1,55 ± 0,10 **/#	51,20 ± 0,32 **/#/##	59,09 ± 0,38 **/#/##	230,14 ± 1,74 **/#/##
Група порівняння – «Вікаір»	65,30 ± 1,25 *	3,59 ± 0,11 */**	77,43 ± 1,00 */**	45,59 ± 0,56 */**	249,42 ± 2,70 */**
Група порівняння – Омепразол	67,47 ± 1,61 */**	1,62 ± 0,09 **	90,30 ± 0,61 */**	44,12 ± 0,35 */**	304,77 ± 3,03 */**

Примітка: $p \leq 0,05$: * – відносно інтактного контролю; ** – відносно контрольної патології; # – відносно «Вікаіру»; ## – відносно Омепразолу

протизапальним цитокином, що відіграє центральну роль в регуляції імунної відповіді, знижуючи рівень запальних процесів і обмежуючи пошкодження тканин [29].

При введенні фармацевтичної композиції «Аіртін» всі досліджувані показники протизапальної активності наближалися до рівня інтактних щурів і були достовірно кращими за показники щурів контрольної групи і препаратів порівняння (таблиця 1): СРБ в 7,3 раза нижчим відносно контрольної патології і в 2,3 раза відносно препарату порівняння «Вікаір» ($p \leq 0,05$). Показники прозапальних ІЛ-6 і PGE2 достовірно знизилися в 2,6 і 1,8 раза відповідно відносно тварин без лікування, і були нижчими на 34% і 8% відносно «Вікаіра» та 43% і 25% відносно «Омепразола» ($p \leq 0,05$). При цьому ІЛ-10, якому притаманні протизапальні властивості, піднявся до рівня $59,09 \pm 0,38$, що було в 1,5 раза вище за контрольних тварин та на 23% і 26% вище ніж у щурів, що отримували «Вікаір» і «Омепразол» ($p \leq 0,05$).

При експериментальному спирто-преднізолоновому ураженні шлунка у щурів групи контрольної патології було визначено наступні зміни біохімічних показників сироватки крові відносно тварин інтактного контролю (таблиця 2): рівень загального білка, ІЛ-10 і PGE2 знизилися на 30%, 29% і 49% відповідно, СРБ, ІЛ-6 збільшилися в 5,9; 2,4 рази відповідно ($p \leq 0,05$).

Введення фармацевтичної композиції «Аіртін» чинило позитивний вплив на показники гострого запалення, викликаного введенням спирто-преднізолонової суміші (таблиця 2): ІЛ-6, ІЛ-10 та PGE2 наближалися до значень інтактної групи та достовірно ($p \leq 0,05$) відрізнялися від контрольної патології 1,7; 1,5 та 1,8 раза відповідно. Препарати порівняння «Вікаір» і «Омепразол» також виявляли достовірні ($p \leq 0,05$) відмінності відносно контрольної патології: ІЛ-6 був нижчим на 17% і 21%, ІЛ-10 – вищим на 13% і 21%. Вміст PGE2 у референтних препаратів достовірно підвищився на 19% і 29% відносно

Зміни показників протизапальної активності фармацевтичної композиції «Аіртін» на моделі спирто-преднізолонового ураження шлунка у щурів на 5 добу дослідження при профілактично-лікувальному режимі введення

Експериментальні групи/ показники	Загальний білок, г/л	СРБ, мг/л	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	PGE2, пг/мл
Інтактний контроль	74,64 ± 2,08	1,78 ± 0,16	56,32 ± 1,56	62,12 ± 1,20	240,04 ± 3,79
Контрольна патологія	52,03 ± 2,38*	10,64 ± 0,76*	136,26 ± 1,69*	43,95 ± 1,22*	123,30 ± 5,08*
Дослідна група – «Аіртін»	70,34 ± 2,34 **	8,42 ± 0,16 */**/##	78,30 ± 0,99 */**/##	67,59 ± 0,79 **/#/##	248,64 ± 1,25 **/#/##
Група порівняння – «Вікаір»	65,55 ± 0,85 */**	8,89 ± 0,26 */**	94,47 ± 1,59 */**	59,09 ± 0,81 **	152,75 ± 2,51 */**
Група порівняння – Омепразол	67,61 ± 0,99 */**	10,61 ± 0,19 *	98,43 ± 0,69 */**	53,29 ± 0,95 */**	174,77 ± 8,60 */**

Примітка: $p \leq 0,05$: * – відносно інтактного контролю; ** – відносно контрольної патології; # – відносно «Вікаіру»; ## – відносно Омепразолу

контрольної патології, але в той же час залишався нижчим за інтактну групу ($p \leq 0,05$). Особливу увагу привернули результати визначення СРБ. В усіх дослідних групах вміст СРБ залишався достовірно високим відносно щурів групи інтактного контролю, що можна пояснити проведенням визначення показників крові через 24 години після моделювання патології, коли саме починає підвищення СРБ, як показника пізньої фази запалення [30]. При цьому в групах фармацевтичної композиції «Аіртін» і препарату порівняння «Вікаір» рівень СРБ все ж таки був достовірно нижчим ніж у щурів без лікування на 21% і 16% відповідно ($p \leq 0,05$).

При дослідженні антиоксидантних властивостей (таблиця 3) показники щурів групи контрольної патології достовірно відрізнявся від інтактної групи. При аспіриновому ураженні шлунка показник ПОЛ – ТБК-РП збільшився в 1,8 раза, а показники АОЗ – каталаза і СОД знизилися

в 2,6 і 2,1 раза відповідно ($p \leq 0,05$). При спирто-преднізолоновому ураженні шлунка ці показники аналогічно відрізнялися майже у 2 рази.

Фармацевтична композиція «Аіртін» достовірно вплинула на показники ПОЛ і АОС як при аспіриновому, так і при спирто-преднізолоновому ураженні шлунка (таблиця 3): кількість ТБК-РП знизилася відносно показників контрольної патології в 1,5 і 1,6 раза, концентрація продуктів АОЗ збільшилася – каталази в 2,5 і 1,8 раза, СОД – в 2 рази відповідно ($p \leq 0,05$). При цьому усі показники достовірно відрізнялися від препаратів порівняння «Вікаір» і «Омепразол», що можна пояснити присутністю в складі досліджуваної композиції флавоноїда з антиоксидантними властивостями кверцетину.

До основних механізмів пошкоджувальної дії НПЗП на СОШ відносяться: 1) пригнічення ферменту циклооксигенази-1, що призводить до зниження синтезу захисних простагландинів

Таблиця 3

Дослідження антиоксидантних властивостей фармацевтичної композиції «Аіртін» при аспіриново-му й спирто-преднізолоновому ураженнях шлунка

Експериментальні групи/показники	Аспіринове ураження (5 доба)			Спирто-преднізолонове ураження (5 доба)		
	ТБК-РП мкмоль/л	Каталаза мкмоль/(хв × л)	СОД нг/мл	ТБК-РП мкмоль/л	Каталаза мкмоль/(хв × л)	СОД нг/мл
Інтактний контроль	0,42 ± 0,04	16,68 ± 0,28	7,92 ± 0,19	0,34 ± 0,02	17,55 ± 0,65	9,08 ± 0,18
Контрольна патологія	0,76 ± 0,05*	6,38 ± 0,17*	3,78 ± 0,11*	0,69 ± 0,05*	8,70 ± 0,35*	4,11 ± 0,11*
Дослідна група – «Аіртін»	0,49 ± 0,01 **/##/##	15,92 ± 0,28 **/##/##	7,69 ± 0,07 **/##/##	0,42 ± 0,04 **/##	16,17 ± 0,38 **/##/##	8,91 ± 0,13 **/##
Група порівняння – «Вікаір»	0,64 ± 0,02 */**	12,34 ± 0,21 */**	5,14 ± 0,09 */**	0,55 ± 0,07 */**	13,61 ± 0,27 */**	8,36 ± 0,10 */**
Група порівняння – Омепразол	0,62 ± 0,01 */**	11,82 ± 0,24 */**	5,34 ± 0,16 */**	0,53 ± 0,03 */**	13,25 ± 0,70 */**	6,25 ± 0,21 */**

Примітка: $p \leq 0,05$: * – відносно інтактного контролю; ** – відносно контрольної патології; # – відносно «Вікаіру»; ## – відносно Омепразолу

(PGE₂, PGI₂), і, як наслідок, зменшення секреції слизу і бікарбонатів; 2) пряма цитотоксична дія НПЗП, що мають кислотні властивості; 3) підвищення проникності судин та вивільненню прозапальних цитокинів, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF; 4) порушення мікроциркуляції [31, 32].

Механізми пошкодження СОШ під дією глюкокортикоїдів пов'язані із: 1) гальмуванням активності фосфоліпази А₂, що призводить к зниженню синтезу протективних простагландинів, слизі і бікарбонатів, порушенню кровопостачання СОШ, сповільненню регенерації епітелію; 2) пригніченням клітинного імунітету – знижується активність макрофагів, фібробластів, факторів росту, необхідних для регенерації СОШ після пошкодження; 3) підвищенням секреції шлункового соку з подальшим пошкодженням СОШ, яке запускає синтез прозапальних простагландинів, особливо E₂, проникнення імунозалежних

клітин і ІЛ, у власну пластинку СОШ [32, 33, 34]. Важливу роль у процесі пошкодження СОШ відіграють і активні форми кисню (АФК), які посилюють перекисне окислення ліпідів і сприяють інфільтрації нейтрофілами, що ще більше поглиблює окисне ушкодження [35]. Запальні і деструктивні процеси в СОШ також виникають під дією спиртових розчинів, які проникають крізь слизовий бар'єр шлунка роблячи слизову оболонку вразливою до дії соляної кислоти та пепсину. Крім того, етиловий спирт порушує баланс антиоксидантних систем у клітинах епітелію шлунка, що призводить до підвищеного утворення супероксидних аніонів і гідропероксильних радикалів. В результаті накопичуються продукти перекисного окиснення ліпідів, що додатково пошкоджує слизову оболонку шлунка і сприяє розвитку патологічних змін [36].

Отже, проведенні дослідження на моделях гострого і хронічного ураження шлунка при профілактично-лікувальному

і профілактичному режимі введення нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину продемонстрували її здатність впливати на основні патогенетичні механізми розвитку пошкодження СОШ під дією НПЗП і глюкокортикостероїдів в поєднанні із спиртовим розчином, а саме: 1) запобігання синтезу прозапального цитокіну ІЛ-6 і, пов'язаного з ним, білка гострої фази запалення – СРБ; 2) підвищення синтезу протизапального цитокіну ІЛ-10, який знижує рівень прозапальних цитокінів, приймає участь в синтезі факторів, що підтримують бар'єрну функцію СОШ, таких як муцини, що мають захисні властивості проти соляної кислоти шлункового соку; 3) модуляторний вплив на про-/протизапальний простагландин E2; 4) пригнічення процесів ПОЛ – зниження рівня ТБК-РП; 5) покращення системи антиоксидантного захисту – підвищення синтезу каталази і СОД. Протизапальні і антиоксидантні властивості, які виявляє фармацевтична композиція «Аіртин», достовірно перевищують показники тварин груп порівняння, які отримували антисекреторні лікарські засоби, механізми дії яких обумовлені антацидною, в'язучою, спазмолітичною дією – «Вікаїр» [37] та пригніченням секреції шлункового соку шляхом впливу на альфа-субодиноці H^+/K^+ -АТФ-ази – «Омепразол» [32].

ВИСНОВКИ

1. Нова фармацевтична композиція у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє протизапальний і антиоксидантний ефекти як при профілактичному лікуванні аспіринового ураження шлунка, так і профілактично-лікувальному режимі застосування при спирто-преднізолоновому ураженні шлунка у щурів.
2. Протизапальні властивості нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину пов'язані із нормалізуванням

рівнів прозапальних маркерів запалення – СРБ, ІЛ-6, PGE₂, і підвищенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10.

3. Фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину виявляє антиоксидантні властивості шляхом зменшення рівня продуктів ПОЛ і підвищення кількості каталази і СОД, які відносяться до системи АОЗ.

Перспективи подальших досліджень.

В подальшому планується провести морфологічні та імуногістохімічні дослідження слизової оболонки шлунка щурів при запальних і виразкових ураженнях з метою дослідження противиразкової й репаративної активності нової фармацевтичної композиції у формі таблеток на основі сухого екстракту листя айру і кверцетину.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки даної статті.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Stepanov Y, Skirda I, Petishko O. Digestive system diseases: the actual problem of clinical medicine. *Gastroenterology*. 2021;53(1):1–6. DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450
3. Dumic I, Nordin T, Jecmenica M, et al. Gastrointestinal tract disorders in older age. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:6757524. DOI: 10.1155/2019/6757524
4. Kooyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021;76(1):13–21. DOI: 10.1016/j.therap.2020.06.019
5. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton

- pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6500–6515. DOI: 10.3748/wjg.v23.i35.6500
6. Khaitovych MV, Zaichenko HV, Afanasieva IO, et al. *Klinichna farmakologhiia: navchalnyi posibnyk*. Kyiv: Medytsyna; 2024. 335 p.
 7. Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Phytotherapy in primary health care. *Rev Saude Publica*. 2014;48(3):541–553. DOI: 10.1590/S0102-311X2007000600021
 8. Kopp B. Herbal medicinal products and phytotherapy – a thematic issue. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167(7-8):145–146. DOI: 10.1007/s10354-017-0561-7
 9. Haran P, Shanmugam R, Deenadayalan P. Free radical scavenging, anti-inflammatory and antibacterial activity of *Acorus calamus* leaves extract against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Cureus*. 2024;16(3):e55987. DOI: 10.7759/cureus.55987
 10. Derymedvid L, Korang L. Analgesic properties of dealcoholized extract of *Acorus calamus* leaves. *SciRise Biol Sci*. 2021;(3(28)):21–25. Available on: https://journals.uran.ua/sr_bio/article/view/242006
 11. Yaremenko MS, Gontova TM, Kotova EE. Perspective for using *Acorus calamus* leaves in medicine. 2018. Available on: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18710>
 12. Stefanov OV. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rekom.* Vinnytsia: Nova Knyha; 2011. 528 p.
 13. Ali Khan MS, Mat Jais AM, Afreen A. Prostaglandin analogous and antioxidant activity mediated gastroprotective action of *Tabernaemontana divaricata* (L.) R. Br. flower methanolic extract against chemically induced gastric ulcers in rats. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:185476. DOI: 10.1155/2013/185476
 14. Andryushayev O, Samoilo Y, Hnatiuk V, et al. Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with *Acorus calamus* leaf extract. *SciRise Pharm Sci*. 2024;(3(49)):27–36. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.306558
 15. Yaremenko MS. *Farmakohnostychnye vyvchenia korenevysch i lystia lepekhy zvychainoi ta otrymannia substansii riznoi biolohichnoi dii* [dissertation]. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2021.
 16. Galkin A, Gorchakova N, Zaychenko G, et al. Efficiency and safety issues of modern multi-component herbal medicines. Kyiv: Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Polytechnica; 2024. 264 p.
 17. Zaychenko G, Stryga O, Sinitsyna O, et al. Resveratrol effects on the reproductive system in ovariectomized rats: deciphering possible mechanisms. *Molecules*. 2022;27(15):4916. DOI: 10.3390/molecules27154916
 18. Kononenko N, Mirzaliev M, Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica olearacea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. *SciRise Pharm Sci*. 2019;(3(19)):30–41. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.173455
 19. Mesa SM, Megerssa YC. Comparison of biuret and refractometry method for serum total protein measurements in cattle and goat. *BMC Res Notes*. 2024;17(1):234. DOI: 10.1186/s13104-024-06906-5
 20. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *J Vis Exp*. 2020;(159):e61122. DOI: 10.3791/61122
 21. Hadwan MH. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochem*. 2018;19:7. DOI: 10.1186/s12858-018-0097-5
 22. Chatzi A, Doody O. The one-way ANOVA test explained. *Nurse Res*. 2023;31(3):8–14. DOI: 10.7748/nr.2023.e1885
 23. McHugh ML. Multiple comparison analysis testing in ANOVA. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(3):203–209. DOI: 10.11613/bm.2011.029
 24. Adinortey MB, Ansa C, Galyuon I, Nyarko A. In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents. *Ulcers*. 2013;2013:796405. DOI: 10.1155/2013/796405
 25. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*.

- 2003;111(12):1805–1812. DOI: 10.1172/JCI18921
26. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–454. DOI: 10.1056/NEJM199902113400607
27. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
28. Takahashi N, Fujimoto M, Ueno K. Inhibition of cyclooxygenase-2 and its effect on gastric mucosal protection and ulcer formation. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(3):243–248. DOI: 10.1097/00004836-200309000-00010
29. Liu W, et al. Regulation of gastric mucosal inflammation by IL-10 and its implications for therapy of gastric ulcers. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(2):135–140. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.262
30. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754
31. Svintsitskyi AS. Gastropatii, zumovleni nesteroidnymy protyzapalnymy preparatamy: suchasnyi pohliad na problemu. *Novyny Medytsyny ta Farmatsii*. 2008;(239). Available on: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4842>
32. Khaitovych MV, Zaichenko HV, Afanasieva IO, et al. *Klinichna farmakolohiia: navchalnyi posibnyk*. Kyiv: Medytsyna; 2024.
33. Wang A, Nie S, Lv Z, Wen J, Yuan Y. Infiltration of immunoinflammatory cells and related chemokine/interleukin expression in different gastric immune microenvironments. *J Immunol Res*. 2020;2020:2450569. DOI: 10.1155/2020/2450569
34. Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, Haseeb M, Choi S. Autoimmune neuroinflammatory diseases: role of interleukins. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7960. DOI: 10.3390/ijms24097960
35. Das SK, Roy C. The protective role of *Aegle marmelos* on aspirin-induced gastro-duodenal ulceration in albino rat model: a possible involvement of antioxidants. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(3):188–194. DOI: 10.4103/1319-3767.96452
36. Zou Y, Cui X, Xiang Q, et al. Protective effect of [compound] against ethanol-induced gastric ulcer and its mechanism. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021;50(5):561–567. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0055
37. Compendium. *Kompendium – likarski preparaty Ukrainy*. [Internet]. [cited 2025 May 6]. Available on: <https://compendium.com.ua/uk/>

ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF A NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF TABLETS BASED ON DRY EXTRACT OF AIR LEAVES AND QUERCETIN

Samoilov Y. L., Hnatiuk V. V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

med.jur.ev@gmail.com

Background. Gastrointestinal tract diseases are one of the most common pathologies in the world. According to modern statistics, more than 40% of the world's population suffers from certain diseases of the digestive system. Among them, the most common are gastritis, NSAID gastropathies, and gastric ulcers.

Modern pharmacotherapy of inflammatory and destructive diseases of the stomach includes a wide range of highly effective synthetic drugs, but their use is often accompanied by side effects. In this regard, the search for new effective, safe and affordable drugs remains an urgent task of modern pharmacy.

Rhizomes of sweet flag (*Acorus calamus*) have long been used in traditional and folk medicine for the treatment of gastrointestinal diseases. In the context of a modern approach to the rational use of natural resources, scientific interest in other parts of the plant is growing, in particular leaves, which are not inferior in chemical composition to rhizomes.

Aim. To investigate the anti-inflammatory and antioxidant properties of a new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin in models of aspirin and alcohol-prednisolone gastric damage.

Materials and methods. The study was conducted on experimental models of aspirin and alcohol-prednisolone gastric damage in rats. The anti-inflammatory and antioxidant properties of the new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of *Acorus calamus* leaves and quercetin were determined by biochemical blood parameters - total and C-reactive protein, inflammatory and anti-inflammatory cytokines - interleukin 6 and 10, prostaglandin E₂, catalase, superoxide dismutase, thiobarbituric acid reactants.

Results. According to the results of the study, it was found that the use of a new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin normalizes inflammation indicators – C-reactive protein, prostaglandin E₂, interleukin-6, anti-inflammatory interleukin 10, lipid peroxidation – TBA reactants, antioxidant protection indicators – superoxide dismutase and catalase.

Conclusion. 1) A new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin exhibits anti-inflammatory and antioxidant effects both in the prophylactic treatment of aspirin-induced gastric damage and in the prophylactic and therapeutic regimen of use in alcohol-prednisolone gastric damage in rats. 2) The anti-inflammatory properties of the new pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin are associated with a decrease in the levels of pro-inflammatory markers of acute and chronic inflammation - CRP, IL-6, PGE₂, and an increase in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10. 3) The pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extract of calamus leaves and quercetin exhibits antioxidant properties by reducing the level of POL products and increasing the amount of catalase and SOD, which belong to the AOP system.

Keywords: phytotherapy, NSAID-gastropathies, gastric ulcer, plant extracts, *Acorus calamus*, anti-inflammatory activity, antioxidant activity, polyphenols, flavonoids, essential oils.

МЕДИКО-САНІТАРНЕ НОРМУВАННЯ У ҐРУНТІ НОВОГО ВИСОКОСТІЙКОГО ПЕСТИЦИДУ ІЗОЦИКЛОСЕРАМУ (перше повідомлення)

Коршун М.М. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8281>
Горбачевський Р.В. <https://orcid.org/0000-0001-7246-8890>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

mkorshun@ukr.net

Ціль: експериментальне встановлення особливостей вертикальної міграції ізоциклосоераму – сучасного інсектициду з хімічного класу ізоксазолів – з ґрунту в ґрунтові води та атмосферне повітря для подальшого наукового обґрунтування медико-санітарного нормативу – гранично допустимої концентрації у ґрунті.

Матеріали та методи. Проведено лабораторні експерименти з вивчення поведінки ізоциклосоераму у системах «ґрунт – ґрунтові води» та «ґрунт – повітря» та обґрунтовано порогові концентрації сполуки у ґрунті за водно-міграційним та повітряно-міграційним показниками шкідливості.

Результати. Показано, що міграція ізоциклосоераму з ґрунту у суміжні середовища залежить від типу ґрунту та вихідних концентрацій речовини. В екстремальних ґрунтово-кліматичних умовах встановлено порогові концентрації ізоциклосоераму у ґрунті за водно-міграційним (0,05 мг/кг) та повітряно-міграційним (більше за 1,0 мг/кг) показниками шкідливості. Доведено, що при концентраціях ізоциклосоераму в ґрунті, які дорівнюють або нижчі за 0,05 мг/кг, рівні міграції речовини в ґрунтовий потік не перевищать її максимально недіючої концентрації (МНК) у воді водойм за санітарно-токсикологічним показником шкідливості (0,01 мг/дм³), тобто не перевищать 10% від допустимого добового надходження, розрахованого виходячи з величини затверджені допустимої добової дози (ДДД), яка дорівнює 0,005 мг/кг. За концентрації ізоциклосоераму в піщаному ґрунті 1,0 мг/кг і нижче, рівні його міграції у повітря навіть при температурі ґрунту 70 °С не перевищать медико-санітарний норматив в атмосферному повітрі (0,0015 мг/м³).

Висновки. Провідною з двох досліджених ланок міграції ізоциклосоераму у навколишньому середовищі є система «ґрунт – ґрунтові води», оскільки порогова концентрація речовини у ґрунті за водно-міграційним показником шкідливості виявилася найменшою. Використання для захисту сільськогосподарських культур інсектицидних препаратів на основі ізоциклосоераму з рекомендованими нормами витрати та кратностями обробок не спричинить небезпечного для здоров'я населення забруднення ґрунтових вод та атмосферного повітря у ґрунтово-кліматичних умовах України.

Ключові слова: інсектицид, міграція, ґрунт, вода, повітря, гранично допустима концентрація.

Актуальність. Сучасне аграрне виробництво для отримання високих врожаїв сільськогосподарських культур передбачає застосування широкого спектру хімічних засобів захисту рослин (ЗЗР), асортимент яких постійно оновлюється. Однією з перспективних нових діючих речовин (ДР), препарати на основі якої вперше у світі були зареєстровані у 2021 р., є ізоцикloserам (пліназолінтм) – ізоксазоліновий інсектицид та акарицид широкого спектру дії проти кількох видів шкідників, включаючи лускокрилих, напівкрилих та двокрилих [1, 2, 3]. За механізмом дії на безхребетних шкідників ізоцикloserам є неконкурентним антагоністом рецептора γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та класифікується як алостеричний модулятор ГАМК-керованих хлоридних каналів [1, 2, 3]. За хімічною природою ізоцикloserам є діастереоізомерною сумішшю, яка містить (80–100)% (4R,5S)-ізомерів і (0–20)% (4R,5R)-, (4S,5R)- і (4S,5S)-ізомерів [2, 3]. На сьогодні ЗЗР на основі ізоцикloserаму зареєстровані у Канаді, Аргентині, Австралії [3].

Ізоцикloserам є ДР комбінованого препарату Вердавіс 250 ЗС, ФК (лямбда-цигалотрин, 150 г/л + ізоцикloserам, 100 г/л), який у 2023 р. проходив державні випробування в Україні як інсектицид для захисту соняшнику з максимальною нормою витрати (м.н.в.) 0,2 л/га, двократно, цукрових буряків з м.н.в. 0,15 л/га, двократно та картоплі з м.н.в. 0,1 л/га, двократно [4]. Згідно з Законом України «Про пестициди і агрохімікати» [5] одним із завдань державних випробувань, які проводяться з метою біологічної, токсиколого-гігієнічної та екологічної оцінки, є розроблення регламентів їх застосування, у тому числі медико-санітарних нормативів в об'єктах довкілля, зокрема у ґрунті.

Серед найважливіших характеристик будь-якої хімічної речовини, що зумовлює її небезпеку для здоров'я людини, є, поряд з токсичністю, її стабільність в об'єктах навколишнього середовища, зокрема у ґрунті як центральній ланці кругообігу речовин у природі. Відомо, що в лабораторних аеробних умовах за 20 °С у темряві період напіврозпаду (DT50) ізоцикloserаму у 5

європейських ґрунтах коливався від 56 до 293 діб, у 4 бразильських ґрунтах – від 244 до 723 діб; середнє геометричне значення DT50 у ґрунті становило 186 діб [6]. В анаеробних умовах в 4 ґрунтах ізоцикloserам руйнувався швидше зі значеннями DT50 від 37 до 132 діб (середнє геометричне значення – 56 діб). У польових умовах при обробці непокритого рослинністю ґрунту в Німеччині DT50 становило від 452 до 470 діб [6]. За даними [3] ізоцикloserам важко піддається біодеградації та є дуже стійким у ґрунті: DT50 в лабораторних аеробних умовах за 20 °С становить 390 діб. Зазначене дозволяє віднести ізоцикloserам до високостійких у ґрунті пестицидів (I клас небезпечності) за чинною в Україні гігієнічною класифікацією [7]. Варто зазначити, що при руйнуванні ізоцикloserаму у ґрунті утворюються 2 гігієнічно значущі метаболіти, які можуть спричинити забруднення навколишнього середовища: SYN549107 та SYN550738 [3, 6]. При вивченні в лабораторних аеробних умовах їх стабільності на п'яти ґрунтах встановлено, що значення DT50 першого коливалося від 72 до 314 діб (середнє геометричне значення – 147 діб), другого – від 19 до 360 діб (середнє геометричне значення – 60 діб) [6], тобто обидва були високостійкими, як і вихідна речовина.

Саме тому, у відповідності до теорії та методології комплексного гігієнічного нормування пестицидів [8] і згідно з сучасними підходами до медико-санітарного нормування у ґрунті ДР ЗЗР виникла необхідність експериментального обґрунтування гранично допустимої концентрації (ГДК) у ґрунті (ГДК_ґ) ізоцикloserаму.

Ціль: експериментальне встановлення особливостей вертикальної міграції ізоцикloserаму – сучасного високостійкого інсектициду з хімічного класу ізоксазолів – з ґрунту в ґрунтові води та атмосферне повітря для подальшого наукового обґрунтування медико-санітарного нормативу – гранично допустимої концентрації у ґрунті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Лабораторні експерименти з вивчення

особливостей вертикальної міграції ізоциклосераму з ґрунту у суміжні середовища були проведені згідно з [9].

Вертикальну міграцію ізоциклосераму в системі «ґрунт – ґрунтові води» вивчали за допомогою 3 фільтраційних колон конструкції акад. Гончарука Є.Г. висотою 1,05 м і площею перетину 0,4 м × 0,4 м кожна. Нижні 0,8 м кожної колони були завантажені модельним ґрунтовим еталоном № 1 (МГЕ № 1), який є сумішшю середньо- та дрібнозернистого річкового піску з мінімальною сорбційною та максимальною фільтраційною здатністю. Верхні 0,2 м, що моделюють орний шар ґрунту, в колонах № 1 та № 2 завантажували МГЕ № 1 для створення агравованих умов, в колоні № 3 – чорноземом вилуженим для створення умов, наближених до реальних, оскільки серед ґрунтів сільськогосподарських угідь України превалюють (62 %) саме чорноземи [10].

Вихідні концентрації ізоциклосераму в верхньому шарі ґрунту становили 0,05; 0,25 і 0,25 мг/кг (колони № 1, 2 і 3 відповідно), що відповідало 4; 20 і 20 максимальним нормам витрат (м.н.в.) – 0,04 кг ДР/га, яка була розрахована, виходячи з м.н.в. препарату Вердавіс 250 ЗС, ФК на соняшнику – 0,2 л/га, вмісту ізоциклосераму в препараті – 100 г/л та кратності обробки – 2 рази за сезон.

При обґрунтуванні гідравлічного навантаження на фільтраційні колони враховували, що на рівнинній території України річна кількість опадів змінюється від (300–350) мм у південних районах до 700 мм на заході Полісся і Лісостепу; найбільше опадів випадає у Кримських горах (понад 1000 мм за рік) та на гірських хребтах Карпат (понад 1500 мм) [11]. Тому, для створення екстремальних умов, протягом місяця на колони подавали максимальну середньорічну норму опадів – 1000 мм. Кількість дехлорованої водопровідної води, яку щоденно подавали на кожну фільтраційну колону, становила 5,3 дм³; швидкість подачі води – 3,7 мл/хв. Відбір проб фільтрату здійснювали щодня; тривалість експерименту склала 36 днів.

Моделювання поведінки ізоциклосераму в системі «ґрунт – атмосферне повітря»

здійснювали за допомогою 2 модернізованих лабораторних мікрокліматичних пристроїв, кожний з яких складався з термостату «BINDER» (Німеччина) з двома герметичними скляними робочими камерами (всього 4 камери). Від кожної камери за межі термостату відводили 2 гумові трубки з затискачами: одна – для відбору проб повітря (приєднана до скляних поглинальних приладів), інша – для вирівнювання тиску всередині камери.

Міграцію в повітря вивчали з МГЕ № 1 та чорнозему вилуженого при зволоженні на рівні 60% від повної вологоємності. З огляду на низьку леткість ізоциклосераму (тиск насиченої пари при 20 °С – $6,2 \times 10^{-3}$ мПа [3]) створювали досить високі вихідні концентрації речовини: у МГЕ № 1 – 0,5 і 1,0 мг/кг, які відповідали 40 і 80 м.н.в., у чорноземі вилуженому – 1,0 і 2,0 мг/кг, які відповідали 80 і 160 м.н.в.

Для створення екстремальних кліматичних умов дослідники проводили при температурі ґрунту 70 °С, яка відтворювала найвищу температуру, що була зафіксована в південних регіонах України на поверхні ґрунту влітку в середині дня під прямими сонячними променями [12]. Відбір проб повітря проводили через 1, 2, 4 і 6 днів; тривалість дослідів становила 7 днів.

Підготовка проб фільтрату та повітря, кількісне визначення ізоциклосераму у них методом високоефективної рідинної хроматографії виконані за участі співробітників Інституту гігієни та екології НМУ імені О.О. Богомольця у відповідності до розроблених ними та затверджених у чинному порядку методичних вказівок [13, 14]. При оцінці отриманих результатів враховували значення медико-санітарних нормативів ізоциклосераму в суміжних з ґрунтом середовищах [15] – ГДК у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового водокористування і орієнтовно безпечний рівень (ОБРВ) в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі, а також максимально недіючу (підпорогову) концентрацію (МНК) ізоциклосераму у воді за санітарно-токсикологічним показником шкідливості, яку розраховували, виходячи з допустимої добової дози (ДДД) (табл. 1).

Таблиця 1

Медико-санітарні нормативи та межі аналітичних методів визначення ізоцикloseramu

Норматив, одиниці вимірювання	Значення нормативу	Межа кількісного визначення	Межа виявлення
ДДД, мг/кг	0,005	–	–
ОБРВ у повітрі робочої зони, мг/м ³	1,0	0,1	0,03
ОБРВ в атмосферному повітрі, мг/м ³	0,0015	0,001	0,0005
ГДК у воді водойм, мг/дм ³ (лімітуючий показник шкідливості)	0,001 (органолептичний, загальносанітарний)	0,001	0,0003
МНК, мг/дм ³	0,01	–	–

Математичну обробку результатів усіх експериментів проводили за допомогою програмних продуктів Microsoft Excel та MedCalc v.19.4.1 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 1993–2020).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Потенційна небезпечність ДР ЗЗР як хімічних забруднювачів навколишнього середовища пов'язана, з одного боку, з їх стабільністю в об'єктах довкілля, з іншого – з їх міграційною здатністю, яка попередньо може бути оцінена за коефіцієнтом адсорбції Фрейндліха (K_f) та K_p , що нормалізований на вміст органічного вуглецю в ґрунті (K_{foc}). За результатами 3 досліджень на 13 ґрунтах зазначені коефіцієнти для ізоцикloseramu коливалися: K_f – від 62 до 601 л/кг, K_{foc} – від 5890 до 21565 л/кг, що вказує на малу рухливість сполуки в ґрунтового середовищі. Середні значення K_f на 6 ґрунтах для двох основних ґрунтових метаболітів ізоцикloseramu SYN549107 і SYN550738 становили 31 і 3119 л/кг відповідно [6].

Результати експериментального вивчення міграції ізоцикloseramu за профілем ґрунту в ґрунтовий потік наведені в табл. 2.

Встановлено, що рівні та тривалість міграції ізоцикloseramu в ґрунтовий потік залежали від типу ґрунту та вихідної концентрації

речовини у поверхневому шарі завантаження фільтраційної колони. Так, при вихідній концентрації ізоцикloseramu у МГЕ № 1 на рівні 0,25 мг/кг, яка відповідала 20 м.н.в., сполуку знаходили у фільтраті з 3-ї по 10-у добу спостереження; саме на 3-ю добу була зафіксована найбільша концентрація сполуки у воді ($0,0162 \pm 0,002$ мг/дм³). При такій самій вихідній концентрації в чорноземі вилуженому ізоцикloserам виявляли у фільтраті лише на 22-у та 27-у добу спостереження на рівні, що наближався до межі виявлення (МВ) методу визначення (див. табл. 1).

При вихідній концентрації у МГЕ № 1 на рівні 0,05 мг/кг, яка відповідала 4 м.н.в., ізоцикloserам виявляли у фільтраті з 6-ї по 9-у добу спостереження; максимальний вміст сполуки у фільтраті становив ($0,0017 \pm 0,0004$) мг/дм³ на 8 добу спостереження; в усі інші терміни спостереження концентрація ізоцикloseramu у фільтраті була нижче за межу кількісного визначення (МКВ) або навіть МВ.

В екстремальних ґрунтового-кліматичних умовах (МГЕ № 1, річна норма опадів 1000 мм за 1 місяць) максимальний вміст речовини у фільтраті при вихідній концентрації ізоцикloseramu у ґрунті 0,05 мг/кг становив ($0,0017 \pm 0,0004$) мг/дм³. Ця концентрація лише в 1,7 рази перевищувала порогові концентрації ізоцикloseramu у воді водойм за органолептичним та загальносанітарним

Динаміка вмісту ізоциклосоераму у фільтраті при вивченні міграції в системі «ґрунт–ґрунтові води»

Термін спостереження, доба	Концентрація ізоциклосоераму у фільтраті* (мг/дм ³) в залежності від типу ґрунту та вихідного вмісту речовини у ґрунті (мг/кг)		
	МГЕ № 1		чорнозем вилужений
	0,05	0,25	0,25
2	н.в.	н.в.	н.в.
3	н.в.	0,0162±0,002	н.в.
4	н.в.	0,0017±0,0003	н.в.
6	≤0,0003	≤0,0003	н.в.
7	<0,001	<0,001	н.в.
8	0,0017±0,0004	<0,001	н.в.
9	≤0,0003	–	н.в.
10	–	≤0,0003	н.в.
11	–	н.в.	–
13	н.в.	–	–
17	н.в.	н.в.	–
20	–	н.в.	н.в.
22	н.в.	–	≤0,0003
27	≤0,0003	н.в.	≤0,0003
32	н.в.	–	–
36	–	н.в.	н.в.

Примітки: 1. * – Наведено середні значення з трьох визначень; 2. н.в. – не виявлено при межі виявлення 0,0003 мг/дм³; 3. «–» визначення не проводили

показниками шкідливості (0,001 мг/дм³) та була у 5,9 рази нижчою, ніж МНК за санітарно-токсикологічним показником (0,01 мг/дм³). Водночас, протягом 36 днів спостереження ізоциклосоераму практично не надходив у фільтрат з чорнозему вилуженого при такому самому гідравлічному навантаженні та вихідній концентрації у ґрунті, що була у 5 разів більшою.

Зазначене дозволяє вважати концентрацію ізоциклосоераму в ґрунті 0,05 мг/кг, яка відповідає 4 м.н.в., пороговою за водно-міграційним показником шкідливості. При такому вмісті ізоциклосоераму в ґрунті рівні міграції речовини у ґрунтовий потік навіть за екстремальних ґрунтово-кліматичних умов не перевищать МНК у воді (0,01 мг/дм³), тобто

не перевищать 10 % від допустимого добового надходження, розрахованого виходячи з величини ДДД 0,005 мг/кг.

Результати експериментального вивчення поведінки ізоциклосоераму в системі «ґрунт – атмосферне повітря» засвідчили, що при усіх випробуваних вихідних концентраціях ізоциклосоераму як в МГЕ № 1 (0,5 та 1,0 мг/кг), так і в чорноземі вилуженому (1,0 та 2,0 мг/кг), вміст речовини у повітрі в усі терміни спостереження був меншим за МВ 0,0005 мг/м³, тобто не перевищував ОБРВ в атмосферному повітрі (0,0015 мг/м³). Тому порогова концентрація ізоциклосоераму в ґрунті за повітряно-міграційним показником шкідливості, яка була визначена в екстремальних ґрунтово-кліматичних умовах

(МГЕ № 1, вологість ґрунту на рівні 60 % повної вологоємності, температура 70 °С), вища за 1,0 мг/кг, що відповідає 80 м.н.в.

Отже, за результатами проведених лабораторних експериментів з вивчення процесів міграції ізоциклосераму з ґрунту в суміжні середовища встановлені порогові концентрації речовини у ґрунті за водно-міграційним (0,05 мг/кг) та повітряно-міграційним (більше за 1,0 мг/кг) показниками шкідливості. При цьому порогова концентрація за міграцією у системі «ґрунт – ґрунтові води» виявилася у 20 разів меншою, ніж за міграцією з ґрунту у повітря. Зазначене свідчить, що міграція речовини з ґрунту в ґрунтові води є більш небезпечною, ніж в приземний шар атмосферного повітря, що збігається з результатами досліджень інших ДР ЗЗР з низькою леткістю. Зокрема, порогові концентрації у ґрунті за водно-міграційною ознакою шкідливості виявилися нижчими, ніж за повітряно-міграційною, у разі імідазолінонових гербіцидів імазапіру та імазетапіру – у 25 та 20 разів відповідно [16], стробілуринового фунгіциду димоксистробіну – у 10 разів [17], трикетонного гербіциду біциклопірону та піразолкарбоксамідного фунгіциду підіфлуметофену – у 100 та 20 разів відповідно [18].

ВИСНОВКИ

1. Експериментально встановлено особливості вертикальної міграції сучасного високостійкого інсектициду з хімічного класу ізоксазолів – ізоциклосераму з ґрунту в ґрунтові води: чим більшими були вихідні концентрації речовини у ґрунті та легшим механічний склад ґрунту, тим вищим був вміст сполуки у фільтраті.
2. Порогова концентрація ізоциклосераму у ґрунті за водно-міграційним показником шкідливості визначена на рівні 0,05 мг/кг, що відповідає 4 максимальним нормам витрати. За екстремальних ґрунтово-кліматичних умов при концентраціях ізоциклосераму у ґрунті, що дорівнюють, або нижчі за 0,05 мг/кг, рівні міграції речовини в ґрунтовий потік не перевищать його МНК у воді водойм за

санітарно-токсикологічним показником шкідливості (0,01 мг/дм³), тобто не перевищать 10% від допустимого добового надходження, розрахованого виходячи з величини затверджені ДДД (0,005 мг/кг).

2. Встановлено, що порогова концентрація ізоциклосераму в ґрунті за повітряно-міграційним показником шкідливості є більшою за максимально досліджену в екстремальних ґрунтово-кліматичних умовах концентрацію 1,0 мг/кг, що відповідає 80 максимальним нормам витрати. За концентрації ізоциклосераму у піщаному ґрунті 1,0 мг/кг і нижче, рівні його міграції у повітря навіть за температури ґрунту 70 °С не перевищать медико-санітарний норматив в атмосферному повітрі (0,0015 мг/м³).
3. Провідною з двох досліджених ланок міграції ізоциклосераму у навколишньому середовищі є система «ґрунт – ґрунтові води», оскільки порогова концентрація речовини у ґрунті за водно-міграційним показником шкідливості виявилася найменшою.
4. Використання для захисту сільськогосподарських культур інсектицидних препаратів на основі ізоциклосераму з рекомендованими нормами витрати та кратностями обробок не спричинить небезпечного для здоров'я населення забруднення ґрунтових вод та атмосферного повітря у ґрунтово-кліматичних умовах України.

Подяка. Автори висловлюють щирі подяку співробітникам лабораторії високоефективної рідинної хроматографії Інституту гігієни та екології НМУ імені О.О. Богомольця к.б.н. Коршун О.М., к.х.н. Мілохову Д.С., Голобородько С.М.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дана робота є фрагментом ініціативно-пошукової теми: «Наукове обґрунтування оптимізації

експериментальних досліджень з гігієнічної регламентації екзогенних хімічних речовин у ґрунті» (№ держреєстрації 0123U102295) та госпдогвірної науково-дослідної роботи «Наукові дослідження препарату Вердавіс 250 ЗС, ФК» (№ держреєстрації 0122U200346).

REFERENCES

1. Jérôme Cassayre, Tomas Smejkal, Judith Blythe et al. The discovery of isocycloseram: A novel isoxazoline insecticide // *Recent Highlights in the Discovery and Optimization of Crop Protection Products*, 2021, pp. 165-212. DOI: 10.1016/B978-0-12-821035-2.00008-5
2. PubChem. Isocycloseram. Available on: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isocycloseram>
3. Pesticide Properties Data Base (PPDB). Isocycloseram. Available on: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/3194.htm>
4. Order of the Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine of 07.11.2023 № 745 “Plan for conducting state tests of pesticides and agrochemicals for 2023”. Ministry of the Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine. [in Ukrainian]. Available on: <https://mepr.gov.ua/nakaz-mindovkilliya-745-vid-07-11-2023/>
5. Law of Ukraine “On Pesticides and Agrochemicals” 02.03.1995 № 86/95-VR. Verkhovna Rada of Ukraine. [in Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/86/95-%D0%B2%D1%80#Text>
6. Public release summary on the evaluation of the active constituent isocycloseram in the product Simodis Plinazolin Technology Insecticide. APVMA product number 89460. October 2022. p. 51. Available on: <https://www.apvma.gov.au/node/105636>
7. Hygienic classification of pesticides according to degree of danger: DSanPiN 8.8.1.2.002-98. Approved by Ministry of Health of Ukraine 28.08.1998 №2. [in Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va002282-98#Text>
8. Honcharuk Ye.H., Motuzynskyi M.F., Rokytskyi V.M. [Comprehensive hygienic standardization of exogenous chemicals in the environment]. *General hygiene. Propaedeutics of hygiene / edited by Ye.H. Honcharuk*. Kyiv. Vyscha shkola. 1995. pp. 330–346. [in Ukrainian].
9. Honcharuk Ye.H. [Peculiarities of hygienic standardization of exogenous chemicals in soil]. *General hygiene. Propaedeutics of hygiene / edited by Ye.H. Honcharuk*. Kyiv. Vyscha shkola. 1995. pp. 316–324. [in Ukrainian].
10. Baliuk S.A., Vorotyntseva L.I., Solovei V.B., Shymel V.V. [The realities of Ukrainian black soil: current state, evolution, protection and sustainable management]. *Bulletin of Agrarian Science*. 2023. № 3. pp. 5–13. [in Ukrainian]. DOI: 10.31073/agrovisnyk202303-01
11. Chyniak A., Prykhodko M.V. [Distribution of air temperatures and precipitation across the territory of Ukraine]. *Collection of scientific works of students of the Faculty of Geography*. Uzhhorod, 2020. pp. 116–120. [in Ukrainian]. Available on: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/29493>
12. Rivne Weather Station (20.02.2013). Rivne Regional Center for Hydrometeorology. Daily and annual changes in soil surface temperature. [in Ukrainian]. Available on: https://pogoda.rovno.ua/temperatura_poverhni_gruntu
13. Korshun O.M., Milokhov D.S., Holoborodko S.M. [Methodological instructions for the determination of isocycloceram (plinazolin®) in the air of the working area and atmospheric air by HPLC]. № 1958-2024. Kyiv. Order of Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine № 1172 of 20.09.2024. [in Ukrainian].
14. Korshun O.M., Milokhov D.S., Holoborodko S.M. [Methodological instructions for the determination of isocycloceram (plinazolin®) in water by HPLC]. № 1959-2024. Kyiv. Order of Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine № 1172 of 20.09.2024. [in Ukrainian].
15. Order of the Ministry of Health of Ukraine of 07.06.2024 № 992 “On Amendments to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated February 2, 2016 № 55”. Verkhovna Rada of

- Ukraine. [in Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0940-24#n21>
16. Korshun M.M., Harkavyi S.I., Horbachevskyi R.V., Dema O.V., Korshun O.M. [Scientific justification of hygienic standards for imidazolinone derivatives in soil]. Current issues of hygiene and environmental safety in Ukraine: collection of abstracts of reports of the scientific and practical conference (sixth reading of Marzeev). Kyiv. 2010. Rel. 10. pp. 78–80. [in Ukrainian].
 17. Korshun M.M., Ruda T.V., Dema O.V. and others. [Migration patterns in the “soil - adjacent environments” system and the impact of new fungicide dimoxystrobin on self-purification of leached black soil]. Current issues of hygiene and environmental safety in Ukraine: collection of abstracts of reports of the scientific and practical conference (eleventh reading of Marzeev). Ivano-Frankivsk. 2015. Rel. 15. pp. 26–28. [in Ukrainian].
 18. Korshun M.M., Martiianova Yu.V., Korshun O.M. [Scientific justification of the medical and sanitary standard in the soil of new persistent pesticides - representatives of different chemical classes]. Environment & Health. 2024. № 1(110). pp. 57–65. [in Ukrainian]. DOI: 10.32402/dovkil2024.01.057

MEDICAL AND SANITARY STANDARDIZATION OF THE NEW HIGHLY RESISTANT PESTICIDE ISOCYCLOSERAM IN SOIL (FIRST REPORT)

Korshun M.M., Gorbachevskyi R.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

mkorshun@ukr.net

Aim: experimental establishment of the features of vertical migration of isocycloceram – a modern insecticide from the chemical class of isoxazoles from soil into groundwater and atmospheric air for further scientific substantiation of the medical and sanitary standard - the maximum permissible concentration in soil.

Materials and methods. Laboratory experiments were conducted to study the behavior of isocycloceram in the “soil – groundwater” and “soil – air” systems and the threshold concentrations of the compound in the soil were justified based on water-migration and air-migration indicators of harmfulness.

Results. It is shown that the migration of isocycloceram from soil to adjacent environments depends on the type of soil and the initial concentrations of the substance. In extreme soil and climatic conditions, threshold concentrations of isocycloceram in soil have been established according to water-migration (0.05 mg/kg) and air-migration (more than 1.0 mg/kg) indicators of harmfulness. It has been proven that at concentrations of isocycloceram in soil equal to or lower than 0.05 mg/kg, the levels of migration of the substance into the soil stream will not exceed its maximum inactive concentration (MIC) in water bodies according to the sanitary-toxicological indicator of harmfulness (0.01 mg/dm³), i.e. will not exceed 10% of the permissible daily intake calculated based on the value of the approved permitted daily exposure (PDE), which is equal to 0.005 mg/kg. At isocycloceram concentrations in sandy soil of 1.0 mg/kg and below, the levels of its migration into the air, even at a soil temperature of 70 °C, will not exceed the medical and sanitary standard in atmospheric air (0.0015 mg/m³).

Conclusion. The leading of the two studied links of migration of isocycloceram in the environment is the system “soil - groundwater”, since the threshold concentration of the substance in the soil according to the water-migration indicator of harmfulness turned out to be the lowest. The use of insecticidal preparations based on isocycloceram for the protection of agricultural crops with recommended consumption rates and multiplicity of treatments will not cause pollution of groundwater and atmospheric air dangerous to the health of the population in the soil and climatic conditions of Ukraine.

Keywords: insecticide, migration, soil, water, air, maximum allowable concentration.

УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ШОК-СИНДРОМІ, СПРИЧИНЕНОМУ β -ГЕМОЛІТИЧНИМ СТРЕПТОКОКОМ ГРУПИ А (клінічний випадок в педіатричній практиці)

¹ Колоскова О.К. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

^{1,2} Ткачук Р.В. <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>

^{1,2} Гарас М.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7304-2090>

¹ Білоус Т.М. <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>

³ Ткачук В.І. <https://orcid.org/0000-0002-6281-8647>

² Сорочан Д.І. <https://orcid.org/0009-0007-0381-6469>

² Січкач І.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3608-806X>

^{1,2} Теслицький О.К. <https://orcid.org/0009-0006-7004-5249>

¹ Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

² ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Чернівці, Україна

³ ДСУ «Чернівецьке обласне бюро судово-медичної експертизи», Чернівці, Україна

tkachuk.roman@bsmu.edu.ua

Ціль: проаналізувати клінічно-параклінічні особливості уражень кардіо-васкулярної та респіраторної системи, спричинених *S. pyogenes*, на прикладі клінічного випадку.

Матеріали та методи. В інфекційному відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Чернівецької обласної дитячої лікарні під нашим спостереженням перебував хлопчик, який страждав на негоспітальну пневмонію та ознаки синдрому токсичного шоку, що розвинулися на тлі ймовірного випадку стрептококової інфекції. Обстеження та лікування пацієнта проводилося з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, а також відповідно до чинних національних рекомендацій та локальних медичних стандартів.

Результати. Клінічний випадок синдрому стрептококового токсичного шоку, спричиненого ймовірною стрептококовою інфекцією, наочно демонструє актуальність цієї проблеми в педіатричній практиці. У наведеному клінічному випадку тяжкість стану дитини зумовлена насамперед синдромом токсичного шоку, який супроводжувався гіпотензією та перфузійною депресією, а також прогресуючою дихальною недостатністю, що потребувала тривалого респіраторного захисту. На нашу думку, описаний клінічний випадок можна вважати підтвердженням наявності у дитини синдрому стрептококового токсичного шоку, спричиненого стрептококовою інфекцією з інфекційним вогнищем у легеневій паренхімі, а терапевтичні заходи повинні бути комплексними та різноспрямованими з метою якнайшвидшого одужання.

Висновки. Враховуючи відсутність будь-яких предикторів можливих ускладнень стрептококової інфекції, ця проблема має стати застереженням для практичних педіатрів щодо виявлення у дітей з інфекційним дерматитом та/або респіраторною інфекцією таких небезпечних ознак, як дихальні, серцево-судинні та перфузійні розлади, наростання неврологічної симптоматики з метою швидкого медичного реагування та скерування до спеціалізованого відділення дитячої поліклініки для надання спеціалізованої медичної допомоги.

Ключові слова: стрептококовий токсичний шок-синдром, пневмонія, діти, інтенсивна терапія.

Актуальність. Широкий клінічний спектр захворювань (від поверхневих до інвазивних) здатний спричинювати *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*, β -гемолітичний стрептокок групи А [1]). Даний збудник є важливим патогеном, який асоціює з високим рівнем захворюваності, ускладнень і смертності, що пояснюють серологічною неоднорідністю за поверхневим білком М. Наразі ідентифіковано понад 80 серотипів М білка, а також встановлено генотипову неоднорідність генів *emm* (М білка). Білок М (тип *emm*) є критичним фактором вірулентності. Кілька досліджень показали підвищену частоту інвазивного захворювання *S. pyogenes*, пов'язану зі зростанням поширеності найбільш вірулентних типів М1 і М3 упродовж 2011–2018 років. Зокрема, у 2011–2013 роках виділяли один штам на рік, у 2014–2018 роках – 2, 5, 4, 6 та 9 штамів відповідно, а найчастіше клінічною картиною були бактеріємія та пневмонія з кореляцією між типами М1 і М3 та пневмонією [2, 14].

В Японії спалах інфекції *Streptococcus pyogenes*, який потребував 2 місяці для ліквідації, підкреслюють роль виділених від хворих і медичних працівників ізолятів [3]. Дані ізоляти належали до *emm* 89/clade 3 – гіпервірулентного клону, класифікованого як тип послідовності 646 і поширеного у сучасному світі, особливо серед пацієнтів високого ризику [4]. Бета-гемолітичний стрептокок групи А є важливим видом грампозитивних позаклітинних бактеріальних патогенів, він колонізує горло або шкіру, спричинює низку гнійних інфекцій і негнійних ускладнень, а також є відповідальним за синдром стрептококового токсичного шоку. Наслідками стрептокової інфекції включаючи гостру ревматичну лихоманку, гострий гломерулонефрит і реактивний артрит, а також синдром Туретта, тики, розлади рухів і дефіцит уваги, причому гостра ревматична лихоманка та ревматична хвороба серця є найсерйознішими аутоімунними наслідками стрептокової інфекції групи А, які вражають дітей у всьому світі інвалідністю та смертю [5]. У свою чергу, захворюваність на синдром

стрептококового токсичного шоку (STSS) останніми роками зростає з 60 до 70 до 143, у зв'язку з поширенням специфічних генотипів, таких як *mefA*-позитивний *emm1*.

Національний інститут інфекційних хвороб Японії (NIID) станом на 2 червня 2024 року зареєстрував 977 випадків синдрому стрептококового токсичного шоку (STSS) із летальним результатом 21,7 % [6]. Згідно визначення робочої групи, синдром токсичного шоку (СТШ) — це гостре захворювання, що характеризується лихоманкою, висипом, артеріальною гіпотензією, дисфункцією поліорганної системи та десквамацією [7, 13], та залежно від локусу виділення збудника поділяється на достеменний і ймовірний клінічні варіанти. Вітряна віспа є важливим фактором ризику інвазивних інфекцій *Streptococcus pyogenes* у раніше здорових дітей [8], оскільки у 15% дітей з інвазивним захворюванням в анамнезі є вказівки на вітряну віспу протягом попереднього місяця.

Ціль: на основі випадку з практики проаналізувати основні клінічні, лабораторні та інструментальні особливості педіатричного токсичного шок-синдрому, спричиненого імовірним *S. pyogenes*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В інфекційному відділенні анестезіології та інтенсивної терапії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» під нашим спостереженням отримував лікування хлопчик з позагоспітальною пневмонією та ознаками токсичного шок-синдрому, що розвинувся на тлі імовірного випадку стрептокової інфекції. Обстеження та лікування пацієнта здійснювалося з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні засади проведення наукових медичних досліджень за участю людини, а також згідно чинних вітчизняних настанов та локальних медичних протоколів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наводимо клінічний кейс тяжкого захворювання у дитини, яке за клінічно-параклінічними критеріями відповідали імовірному випадку стрептококового токсичного шок-синдрому.

Хворий П., 4 роки, зі слів матері захворів гостро з підвищення температури тіла до 40,0 оС, появи дрібно цяткового висипу на всіх ділянках шкірних покривів і абдоміналгії. Призначене амбулаторне лікування впродовж 2-х днів успіху не мало, тому у зв'язку з погіршенням загального стану із розвитком респіраторного дистресу, прогресуванням інтоксикаційного синдрому, гіпотензії та неврологічної симптоматики (втрата свідомості) дитина в супроводі матері звернулася до Обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», де госпіталізована до інфекційного відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

При надходженні до стаціонару загальний стан дитини розцінювався як тяжкий за рахунок явищ дихальної недостатності, прогресуючого інтоксикаційного синдрому, гіпотензії та неврологічних проявів (сплутана свідомість). З анамнезу відомо, що дитина від другої доношеної вагітності, фізіологічних пологів, народилася із масою 3000 грам, довжиною тіла 55 см. Ріст та розвиток дитини перебігав згідно віку. Щеплення проводилися відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень та не доповнювалося рекомендованими імунізаціями. Спадковий, алергологічний та епідеміологічний анамнез не обтяжені. В анамнезі додатково встановлено вказівки на перенесену вітряну віспу три тижні тому.

При об'єктивному обстеженні у відділенні інтенсивної терапії відзначено, що у хворого свідомість порушена - сопор, на огляд реагує значною затримкою та негативізмом. Зіниці D=S, фотореакція активна, співдружжя. Аксилярна температура тіла 37,2 оС, яка утримувалася фебрильною впродовж 2-х днів амбулаторного лікування та субфебрильною з

епізодами фебрильної температурної реакції впродовж перших 2-х днів стаціонарного лікування. Шкірні покриви бліді, дистальні відділи кінцівок прохолодні на дотик, мотлінг, має місце напруження і роздування крил носа. На всіх ділянках шкірних покривів наявний дрібно-цятковий, яскраво-рожевий висип, що місцями зливається. Симптом капілярного наповнення більше 3-х секунд. Тургор тканин та еластичність шкіри помірно знижені. Видимі слизові оболонки блідо-рожеві, вологі. Зів гіперемійований. Симптоми «натягу» негативні. Дихання самостійне, прискорене, ефективне, за участі додаткової мускулатури в акті дихання, частота дихання – 42 на хвилину. Насичення артеріальної крові киснем – 89%. Перкуторно відмічається притуплення звуку в базальних відділах легень, більше виражене зліва. При аускультатії легень - дихання асиметричне, над лівою легенею жорстке, значно ослаблене. Над правою легенею – дихання проводиться над усією поверхнею, хрипи не вислуховуються. Гемодинаміка недостатньо ефективна. Тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень – 138-142 на хвилину, артеріальний тиск – 70/46 мм рт. ст. Живіт м'який, доступний пальпації, перистальтика кишечника знижена. Печінка та селезінка не збільшені. Стілець оформлений, без патологічних домішок. Діурез відсутній.

Відразу при надходженні у відділення дитина взята в реанімаційну залу, де їй налагоджено кисневу дотацію через лицеву маску в об'ємі 5 літрів на хвилину, забезпечено 2 периферичних венозних доступи, проведено забір крові для лабораторних досліджень, розпочато стартову інфузійну терапію кристалоїдами в об'ємі 20 мл/кг за 30 хвилин з подальшим переходом на інотропну підтримку – дофамін 10-15 мкг/кг/хвилину з титруванням терапевтичного ефекту, болюс-дозу кристалоїдів, введено стартовий антибіотик, налагоджено моніторинг вітальних функцій. Після стабілізації стану дитина переведена в палату інтенсивної терапії.

Під час перебування хворого у стаціонарі проводився динамічний клінічно-

лабораторний моніторинг. Так, результати лабораторних досліджень характеризувалися змінами в загально-клінічному аналізі крові, зокрема, поступове, впродовж перших 5-ти днів стаціонарного лікування наростання лейкоцитозу до 36,4 Г/л та нейтрофільозу зі значним зсувом лейкоцитарної формули ліворуч (мієлоцити – 1%, метамієлоцити – 2%, паличкоядерні – 81%), прискорення швидкості зсідання еритроцитів до 25 мм/год., вираженої тромбоцитопенії (72 Г/л) та анемії легкого ступеня (гемоглобін – 105 Г/л, еритроцити – 3,8 Т/л, кольоровий показник – 0,82). Зміни загального аналізу сечі характеризувалися лейкоцитурією до 13-15 в полі зору, що досягли референтних значень на фоні проведеної терапії. У копрограмі – збільшення вмісту слизу (+++) та лейкоцитів – 80-100 в полі зору. Дані біохімічного аналізу крові свідчили про зростання рівня аспартатамінотрансферази до 44,5 Од/л (референтні значення 5-37 Од/л). Інфламатометричний патерн крові характеризувався зростанням рівня про-кальцитоніну до 1,8 нг/мл (референтне значення <0,25 нг/мл), С-реактивного протеїну до 24 нг/мл (референтне значення <6 нг/мл). Серед інших показників відмічалось збільшення вмісту D-димеру в сироватці крові до 740 нг/мл (референтне значення < 500 нг/мл), титр антистрептолізину-О знаходився на верхній межі норми – 250 нг/мм (референтне значення <250 нг/мм).

Верифікація COVID-19 включала виявлення

РНК вірусу SARS-CoV-2 в назофарингеальному мазку методом полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції в режимі реального часу, який проводився на 3-й день стаціонарного лікування (результат негативний).

При проведенні ультразвукової діагностики органів грудної порожнини виявлено, що в лівій легені визначаються β -лінії, зливного характеру без ознак консолідації плеври. У лівому плевральному синусі наявна вільна рідина до 42,0 мм над рівнем діафрагми. Таким чином, було встановлено ультразвукові (УЗ) – ознаки лівобічної плевропневмонії та ексудативного плевриту.

При аналізі результатів оглядової цифрової рентгенографії органів грудної клітки встановлено, що легеневий малюнок посилений, відмічається помірне зниження пневматизації легеневої паренхіми лівого легеневого поля та в нижній долі лівої легені відмічається помірна інфільтрація легеневої паренхіми. Корені легень малоструктурні, помірно розширені, лівий інфільтрований, тяжисті до периферії. Куполи діафрагми чіткі, асиметричні. Реберно-діафрагмальні синуси вільні. Середостіння розміщене серединно, не розширене. Тінь серця та судинного пучка нормальної конфігурації. Трахея без особливостей. Скелет сформований правильно. Таким чином верифіковано Рокартинулівобічноїполісегментарноїпневмонії, ускладненої ексудативним плевритом (Рис. 1).

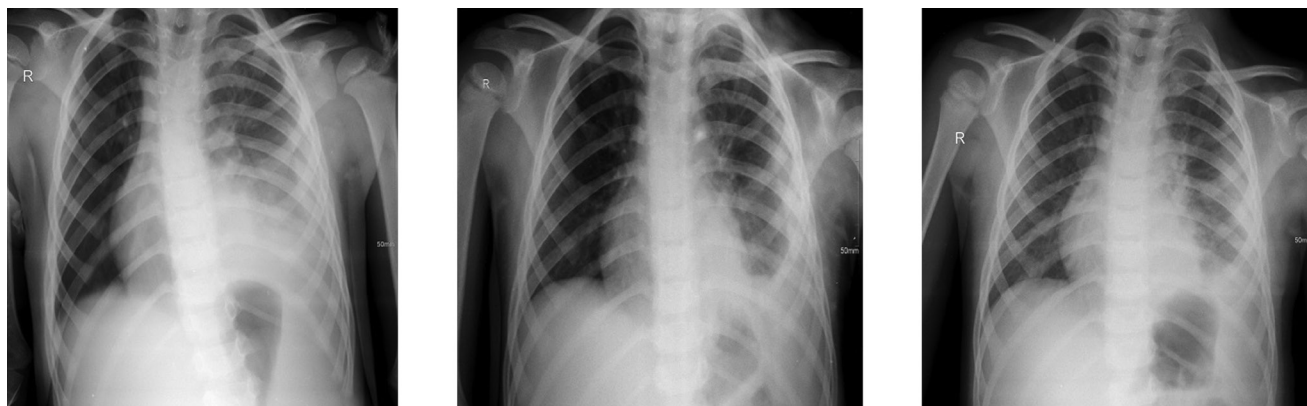


Рис. 1. Динаміка рентгенологічних змін ОГК під час стаціонарного лікування, зліва на право (Ro1 – 1 доба, Ro2 – 3 доба, Ro3 – 8 доба).

Дитина консультована дитячим хірургом, верифіковано лівобічний гідроторакс з приводу чого хлопчику на 2-й день стаціонарного лікування проведено плевральну пункцію.

Органолептичні властивості випітного вмісту лівої плевральної порожнини представлені мутною рідиною коричневого кольору із зловонним запахом. Цитологічна діагностика плеврального випоту, отриманого при пункції лівої плевральної порожнини, характеризувалася наявністю нейтрофілів, що покривають все поле зору. При бактеріологічному дослідженні плеврального випоту та крові флори не виявлено.

Проведений молекулярно-біологічний аналіз випітної рідини лівої плевральної порожнини на якісне виявлення ДНК *Micobacterium Tuberculosis*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Neisseria Meningitidis*, *Haemophilus Influenzae* та *Streptococcus agalactiae* із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції не виявив генетичних частин жодного з представлених мікробіологічних агентів.

При бактеріологічному дослідженні мазка слизової оболонки носа виявлено *S. haemolyticus* 105. Проведена антибіотикограма виявила наявну стійкість до бензилпеніциліну, еритроміцину та збережену чутливість до цефокситину, амікацину, гентаміцину, тобраміцину, лінезоліду, норфлуксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, кліндаміцину та рифампіцину. Бактеріологічний аналіз орофарингеального мазку виявив колонії *S. pyogenes* 108 та *E. fecalis* 104. Результати виконаної антибіотикограми із Gr+ колоніями свідчили про наявність стійкості отриманої флори плеврального випоту до: оксациліну, норфлуксацину та еритроміцину та водночас збережену чутливість до: ампіциліну, левофлоксацину, лінезоліду, кліндоміцину, рефампіцину та ванкоміцину.

За даними ультразвукового обстеження органів черевної порожнини та заочеревинного простору виявлено УЗ-ознаки реактивних змін біліарної системи.

За даними електрокардіограми – ознаки помірного порушення реполяризації міокарда. Показники загального аналізу сечі,

ехокардіографії відповідали віковій нормі впродовж періоду лікування.

Беручи до уваги анамнез захворювання, дані фізикального обстеження, результати лабораторно-інструментальних досліджень встановлено діагноз: Сепсис, період септицемії імовірно *S. pyogenes* та *S. haemolyticus* етіології. Токсико-бактеріальний шок. Позагоспітальна лівобічна дольова пневмонія, гострий перебіг, ускладнена лівобічним плевритом. ДН II ступеня. Виснаження об'єму рідини II ступеня за ізотонічним типом.

Під час перебування дитини у стаціонарі стартова інтенсивна терапія передбачала застосування респіраторної протекції у вигляді подачі зволоженого кисню (34-40%) через назальні канюлі. Враховуючи наявність інтоксикаційного синдрому, явищ дегідратації та гіпотензії, проводилася інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами та інотропна стимуляція вазопресорами. Оскільки перебіг захворювання у хворого супроводжувався вираженими кардіо-респіраторними розладами з ексудативними проявами та високим ризиком набрякового синдрому, додатково у представленому клінічному випадку застосовувалися короткі курси системних кортикостероїди, що регламентовано клінічною настановою, заснованою на доказах «Пневмонія у дітей».

Керуючись клінічними даними (тяжкість стану, фізикальні дані) та лабораторно-інструментальними дослідженнями (рентгенологічні, гематологічні показники) стартова емпірична комбінована антибактеріальна терапія розпочалася групою карбопенемів в поєднанні із аміноглікозидами. Вищезазначений комплекс терапевтичних заходів доповнювався симптоматичною терапією та дренажуванням лівої плевральної порожнини. Враховуючи відсутність вираженої позитивної динаміки на тлі наведеної стартової емпіричної антибактеріальної терапії з персистуванням явищ дихальної недостатності, лихоманки, а динамічний лабораторний та інструментальний моніторинг демонстрував негативну динаміку в аспекті наростання маркерів активності

запалення, після 3-ї доби ушпиталення було проведено корекцію протимікробної терапії з додатковим призначенням препаратів групи фторхінолонів.

Зважаючи на тяжкий перебіг захворювання, що супроводжується ознаками мультиорганної невідповідності, гіпотензії, гіпоксемії, прогресуванням інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою у вигляді наростання рівня С-реактивного білка, лейкоцитозу з лімфопенією, тромбоцитопенії, ознак гепатоцитолізу, підвищенням рівня прокальцитоніну, було розпочато короткокурсому довенну терапію 10% нормальним імуноглобуліном людини.

На тлі комплексної інтенсивної терапії на кінець 7-го дня стаціонарного лікування відмічалася позитивна клінічно-лабораторна динаміка, регресували явища дихальної недостатності та лихоманки, а дитина на 25-му добу стаціонарного лікування виписана із клініки на продовження реабілітаційного лікування на амбулаторному етапі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Джерело фінансування. Виконання цього дослідження та написання рукопису здійснювалось без зовнішнього фінансування.

Науково-дослідна робота кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб «Сучасні епідеміологічні, клініко-параклінічні та діагностичні особливості найбільш поширених запальних захворювань інфекційної та неінфекційної природи у дітей» № державної реєстрації 0122U002208 (з 01.01.2022 р. – 31.12.2026 р.).

ВИСНОВКИ

1. Представлений клінічний випадок наочно відображає клініко-лабораторні прояви стрептококового токсичного шок-синдрому спричиненого *S. pyogenes* у дитини.
2. Проаналізовані клінічно-параклінічні особливості уражень кардіо-васкулярної

та респіраторної системи, спричинених *S. pyogenes*, на прикладі клінічного випадку характеризуються лихоманкою, серцево-судинними, респіраторними та перфузійними розладами, гіпотензією, лейкоцитарною реакцією та зростання інфламометричних показників крові.

3. Перенесена у нещодавньому анамнезі в представленому клінічному випадку вітряна віспа виступає додатковим фактором схильності до даного критичного патологічного стану, який вимагає поінформованості і готовності до надання допомоги хворим, зокрема, з урахуванням зростання поширеності та агресивності збудника в сучасних умовах.

REFERENCES

1. Rampersadh K, Salie MT, Engel KC, Moodley C, Zühlke LJ, Engel ME. Presence of Group A streptococcus frequently assayed virulence genes in invasive disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1337861. Published 2024 Jun 3. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1337861
2. González-Abad MJ, Alonso Sanz M. Infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (2011-2018): serotipos y presentación clínica [Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011-2018): EMM-type and clinical presentation]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92(6):351-358. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.10.014
3. Hayama B, Harada S, Suzuki M, et al. Outbreak of *Streptococcus pyogenes* emm89 ST646 in a head and neck surgical oncology ward. *Microbiol Spectr.* 2024;12(5):e0426023. DOI: 10.1128/spectrum.04260-23
4. Plainvert C, Longo M, Seringe E, et al. A clone of the emergent *Streptococcus pyogenes* emm89 clade responsible for a large outbreak in a post-surgery oncology unit in France. *Med Microbiol Immunol.* 2018;207(5-6):287-296. DOI: 10.1007/s00430-018-0546-1
5. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Jul;13(3):470-511. DOI: 10.1128/CMR.13.3.470

6. Choudhary OP, Rana R, Priyanka, Ali AB, Sharma V. Emergence of STSS in Japan: An assessment of the threat and containment strategies. *New Microbes New Infect.* 2024;60-61:101449. Published 2024 Jun 27. DOI: 10.1016/j.nmni.2024.101449
7. Rehman N, Neduchejian D. Group A streptococcal toxic shock. *J Pak Med Assoc.* 1995;45(11):303-304.
8. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs.* 2005;7(1):11-25. DOI: 10.2165/00148581-200507010-00002
9. Mahler M, Meroni PL, Andrade LE, et al. Towards a better understanding of the clinical association of anti-DFS70 autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):198-201. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.11.006
10. Sahi PK, Jhamb U, Dabas A. Pediatric Coronavirus Disease 2019: Clinical Features and Management. *Indian Pediatr.* 2021;58(5):453-460. DOI: 10.1007/s13312-021-2216-4
11. Chera A, Tanca A. Remdesivir: the first FDA-approved anti-COVID-19 Treatment for Young Children. *Discoveries (Craiova).* 2022;10(2):e151. Published 2022 Jun 30. DOI: 10.15190/d.2022.10
12. Bihm D, Huang J, Yi B, Posch L, Brown D, Lai KC. Safety of Tocilizumab and Remdesivir in Treating COVID-19 Pneumonia in Premature Twins. *Pediatrics.* 2023;151(4):e2022058196. DOI: 10.1542/peds.2022-058196
13. Cui L, Yang R, Huo D, et al. Streptococcus pneumoniae extracellular vesicles aggravate alveolar epithelial barrier disruption via autophagic degradation of OCLN (occludin). *Autophagy.* 2024;20(7):1577-1596. DOI: 10.1080/15548627.2024.2330043
14. Marquart ME. Pathogenicity and virulence of Streptococcus pneumoniae: Cutting to the chase on proteases. *Virulence.* 2021;12(1):766-787. DOI: 10.1080/21505594.2021.1889812

**LUNG DAMAGE IN TOXIC SHOCK SYNDROME CAUSED BY β –HEMOLYTIC
STREPTOCOCCUS GROUP A
(a clinical case in pediatric practice)**

¹ *Koloskova O.K.*, ^{1,2} *Tkachuk R.V.*, ^{1,2} *Garas M.N.*, ¹ *Bilous T.M.*, ³ *Tkachuk V.I.*,
² *Sorochan D.I.*, ² *Sichkar I.B.*, ^{1,2} *Tsplitsky O.K.*

¹ *Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

² *Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine*

³ *Chernivtsi Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Chernivtsi, Ukraine*

tkachuk.roman@bsmu.edu.ua

Aim: to analyze the clinical and paraclinical features of lesions of the cardiovascular and respiratory systems caused by *S. pyogenes*, using the clinical case example.

Materials and methods. In the infectious unit of anesthesiology and intensive care of the Chernivtsi Regional Children's Hospital, a boy was treated under our supervision and suffered from community-acquired pneumonia and signs of toxic shock syndrome, which developed on the background of a probable streptococcal infection case. The patient's examination and treatment were carried out in compliance with the basic bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research involving human subjects, as well as in accordance with current national guidelines and local medical standards.

Results. The clinical case of streptococcal toxic shock syndrome caused by a probable streptococcal infection clearly demonstrates the relevance of this problem in pediatric practice. In the clinical case the severity of the child's condition is primarily caused by toxic shock syndrome, which was accompanied by hypotension and perfusion depression and progressive respiratory failure that required prolonged respiratory protection. In our opinion, the described clinical case can be considered as confirmation of the presence of streptococcal toxic shock syndrome in a child, caused by streptococcal infection with an infectious focus in the pulmonary parenchyma, and therapeutic measures should be comprehensive and multi-directional in order to bring the recovery time as quickly as possible.

Conclusion. Taking into account the absence of any predictors of possible complications of streptococcal infection, this problem should be a warning for the practical pediatric staffs in terms of detecting in children with infectious dermatitis and/or respiratory infection such danger signs as respiratory, cardiovascular and perfusion disorders, increasing neurological symptoms for the purpose of rapid medical response and referral to a specialized department of a pediatric clinic for the specialized medical care.

Keywords: streptococcal toxic shock syndrome, pneumonia, children, intensive care.

РОЛЬ ЦИТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ПРИ ДОКУМЕНТУВАННІ ВИПАДКІВ СЕКСУАЛЬНОГО НАСИЛЬСТВА

^{1,2} **Бабкіна О.П.** <https://orcid.org/0000-0001-8120-6526>

² **Холоділова І.В.** <https://orcid.org/0009-0004-4972-9529>

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² ДСУ «Київське міське бюро судово-медичної експертизи», Київ, Україна

hpbsme@gmail.com

Актуальність. В Україні, в умовах міжнародного збройного конфлікту, спостерігається тенденція щодо орієнтування на європейські стандарти при розслідуванні випадків фізичного, психологічного та сексуального насильства проти цивільного населення. За даними ООН факти сексуального насильства в умовах збройних конфліктів складно виявити та розслідувати. Під час розслідування правоохоронними органами випадків сексуального насильства в отриманні доказової бази вагоме місце займають результати судово-медичних експертиз речових доказів з дослідженням мікрослідів та мікрооб'єктів біологічного походження, ідентифікацією видової, статевої, регіональної, органо-тканинної належності.

Ціль: аналіз і узагальнення рекомендацій щодо дій медичних працівників при документуванні тілесних ушкоджень та відборі об'єктів біологічного походження для подальших судово-медичних досліджень (цитологічних, імунологічних, генетичних) у випадках заподіяння сексуального насильства.

Матеріали та методи. Огляд нормативно-правових документів та науково-методичних публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами та результати проведених 110 цитологічних судово-медичних досліджень за 2020-2024 роки в м. Київ, Україна.

Результати. При підозрі/виявленні випадків сексуального насильства важливу роль має професійна тематична підготовка медичних працівників з питань проведення фіксації тілесних ушкоджень та документування результатів медичного обстеження постраждалих осіб, надання медичної допомоги постраждалим та відбору біологічних об'єктів для подальших досліджень (цитологічних, імунологічних, генетичних) для запобігання втрати, руйнування чи знищення наслідків сексуального злочину. Цитологічні судово-медичні дослідження мають велике значення при розслідуванні статевих злочинів, коли необхідно чітко розрізнити склад речовин/нашарувань з місця події (чи то крові, в тому числі менструальної, сперми, слини, елементів калу, клітин порожнини рота, піхви, прямої кишки – як ознак статевого акту, а також клітин епідермісу і крові – як ознак супротиву).

Висновок. При розслідуванні сексуальних злочинів досить важливим є залучення медичних працівників для проведення своєчасного фіксування та документування фактів насильства, відборі біологічних об'єктів для подальших досліджень. Це особливо важливо, для відтворення/з'ясування визначених певних або підтвердження/прояснення повної реальної картини сексуального злочину у випадках, коли обставини справи не завжди відображають події через важкий психологічний стан постраждалої особи, недосказаність постраждалою всіх обставин насильства, особисту сором'язливість та страх, що обмежує коло питань, які ставлять слідчі перед експертами.

Ключові слова: Україна, пацієнт, сексуальне насильство, фіксація, цитологія, діагностика, судова експертиза.

Актуальність. За даними ООН факти сексуального насильства в умовах збройних конфліктів складно виявити та розслідувати. Реагування на сексуальне насильство в умовах збройного конфлікту з дотриманням прав постраждалих потребує координації міжнародних та національних інституцій та міжгалузевому підходу з надання правової та медичної допомоги, соціально-психологічної підтримки постраждалим від сексуального насильства під час збройного конфлікту [1-4]. В Україні, в умовах міжнародного збройного конфлікту, спостерігається тенденція щодо орієнтування на європейські стандарти при розслідування випадків фізичного, психологічного та сексуального насильства проти цивільного населення. На законодавчому рівні розроблені нормативні документи щодо запобігання та протидії насильству, захисту і дотримання прав людини. Сучасним інструментом боротьби з насильством проти жінок та запобігання насильства стосовно жінок є Стамбульська конвенція, яку в Україні ратифіковано Законом № 2319-IX від 20.06.2022. Конвенцією забороняються всі види дискримінації жінок, захищаються їх права на вільне від насильства життя і підкреслюється необхідність дотримання рівноправності між жінками та чоловіками як однієї з умов для запобігання в припинення насильства щодо жінок [5,6]. Зважаючи на делікатність питання, при розслідуванні випадків сексуального насильства особливу увагу слід приділити етичним, деонтологічним і культурним аспектам співпраці співробітників правоохоронних органів, медичних працівників і постраждалої особи/пацієнта, що дозволить підвищити безпеку постраждалої. Тому важливим аспектом є своєчасне фіксування та документування сексуальних злочинів з дотриманням прав та забезпеченням безпеки постраждалих, та збирання максимуму доказів для притягнення винних до відповідальності [7,8].

Під час розслідування правоохоронними органами випадків сексуального насильства в отриманні доказової бази вагоме місце займають результати судово-медичних експертиз речових доказів з дослідженням

мікрослідів та мікрооб'єктів біологічного походження, ідентифікацією видової, статевої, регіональної, органо-тканинної належності. Тому співробітникам правоохоронних органів, медичним працівникам, судово-медичним експертам треба підходити особливо відповідально як до питань відбору матеріалу, так до питань збереження його придатності та максимально раціонального підходу/послідовності при дослідженні. При цьому велика увага приділяється організації підготовки співробітників правоохоронних органів та медичних працівників щодо фіксації та документування біологічних об'єктів, які можуть свідчити про сексуальні злочини [9-11].

Ціль: аналіз і узагальнення рекомендацій щодо дій медичних працівників при документуванні тілесних ушкоджень та відборі об'єктів біологічного походження для подальших судово-медичних досліджень (цитологічних, імунологічних, генетичних) у випадках заподіяння сексуального насильства.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд нормативно-правових документів та науково-методичних публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами та результати проведених цитологічних судово-медичних досліджень за 2020-2024 роки в ДСУ «Київське міському бюро судово-медичної експертизи», м. Київ, Україна.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В Україні протягом останніх років відмічається постійне зростання випадків фізичного, психологічного та сексуального насильства серед цивільного населення, що обумовлено як зовнішніми, так і внутрішніми чинниками, в тому числі довготривалим міжнародним збройним конфліктом. Для надання своєчасної повноцінної правової, медичної, психологічної та соціальної допомоги постраждалим особам при виявленні фактів насильства, в т.ч. сексуального, необхідна

постійна взаємодія між правоохоронними органами, медичними установами, судовими експертами та соціальними службами; вдосконалення системи заходів щодо запобігання, протидії та профілактики насильства [12-15].

Позитивним та важливим аспектом є те, що медична допомога особам, які постраждали від сексуального насильства, надається безкоштовно у закладах охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги як амбулаторно, так і стаціонарно. Медичний працівник повинен визначити вид медичної/психологічної допомоги та за потреби направити постраждалу особу до відповідного закладу охорони здоров'я з урахуванням прав постраждалої на вільний вибір закладу охорони здоров'я, лікаря, методів діагностики та лікування відповідно до рекомендацій лікаря. Медична допомога особам, які постраждали/ймовірно постраждали від сексуального насильства, надається згідно з Протоколами надання медичної допомоги, тобто відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

Медичні працівники також відіграють велику роль у своєчасній фіксації та документуванні випадків насильства. Медичні працівники під час звернення по медичну допомогу постраждалих від сексуального насильства осіб або їх законних представників повинні зафіксувати їх скарги (звернення), зібрати анамнез, провести медичний огляд з фіксацією та документуванням тілесних ушкоджень (описати всі наявні у постраждалої особи тілесні ушкодження при заповненні медичної карти) та оцінкою стану постраждалої особи; в разі потреби надати медичну/психологічну допомогу та призначити додаткове інструментально-лабораторне обстеження; правильно в повному обсязі відібрати та упакувати необхідні для подальших досліджень біологічні об'єкти у постраждалої особи та провести заходи щодо попередження наслідків насильства. При наявності пошкоджень або інших змін одягу/взуття/інших предметів постраждалої лікарю необхідно зазначити це, і рекомендувати

постраждалій особі зберегти одяг, скласти в чистий пакет та передати правоохоронним органам для призначення і проведення судово-медичної/криміналістичної експертизи.

Тобто, у випадках, коли постраждалі від сексуального насильства особи звертаються до медичних закладів, не маючи можливості відразу звернутися до правоохоронних органів та судово-медичних експертів, відбір біологічних об'єктів для судово-медичних експертиз (цитологічних, імунологічних, генетичних) проводиться в медичних закладах, експертизи проводяться не одразу після насильства, а через деякий час за даними медичної документації та дослідженням об'єктів/матеріалів, які були відібрані у постраждалих лікарем та передані правоохоронним органам. Позитивним моментом є те, що, відбір матеріалу у підозрюваних в сексуальних злочинах (змиви з статевих членів, зрізи нігтів, волосся, тощо) також проводять співробітники правоохоронних органів у медичних закладах, або самі, з метою вчасного відібрання слідів для запобігання втрати, руйнування чи знищення наслідків сексуального злочину, особливо якщо факт сексуального насильства припадає на вихідні дні. Проте, слід зазначити, що біологічний матеріал в об'єктах/предметах, які можуть свідчити про сексуальні злочини, може бути наявний в обмеженій кількості, є непоправний при втраті. Тому всім медичним працівникам, співробітникам правоохоронних органів, судово-медичним експертам треба підходити особливо відповідально як до питань відбору матеріалу, так до питань збереження його придатності та максимально раціонального підходу/послідовності при дослідженні. Це особливо важливо, у випадках коли обставини справинезавжди відображають повну реальну картину подій через важкий психологічний стан постраждалої особи, недосказаність постраждалою всіх обставин насильства, особисту сором'язливість та страх, що обмежує коло питань, які ставлять слідчі перед експертами.

Важливе місце у доказовій базі при розслідуванні випадків сексуального

насильства займають лабораторні методи, серед яких вельми інформативним є цитологічні методи. Проведений статистичний аналіз і узагальнення виконаних судово-цитологічних досліджень за 2020-2024 роки в Київському міському клінічному бюро судово-медичної експертизи довів важливість та інформативність цитологічних судово-медичних експертиз з використанням сучасних високочутливих методик при розслідуванні сексуальних злочинів. Судово-цитологічні дослідження піднігтьового вмісту, знярядь травми, змиви з рук постраждалої та підозрюваних осіб складають основний об'єм роботи – 76%. Зміни співвідношення обумовлені тим, що останні роки збільшилась кількість експертиз змивів з рук, змивів з місця пригоди. У звітному році збільшилася кількість об'єктів (змиви зі статевого члену, постільна білизна, одяг підозрюваних, презервативи, серветки, тощо) по статевим злочинам. Кількість експертиз/досліджень, взагалі, по статевим злочинам за останні роки збільшилась майже у чотири рази.

Однією з головних переваг судово-цитологічного дослідження залишається отримання максимальної інформації при використанні мінімальної кількості об'єктів та надання правоохоронним органам науково обгрунтованого, інформативного, достовірного результату, що вкрай важливо для отримання інформації повної картини та обставин сексуальних злочинів. Судово-цитологічні дослідження допомагають при вирішенні наступних питань:

1. Встановлення наявності, групової і статевої приналежності: крові й виділень (слини, виділень піхви); волосся; мікрочастинок органів (тканин) людини.
2. Встановлення наявності мікрочастинок тканин людини або тварини; встановлення групової, статевої й органо-тканинної характеристика при експертизах біологічних накладень на зняряддях травми.
3. Вивчення клітинного складу піднігтьового вмісту рук людини з вирішенням перерахованих вище питань (тому що нігті могли бути зняряддям травми).

4. Дослідження слідів крові з метою встановлення походження її із статевих шляхів жінки.

5. Вивчення клітинного складу секрету молочних залоз із метою встановлення строку вагітності або факту колишніх пологів, годування груддю.

6. Встановлення наявності сечі, калових мас.

Слід зазначити, що під час розслідування випадків сексуального насильства одночасно проводять дослідження біологічних об'єктів як постраждалої особи, так і підозрюваних у скоєнні сексуальних злочинів осіб. Для цитологічного дослідження у постраждалої особи та ймовірного кривдника при статевих злочинах необхідно відбирати наступні об'єкти:

у підозрюваного: мазки-відбитки з голівки статевого члена (на предметні стекла); змив за статевого члену на марлевий тампон; зрізи волосся з лобка підозрюваного (якщо волосся відсутнє, зробити змив з лобка на марлевий тампон); вміст човноподібної ямки на гігієнічну паличку;

у потерпілої: провести вилучення вмісту піхви стерильним марлевым тампоном із ділянки задніх і бічних склепінь для визначення можливої наявності сперматозоїдів і групової приналежності сперми (проводиться в строки не більше як 7 діб з часу скоєння статевого акту), зробити мазки на предметні стекла даним марлевым тампоном; провести вилучення вмісту ротової порожнини стерильним марлевым тампоном, зробити мазки на предметні стекла даним марлевым тампоном; провести вилучення вмісту з прямої кишки (якщо обстежувана після зносин через анальний отвір не мала акту дефекації) стерильним марлевым тампоном з глибини 3-5 сантиметрів шляхом обтирання її слизової оболонки; вилученим тампоном зробити мазки на предметні стекла – для встановлення наявності сперматозоїдів. У випадках виявлення на тілі постраждалої ділянок, схожих на сліди сперми, слини або сечі зробити змив зі шкірних покривів на марлевий тампон. Висушити за кімнатної температури предметні стекла та марлеві тампони, уникаючи прямих

сонячних променів, а також зразок чистої марлі від того самого клаптика; упакувати належним чином в паперовий пакет.

у підозрюваного та потерпілої: зрізи нігтів потерпілої та підозрюваного;

предмети-носії з міста злочину: презервативи, серветки (якщо декілька, пакувати окремо); нижню білизну та одяг потерпілої та підозрюваного; простирадла, змиви з предметів з місту злочину.

Після проведення медичного огляду всі відомості щодо постраждалої/ймовірно постраждалої особи лікарем вносяться до медичної документації, відібрані об'єкти біологічного походження упаковуються належним чином в паперовий пакет та передаються правоохоронним органам.

Для демонстрації доцільності, важливості, необхідності та доказовості ролі судово-цитологічних досліджень при розслідуванні випадків сексуального насильства, наводимо наступний кейс.

Кейс 1.

Обставини справи: з постанови слідчого відомо, що гр-н А. вчинив дії сексуального характеру, пов'язані з оральним проникненням в гр. В., без її згоди.

На дослідження у відділення судово-медичної цитології представлений білий паперовий конверт, заклеєний, опечатаний, в якому знаходилась дерев'яна паличка жовтого кольору довжиною 9,0см з ватним тупфером на кінці довжиною 1,6см. При візуальному огляді ватного тупферу та стереомікроскопії за допомогою стереомікроскопу МБС-10 виявлені накладання сірого-чорного кольору, які просякають верхній шар тупферу з присохлими часточками, схожими на ґрунт. При огляді об'єкту в ультрафіолетових променях в затемненому приміщенні спостерігалось поглинання променів. Згідно постанови прокурора були відібрані зразки крові та слини гр-ки В. та гр-на А.

Висновок. При судово-цитологічному дослідженні накладань на ватному тупфері на дерев'яній паличці виявлена сперма і слина особи жіночої генетичної статі. Цитологічних

даних за походження слини від особи чоловічої генетичної статі не отримано. При серологічному дослідженні об'єкту виявлений антиген Н ізосерологічної системи АВО, що не виключає походження сперми від гр. А., а слини – від гр. В., незалежно від їх категорії видільництва.

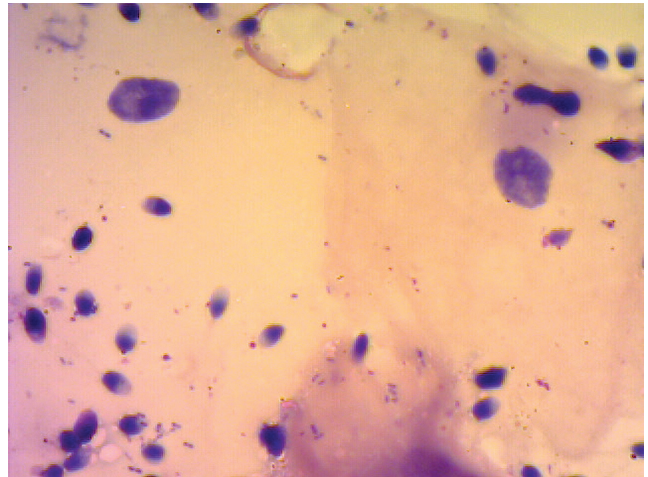


Рис. 1. Епітеліальні клітини слизової оболонки порожнини рота гр-ки В. та сперматозоїди гр. А

Кейс 2.

Обставини справи: з постанови слідчого відомо, що гр-н А. вчинив дії сексуального характеру, пов'язані з анальним проникненням в тіло, без добровільної згоди гр-ки Д.

На дослідження у відділення судово-медичної цитології представлений білий паперовий конверт, заклеєний, опечатаний, в якому знаходилась вилучені труси чоловічі з трикотажу чорного кольору, при візуальному дослідженні яких, на лицевій поверхні переду, майже по центру в на площі 3,0x3,0см розташовані накладання речовини білісуватого кольору, які не просякають і не ущільнюють тканину. На звороті переду резинки вздовж лівого шву ластовиці протягом 15,0см розташовані накладання речовини білісуватого кольору, які не просякають і не ущільнюють тканину. На звороті переду трусів на площі 10,0x10,0см розташовані суцільні накладання речовини сіро-коричневого

кольору, які просякають та ущільнюють обидва шари ластовиці трусів. Від нижнього краю шву ластовиці між швів ніжок трусів на площі 9,0x10,0см розташовані переривчасті накладання речовини білісуватого кольору. На звороті задньої половинки трусів розташовані накладаннями речовини червоно-коричневого кольору та коричневого кольору.

Висновок. При судово-цитологічному дослідженні трусів чоловічих виявлено: клітини одношарового циліндричного епітелію слизової оболонки прямої кишки, елементи калу (рис.2, рис. 3).

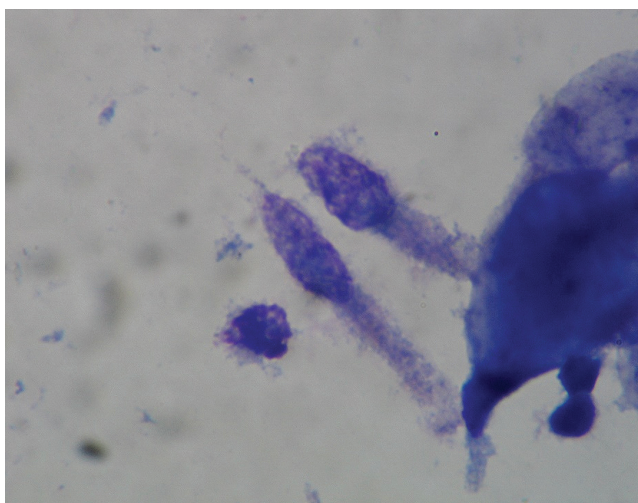


Рис. 2. Ізольовані клітини одношарового циліндричного епітелію слизової оболонки прямої кишки гр. Д

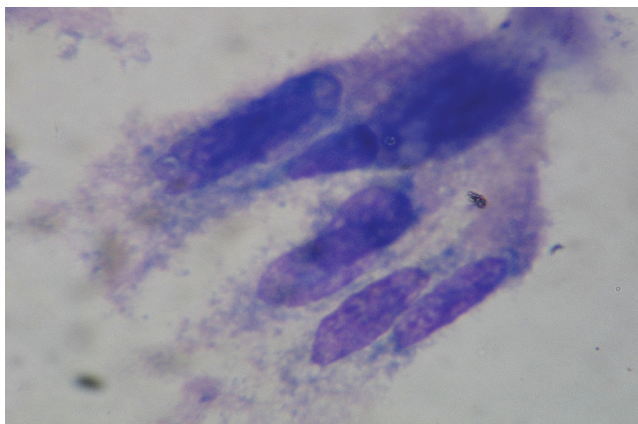


Рис. 3. Група клітини одношарового циліндричного епітелію слизової оболонки прямої кишки гр. Д

Таким чином, у розглянутих кейсах наглядно продемонстровано, можливості судово-цитологічних досліджень, які допомогли слідству не тільки отримати відповіді на свої питання, питання про факт наявності сексуального акту, а і відносно формі, у якій сексуальний акт відбувався (оральне проникнення, анальне проникнення), що є важливим моментом в доказовій базі встановлення обставин сексуальних злочинів.

Постраждалій від сексуального насильства особі також необхідно надати інформацію щодо необхідності звернення з паспортом до територіального відділу поліції, районної прокуратури для отримання відповідного постанови/направлення для проходження судово-медичної експертизи з метою своєчасного документування та фіксації фактів заподіяння тілесних ушкоджень. Інформується завідувач відділенням/або відповідальна особа/ керівник закладу охорони здоров'я про виявлені насильства. Заклад охорони здоров'я (керівник закладу охорони здоров'я) не пізніше однієї доби зобов'язаний інформувати про виявлені факти заподіяння тілесних ушкоджень та випадки сексуального насильства правоохоронні органи (уповноважені підрозділи органів Національної поліції України) з дотриманням правового режиму інформації з обмеженим доступом за допомогою телефонного зв'язку, електронної пошти з подальшим письмовим підтвердженням.

Висновки. Цитологічні судово-медичні дослідження є вкрай необхідними для складання повного науково обґрунтованого висновку лікарями-судово-медичними-експертами, підвищення інформативності і об'єктивності висновків за наявності речових доказів. Особливо велике значення цитологічні дослідження мають при розслідуванні статевих злочинів, коли необхідно чітко розрізнити склад речовин/нашарувань з місця події (чи то крові, в тому числі менструальної, сперми, слини, елементів калу, клітин порожнини рота, піхви, прямої кишки – як свідків статевого акту, а також клітин епідермісу і крові – як свідків боротьби). Це особливо важливо,

для відтворення/з'ясування визначених певних або підтвердження/прояснення повної реальної картини сексуального злочину у випадках, коли обставини справи не завжди відображають події через важкий психологічний стан постраждалої особи, недосказаність постраждалою всіх обставин насильства, особисту сором'язливість та страх, що обмежує коло питань, які ставлять слідчі перед експертами.

При підозрі/виявленні випадків сексуального насильства важливу роль має професійна тематична підготовка медичних працівників з питань проведення фіксації тілесних ушкоджень та документування результатів медичного обстеження постраждалих осіб, надання медичної допомоги постраждалим та відбору біологічних об'єктів для подальших досліджень (цитологічні, імунологічні, генетичні) для запобігання втрати, руйнування чи знищення наслідків сексуального злочину, особливо якщо факт сексуального насильства припадає на вихідні дні. Тому всім медичним працівникам, співробітникам правоохоронних органів, судово-медичним експертам треба підходити особливо відповідально як до питань відбору матеріалу, так до питань збереження його придатності та максимально раціонального підходу/послідовності при дослідженні. Керівник закладу охорони здоров'я або визначена ним особа з числа його заступників повинні організувати вищезазначену підготовку медичних працівників щодо фіксації та документування випадків сексуального насильства та відбору біологічних об'єктів, які можуть свідчити про сексуальний злочин.

Перспективи подальших досліджень. В зв'язку зі збільшенням випадків фізичного, сексуального та психологічного насильства, особливо в теперішній час умовах міжнародного збройного конфлікту в Україні, питання запобігання та протидії насильству, своєчасної фіксації та документування випадків та наслідків сексуального насильства, потребує особливої уваги і подальшого вирішення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. International Protocol on the Documentation and Investigation of Sexual Violence in Conflict. Basic standards of good practice for documenting sexual violence as a crime under international law. Second edition, 2017. Available on: https://womenua.today/UWC-library/unwomen/37-International_Protocol_2017_2nd_Edition_UKR.pdf
2. The Convention against Torture and Other Cruel, Inhuman or Degrading Treatment or Punishment {The Convention was ratified with reservations by the Decree of the Presidium of the Verkhovna Rada N 3484-XI (3484-11) of 26.01.87} Available on: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_085#Text
3. Peculiarities of working with patients who have survived captivity and torture, sexual violence related to the conflict. Recommendations for medical professionals / K. Voznitsyna, T. Sirenko. Kyiv, 2023. 48c. Available on: <https://drive.google.com/file/d/1Z3bvEsmOomg0YbW-FTeQuj4O04cVlV5-d/view?pli=1>
4. The Law of Ukraine "Fundamentals of Legislation of Ukraine on Health Care" {Enacted by the Resolution of the Verkhovna Rada of Ukraine No. 2802-XII of 19.11.92, VVR, 1993, No. 4, Article 20} as amended Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>
5. Law of Ukraine "On Ratification of the Council of Europe Convention on Preventing and Combating Violence against Women and Domestic Violence", document 2319-IX, current version - adopted on 20.06.2022 Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2319-20#Text>
6. Council of Europe Convention on preventing and combating violence against women and domestic violence (Istanbul Convention) Of-

- official translation. Available on: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_001-11#Text
7. The Criminal Code of Ukraine. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14#Text>
 8. Criminal Procedure Code of Ukraine. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4651-17#Text>
 9. Melnychenko I. Criminological support for the prevention of sexual violence related to the armed conflict in Ukraine / I. Melnychenko // Scientific Bulletin of the Dnipro State University of Internal Affairs. - 2023. - Special issue № 2 (127). - P. 316-321 Available on: <https://er.dduvs.edu.ua/handle/123456789/12748>
 10. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 6 "On the Development and Improvement of the Forensic Medical Service of Ukraine" of January 17, 1995 [in Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0248-95#Text>.
 11. Babkina, O., Kholodilova, I., & Danilchenko, S. (2024). The relevance of forensic cytological research in solving criminal offenses. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, 24(1), 215-219. DOI: 10.31718/2077-1096.24.1.215
 12. Babkina OP, Kholodilova IV, Danylchenko SI. THE ROLE OF FORENSIC CYTOLOGY IN CRIMINAL INVESTIGATIONS. Actual problems of modern medicine Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2024 Mar 20;24(1):215-9. DOI: 10.31718/2077-1096.24.1.215
 13. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On Approval of the Procedure for Interaction of Entities Implementing Measures to Prevent and Combat Domestic Violence and Gender-based Violence" of August 22, 2018, No. 658 {As amended by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 129 of 16.02.2022} Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/658-2018-%D0%BF#Text>
 14. Babkina O, Ushko I, Danylchenko S, Tarasyuk V, Vako I. The cases of domestic violence in prolonged quarantine caused by COVID-19. Med Sci Ukraine (MSU). 2020;16(4):51-57. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2020.8Shuhalo AY. Criminal liability for domestic violence in Ukraine. Qualifying scientific paper on the rights of the manuscript. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the speciality 081 Law. Lviv State University of Internal Affairs. Lviv, 2025. 229 p. Available on: https://dspace.lvduvs.edu.ua/bitstream/1234567890/8627/1/shuhalo_d%2B.pdf
 15. On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Improving the Mechanism for Preventing and Combating Domestic Violence and Gender-Based Violence: Law of Ukraine of 20.11.2024 No. 4073-IX / Verkhovna Rada of Ukraine. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4073-20#n108> (accessed February 20, 2025). Available on: <http://dspace.megu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/5415/1/01%20%2820%29.pdf>

THE ROLE OF CYTOLOGICAL STUDIES IN THE MEDICAL PRACTICE OF A PHYSICIAN WHEN DOCUMENTING CASES OF SEXUAL VIOLENCE

^{1,2} *Babkina O.P., ² Kholodilova I.V.*

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *Kyiv City Clinical Bureau of Forensic Medical Examination, Kyiv, Ukraine*

Background. In Ukraine, in the context of international armed conflict, there is a tendency to focus on European standards when investigating cases of physical, psychological and sexual violence against civilians. According to the UN, sexual violence in armed conflicts is difficult to detect and investigate. During the investigation of cases of sexual violence by law enforcement agencies, the results of forensic medical examinations of physical evidence with the study of microtraces and microobjects of biological origin play an important role in obtaining the evidence base, identification of species, sex, regional, organ-tissue affiliation.

Aim: the analysis and generalization of recommendations regarding the actions of medical workers when documenting and fixing bodily injuries and selection of objects of biological origin for further forensic medical research (cytological, immunological, genetic) in cases of sexual violence.

Materials and methods. Review of regulatory and legal documents and scientific and methodological publications in international electronic scientometric databases PubMed, Embase and Scopus by keywords, research and analysis of 110 cytological forensic studies for the period 2020-2024.

Results. When cases of sexual violence are suspected/detected, professional thematic training of medical professionals on recording bodily injuries and documenting the results of medical examinations of victims, providing medical care to victims, and selecting biological objects for further research plays an important role (cytological, immunological, genetic) to prevent loss, destruction or destruction of the consequences of a sexual crime. Cytological forensic studies are of great importance in the investigation of sexual crimes, when it is necessary to clearly distinguish the composition of substances/layers from the scene of the crime (whether it is blood, including menstrual blood, sperm, saliva, fecal elements, cells of the oral cavity, vagina, rectum – as signs of sexual intercourse, as well as cells of the epidermis and blood – as signs of resistance).

Conclusion. When investigating sexual crimes, it is very important to involve medical professionals to promptly record and document the facts of violence and to select biological objects for further research. This is especially important for reproducing/clarifying certain facts or confirming/clarifying the full real picture of a sexual crime in cases where the circumstances of the case do not always reflect the events due to the severe psychological state of the victim, the victim's failure to describe all the circumstances of the violence, personal shyness and fear, which limits the range of questions that investigators ask experts.

Key words: Ukraine, patient, sexual violence, fixation, cytology, diagnostics, forensic examination.

OSTEOPOROSIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Karasevska T.A. <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

Prassel C.E. <https://orcid.org/0009-0005-8639-3371>

Mulyk K.S. <https://orcid.org/0009-0007-1499-456X>

Dzhus M.B. <https://orcid.org/0000-0002-7500-8520>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

l1karat@ukr.net

Background. Osteoporosis (OP) and fragility fractures are common and well-known comorbidities in patients with rheumatic diseases. However, the prevalence and risk factors for OP in systemic sclerosis (SSc) are not well understood. According to the literature, the incidence of OP in SSc ranges from 8.8% to 51.6%. Predictors of bone loss in systemic sclerosis have not been definitively established.

Aim. This study presents the clinical case of osteoporosis in patients with systemic sclerosis and provides comprehensive data on the prevalence and associated risk factors for bone loss in this disease.

Materials and methods. This article describes the clinical case of OP in patients with SSc and reviews the literature using PubMed, Medline, and the Cochrane Library with keywords such as bone mineral density, osteoporosis, prevalence, risk factors, and systemic sclerosis.

Results. We demonstrate the clinical case of OP in a patient with SSc and the prompt positive effect of bisphosphonate treatment. The patient's additional risk factors for bone loss associated with SSc were diffuse cutaneous SSc subtype, sclerodactily with active digital ulcers, late scleroderma pattern on capillaroscopy, ILD, gastrointestinal involvement, and treatment with PPI.

Conclusion. OP is rather prevalent in patients with SSc. According to published data, specific disease-related factors associated with OP are: disease duration, digital ulcers, calcinosis, pulmonary and gastrointestinal involvement as treatments with PPI and GCs. These findings support the identifying SSc patients at a higher risk for OP in clinical practice and its complications.

Keywords: bone mineral density, osteoporosis, prevalence, risk factors, systemic sclerosis.

Background. Rheumatic diseases, including systemic sclerosis (SSc), are associated with a higher risk of developing osteoporosis (OP) [1]. According to various literature sources, the prevalence of OP in SSc patients ranges from 8.8% to 51.6%. SSc is a chronic autoimmune disease characterized by skin and internal organ fibrosis, vasculopathy, and immune system abnormalities [2]. Several studies have indicated reduced bone mineral density (BMD) in patients with SSc. However, the data is inconsistent, as the determinants of osteopenia and OP in this disease are not well understood, and the exact pathophysiological mechanism behind BMD loss remains unclear. Understanding this association is important to manage potentially low bone mass and reduce the risk of fragility fractures, thereby improving clinical outcomes in patients with SSc.

Aim: This study presents the clinical case of osteoporosis in patients with systemic sclerosis and provides comprehensive data on the prevalence and associated risk factors for bone loss in this disease.

MATERIALS AND METHODS

This article describes the clinical case of OP in patients with SSc and reviews the literature using PubMed, Medline, and the Cochrane Library with keywords such as bone mineral density, osteoporosis, prevalence, risk factors, and systemic sclerosis.

Clinical Case. Patient V., a 59-year-old female, has been diagnosed with SSc since 2019. She has been regularly followed up in the rheumatology department of St. Michael's Clinical Hospital in Kyiv.

During the examination, the patient presented with typical diffuse SSc skin lesions, with a modified Rodnan skin score (mRSS) of 22 points. She had digital ulcers, sclerodactyly (Fig. 1), and telangiectasias on her face and body. High-resolution computed tomography (HRCT) of the chest revealed interstitial lung disease (ILD). Fibrogastroscopy identified gastroesophageal reflux disease, grade II according to the Los Angeles classification, for which she takes proton pump inhibitors (PPIs) regularly. Nailfold capillaroscopy demonstrated a late scleroderma pattern characterized by a low capillary density of 3–4 per mm², absence

of giant capillaries, absence of microhemorrhages, and abnormal morphology, including multiple bushy capillary formations (Fig. 2).

Since September 2020, the patient has been receiving therapy with mycophenolate mofetil, calcium channel blockers, PPIs, and intravenous infusions of iloprost. She does not smoke or drink alcohol, has no family history of osteoporosis or fragility fractures, and has not received glucocorticoid therapy during her illness.

Bone mineral density (BMD) was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA):

- Right femoral neck (FN): BMD was 0.623 g/cm², T-score – 2.6 SD.
- Left FN: BMD was 0.673 g/cm², T-score – 2.2 SD.
- Lumbar spine (LS): BMD was 0.696 g/cm², T-score – 3.2 SD.

Vitamin D deficiency was identified, with a 25(OH)D level of 22.6 nmol/L. The patient's FRAX score indicated a high 10-year probability of fractures: 15% for major osteoporotic fractures and 7.8% for hip fractures. These findings highlighted a significant fracture risk, necessitating prompt therapeutic intervention. Consequently, intravenous bisphosphonate therapy with zoledronic acid was initiated after normalizing vitamin D levels.

After initiating treatment, follow-up assessments demonstrated improvements in BMD across all sites:

- Right FN: BMD increased to 0.654 g/cm², T-score – 2.4 SD.
- Left FN: BMD increased to 0.708 g/cm², T-score – 1.9 SD.
- LS: BMD increased to 0.731 g/cm², T-score – 2.9 SD.



Fig. 1. Bileteral sclerodactyly with flexion contracture of fingers and active digital ulcers

The increase in BMD at the LS was 5%, and at the FN, 4.9% (Fig. 3). During this follow-up period, no osteoporotic fractures occurred.

The patient's vitamin D level also improved, reaching 78.2 nmol/L, which is within the optimal range for bone health. Notably, the FRAX score showed a reduction in the 10-year hip fracture risk, decreasing from 7.8% to 5.9%, indicating improved hip structural integrity. However, the risk for major osteoporotic fractures remained unchanged at 15%.

The treatment regimen, including zoledronic acid and vitamin D optimization, effectively improved BMD at all sites measured. Despite these improvements, osteoporosis persists, particularly at the LS and right FN, maintaining a significant fracture risk.

We recommended annual monitoring of bone health via DXA and ensuring adequate calcium and vitamin D intake. Long-term monitoring and fracture risk assessment remain critical for this patient, considering the interplay between SSc and the predisposition to OP.

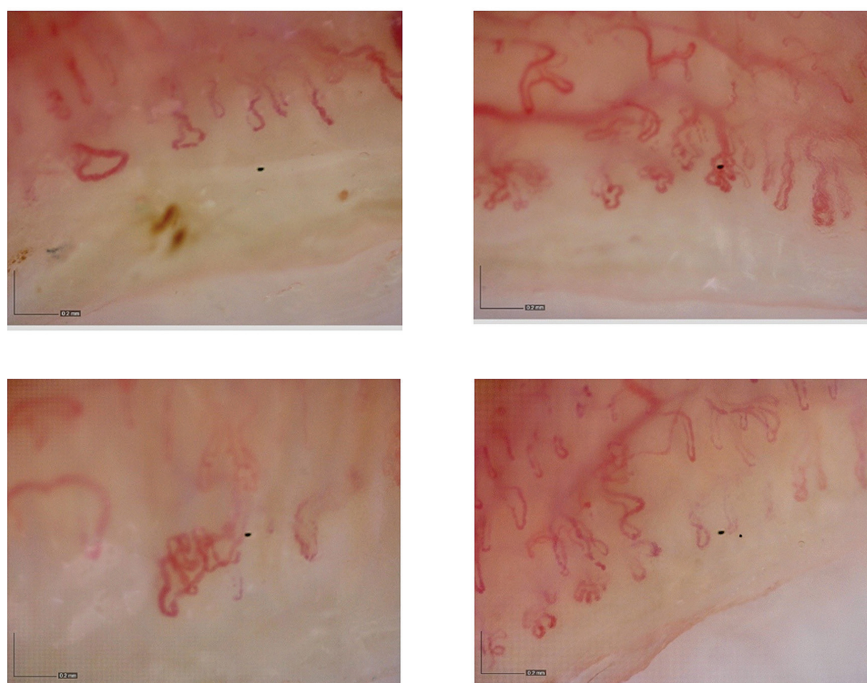


Fig.2. Nailfold capillaroscopy demonstrated a late scleroderma pattern

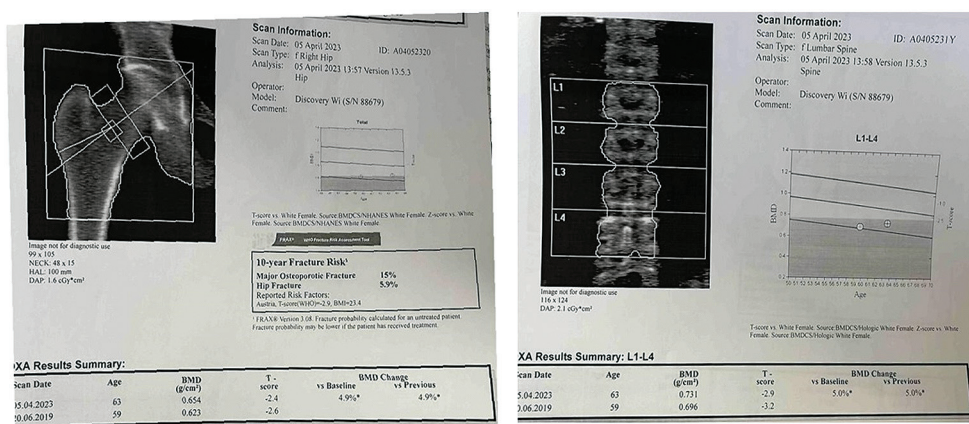


Fig.3. Dual X-ray absorptiometry follow-up of the total hip and the lumbar spine

DISCUSSION

Prevalence of Osteoporosis in Systemic Sclerosis. A study involving 25.5 million women and 6.5 million men found the overall prevalence of OP in Europe in 2019 was 5.6% across all age groups, 6.6% in men over 50 years old, and 22.1% in women over 50 years old [3]. OP is detected more frequently in patients with rheumatic diseases. Horváth et al. found a prevalence of OP in SSc at 22.7% for both LS and FN in a cohort of 44 patients with a mean age of 64.1 years and a mean disease duration of 18 years [4].

In a cross-sectional case-control study investigating BMD and OP prevalence in SSc patients, OP was observed in 14.7%, while osteopenia was found in 51.2% of patients. This was significantly higher than in controls (OP: 9.7%; osteopenia: 41.2%; $p = 0.001$) [5]. Runowska et al. recorded an OP prevalence of 16.7% in 44 patients with a mean age of 56.5 ± 12.15 years [6].

In Thailand, Chuealee et al. found an overall prevalence of OP in SSc at 29.3% in patients with a mean age of 53.6 ± 10.6 years, where 62.9% had a disease duration of five years or more. The prevalence of OP at the LS was 28.3%, with higher rates in women than men (32.2% vs. 19.4%). At the FN, the prevalence was lower at 8.8%, with a trend toward higher rates in women (11.2% vs. 3.2%; $p = 0.06$) [7].

Midol et al. found varying prevalence rates of OP in comparative studies: 32% in a Berlin cohort of 477 patients and 23% in a Lille cohort of 485 patients. Fragility fractures were reported in 22% and 18% of patients, respectively [8].

Bimal et al. indicated a prevalence of OP at 33% in a cohort from Australia in which 91 patients were included [9], while Schulz et al. recorded a prevalence of OP at 31.6% in 79 Caucasian SSc patients with a mean age of 66.3 ± 11.2 years and a mean disease duration of 14 ± 7.9 years [10].

OP was the second most common comorbidity (12.9%) after arterial hypertension (23.7%) in an Italian study on comorbidities in SSc that observed 1910 patients [11].

Risk factors for osteoporosis in systemic sclerosis. In addition to the well-known general reasons for OP in rheumatic disorders, there are additional

factors associated with the disease. Systemic GC administration, which is much less common in SSc than in other rheumatic diseases, remains a significant contributor to bone loss [1].

Multivariate analysis from a retrospective study in the Berlin university hospital cohort indicated that higher age (OR 1.05; 95% CI 1.03-1.07, $p < 0.001$), female sex (OR 2.70; 95% CI 1.29-5.65, $p = 0.009$), diffuse skin extent (OR 5.03; 95% CI 2.50-10.10, $p < 0.001$), low BMI (OR 0.94; 95% CI 0.88-0.99, $p = 0.009$), WHO-FC III-IV dyspnoea (OR 2.06; 95% CI 1.16-3.67, $p = 0.014$), receiving GCs (OR 1.78; 95% CI 1.10-3.17, $p = 0.026$) or proton pumps inhibitors (PPI) (OR 1.87; 95% CI 1.10-3.17, $p = 0.020$) were associated with OP. As for the other patient populations from this study - the Lille University Hospital cohort - multivariable analysis confirmed the association of OP with older age (OR 1.06; 95% CI 1.04-1.08, $p < 0.001$), GC use (OR 4.48; 95% CI 2.42-8.26, $p < 0.001$), and anti-topoisomerase I antibody positivity (OR 2.22; 95% CI 1.18-4.16, $p = 0.013$) [8].

Duration of the disease may be another potential risk factor for OP in SSc. Patients with longer disease duration have a higher prevalence of low BMD among Italian patients with SSc [12]. In a cross-sectional study by Wang et al., patients diagnosed with OP had a longer duration of disease and were more likely to exhibit sclerodactyly, telangiectasias, interstitial lung disease, and gastroesophageal reflux. They were also more frequently treated with GC and non-corticosteroids immunosuppressants. In logistic regression models adjusted for common risk factors duration of the disease since the first non-PR symptom (OR = 1.05; 95% CI 1.01-1.08) and use of immunosuppressant (OR 2.15; 95% CI 1.18-3.93) were associated with an increased risk of OP [13].

Horváth et al. found that the BMD of LS and FN positively correlated only with BMI ($p = 0.002$ and $p = 0.015$ respectively). According to peripheral quantitative computed tomography (pQCT), an inverse correlation between pulmonary manifestation and total ($p = 0.024$), trabecular ($p = 0.035$), and cortical density ($p = 0.015$) was estimated. Anti-Scl70 positivity inversely correlated with pQCT total density ($p = 0.015$) and the presence of digital ulcers (DU) with cortical density ($p = 0.001$) [4].

In the Thai study, only low BMI (≤ 18.5 kg/m²) and menopause were associated with OP at both LS and FN. Other factors including SSc subset, severity of skin tightness, GC used, VD insufficiency or deficiency, smoking history, previous fracture, and family history of fracture were not associated with OP at any sites. In multivariate analysis, low BMI and menopause increased the risk of OP at the LS (OR 7.78; 95% CI 3.21–18.88 and OR 5.32; 95% CI 1.84–15.35, respectively), while only low BMI was significantly associated with OP at FN (OR 4.54; 95% CI 1.41–13.64) [7].

The type of SSc also may play a role in OP development. According to Corrado et al., BMD at the LS and total hip (TH) was significantly lower in dcSSc patients in comparison with the control group (in control 0.853 g/cm² vs. 0.963 g/cm², $p < 0.001$; 0.755 g/cm² vs. 0.932 g/cm², $p < 0.00$ respectively), whereas there was no significant difference between healthy subjects and lcSSc patients. BMD at LS, TH, and FN were significantly lower in dcSSc patients compared to lcSSc patients. No difference in total mineral content was observed between the control group and lcSSc, whereas total mineral content was significantly lower in dcSSc compared to both the control healthy group ($p < 0.001$) and lcSSc group ($p < 0.01$) [7].

In multivariate analysis, a low lean body mass, the presence of anticentromere antibodies, and older age were identified as independent factors for decreased BMD at the LS ($r^2 = 0.43$), FN ($r^2 = 0.61$), and TH ($r^2 = 0.73$). History or current digital ulcers (DUs) were also identified as an independent factor for microarchitecture alteration of bone [15].

A single-center, cross-sectional controlled study also failed to identify any associations between BMD and specific characteristics of SSc-associated diseases. In univariate analysis, no significant correlation was observed between BMD and the cutaneous subset, heart/lung involvement, calcinosis or acroosteolysis, BMI, vitamin D deficiency, dose of GC, or systemic inflammation. Only age was estimated as an independent risk factor of OP in SSc patients [16].

In contrast, in univariate analysis, age, low BMI, post-menopausal status, dcSSc, gastrointestinal involvement, DUs, and pulmonary arterial hypertension were found to be significantly associated with

OP. Multivariate analysis revealed that the presence of OP was significantly associated with lower BMI, post-menopausal status, and the presence of DUs in SSc patients [17].

Calcinosis cutis, or the deposition of calcium in the skin and subcutaneous tissues, is a prevalent and potentially debilitating condition that can affect up to 20–40% of SSc patients. The calcinotic material in SSc closely resembles bone, and there is evidence that bone metabolism dysregulation may be a contributing factor in the development of calcinosis. A retrospective study of 5218 SSc patients from an international multicentre cohort found an association between calcinosis and OP (OR 4.2; 95% CI 2.3–7.9, $p < 0.0001$) [18].

Calcification or calcinosis has been identified as a significant risk factor for low BMD in SSc patients. Calcinosis is a notable risk factor for low BMD (50.5% vs. 36.4%, $p = 0.028$) [12] and therefore associated with a higher prevalence of OP (43.5% vs. 24.9%, $p = 0.009$) [19]. A statistically relevant correlation between calcinosis was also found by Cadar M. et al. (OR 12.52; 95% CI 2.2–237.3, $p = 0.02$), which suggested common pathogenetic pathway linking calcinosis and OP [20]. Studies investigating the increased prevalence of OP in patients with SSc explore several mechanisms, including the role of bone turnover markers, the Wnt signalling pathway, the RANK-RANKL system, and systemic inflammation, all contributing to bone loss in SSc [21].

In an Australian cohort of 90 SSc patients, a significant correlation was found among those with a history of nasogastric feeding, percutaneous endoscopic gastrostomy feeding, or intravenous total parenteral nutrition and OP (6.9% vs. 0.0%, $P = 0.038$) [9].

A case-control study in Brazil found a significant association with densitometric OP ($p < 0.001$), lower weight ($p = 0.032$), bone mineral index ($p = 0.044$), anti-RNA polymerase III ($p = 0.040$), use of GC ($p = 0.019$), and bisphosphonates ($p < 0.001$), as well as with densitometric T-scores of LS ($p < 0.001$), FN ($p = 0.025$), and TH ($p = 0.013$). Multivariate analysis showed that the variables significantly associated with fractures were high doses of GC (OR 4.10; 95% CI 1.290–13.090; $p = 0.017$), bisphosphonates (OR 3.91; 95% CI

Author	Country, year	Parameters
Risk factors for the development of osteoporosis		
Cadar et al.	Italy, 2023	calcinosis (OR 12.52; 95% CI 2.2-237.3, p=0.02) pitting scars (OR 2.02; 95% CI 1.08-11.97, p=0.04) telangiectasia (OR 2.24; 95% CI 1.21-12.09, p=0.02)
Midol et al.	Germany/ France, 2023	Berlin cohort: age (OR 1.05; 95% CI 1.03 - 1.07, p<0.001) female sex (OR 2.70; 95% CI 1.29 - 5.65, p=0.009) diffuse skin extent (OR 5.03; 95% CI 2.50 - 10.10, p<0.001) BMI (OR 0.94; 95% CI 0.88 - 0.99, p=0.009), WHO-FC III-IV dyspnoea (OR 2.06; 95% CI 1.16-3.67, p=0.014), GCs (OR 1.78; 95% CI 1.10 - 3.17, p=0.026) PPIs (OR 1.87; 95% CI 1.10 - 3.17, p=0.020) Lille cohort: age (OR 1.06; 95% CI 1.04 - 1.08, p<0.001) GCs (OR 4.48; 95% CI 2.42 - 8.26, p<0.001) anti-topoisomerase I antibody positivity (OR 2.22; 95% CI 1.18 - 4.16, p=0.013)
Bimal et al.	Australia, 2021	nasogastric feeding, percutaneous endoscopic gastrostomy feeding or intravenous total parenteral nutrition (6.9% vs 0.0%, P = 0.038) prednisolone (58.6% vs 85.2%, P = 0.005)
Chuealee et al.	Thailand, 2021	at the LS: BMI (OR 7.78; 95% CI 3.21 - 18.88) and menopause (OR 5.32; 95% CI 1.84 - 15.35) at the FN: BMI (OR 4.54; 95% CI 1.41 - 13.64)
Wang et al.	USA, 2020	disease duration from first non-RP symptom (Adjusted OR = 1.05, 95% CI 1.01-1.08) immunosuppressants (Adjusted OR = 2.15; 95% CI 1.18 - 3.93)
Avouac et al.	France, 2012	age (mean +/- SD age 67 +/- 12 years versus 60 +/- 10 years; p = 0.03) disease duration (mean +/- SD 15 +/- 10 years versus 8 +/- 8 years; P < 0.001)
Risk factors for reduced BMD according to DXA		
Parlati et al.	Italy, 2024	disease duration (19.9 years vs. 15.2 years, P = 0.002) calcinosis (50.5% vs. 36.4%, P = 0.028) myositis (12.6% vs. 0.7%, P <0.001) synovitis (42.7% vs. 28.6%, P = 0.022) gastrointestinal involvement (76.7% vs. 47.1%, P <0.001) interstitial lung disease (53.0% vs. 40.0%, P <0.001)
Horváth et al.	Hungary, 2019	BMI for LS (B = 0.014, β = 0.471, p = 0.002) and for FN (B = 0.009, β = 0.346, p = 0.027)
Corrado et al.	Italy, 2015	dcSSc subtype for LS and TH (p<0,001)
Marot et al.	France, 2015	age, lean mass, and anti-centromere antibodies for TH (r ² = 0.73; p < 0.00001)

Risk factors for bone loss according to pQCT		
Horváth et al.	Hungary, 2019	anti-topoisomerase I antibody positivity for total density (B = -50.693, β = -0.313, p = 0.015) and for cortical density (B = -94.645, β = -0.401, p = 0.007) pulmonary manifestations for total density (B = -51.367, β = -0.423, p = 0.024), for trabecular density (B = -48.234, β = -0.318, p = 0.035) and for cortical density (B = -82.502, β = -0.326, p = 0.015), digital ulcers for total density (B = -56.903, β = -0.402, p = 0.007) and cortical density (B = -92.848, β = -0.450, p = 0.001)
Marot et al.	France, 2015	Anti-centromere antibodies, digital ulcers, lean mass, number of previous fractures for Dtrab at the tibia (r2 = 0.33; p = 0.007), current digital ulcers, number of previous fractures, lean mass, and menopause duration for Tb.Sp at tibia (r2 = 0.66, p < 0.0001)

1.699–8.984, p=0.001), negative anti-Scl70 (OR0.34; 95% CI 0.124–0.943, p=0.038), and lumbar T-score (OR0.39; 95% CI 0.034–0.460, p=0.010) [22].

In multivariate analysis, only age (mean age 67±12 years vs. 60±10 years; P = 0.03) and longer disease duration (15±10 years vs. 8±8 years; P < 0.001) were identified as independent risk factors for fracture in patients with SSc [16].

In the Table, we summarise the data relating to the factors associated with reduced bone mass.

Risk factors for bone status deterioration in patients with systemic sclerosis

Note B: (+ 95% CI) regression coefficient; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; BMI: body mass index; BMD: bone mineral density; CI: confidence interval; dcSSc: diffuse cutaneous systemic sclerosis; Dtrab: volumetric trabecular bone mineral density; FN: femoral neck; GC: glucocorticoids; LS: lumbar spine; OR: odds ratio; PPI: proton pump inhibitor; pQCT: peripheral quantitative computed tomography; RP: Raynaud's phenomenon; Tb.Sp: trabecular separation; TH: total hip; WHO-FC: World Health Organization-Functional Class; β : standardized linear coefficients.

Our review has several limitations. We included a relatively small number of papers of the different types and designs which may have resulted in bias in conclusions on the true prevalence and role of disease-associated risk factors of OP in SSc. Our review has highlighted the problem of OP in SSc and shown that more large longitudinal cohort studies are needed to provide clear conclusions and

Our review has provided a platform for future advanced studies. These findings support the identifying SSc patients at a higher risk for OP in clinical practice. Further longitudinal researches are needed into the identification of patients with SSc who are at risk of OP and its complications for successful management.

CONCLUSION

OP is rather prevalent in patients with SSc. BMD at different sites in the skeleton appears to be lower in SSc than in control subjects. The causes of OP in SSc are multifactorial. It includes common risk factors such as older age, female sex, menopause, and BMI. According to published data, specific disease-related factors associated with OP are disease duration, diffuse skin subset, digital ulcers, calcinosis, anti-topoisomerase I antibody positivity, pulmonary and gastrointestinal involvement as treatments with PPI and GCs. The misalignment of results analyzed resources may be due to differences in study design, sample size and assessment tools.

Financing. This study did not receive external funding.

Conflict of interests. The authors had no conflict of interest in any form when writing this article.

Consent to publish. The patient's consent for publication was obtained. All personal data of the patient are hidden in this article.

REFERENCES

1. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Gillo A, Orsolini G, et al. Osteoporosis in rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5867. DOI: 10.3390/ijms20235867.
2. Allanore Y. Physiopathologie de la sclérodémie systémique [Pathophysiology of systemic sclerosis]. *Med Sci (Paris).* 2016;32:183-191. DOI: 10.1051/medsci/20163202012.
3. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9.
4. Horváth Á, Végh E, Pusztai A, et al. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status, and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:274. DOI: 10.1186/s13075-019-2072-y.
5. Lillpers K, Andréasson K, McGuigan F, Åkeson K, Hesselstrand R. Low bone mineral density and increased frequency of osteoporosis in patients with systemic sclerosis – A case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1484. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3947.
6. Runowska M, Majewski D, Sokolik R, Kucharz EJ. Vitamin D status in systemic sclerosis patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(1):178. DOI: 10.5114/reum.2021.107430.
7. Chuealee N, Yuenyongviwat V, Saengnipanthkul S, Suwannarat W. Prevalence of osteoporosis and vitamin D insufficiency in Thai patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2763-2769. DOI: 10.1038/s41598-021-88792-6.
8. Midol C, Wiebe E, Siegert E, et al. Disease severity is associated with osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:162-163. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.902.
9. Bimal G, Sahhar J, Savanur M, Ngian GS. Screening rates and prevalence of osteoporosis in a real-world, Australian systemic sclerosis cohort. *Int J Rheum Dis.* 2022;25:175-181. DOI: 10.1111/1756-185X.14254.
10. Schulz N, Dischereit G, Henke L, et al. Prevalence and effects of vitamin D receptor polymorphism on bone mineral density and metabolism in patients with systemic sclerosis: A preliminary study. *Clin Exp Med.* 2024;24:121. DOI: 10.1007/s10238-024-01385-1.
11. Orlandi M, Bellando-Randone S, De Angelis R, et al. Towards a comprehensive approach to the management and prognosis of systemic sclerosis patients: The role of comorbidities in the SPRING-SIR registry. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:68. DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.2039.
12. Parlati C, Patrone M, Riccio F, et al. Prevalence and predictive factors for the development of osteoporosis in a cohort of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:1058. DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.4187.
13. Wang G, Mar D, Wu J, Simard J, Popat R, Chung L. Prevalence of a diagnosis of osteopenia/osteoporosis amongst patients with systemic sclerosis and identification of associated clinical factors. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(Suppl 10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/prevalence-of-a-diagnosis-of-osteopenia-osteoporosis-amongst-patients-with-systemic-sclerosis-and-identification-of-associated-clinical-factors>.
14. Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25 (OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0137912.
15. Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget.* 2015;6:14865-14873. Available on: <https://www.oncotarget.com/article/3806/text/>.
16. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(12):1871-1878. DOI: 10.1002/acr.21761.
17. Tanna D, Ghosh S, Telang K, Ekbote G, Singal

- V, Gupta R. Prevalence and risk factors of osteoporosis in Indian systemic sclerosis patients. *Rheumatology*. 2023;62(Suppl 2):kead104.192. DOI: 10.1093/rheumatology/kead104.192.
18. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, Proudman S, Stevens W, Rodriguez-Reyna TS, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):344-349. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.008.
19. Iannone C, Pellico MR, Cavalli S, et al. Calcinosis in systemic sclerosis: Prevalence, clinical correlations, and autoantibody associations – A retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:1947-1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.5457.
20. Cadar M, Pellegrino G, Reza Beigi DM, et al. Osteoporosis in systemic sclerosis: A cross-sectional study in a monocentric center. Any role for calcinosis? *Ann Rheum Dis*. 2023;82:515-516. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2862.
21. Lescoat A, Leroy M, Coiffier G, Cazalets C, Belhomme N, Ballerie A, et al. Bone mineral density and trabecular bone score assessment in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(5):105214. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105214.
22. Sampaio-Barros MM, Bortoluzzo AB, da Silva HC, Luppino-Assad AP, Pereira RMR, Sampaio-Barros PD. Symptomatic fractures in systemic sclerosis: A case-control study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2023;8(1):79-84. DOI: 10.1177/23971983221141271.

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ

Карасевська Т.А., Прассель К.Е., Мулик К.С., Джус М.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

11karat@ukr.net

Актуальність. Остеопороз (ОП) та атравматичні переломи є поширеною та добре відомою коморбідною патологією у пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Проте, поширеність та фактори ризику ОП при системній склеродермії (ССД) вивчені недостатньо. Частота ОП при ССД за даними літератури коливаються в межах від 8,8% до 51,6%. Остаточо не встановлені предиктори втрати кісткової тканини при ССД.

Мета. У статті ми наводимо клінічний випадок остеопорозу у пацієнтки із системною склеродермією та демонструємо дані літератури щодо поширеності та асоційованих факторів ризику втрати кісткової маси при цьому захворюванні.

Матеріали і методи. У статті описано клінічний випадок ОП у пацієнтки із ССД та проведено огляд літератури з використанням PubMed, Medline та Кокранівської бібліотеки за такими ключовими словами, як мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, поширеність, фактори ризику та системна склеродермія.

Результати. Продемонстровано клінічний випадок ОП у пацієнтки з ССД та позитивний ефект лікування бісфосфонатами. Додатковими факторами ризику втрати кісткової маси, які пов'язані із основним захворюванням вірогідно є: дифузний шкірний підтип ССД, склеродактилія з активними виразками на пальцях рук, пізній склеродермічний патерн при капіляроскопії, інтерстиційне захворювання легень, ураження шлунково-кишкового тракту та лікування інгібіторами протонної помпи.

Висновки. ОП є досить поширеним у пацієнтів з ССД. Згідно з опублікованими даними, специфічними факторами, пов'язаними із захворюванням, асоційованими з ОП, є: тривалість захворювання, дигітальні виразки, кальциноз, ураження легень та шлунково-кишкового тракту, а також лікування інгібіторами протонної помпи та глюкокортикоїдами. Ці результати підтверджують, що в клінічній практиці пацієнти з ССД мають вищий ризик розвитку ОП та його ускладнень.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, поширеність, фактори ризику, системна склеродермія.

EPIDEMIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE AND DEMENTIA IN INDIA: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Muhammad Nadeem Zafar

*Department of Clinical Psychiatry, MBBS, PG Dip. Clinical Psychiatry,
European Global School, India*

zafarnadeem634@gmail.com

Aim: this study aims to estimate the epidemiology and prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in India.

Materials and methods. To ascertain the prevalence of dementia in India, we conducted a comprehensive review of existing research, utilizing databases from various sources, including EBSCOhost, PubMed, PsycINFO, and Google Scholar. We employed R software (version 3.5.3) along with the "metaphor" package to perform a meta-analysis.

Results: our meta-analysis incorporated data from 18 epidemiological studies. According to the findings of our meta-analysis, there are 20 individuals with dementia among every 1000 individuals in the population (95% confidence interval: 0.02-0.03). The prevalence was notably higher in the older age groups (75 years and above) compared to those under 75. However, prevalence rates did not significantly differ between males and females or between rural and urban populations.

Conclusion: this study reveals that dementia, especially among the elderly population in India, is a significant public health concern. A comprehensive national survey supported by robust evidence is essential to accurately determine the prevalence of this condition in the nation.

Keywords: epidemiology, dementia, Alzheimer's disease, India, meta-analysis, prevalence.

Background. As the world population ages at an unprecedented rate, Alzheimer's disease (AD) and other dementias are becoming a public health issue, especially in developing nations [1]. Emerging nations will house 14.2% of the world's 60%-plus population by 2020, roughly 70% of the elderly. In particular, India's life expectancy nearly doubled from 36.98 years in 1950-1960 to 69.27 years in 2015-2020. The 2011 census found 103.9 million elder Indians, up from 5.63 million in 1961 [1,2,3].

The senior population in India grew 35.5% between 2001 and 2011, compared to 23.9% between 1951 and 1961. Mortality rates, healthcare infrastructure, economic growth, and literacy rates all contributed to this demographic transition. Mental illness in the elderly affects their health and longevity [4]. Of all neuropsychiatric disorders, dementia causes the most impairment in the elderly.

These major social shifts may affect dementia incidence in India. Several studies have examined dementia prevalence across the nation.

Dementia was 1.9% in South Asia in 2005 and expected to rise to 3.6 million by 2020 and 7.5 million by 2040. Epidemiological studies in India have shown dementia prevalence rates from 2 to 35 per 1000 [5]. There is no clear national assessment of dementia trends in India, despite the significant public health consequences and emotional and financial strain on carers [6,7].

MATERIALS AND METHODS

Up to June 2023, comprehensive searches were conducted on databases including EBSCOhost, PubMed, PsycINFO, and Google Scholar. The search strategy employed Boolean operators to combine keywords such as "India" and "dementia," encompassing Alzheimer's disease, vascular dementia, cognitive impairment, neurodegenerative disorder, and terms related to study design, including epidemiology, prevalence, observational study, cross-sectional study, cohort study, and disease frequency. Furthermore, supplementary publications were identified by manually examining the bibliographies, references, and cross-references of previously discovered research articles. Additionally, we conducted manual searches in Neurology India, as well as other Indian journals available

online, including the Indian Journal of Psychiatry and the Indian Journal of Gerontology. Both authors independently conducted a comprehensive review of the full-text articles in accordance with pre-defined inclusion and exclusion criteria.

Inclusion and Exclusion Criteria

As of June 2023, we included all manuscripts published in the English language that provided quantitative data on either the number or frequency, while reporting data for both genders in the general population, encompassing rural, urban, or mixed backgrounds. Excluded from consideration were review papers, single-case studies, studies conducted in hospital settings, and research focused on specific racial or religious groups.

Out of a total of 719 articles initially identified, 623 were eliminated because their titles or abstracts did not align with the established inclusion and exclusion criteria. Subsequently, the full texts of the remaining 44 articles were meticulously examined. After thorough deliberation and assessment of their methodologies and conclusions, 18 studies were selected for inclusion in the meta-analysis.

Data Extraction

Articles were included based on the predefined inclusion criteria and subjected to a thorough review. A customized data extraction form was employed to extract pertinent information from each article, including the author's name, publication year, study location, sample size, diagnostic criteria, and the number of individuals screened for dementia.

Statistical Analysis

The statistical analysis was conducted using the R software (version 3.5.3), developed by the R Core Team at the University of Auckland, New Zealand. The analysis utilized a significance threshold of 5% (two-tailed tests) and involved the use of three R packages: "metafor," "meta," and "xlsx."

Data from the manuscript were imported from a Microsoft Excel spreadsheet into the R console with the "xlsx" library command. The "escalc" function was employed to compute the effect size, utilizing the "xi" and "ni" commands for event and sample size, respectively, within the "metafor" package. The analysis employed the Free-

man-Tukey transformation, commonly referred to as the "Freeman-Tukey double arcsine transformation," via the `escalc()` and `rma()` routines.

The effect size using the random effects model was calculated using the `rma()` function. The overall summary proportion was determined with the "predict" function, and converted proportions from various studies were combined to ascertain the overall prevalence of dementia using the "metaprop" function. To revert the summary effect size back into proportion, the "transf()" function was utilized.

The `metaprop()` function directed the transformation process to translate the initial proportions into prevalence, with the "sm" input guiding the transformation technique. A forest plot was created using the "forest" tool. Finally, publication bias was estimated using a funnel plot, and Egger's unweighted regression test results were generated using the `regtest()` function to confirm the presence of publication bias.

Etiology

The loss of neurons in Alzheimer's disease is progressive. The hippocampus nucleus' entorhinal cortex usually causes it. Both early-onset and late-onset Alzheimer's are hereditary. Early-onset dementia is linked to trisomy 21 [8]. Age is the main risk factor for Alzheimer's disease. Other risk factors include traumatic brain injury, depression, cardiovascular and cerebrovascular disorders, older parental age, smoking, a family history of dementia, high homocysteine levels, and the APOE e4 allele. Educational achievement, oestrogen usage in women, anti-inflammatory medicine use, leisure activities like reading or performing music, a balanced diet, and regular aerobic exercise minimise Alzheimer's disease risk. Having a first-degree relative with Alzheimer's raises risk by 10% to 30%, while having two or more siblings triples risk [9,10].

Epidemiology

Alzheimer's mostly affects the elderly. The global dementia population is anticipated to triple by 2050 from 24 million. Alzheimer's disease costs the US healthcare system \$172 billion annually [11,12]. About 4.5 million Americans 65 and older were diagnosed with Alzheimer's in 2011. After 65, Alzheimer's disease doubles every five years

[5]. Rarely more than 1% each year before 65, the frequency rises to 6% beyond 85. From 10% to 40% beyond 65, prevalence rates grow after 85 [2]. Women have a somewhat greater Alzheimer's disease risk, especially after 85 [13].

Dementia

Dementia causes a broad deterioration in memory and other cognitive processes that hampers everyday tasks. A steady and sustained decline in cognitive function generally causes memory loss and a limited comprehension of one's inadequacies [14]. This conversation emphasises the role of a multidisciplinary team in dementia evaluation and management. The aetiology, risk factors, and difficulties in diagnosing and treating this range of cognitive impairments are also examined.

Etiology

Many illnesses can induce neurocognitive problems, but Alzheimer's dementia (AD) accounts for 70%. Major Neurocognitive disorders have 13 etiological subcategories in the DSM-5. Alzheimer's, vascular, frontotemporal lobar degeneration, Lewy body, Parkinson's, HIV infection, Huntington's, prion, drug and alcohol abuse, traumatic brain injury, another medical condition, multiple aetiologies, and unspecified cases are subtypes. Patients often have many causes of serious neurocognitive disorders [15]. A patient may have vascular and Alzheimer's disease.

Epidemiology

Most dementia cases—70%–80%—are caused by Alzheimer's disease. Hereditary or sporadic. Vascular dementia accounts for 15% of dementia cases and doubles every 5.3 years [16]. Smoking, diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia increase vascular dementia risk. Lewy body dementia accounts for 5% of dementia cases, however misdiagnosis skews epidemiological statistics [17]. Parkinson's disease causes 10% of dementia cases, whereas frontotemporal dementia affects 25% of seniors.

Psychiatric Disorders and Dementia

Early descriptions of primary dementias comprised cognitive, functional, and psychiatric symptoms. Alois Alzheimer, who discovered Alzheimer's disease, noted anxiety, hallucinations, delusions, agitation, and memory, orientation, and knowledge problems in patients. His colleagues

Arnold Pick, Paul Sérieux, and Joseph Dejerine first defined midlife behaviour and language degeneration as frontotemporal dementia. Although recognised early, basic dementias were subsequently called cognitive diseases [18]. Psychiatric issues, including mood, behaviour, perception, and mental content, have been shown to be frequent in dementia for 35 years.

This figure illustrates an algorithm for the identification of different neurodegenerative types of dementia. It demonstrates how clusters of symptoms and the corresponding syndromes play a pivotal role in guiding the process of differential

diagnosis for dementia. The diagram depicts how cognitive and motor syndromes define distinct pathways, and when combined with psychiatric states (indicated in red text), they can lead to the specific diagnosis of various dementia subtypes, such as the behavioural variant of frontotemporal dementia (bvFTD), frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis (FTD-ALS), and dementia with Lewy bodies (DLB) [19].

This figure is reprinted with permission from Devineni B and Onyike CU, sourced from Psychiatr Clin North Am (2015) [DOI: (www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0193953X15000271)].

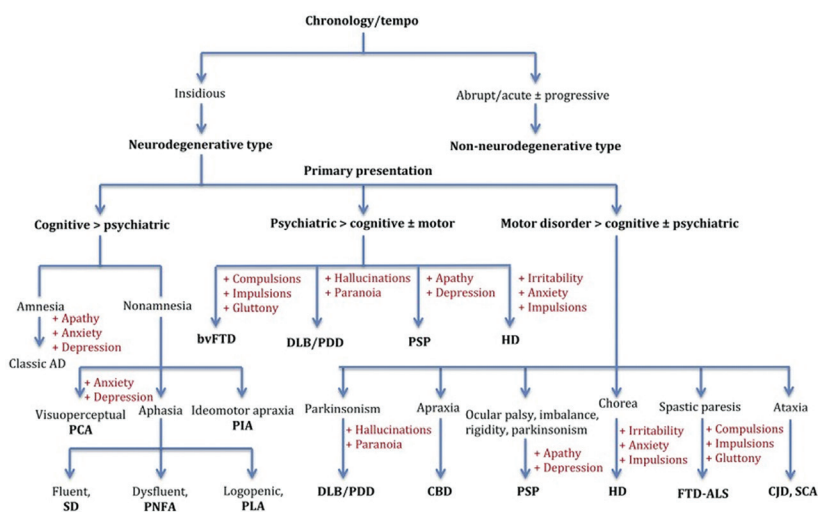


Fig. 1. Algorithm for Identifying Neurodegenerative Types of Dementia

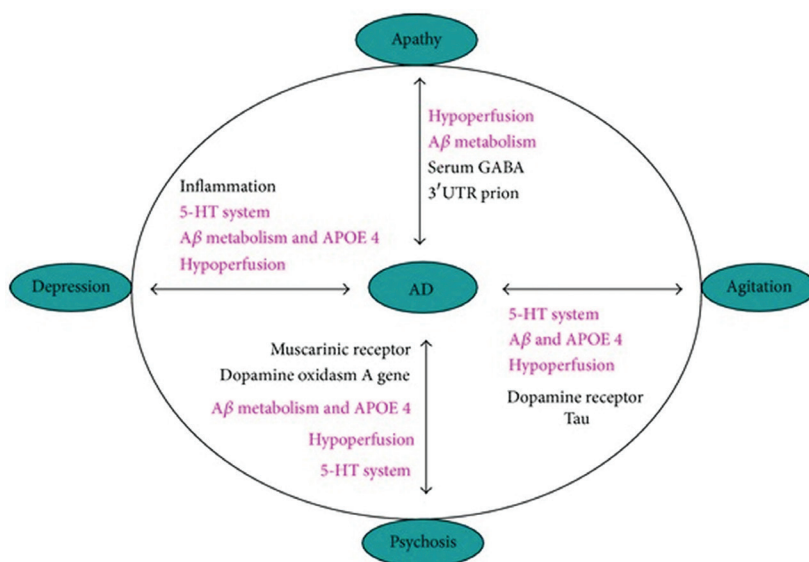


Fig. 2. Impact of Neuropsychiatric Symptoms and Behavioural Anomalies in Alzheimer's disease (AD)

This figure highlights the profound impact of neuropsychiatric symptoms and behavioural anomalies in AD on the quality of life (QOL) of patients. These symptoms are believed to be predictive of eventual or more severe dementia, extensive neurodegeneration, loss of functional independence, institutionalization, and early mortality. As such, there is a general consensus that these neuropsychiatric symptoms and behavioural anomalies are indicative of poor outcomes.

Depression in Alzheimer Disease (AD)

Recent research suggests that 25%–74.9% of AD patients have depression. The incidence varies according to the use of different diagnostic techniques, such as the DSM, NPI-D, and Geriatric Depression Scale [19]. One research found 10.5% NPI-D (significant), 56.4% NPI-D (any), 30% Geriatric Depression Scale (GDS), and 16% antidepressant usage in the same population. The French Network on AD (REAL.FR) found 17.45% each year in several hundred AD patients without depression or medications over four years [20,21]. Clinical depressive symptoms are predicted in 40% of AD patients within 5 years.

Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease

The diagnostic criteria for Alzheimer's disease involve a series of tests and assessments for individuals suspected of having the condition. These tests include a neurological examination, MRI scans to assess neurons, blood tests, such as vitamin B₁₂ levels, and a comprehensive review of the patient's medical and family histories [22]. Research has established a link between vitamin B₁₂ deficiency and neurological issues, as well as an increased risk of AD. Elevated homocysteine levels, which can result from vitamin B₁₂ deficiency, are a unique indicator and can lead to brain damage through oxidative stress, increased calcium influx, and apoptosis. Diagnosis of vitamin B₁₂ insufficiency can be made by measuring serum vitamin B₁₂ levels, along with tests for serum homocysteine levels and complete blood counts [23,24].

Treatment

As of the present moment, it is estimated that around 24 million people worldwide suffer from Alzheimer's disease (AD), and experts predict that by 2050, this number may quadruple. Despite being a significant public health concern, there are

currently only two types of medications approved for the treatment of AD: cholinesterase enzyme inhibitors and N-methyl D-aspartate (NMDA) antagonists [25,26,27].

The decline in cholinergic transmission in the brain is a consequence of the destruction of acetylcholine-producing cells due to various physiological mechanisms in AD. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs), which can be classified as irreversible, reversible, and pseudo-reversible, function by preventing cholinesterase enzymes (AChE and BChE) from degrading acetylcholine (ACh). This action increases the concentration of ACh in the synaptic cleft [28].

Conversely, excessive NMDA receptor (NMDAR) activity leads to an increased influx of calcium ions (Ca²⁺), promoting synaptic dysfunction and cell death. NMDA antagonists restore the normal activity of NMDAR glutamate receptors by preventing overactivation, subsequently reducing Ca²⁺ influx. While these two drug classes have therapeutic effects in alleviating AD symptoms, they do not have the ability to reverse or halt the progression of the disease [29].

Unfortunately, there have been relatively few successful clinical trials in AD treatment in the past decade. To alter the pathogenesis of AD and develop effective treatments, various pathways have been proposed, including the aberrant metabolism of tau proteins, beta-amyloid accumulation, the inflammatory response, cholinergic dysfunction, and oxidative damage [30].

Symptomatic Treatment for Alzheimer's Disease

Cholinesterase Inhibitors: The cholinergic hypothesis posits that Alzheimer's Disease (AD) results from a reduction in acetylcholine (ACh) biosynthesis. One therapeutic approach to enhance cognitive and neural cell function involves increasing cholinergic levels by inhibiting acetylcholinesterase (AChE) [31,32,33].

Approved Drugs for Symptomatic Treatment of AD: Tacrine, Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, Memantine.

Disease-Modifying Compounds That Entered Clinical Trials: Semagacestat, Avagacestat, Tarenflurbil, Lanabecestat, Verubecestat, Atabecestat.

The study's key findings revealed:

- The overall prevalence of dementia was 5.1%, with a noticeable increase in prevalence with advancing age and a decrease with lower educational levels.
- Among females, the prevalence of dementia was 7.2%, which was twice as high as that observed in males at 3.8% [34].
- Widows, widowers, and unmarried individuals exhibited a doubled prevalence of 9.3% in contrast to the 4.3% prevalence in the married population.
- Age, gender, marital status, education, occupation, the number of family members in the household, and liquor addiction were all significantly associated with dementia.
- The relative risk for the aforementioned variables was found to be greater than 1.

The objective of this study was to investigate the frequency and patterns of psychiatric morbidity, as well as the associations between physical illness and psychiatric morbidity, in an elderly urban population [35]. The research involved enrolling all consenting elderly individuals in a specific municipal ward division (total n=202), following a comprehensive survey of the entire adult population, which comprised 7,239 people [36,37]. A door-to-door survey approach was adopted, involving interviews and physical examinations of the participants. Various assessment tools, including the General Health Questionnaire-12, Mini Mental State Examination, CAGE Questionnaire, and Geriatric Depression Scale, were employed during the interviews, alongside a review of available documents. To verify the information, interviews with other family members were also conducted [38,39,40].

Key findings from the study included:

- Psychiatric illnesses were identified in 26.7% of the population, while physical illnesses were present in 69.8%.
- The most prevalent psychiatric diagnoses were depressive disorders, dementia, generalized anxiety disorder, alcohol dependence, and bipolar disorder.
- The leading physical illnesses included visual impairment, cardiovascular disease, rheumatic illnesses, pulmonary conditions, hearing im-

pairment, genitourinary diseases, and neurological disorders.

- The presence of dementia was associated with factors such as advanced age, single/widowed/separated status, nuclear family setup, economic dependence, low education, and specific physical illnesses like cardiovascular disorders, rheumatic disorders, and neurological disorders.
- Depression was linked to female gender, single/widowed/separated status, residing in nuclear families, economic dependence, and co-existing physical illnesses, particularly cardiovascular disorders and visual impairment.

This study highlighted a higher prevalence of dementia and late-life depression in the studied population. The noteworthy associations with various sociodemographic factors and physical illnesses may have significant implications for healthcare planning.

Conclusion

In conclusion, this study presents the first reported AD incidence rates from southern India. These incidence rates appear to be notably higher than those reported in rural northern India, comparable to those reported in China, and slightly lower than those reported in Western countries. Dementia needs to be acknowledged as a significant mental health concern in nationwide surveys, and the diverse forms of dementia should be identified as a priority in geriatric care. Future research should focus on identifying potential risk factors, and healthcare organizations should work on developing preventive interventions to delay the onset of dementia. The results of this meta-analysis indicate that 20 per thousand individuals in India are affected by dementia. Given the methodological variations in different studies, it is imperative for The National Mental Health Survey of India to consider dementia as a key area of investigation.

REFERENCE

1. World Health Organization. (1998). Fact Sheet No. 135: Population Ageing – A Public Health Challenge. Geneva: World Health Organization.

2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2019). World Population Prospects.
3. India Census. (2011). Population Census. New Delhi, India: Ministry of Home Affairs, Government of India.
4. Khan, F. (2011). Dementia in India: It's high time to address the need! *Arch Ment Health*, 12, 64.
5. Patel, V., & Prince, M. (2001). Ageing and mental health in a developing country: Who cares? Qualitative studies from Goa, India. *Psychol Med*, 31, 29-38.
6. Murray, C. J., Lopez, A. D., & World Health Organization. (1996). The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020: Summary. Harvard: Harvard University Press.
7. Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112-2117.
8. Ganguli, M., Chandra, V., Kamboh, M. I., Johnston, J. M., Dodge, H. H., Thelma, B. K., et al. (2000). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: The Indo US Cross National Dementia Study. *Arch Neurol*, 57, 824-830.
9. Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., et al. (1995). Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama study. *Neurology*, 45(6), 1161-1168.
10. Zhang, M., Katzman, R., Yu, E., Liu, W., Xiao, S. F., & Yan, H. (1998). A preliminary analysis of the incidence of dementia in Shanghai, China. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52, S291-S294.
11. Nicolas, G., Acuña-Hidalgo, R., Keogh, M. J., Quenez, O., Steehouwer, M., Lelieveld, S., Rousseau, S., Richard, A. C., Oud, M. S., Marguet, F., Laquerrière, A., Morris, C. M., Attems, J., Smith, C., Ansorge, O., Al Sarraj, S., Frebourg, T., Champion, D., Hannequin, D., Wallon, D., Gilissen, C., Chinnery, P. F., Veltman, J. A., & Hoischen, A. (2018). Somatic variants in autosomal dominant genes are a rare cause of sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14(12), 1632-1639.
12. Liljgren, M., Landqvist Waldö, M., Rydbeck, R., & Englund, E. (2018). Police Interactions Among Neuropathologically Confirmed Dementia Patients: Prevalence and Cause. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 32(4), 346-350.
13. Tong, B. C., Wu, A. J., Li, M., & Cheung, K. H. (2018). Calcium signaling in Alzheimer's disease and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1865(11 Pt B), 1745-1760.
14. Verma, M., Wills, Z., & Chu, C. T. (2018). Excitatory Dendritic Mitochondrial Calcium Toxicity: Implications for Parkinson's and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*, 12, 523.
15. Wallace, L., Theou, O., Rockwood, K., & Andrew, M. K. (2018). Relationship between frailty and Alzheimer's disease biomarkers: A scoping review. *Alzheimers Dement (Amst)*, 10, 394-401.
16. Vik-Mo, A. O., Bencze, J., Ballard, C., Hortobágyi, T., & Aarsland, D. (2019). Advanced cerebral amyloid angiopathy and small vessel disease are associated with psychosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(6), 728-730.
17. Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors, and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, 88(4), 640-645.
18. Schachter, A. S., & Davis, K. L. (2000). Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*, 2(2), 91-100.
19. O'Brien, J. T., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *Lancet*, 386(10004), 1698-1706.
20. Kane, J. P. M., Surendranathan, A., Bentley, A., Barker, S. A. H., Taylor, J. P., Thomas, A. J., Allan, L. M., McNally, R. J., James, P. W., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2018). Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther*, 10(1), 19.
21. Young, J. J., Lavakumar, M., Tampi, D., Balachandran, S., & Tampi, R. R. (2018). Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*, 8(1), 33-48.

22. Uttley, L., Carroll, C., Wong, R., Hilton, D. A., & Stevenson, M. (2020). Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*, 20(1), e2-e10.
23. Custodio, N., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., Bardales, Y., & Valeriano-Lorenzo, L. (2017). Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*, 11(4), 364-370.
24. McKeith, I. (2004). Dementia with Lewy bodies. *Dialogues Clin Neurosci*, 6(3), 333-341.
25. McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*, 25(1), 24-34.
26. Salardini, A. (2019). An Overview of Primary Dementias as Clinicopathological Entities. *Semin Neurol*, 39(2), 153-166.
27. Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis*, 13(11), 976-986.
28. Gutwinski, S., Schreiter, S., Priller, J., Henssler, J., Wiers, C. E., & Heinz, A. (2018). Drink and Think: Impact of Alcohol on Cognitive Functions and Dementia - Evidence of Dose-Related Effects. *Pharmacopsychiatry*, 51(4), 136-143.
29. Uwagbai, O., & Kalish, V. B. (2022). Vascular Dementia. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL.
30. Kalaria, R. N. (2016). Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 131(5), 659-685.
31. Gomperts, S. N. (2016). Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 22(2 Dementia), 435-463.
32. Masliah, E., Mallory, M., Deerinck, T., DeTeresa, R., Lamont, S., Miller, A., Terry, RD., Carragher, B., Ellisman, M. (1993). Re-evaluation of the structural organization of neuritic plaques in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 52(6), 619-632.
33. Amador-Ortiz, C., & Dickson, D.W. (2008). Neuropathology of hippocampal sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 89, 569-572.
34. Mackenzie, I.R., & Neumann, M. (2016). Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*, 138(Suppl 1), 54-70.
35. Gambetti, P., Kong, Q., Zou, W., Parchi, P., & Chen, SG. (2003). Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull*, 66, 213-239.
36. Finger, E.C. (2016). Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 22(2 Dementia), 464-489.
37. Manix, M., Kalakoti, P., Henry, M., Thakur, J., Menger, R., Guthikonda, B., Nanda, A. (2015). Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*, 39(5), E2.
38. Strub, R.L. (2003). Vascular dementia. *Ochsner J*, 5(1), 40-43.
39. Deuschländer, A.B., Ross, O.A., Dickson, D.W., & Wszolek, Z.K. (2018). Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol*, 25(1), 41-58.
40. Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Ges Neurol Psychiatr*, 4(1), 356-385.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА ДЕМЕНЦІЇ В ІНДІЇ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Мухаммад Надім Зафар

*Department of Clinical Psychiatry, MBBS, PG Dip. Clinical Psychiatry,
European Global School, India*

zafarnadeem634@gmail.com

Ціль: це дослідження спрямоване на оцінку епідеміології та поширеності хвороби Альцгеймера та інших деменцій в Індії.

Матеріали та методи. Для визначення поширеності деменції в Індії ми провели комплексний огляд існуючих досліджень, використовуючи бази даних з різних джерел, включаючи EBSCOhost, PubMed, PsycINFO і Google Scholar. Для проведення мета-аналізу ми використовували програмне забезпечення R (версія 3.5.3) разом з пакетом "metaphor".

Результати. Наш мета-аналіз включав дані 18 епідеміологічних досліджень. Згідно з результатами мета-аналізу, на кожні 1000 осіб у популяції припадає 20 осіб з деменцією (95% довірчий інтервал: 0,02-0,03). Поширеність була помітно вищою у старших вікових групах (75 років і старше) порівняно з особами молодше 75 років. Однак показники поширеності суттєво не відрізнялися між чоловіками та жінками або між сільським та міським населенням.

Висновок. Це дослідження показує, що деменція, особливо серед людей похилого віку в Індії, є значною проблемою для громадського здоров'я. Для точного визначення поширеності цього захворювання в країні необхідно провести комплексне національне дослідження, підкріплене надійними доказами.

Ключові слова: епідеміологія, деменція, хвороба Альцгеймера, Індія, мета-аналіз, поширеність.

ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ В КЛІНІЧНІЙ ФАРМАКОЛОГІЇ (огляд літератури)

Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Турчак Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-8799-0817>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

nik3061@gmail.com

Актуальність. Клінічна фармакологія – наукова дисципліна, яка охоплює всі аспекти взаємодії між лікарськими засобами та людиною.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо можливості використання штучного інтелекту (ШІ) для оптимізації наукових досліджень, практичного застосування та освіти з клінічної фармакології.

Матеріали та методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «clinical pharmacology», «artificial intelligence», «education».

Результати. Встановлено, що ШІ використовується на всіх етапах розробки лікарських засобів від відкриття молекул до реальної клінічної практики. Зокрема ШІ забезпечує прогнозування особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів, потребу в моніторингу терапії, ризик взаємодії лікарських засобів.

Впровадження програм на базі ШІ (наприклад, ChatGPT) в діяльність сучасних клінік дозволяє підвищити точність призначень (до 50%), зменшити повторні госпіталізації (до 58%) і скоротити адміністративні витрати. ШІ моделі дозволяють індивідуалізувати дозу, зокрема для препаратів з вузьким терапевтичним індексом (наприклад, ванкоміцину); визначати дозу із урахуванням фармакогенетичних реакцій; точно ідентифікувати ризик взаємодії лікарських засобів та пропонувати клінічні рішення. В освітній сфері використання ChatGPT дозволяє моделювати клінічні ситуації, пришвидшуючи створення кейсів і тестових завдань (хоча майже 30% згенерованих завдань були непридатні без експертного доопрацювання); сприяє розвитку у студентів клінічного мислення; формує навички прийняття рішень.

Серед проблем використання ШІ в клінічній фармакології крім необхідності експертної оцінки якості даних, мають велике значення питання етики, конфіденційності та подвійного використання технологій (наприклад, ризики розробки біозброї), тому важливо поєднання можливостей ШІ з досвідом фахівців.

Висновки. Штучний інтелект має високий потенціал для організації клінічних випробувань; оптимізації терапевтичних ефектів лікарських засобів, враховуючи ризик фармакогенетичних реакцій та взаємодію лікарських засобів, покращуючи прийняття клінічних рішень та безпеку пацієнтів; навчання з персоналізованого застосування лікарських засобів. Важливо використовувати інструменти ШІ разом із експертною оцінкою фахівців охорони здоров'я, а також належним чином враховувати регуляторні міркування, конфіденційність даних та етичні наслідки.

Ключові слова: клінічна фармакологія, штучний інтелект, освіта.

Актуальність. Ми живемо в технологічному світі, який щороку генерує величезну кількість даних майже в кожній галузі.

Клінічна фармакологія – це наукова дисципліна, яка охоплює всі аспекти взаємодії між лікарськими засобами та людиною [1].

Штучний інтелект (ШІ) – трансформаційна технологія, що використовується в різних промислових секторах, включаючи охорону здоров'я. ШІ досяг великого успіху в останні роки, особливо в галузі машинного навчання та глибокого навчання. Машинне навчання (ML) – це підхід штучного інтелекту, який включає різні методи, що допомагають комп'ютерам навчатися на даних без явного програмування, використовуючи передові статистичні методи, що дозволяє виявляти закономірності та прогнозувати результати у складних сценаріях охорони здоров'я. Найпоширеніші стилі «навчання», що використовуються для цілей охорони здоров'я, включають контрольоване, неконтрольоване та глибоке навчання (DL). Існують інші методи ML, такі як напівконтрольоване навчання (поєднання

контрольованого та неконтрольованого) та навчання з підкріпленням, коли алгоритм діє, як агент в інтерактивному середовищі, який навчається методом спроб і помилок, використовуючи винагороди за власні дії та досвід [2].

ШІ зараз використовується в усьому континуумі (рис.1) фармакологічних досліджень та клінічної практики, від раннього відкриття лікарських засобів до аналізу даних у реальному світі (RWD); від неконтрольованого кластеризування лікарських засобів або пацієнтів, спрямованого на виявлення потенційних лікарських сполук або відповідних груп пацієнтів, до методів контрольованого машинного навчання для покращення терапевтичного лікарського моніторингу [3].

ШІ в клінічній фармакології застосовується для інтелектуального аналізу великої кількості даних; прогностичного моделювання фармакокінетики та фармакодинаміки; прискорення розробки лікарських засобів, оптимізації дизайну дослідження; прогно-

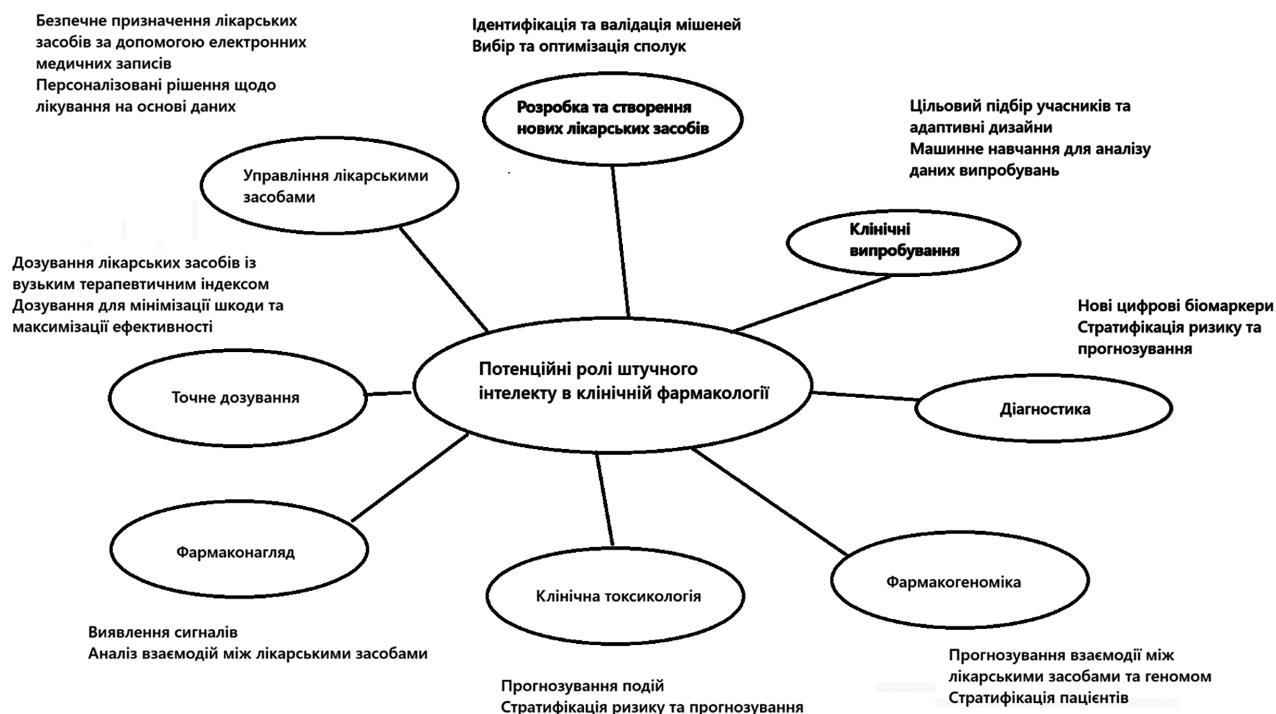


Рис.1. Застосування штучного інтелекту в клінічній фармакології [3]

зування їх безпеки та ефективності на основі генетичних, клінічних та екологічних факторів; обробки природної мови для систематичних оглядів через швидкий літературний скринінг і контроль якості доказів; виявлення лікарських взаємодій; автоматизації фармакологічних скринінгів; персоналізованої фармакотерапії із вибором методів лікування, розробкою цифрових інструментів дозування, які в реальному часі адаптують дозу під пацієнта на основі зміни біомаркерів і стану органів (нирки, печінка) та кластеризації пацієнтів для виділення підгруп із підвищеним/зниженим ризиком побічних ефектів або зміною терапевтичної відповіді [4-8].

Ціль: розглянути сучасні дані щодо використання штучного інтелекту (ШІ) для оптимізації наукових досліджень, практичного застосування та освіти з клінічної фармакології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено огляд літератури відповідно до настанов PRISMA 2020 для систематичних оглядів [9]. Інформаційні джерела та стратегія пошуку: систематичний пошук здійснювався у базі даних PubMed до 15 квітня 2025 року. Пошукова стратегія включала комбінацію термінів MeSH та вільного тексту: "clinical pharmacology", "artificial intelligence", "education". Пошук не обмежувався роком публікації, мовою чи типом дослідження. До аналізу були включені первинні оригінальні дослідження, огляди, метааналізи, нарративні огляди та кейс-репорти, що описували використання ШІ у клінічній фармакології. Виключалися матеріали без доступу до повного тексту, роботи без рецензування, доповіді з конференцій, редакційні листи, а також ті, що не мали безпосереднього відношення до клінічної фармакології [9].

Застосування штучного інтелекту для розробки лікарських засобів. Найважливішою частиною процесу розробки лікарських засобів є вивчення їх клінічних аспектів. Будь-яка невдача на цьому етапі (на рівні набору пацієнтів чи неефективної системи моніторингу тощо) є значною втратою фінансів та часу [5].

Вважається, що основною проблемою є зв'язок різних рівнів процесу розробки лікарських засобів, який здійснюється на будь-якому окремому рівні, але на різних рівнях та з різними людьми, що ускладнює збір структурованої інформації. Крім того, відомо дуже мало досліджень, які включають великі бази даних з кількома параметрами [10]. Тому, щоб покращити результати цих випробувань, з'явилися технології, засновані на ШІ та ML, які дозволяють краще та точніше прогнозувати результати дослідження ще на рівні його проектування і аж до виконання випробувань. Деякі моделі на основі DL вимірюють результати клінічних випробувань на різних фазах [5].

Масштабні або деталізовані дані можна отримати з джерел RWD майже в режимі реального часу, і цю інформацію можна використовувати для підтримки різноманітних дизайнів клінічних випробувань, таких як обсерваційні дослідження, прагматичні клінічні випробування, масштабні випробування та рандомізовані клінічні дослідження. Записані дані можна розділити на дві категорії: неструктуровані (такі як медичні довідки) та структуровані (такі як коди Міжнародної класифікації хвороб, результати лабораторних досліджень та рецепти). Однак, для отримання високоякісних даних, придатних для використання в регуляторних органах та інших сферах прийняття рішень, необхідно зібрати їх значну кількість та перетворити їх у формат, придатний для аналізу, з певним рівнем точності та надійності. Це виходить за межі можливостей лише людей. Отже, вивчення RWD все частіше проводиться із використанням ШІ [10].

ШІ також використовується для оцінки результатів фармакокінетичних досліджень, оптимізації режимів дозування та передбачення можливих лікарських взаємодій [11].

Застосування штучного інтелекту для оптимізації режиму дозування лікарських засобів. Більшість небажаних реакцій на лікарські засоби можна передбачити за допомогою прогнозів, пов'язаних з токсичністю, під час оцінки фармакокінетичних параметрів, але деякі з них ще потрібно прогнозувати за допомогою моделей ШІ на

основі відгуків пацієнтів та фізіологічних даних. Відомо, що при застосуванні лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом (наприклад, ванкоміцину) застосовується терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) щоб індивідуалізувати дозу [3], що часто є недоступним. Методи штучного інтелекту можуть підтримувати фармакокінетичні та фармакодинамічні аналізи для визначення дозового режиму лікарських засобів. Наприклад, для персоналізації режимів дозування ванкоміцину з використанням даних з електронних медичних записів застосовують модель на основі дерева рішень, і подібні методи були запропоновані для інших препаратів з вузьким терапевтичним індексом. У великому багаточетровому дослідженні було розроблено інструмент навчання з підкріпленням, щоб визначити дозу еритропоєтину для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, з метою покращення рівня гемоглобіну при мінімізації загальної дози еритропоєтину [12].

Останнім часом через поширення коморбідних станів, все частіше застосовується терапія кількома лікарськими засобами, але при цьому деякі лікарські засоби (наприклад, протисудомні) можуть пришвидшити метаболізм і інактивувати деякі із решти лікарських засобів (наприклад, бета-блокатори), що впливає на їх ефективність. Деякі лікарські засоби (наприклад, макролідні антибіотики) можуть уповільнити метаболізм інших лікарських речовин (наприклад, статинів), спричиняючи їх токсичність та додаткові ускладнення. Таким чином, прогнозування лікарських взаємодій стає дедалі важливішим. Зі зростанням кількості баз даних, пов'язаних із взаємодією лікарських засобів, було запропоновано багато моделей ML та нейронних мереж для її прогнозування [5].

Так, ChatGPT 4.0 точно вирішив 39 з 39 (100%) проблем із взаємодією лікарських засобів у пацієнтів. При цьому ChatGPT успішно визначив ризик лікарських взаємодій, надав рекомендації щодо терапії та сформулював загальні плани лікування, хоча не рекомендував конкретні дозові режими [13].

Також ШІ можна використати для дозування лікарських засобів із високим ризиком фармакогенетичної реакції. Фармакогенетика в основному зосереджена на поясненні фармакокінетичним шляхом впливу генетичних поліморфізмів генів, що кодують ферменти метаболізму лікарських засобів. Величезна кількість генетичних варіантів та складність активності ферментів, яка є безперервною, а не категоріальною змінною, унеможливають розробку базових моделей прогнозування без допомоги ШІ. Гарним прикладом фармакогена, є ген CYP2D6, результуючий фермент якого відповідає за метаболізм 25–30% лікарських засобів, що часто призначаються (антидепресантів, антипсихотиків, бета-блокаторів, опіоїдів тощо). Через складність CYP2D6 та велику кількість поліморфізмів даного гену все ще важко точно передбачити активність ферментів. Перевагою підходів на основі нейронних мереж у фармакогенетиці є те, що ці моделі здатні виявляти закономірності у вхідних даних, які виходять за межі людських можливостей. Так, модель нейронної мережі досягла точнішого прогнозування метаболізму тамоксифену, опосередкованого CYP2D6, у пацієток з раком молочної залози, порівняно з традиційними методами [12]. Застосовуючи ШІ для розпізнавання патернів активності, можна досягти вищої точності у лікуванні [3].

Нами було поставлено перед ChatGPT 4,0 завдання запропонувати режим дозування антидепресанта пароксетину пацієнту, віком 34 роки, масою тіла 72 кг, який страждає на панічні атаки; згідно фармакогенетичного тесту у пацієнта повільний метаболізм за CYP2D6, лікарських засобів не вживає, не курить.

Програма ChatGPT зазначила: призначення пароксетину потребує обережного підходу. Пароксетин метаболізується переважно CYP2D6, і у повільних метаболізаторів зростає його системна експозиція, що підвищує ризик побічних ефектів, особливо у перші тижні терапії.

Рекомендації щодо дозування:

- Початкова доза: 5 мг на добу (1/4 таблетки 20 мг) протягом 1 тижня — для зниження

ризикую побічних ефектів, зокрема тривожності, безсоння, нудоти, сексуальної дисфункції.

- Через 7 днів: 10 мг/добу — за умови хорошої переносимості (у повільних метаболізаторів ця доза відповідає вищій плазмовій концентрації, ніж у типових метаболізаторів).
- Таргетна доза для панічних розладів: 10–20 мг/добу, залежно від клінічного ефекту та переносимості.
- Підвищення дози до 20 мг слід здійснювати обережно, не раніше ніж через 2 тижні терапії дозою 10 мг.
- Максимальна рекомендована доза для повільних метаболізаторів CYP2D6: 20 мг/добу — перевищення цієї дози не рекомендоване, оскільки зростає ризик накопичення і побічних реакцій без додаткової ефективності.

Ключові зауваження:

- Моніторинг: контроль стану щонайменше 1 раз на тиждень у перші 4 тижні.
- Побічні реакції: стежити за проявами гіперактивності ЦНС, гіпонатріємії, сексуальних дисфункцій.
- Альтернатива: за потреби розглянути препарати, що не метаболізуються CYP2D6 (наприклад, есциталопрам або сертралін у знижених дозах).

Ентузіазм щодо застосування ШІ для персоналізованої медицини в онкології базується на історіях успіху цільового лікування різних видів раку на основі їх молекулярних профілів [14].

Використання штучного інтелекту в фармацевтичній практиці

У фармацевтичній практиці ШІ має потенціал для значного покращення медикаментозної терапії та догляду за пацієнтами. Використовуючи алгоритми ШІ та машинне навчання, фармацевти можуть аналізувати великий обсяг даних пацієнтів, включаючи медичні записи, результати лабораторних досліджень та профілі лікарських засобів, це допомагає виявляти потенційні лікарські взаємодії, оцінювати

безпеку та ефективність ліків, а також надавати обґрунтовані рекомендації, адаптовані до індивідуальних потреб пацієнта [15].

Штучний інтелект (ШІ) став революційним засобом оптимізації практики фармацевтів, його застосування суттєво покращило призначення лікарських засобів, стало підтримкою зростаючої галузі прецизійної медицини [16].

Однак, зазначено, що під час впровадження ШІ в галузі охорони здоров'я необхідно належним чином враховувати регуляторні міркування, конфіденційність даних та етичні наслідки [17].

Для пацієнтів ШІ може бути корисним інструментом для надання рекомендацій щодо того, як і коли приймати ліки, сприяння навчанню пацієнтів та сприяння дотриманню режиму прийому лікарських засобів. ШІ може бути використаний, щоб знати, як і де отримати найефективнішу медичну допомогу та як найкраще спілкуватися з медичними працівниками, оптимізувати моніторинг здоров'я за допомогою переносних пристроїв, надавати щоденні рекомендації щодо способу життя та здоров'я, а також інтегрувати дієту та фізичні вправи [15].

Ефективність впровадження штучного інтелекту в діяльність закладів охорони здоров'я

Впровадження ШІ в діяльність сучасних клінік сприяло підвищенню на 50% точності вибору лікарських засобів в схемі лікування пацієнтів. Це було особливо важливо при зміні пацієнтами виду медичної допомоги (амбулаторна чи госпітальна), коли переглядаються схеми медикаментозного лікування. Відмічено зменшення на 40% часу, що витрачається на узгодження схеми фармакотерапії, відповідно – зниження адміністративного навантаження на медичний персонал. Це дозволило лікарям зосередитися на більш важливих елементах догляду за пацієнтами, підвищуючи загальну ефективність та продуктивність. Підхід на основі ШІ призвів до 58% зменшення кількості повторних госпіталізацій, пов'язаних

з лікарськими засобами, пом'якшив фармацевтичні помилки та розбіжності, покращуючи результати лікування пацієнтів та знижуючи витрати на охорону здоров'я (таблиця) [2,15].

В медичному центрі Каліфорнійського університету Сан-Франциско разом з клінічними фармацевтами розроблено систему ШІ для запобігання небажаним реакціям на лікарські засоби (ADE). Моніторинг цієї системи в режимі реального часу включає аналіз демографічних даних пацієнта, лабораторних показників та призначень лікарських засобів для виявлення потенційних небажаних реакцій та лікарських взаємодій до їх виникнення [2]. Протягом дворічного періоду після впровадження кількість передбачуваних небажаних реакцій зменшилася на 40%. За словами клінічних фармацевтів, здатність системи обробляти величезні обсяги даних пацієнтів та надавати дієві сповіщення значно покращила їхні можливості прийняття рішень та дозволила зосередитися на складніших клінічних втручаннях [2].

Клініка Майо впровадила систему управління медикаментозною терапією на базі ШІ, щоб допомогти клінічним фармацевтам у лікуванні пацієнтів з численними хронічними захворюваннями [15]. Система аналізує історію хвороби пацієнтів, лікарські засоби, що приймаються, та клінічні настанови, щоб надавати комплексні рекомендації щодо медикаментозної терапії. Після впровадження програми показники дотримання режиму прийому лікарських засобів у клініці покращилися на 28%, а кількість візитів до відділень невідкладної допомоги, пов'язаних з прийомом лікарських засобів, зменшилася на 35% [15]. Клінічні фармацевти повідомляли, що здатність системи обробляти складні схеми фармакотерапії та виявляти можливі терапевтичні дублювання значно покращила якість їхніх послуг з управління медикаментозною терапією [15].

ШІ може покращити процес прийняття рішень у відділенні інтенсивної терапії, доповнюючи традиційні фармакологічні підходи [18]. Зокрема ШІ усуває проблеми

обробки величезного обсягу клінічних даних. При цьому його застосування варіюється від персоналізованого дозування та прогнозу аналітики до оптимізації клінічних випробувань та навчання. ШІ може покращити підтримку клінічних рішень шляхом інтеграції клінічних даних у режимі реального часу з дослідженнями та рекомендаціями найбільш оптимальних методів лікування.

ШІ враховує різноманітні фактори, включаючи масу тіла, вік, функцію нирок та конкретні обставини пацієнта, щоб рекомендувати дозування, що максимізує ефективність, одночасно зменшуючи ризик побічних ефектів. Так, модель ML може прогнозувати резистентність до карбапенемів у режимі реального часу, що сприяє вибору антибіотиків [18].

Здатність ШІ витягувати неструктуровані дані з електронних медичних карток пропонує додатковий потенціал для покращення ефективності прийняття рішень, при цьому ШІ може передбачати динамічні зміни у критично хворих пацієнтів, підтримуючи фармакологічні втручання. Крім того, ШІ дозволяє покращити фармаконагляд у відділенні інтенсивної терапії шляхом постійного моніторингу реакцій пацієнтів на лікарські засоби та виявлення ранніх ознак побічних реакцій. Використовуючи систему на основі ML досягали зменшення помилок у лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених з високим ризиком клінічно значущої лікарської взаємодії [18].

Розвиток клінічного мислення студентів при використанні ШІ в курсі клінічної фармакології

Інструменти ШІ відкрили нові шляхи для переосмислення меж ролей викладачів та студентів і мають потенціал впливати на процес навчання.

ChatGPT виділив такі переваги ШІ у розвитку клінічного мислення студентів при вивченні клінічної фармакології:

1. Поглиблення фармакологічного аналізу в клінічному контексті:
 - Інтеграція знань про фармакокінетику,

Основні результати та ефективність витрат у закладах охорони здоров'я після впровадження в їх діяльність методології штучного інтелекту та машинного навчання [2,15]

Заклад	Застосування ШІ	Основні результати	Економія коштів
Клініка Клівленду	Управління медикаментозною терапією	Зменшення на 42% кількості повторних госпіталізацій, покращення на 35% прихильності до лікування, збільшення на 58% виявлення лікарських взаємодій	2,8 млн щорічно
Клініка Мейо	Адміністрування антимікробних препаратів	Зменшення на 45% непотрібних призначень, на 30% <i>S. difficile</i> , на 25% антибіотикорезистентності	Не повідомлено
Валгрінс	Система взаємодії з пацієнтами	Зростання на 40% прихильності до лікування, збільшення на 62% задоволення пацієнтів результатами лікування, зменшення на 55% пропущених рецептів,	3,2 млн щорічно
Сінгапурська загальна лікарня	Автоматизована аптечна система	Зменшення на 75% помилок видачі лікарських засобів, на 60% швидше приготування, зростання на 45% продуктивності персоналу	1,5 млн щорічно
Джон Хопкінс	Прогнозування небажаних реакцій (НР)	Виявлення краще на 65% НР, менше на 48% побічних ефектів, менше на 35% візитів у відділення невідкладної допомоги	4,2 млн щорічно
NHS (Велика Британія)	Управління запасами	Менше на 55% відсутніх препаратів, зниження на 40% витрат на зберігання, покращення на 70% оборотності	2,3 млн щорічно
Меморіальний Слоан Катерінг	Підтримка прийняття рішень в онкології	Менше на 80% помилок у приготуванні, покращення на 45% робочого процесу, на 50% швидша перевірка	Не повідомлено
Австралійська фармацевтична мережа	Система триажу	Зменшення на 50% часу очікування, на 65% кращі направлення, на 40% збільшення використання послуг	Не повідомлено
Бостонська дитяча лікарня	Призначення педіатричних препаратів	Менше на 70% помилок дозування, на 55% краще коригування доз, на 45% менше побічних ефектів	Не повідомлено
Медичний центр UCFS	Медикаментозне узгодження	На 65% менше розбіжностей, на 50% покращення точності, на 40% зменшення часу	Не повідомлено

- фармакодинаміку, взаємодію лікарських засобів;
 - Виявлення прихованих ризиків (наприклад, інгібування СУР-ферментів, подвоєння механізмів дії, фармакогенетичні реакції)
 - Сприяє формуванню патогенетично обґрунтованих схем лікування
2. Симуляція клінічних сценаріїв
 - ШІ здатен моделювати клінічні кейси, які вимагають логічного аналізу, ранжування ризиків, вибору тактики
 - Розвиває набуті навички прийняття рішень шляхом "розбору помилок" і альтернатив
 3. Оцінка та обґрунтування взаємодії лікарських засобів
 - Миттєвий аналіз взаємодії лікарських засобів, включаючи рідкісні та метаболічно опосередковані
 - Прогнозування клінічних наслідків (міопатія, гіпоглікемія, гіперкаліємія тощо)
 4. Підтримка доказової практики
 - ШІ має доступ до нових гайдлайнів, метааналізів, баз даних, що дозволяє обґрунтовувати вибір лікарських засобів.
 - Формує здатність мислити критично, не лише запам'ятовувати дозування
 5. Навчання на персоналізованих прикладах
 - ШІ адаптується до рівня знань користувача, формує клінічне мислення від базового до експертного
 - ШІ сприяє самостійному пошуку рішень з подальшим розбором логіки вибору
 6. Безпечне середовище для навчання
 - Можна "пробувати" різні схеми терапії без шкоди пацієнтам
 - Помилки стають інструментом розвитку, а не джерелом ризику

Важливим напрямом оптимізації навчання з клінічної фармакології є використання ШІ для створення клінічних кейсів. Так, описано приклад створення промту [16] для ChatGPT, на основі якого, використовуючи певні підказки, автори послідовно генерували випадки для різних завдань, створюючи набори по 30 випадків за раз. Включення

обов'язкових перевірок та форматування дозволяло завершувати процес приблизно за 60 хвилин на набір. Зазначено, що цей підхід не лише значно пришвидшив створення кейсів, а й покращив їх різноманітність [19].

Досліджено можливості трьох генеративних інструментів ШІ покращити засвоєння теми медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії, зокрема через забезпечення конкретних результатів навчання (SLO); створення тестових завдань множинного вибору та клінічних кейсів; встановлення параметрів стандарту для тестування студентів-медиків. Аналіз результатів, згенерованих ШІ, показав глибоку гомологію, але розбіжність у якості та чутливості до уточнення пошукових запитів. Конкретні результати навчання визначили ключові області антигіпертензивної фармакології та терапії. Тестові завдання часто мали клінічні віньетки, узгоджені з ключовою областю, зазначеною в пошукових запитах. ChatGPT генерував пояснення до тестових завдань, що підвищувало їх корисність для підтримки самостійного навчання студентів. Інтегровані завдання клінічних кейсів мали зосереджені віньетки з описом клінічних випадків, інтеграцію між дисциплінами та були спрямовані на вищі рівні компетенцій. Доведено, що інструменти ШІ є корисним доповненням для планування методів навчання, визначення тем для розробки тестових завдань, створення тестових завдань та керівництва встановленням стандартів тестів, що відповідають етапу навчання студента згідно програми. Однак, експертам необхідно перевірити змістовну валідність результатів, так було відмічено, що деякі тестові завдання, пов'язані з питаннями з множинним вибором типу А, мали дефекти конструкції, кілька правильних відповідей та сумнівну відповідність етапу навчання студентів [20].

Ще в одному дослідженні вивчали якість, підготовлених різними інструментами ШІ навчальних завдань з клінічної фармакології. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між питаннями, згенерованими ШІ, та питаннями, створеними експертами, при

цьому середній рівень правильних відповідей перевищував 50%, а індекси дискримінації дорівнювали або перевищували 0,20. ШІ Claude створив найбільшу частку безпомилкових елементів (12/20), тоді як ChatGPT показав найменшу кількість непридатних для використання елементів (5/20). Експертні перевірки вимагали приблизно однієї хвилини на кожне питання, згенероване ШІ, що являє собою суттєве підвищення ефективності порівняно з ручною підготовкою питань. Тим не менш, 19 з 60 питань, згенерованих ШІ, були визнані непридатними для використання, що підкреслює необхідність експертного нагляду [21].

Проблемні питання широкого впровадження штучного інтелекту

Незважаючи на значні успіхи практичного використання ШІ, проблеми залишаються, особливо щодо якості даних, валідації, довіри та регуляторних питань. Важливо оцінювати реальний клінічний вплив моделей ШІ, щоб покращити лікування пацієнтів [22], а щоб повністю реалізувати потенціал ШІ, необхідний спільний підхід, коли ШІ доповнює, а не замінює роль клініцистів та фармацевтів [18].

Інтеграція ШІ у клінічну фармакологію викликає також значні етичні та безпекові міркування. Ризик подвійного використання ШІ (зокрема, розробки біологічної зброї) вимагає чіткого регулювання, а також прийняття стратегічного підходу, заснованого на технічних рішеннях та етичних цінностях, що відповідає принципам прозорості, підзвітності та безпеки. Крім того, важлива потенційна роль ШІ в розробці контрзаходів проти нових небезпечних речовин. Завдяки застосуванню проактивного підходу можна повністю використати потенційні переваги ШІ, мінімізуючи пов'язані з цим ризики [23].

ВИСНОВКИ

1. ШІ є важливим інструментом для організації клінічних випробувань лікарських засобів, дозволяючи краще та

точніше спрогнозувати його результати ще на рівні проектування і аж до виконання випробувань.

2. ШІ продемонстрував високий потенціал застосування у практиці клінічної фармакології, в режимі реального часу ШІ надає рекомендації щодо дозування лікарських засобів, враховуючи ризик фармакогенетичних реакцій та взаємодії лікарських засобів, прогножуючи терапевтичні ефекти, побічні реакції. Це покращує прийняття клінічних рішень та безпеку пацієнтів при умові критичної оцінки отриманих даних фахівцями охорони здоров'я.
3. В освітньому процесі ШІ допомагає створювати клінічні кейси з клінічної фармакології, покращуючи їх різноманітність та розвиваючи клінічне мислення студентів, але при умові експертного нагляду викладача.
4. При впровадженні ШІ в галузі охорони здоров'я і освітньому процесі необхідно належним чином враховувати регуляторні міркування, конфіденційність даних та етичні наслідки.

REFERENCES

1. Council for the International Organizations of Medical Sciences. Clinical Pharmacology in health care, teaching and research. Geneva: CIOMS; 2012. Available on: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Clinical_Pharmacology_in_Health_Care_Teaching_and_Research_.pdf
2. Graham S, Depp C, Lee EE, Nebeker C, Tu X, Kim HC, Jeste DV. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Nov 7;21(11):116. DOI: 10.1007/s11920-019-1094-0. PMID: 31701320; PMCID: PMC7274446.
3. van der Lee M, Swen JJ. Artificial intelligence in pharmacology research and practice. *Clin Transl Sci.* 2023 Jan;16(1):31-36. DOI: 10.1111/cts.13431. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36181380; PMCID: PMC9841296.
4. Singh H, Nim DK, Randhawa AS, Ahluwalia S.

- Integrating clinical pharmacology and artificial intelligence: potential benefits, challenges, and role of clinical pharmacologists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024 Apr;17(4):381-391. DOI: 10.1080/17512433.2024.2317963. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38340012.
5. Kumar M, Nguyen TPN, Kaur J, Singh TG, Soni D, Singh R, Kumar P. Opportunities and challenges in application of artificial intelligence in pharmacology. *Pharmacol Rep*. 2023 Feb;75(1):3-18. DOI: 10.1007/s43440-022-00445-1. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36624355; PMCID: PMC9838466.
 6. Li B, Tan K, Lao AR, Wang H, Zheng H, Zhang L. A comprehensive review of artificial intelligence for pharmacology research. *Front Genet*. 2024 Sep 3;15:1450529. DOI: 10.3389/fgene.2024.1450529. PMID: 39290983; PMCID: PMC11405247.
 7. Jang IJ. Artificial intelligence in drug development: clinical pharmacologist perspective. *Transl Clin Pharmacol*. 2019 Sep;27(3):87-88. DOI: 10.12793/tcp.2019.27.3.87. Epub 2019 Sep 30. PMID: 32055587.
 8. Liu Q, Joshi A, Standing JF, van der Graaf PH. Artificial Intelligence/Machine Learning: The New Frontier of Clinical Pharmacology and Precision Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Apr;115(4):637-642. DOI: 10.1002/cpt.3198. PMID: 38505955.
 9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057.
 10. Patil J, Kothawade P, Shaikh MRN, Gite S, Jadhav T, Vakil D, Bagale K. Artificial Intelligence in Preclinical and Clinical Pharmacology. *Int J Pharm Sci*. 2025;3(3):2034-2043. DOI: 10.5281/zenodo.15062755.
 11. Ghayoor A, Kohan HG. Revolutionizing pharmacokinetics: the dawn of AI-powered analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2024 Feb 16;27:12671. DOI: 10.3389/jpps.2024.12671. PMID: 38433887; PMCID: PMC10906815.
 12. Ryan DK, Maclean RH, Balston A, Scourfield A, Shah AD, Ross J. Artificial intelligence and machine learning for clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Mar;90(3):629-639. DOI: 10.1111/bcp.15930. Epub 2023 Nov 12. PMID: 37845024.
 13. Roosan D, Padua P, Khan R, Khan H, Verzosa C, Wu Y. Effectiveness of ChatGPT in clinical pharmacy and the role of artificial intelligence in medication therapy management. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2024 Mar-Apr;64(2):422-428.e8. DOI: 10.1016/j.japh.2023.11.023. Epub 2023 Dec 2. PMID: 38049066.
 14. McGowan ML, Settersten RA Jr, Juengst ET, Fishman JR. Integrating genomics into clinical oncology: ethical and social challenges from proponents of personalized medicine. *Urol Oncol*. 2014 Feb;32(2):187-192. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.10.009. PMID: 24445286; PMCID: PMC3900115.
 15. Chalasani SH, Syed J, Ramesh M, Patil V, Pramod Kumar TM. Artificial intelligence in the field of pharmacy practice: A literature review. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2023 Oct 21;12:100346. DOI: 10.1016/j.rcsop.2023.100346. PMID: 37885437; PMCID: PMC10598710.
 16. Alanazi ANJ, et al. The use of artificial intelligence in clinical pharmacy: current applications and future prospects: a review article. *Int J Med Dev Ctries*. 2024;8(12):3827-3832. DOI: 10.24911/IJMDC.51-1734812347.
 17. Kleebayoon A, Wiwanitkit V. Ethics for artificial intelligence use in clinical pharmacology. *Indian J Pharmacol*. 2024 May 1;56(3):224-225. DOI: 10.4103/ijp.ijp_729_23. Epub 2024 Jul 5. PMID: 39078188; PMCID: PMC11286100.
 18. Gijsen M, De Waele JJ. Does artificial intelligence close gaps in clinical pharmacology in the ICU? *Intensive Care Med*. 2025 Feb;51(2):385-388. DOI: 10.1007/s00134-024-07751-7. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39688701.
 19. Bakkum MJ, Hartjes MG, Piët JD, Donker EM, Likic R, Sanz E, de Ponti F, Verdonk P, Richir MC, van Agtmael MA, Tichelaar J. Using artificial intelligence to create diverse and inclusive medical case vignettes for education. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Mar;90(3):640-648. DOI: 10.1111/bcp.15977. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38016816.
 20. Sridharan K, Sequeira RP. Artificial intelli-

- gence and medical education: application in classroom instruction and student assessment using a pharmacology & therapeutics case study. *BMC Med Educ.* 2024 Apr 22;24(1):431. DOI: 10.1186/s12909-024-05365-7. PMID: 38649959; PMCID: PMC11034110.
21. Güvel MC, Kiyak YS, Varan HD, Sezenöz B, Coşkun Ö, Uluoğlu C. Generative AI vs. human expertise: a comparative analysis of case-based rational pharmacotherapy question generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2025 Apr 9. DOI: 10.1007/s00228-025-03838-2. Epub ahead of print. PMID: 40205076.
22. Hippensteele A. Exploring the Expansive Role of AI in Clinical Pharmacy: Insights From ASHP Pharmacy Futures 2024. Available on: <https://www.pharmacytimes.com/view/exploring-the-expansive-role-of-ai-in-clinical-pharmacy-insights-from-ashp-pharmacy-futures-2024>
23. Rubinic I, Kurtov M, Rubinic I, Likic R, Dargan PI, Wood DM. Artificial intelligence in clinical pharmacology: A case study and scoping review of large language models and bio-weapon potential. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Mar;90(3):620-628. DOI: 10.1111/bcp.15899. Epub 2023 Sep 24. PMID: 37658550.

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CLINICAL PHARMACOLOGY (LITERATURE REVIEW)

M. V. Khaitovych, D. V. Turchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Background. Clinical pharmacology is a scientific discipline that covers all aspects of the interaction between drugs and humans.

Aim: to review current data on the possibility of using artificial intelligence (AI) to optimize scientific research, practical application and education in clinical pharmacology.

Materials and methods. Analysis of data presented in PubMed, using the keywords "clinical pharmacology", "artificial intelligence".

Results. It was found that AI is used at all stages of drug development from molecule discovery to real clinical practice. In particular, AI provides prediction of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, the need for monitoring therapy, and the risk of drug interactions.

The introduction of AI-based programs (for example, ChatGPT) into the activities of modern clinics allows to increase the accuracy of prescriptions (up to 50%), reduce repeat hospitalizations (up to 58%) and reduce administrative costs. AI models allow to individualize the dose, in particular for drugs with a narrow therapeutic index (for example, vancomycin); determine the dose taking into account pharmacogenetic reactions; accurately identify the risk of drug interactions and offer clinical solutions. In the educational sphere, the use of ChatGPT allows to simulate clinical situations, accelerating the creation of cases and test tasks (although almost 30% of the generated tasks were unsuitable without expert revision); promotes the development of clinical thinking in students; forms decision-making skills.

Among the problems of using AI in clinical pharmacology, in addition to the need for expert assessment of data quality, issues of ethics, confidentiality and dual use of technologies (for example, the risks of developing bioweapons) are of great importance, therefore it is important to combine the capabilities of AI with the experience of specialists.

Conclusion. Artificial intelligence has great potential for organizing clinical trials; optimizing the therapeutic effects of drugs, taking into account the risk of pharmacogenetic reactions and drug interactions, improving clinical decision-making and patient safety; and learning personalized drug use. It is important to use AI tools in conjunction with expert judgment from healthcare professionals, and to properly consider regulatory considerations, data privacy, and ethical implications.

Keywords: clinical pharmacology, artificial intelligence, education.

МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ В ПОПУЛЯЦІЇ GERONTOLOGIЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

Дяченко О.І. <https://orcid.org/0000-0001-9978-5394>

Зайченко Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

oleksandr diachenko7@gmail.com

Актуальність. Розуміння несприятливих наслідків лікарських засобів (ЛЗ) є важливим елементом здійснення фармаконагляду (ФН) усіма зацікавленими сторонами, особливо, заявниками та медичними працівниками. Однак лише цього – недостатньо, щоб забезпечити ефективність фармакотерапії. Процес зменшення її небезпеки є не менш важливим і для цього повинні бути використані усі наявні інструменти, як з боку заявника, так і з боку медичних працівників. Зважаючи на демографічні особливості сьогодення, особливого значення управління ризиками ЛЗ набуває для геронтологічних пацієнтів, внаслідок стійкого зростання кількості пацієнтів похилого віку, які потребують лікування.

Ціль: аналіз сучасних підходів та інструментів до управління ризиками, що властиві ЛЗ в популяції що геронтологічних пацієнтів.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний, аналітичний, експертних оцінок, моделювання.

Результати. Ризики, властиві ЛЗ, поділяються на важливі та неважливі. З боку заявника, менеджмент (управління) ризиками може здійснюватися завдяки рутинним і додатковим заходам з мінімізації ризиків (ЗМР). Відомо, що не всі, навіть важливі ризики, потребують управління, особливо – застосування додаткових ЗМР. Медичними працівниками, крім тих заходів з управління ризиками, що розроблені заявниками, можуть бути використані інші методи та інструменти, як, «критерії START/STOP», «критерії Бірса» або «список FORTA» тощо з метою убезпечення здійснення фармакотерапії та мінімізації впливу ризиків на користь ЛЗ. Здійснення фармакотерапії може супроводжуватися низкою ризиків. Існують особливо вразливі групи пацієнтів щодо наслідків використання ЛЗ до яких, зокрема, належать геронтологічна когорта пацієнтів. Ризики фармакотерапії геріатричних пацієнтів можна розділити на такі групи: зростання несприятливих наслідків застосування ЛЗ; зростання захворюваності супутніми захворюваннями; висока ймовірність інфікування; зростання смертності; зростання фінансових ресурсів, що витрачаються на купірування несприятливих наслідків лікування та ведення геріатричних пацієнтів. Існують фактори ризику, що сприяють маніфестації ризиків лікування геріатричних пацієнтів. Усі виявлені фактори ризику фармакотерапії геріатричних пацієнтів можна розділити на чотири групи згідно причини їх виникнення: зумовлені особливостями організму пацієнта; зумовлені супутніми захворюваннями; зумовлені лікуванням; зумовлені особливостями надання медичної допомоги.

Висновки. Заявники та медичні працівники повинні вживати раціональних та ризик-пропорційних заходів з метою мінімізації впливу ризиків на ефективність та безпеку фармакотерапії, особливо, при її проведенні у вразливих когортах пацієнтів, включаючи геронтологічну. До важливих інструментів мінімізації ризиків відносяться «Критерії START/STOP», «Критерії Бірса» або «Список FORTA», впровадження яких в реальну клінічну практику мають стати дієвим чинником покращення якості і безпеки фармакотерапії у пацієнтів геронтологічного профілю.

Ключові слова: геріатричні пацієнти, несприятливі наслідки фармакотерапії, фактори ризику, мінімізація ризиків, критерії START/STOP, критерії Бірса, список FORTA.

Актуальність. Застосування будь-яких лікарських засобів (ЛЗ) може супроводжуватися несприятливими наслідками, так-званими, ризиками [1]. Відповідно до сучасних підходів здійснення ФН усі ризики ЛЗ поділяються на дві групи: важливі та неважливі [2]. Неважливі ризики взагалі або незначно впливають на користь від застосування ЛЗ. Важливими вважаються ризики, що суттєво впливають на користь від застосування ліків, зменшуючи її. Хоча усі ризики мають потенціал несприятливого впливу на окремо взятого пацієнта та користь ЛЗ, не усі вони потребують управління [3].

Ризик-пропорційне управління ризиками ЛЗ – обов'язок, як заявників, так і медичних працівників. Для цього існують певні методи та інструменти.

Ціль: аналіз сучасних підходів та інструментів до управління ризиками, що властиві ЛЗ в популяції що геронтологічних пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Бібліосемантичний метод застосовувався для з'ясування стану вивчення проблем ризиків проведення фармакотерапії у геріатричних пацієнтів їх причин, методів та інструментів їх мінімізації шляхом пошуку та ознайомлення з наявними сучасними даними, оприлюдненими у літературних джерелах та на електронних ресурсах.

Аналітичний метод використовувався, щоб виділити та логічно структурувати основні результати оприлюднених даних предмету даного дослідження.

Метод експертних оцінок використовувався, щоб, ґрунтуючись на думках експертів (авторів даної роботи), збудувати адекватну модель прогнозування підходів до мінімізації ризиків при лікуванні пацієнтів похилого та старечого віку.

Метод моделювання використовувався з метою, щоб через вивчення наявних даних про особливості лікування та ведення геріатричних пацієнтів шляхом створення моделі мати можливість оптимізувати ці процеси.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усі важливі ризики поділяють на три групи: ідентифіковані ризики (коли існують наукові докази причетності ЛЗ до виникнення ризику), потенційні ризики (коли існує гіпотеза/припущення причетності ЛЗ до виникнення ризику) та відсутня інформація (прогалини у знаннях, що стосуються ризиків) [4].

Слід зауважити, що ризиками вважаються не лише ПР, що можуть виникнути при застосуванні ЛЗ. До ризиків ЛЗ також належать: медичні помилки, ліко-пов'язані проблеми, протипоказання, застосування ЛЗ не за показаннями, протиправне використання ЛЗ, передозування ЛЗ, передача інфекції за допомогою ЛЗ, наслідки взаємодії ЛЗ між собою, з продуктами харчування, напоями, модифікація дії ЛЗ.

Важливість ризику можна визначити завдяки таким критеріям:

- серйозність ризику, включаючи вплив на окремих пацієнтів,
- частота,
- передбаченість,
- можливість запобігання та зворотного розвитку,
- тривалість ризику,
- потенційний вплив на здоров'я населення (частота, чисельність пролікованої популяції),
- потенціал для «уникнення» застосування ЛЗ, призначеного для профілактики захворювання, у зв'язку з непропорційним усвідомленням населення ризику (наприклад, вакцини).

Відповідно, до важливих ризиків належать серйозні, часті ПР, та ті, що мають тяжкий перебіг, незворотний характер, негативно впливають на лікування ЛЗ, наслідки взаємодії ЛЗ з іншими ЛЗ чи взаємодії ЛЗ з продуктами харчування та іншими речовинами; помилки, пов'язані із застосуванням ЛЗ; наслідки впливу ЛЗ, пов'язаного із професійною діяльністю; ефекти, властиві фармакологічному класу тощо.

Управління ризиками – процес, що спрямований на мінімізацію проявів ризиків, або

їх наслідків, або виникнення. Мінімізація ризиків може здійснюватися завдяки заходам з мінімізації ризиків [5].

Заходи з мінімізації ризику є втручаннями, що призначені задля:

- запобігання або зменшення частоти виникнення ПР, що пов'язані з тривалістю дії ЛЗ,
- зменшення ступеню тяжкості або наслідків для пацієнта у разі виникнення ПР,
- забезпечення переважання користі ЛЗ над ризиками.

Заходи з мінімізації ризику (ЗМР) поділяються на рутинні та додаткові.

Рутинні ЗМР завжди використовуються задля мінімізації ризиків. До них належать: інформація, що міститься в інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці ЛЗ/листу-вкладці, обмежена кількість готових лікарських форм в упаковці, маркування, правовий статус відпуску ЛЗ (за чи без рецепта).

Додаткові ЗМР не завжди використовуються задля мінімізації ризиків, їх використовують, коли потенціалу рутинних ЗММ недостатньо. До додаткових ЗМР належать: програма навчання/оповіщення усіх зацікавлених сторін з приводу ризиків, властивих ЛЗ; програма контрольованого доступу.

Програма навчання/оповіщення повинна бути пропорційна ризикам і ресурсам організації, які збільшують менеджмент ризиками. Задля реалізації програми навчання потрібно розробити план інформаційного оповіщення, обрати інструмент та методи донесення інформації з безпеки до медичних працівників (листи до лікарів, настанови для лікарів, фармацевтів) та пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів, інформація для пацієнтів, картки моніторингу пацієнтів тощо).

Оповіщення про ризик – будь-який обмін інформацією щодо наявності, природи, форми, серйозності ризику для здоров'я пацієнта або навколишнього середовища. Це можуть бути:

- тренінги;
- навчальна інформація для лікарів;
- форма поінформованої згоди для пацієнта (для усвідомлення ризику);

– інструкція для медичного призначення ЛЗ з описанням можливих небажаних побічних реакцій;

- спеціальна упаковка ЛЗ для розуміння правильного застосування ЛЗ;
- сертифікація та навчання лікарів, фармацевтів;
- спеціалізовані системи або записи, що використовуються для підтвердження безпеки (наприклад, підтвердження знань лікаря);
- включення пацієнтів до реєстрів: добровільне або обов'язкове тощо.

До інструментів, що можуть бути використані задля мінімізації ризиків ЛЗ належать:

- спеціальні розділи в протоколах лікування і клінічних рекомендаціях, де зазначені можливі ризики та їх попередження;
- лист-звернення до медичних працівників або пацієнтів;
- керівництво для фахівця-медика і пацієнта / особи, за ним доглядає;
- навчальний матеріал для фахівця-медика;
- контрольний перелік для лікаря;
- щоденник пацієнта;
- пам'ятка для пацієнтів;
- програма запобігання вагітності при призначенні ЛЗ, що мають негативний вплив під час вагітності [6].

Програма контрольованого доступу (ПКД) – заходи, спрямовані на контроль доступу до ЛЗ понад рівень контролю, що забезпечується рутинними ЗМР, зокрема, правовим статусом/ умовами відпуску.

Таки програми здійснюються за дотримання певних вимог, а саме:

- певне тестування та/або обстеження пацієнта для забезпечення його відповідності строго визначеним клінічним критеріям,
- особи, які призначають ЛЗ та відпускають ЛЗ, разом з пацієнтом, документують отримання ЛЗ та розуміють інформацію про серйозний ризик ЛЗ;
- чітко визначені процедури систематичного спостереження за пацієнтом за допомогою включення до особливої системи збору

даних, наприклад, реєстру пацієнтів,
– Відпуск ЛЗ виключно в аптечних закладах, що мають ліцензію та дозвіл за суворим дотриманням вимог, що до рецептурних або безрецептурних препаратів .

Відповідно, у рамках ПКД можуть бути використані такі заходи:

- обмежені поставки певних ліків з високим потенціалом ризиків, тільки в певні установи (лікарні), наприклад, засоби для наркозу і міорелаксанти;
- підтвердження відпуску продукції для кожної поставки ЛЗ;
- аудит записів пацієнтів та обмежена когорта пацієнтів, які погодилися брати участь у спеціальній програмі зі спостереження;
- відпуск ЛЗ тільки тим пацієнтам, які можуть застосовувати його безпечно;
- застосування у пацієнтів лише при наявності лабораторного/інструментального контролю [7, 8].

Надзвичайно важливим інструментом ФН проактивного управління ризиками є план управління ризиками (ПУР). Саме у цьому документі відображується процес диференціації ризиків та підходи до управління ними.

Рутинні ЗМР, зазвичай, відображуються в інструкції для медичного застосування (ІМЗ) ЛЗ, що є документом затвердженим наказом МОЗ України. Відповідно, інформація, що у ньому зазначена є обов'язковою до виконання, як лікарем, який його призначає, фармацевтом, який його відпускає і пацієнтом, який його приймає, оскільки усі ці стейкхолдери процесу фармакотерапії в однаковій мірі мають доступ до цього документа.

Нами було проведено вивчення для ЛЗ Ксаврон, розчин для ін'єкцій (далі – Ксаврон), Нейроцитин®, розчин для інфузій (далі – Нейроцитин), Тіворель, розчин для інфузій (далі – Тіворель), Тівортін®, розчин для інфузій (далі – Тівортін) ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» За результатами дослідження виявлено, що до груп ризику належать пацієнти похилого віку, жіночої статі, а також – пацієнти з порушеннями з боку серцево-судинної системи (ССС), шлунково-кишкового тракту (ШКТ), з підвищеною чутливістю до ЛЗ.

Дані були опубліковані [14] ,а на їх підставі запропоновані заходи мінімізації ризиків на рівні заявника (власника) реєстраційного посвідчення компанії ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» На думку авторів цієї публікації, потрібно до існуючої інформації ІМЗ цих ЛЗ, внести відповідні зміни. Зокрема, змін потребують такі розділи ІМЗ, як «Особливості застосування» та «Побічні реакції». Так, у розділі «Особливості застосування» Ксаврону слід вказати, що препарат з обережністю потрібно застосовувати пацієнтам похилого віку, особливо – жіночої статі, а також – у пацієнтів з захворюваннями ССС, ШКТ та наявністю гіперчутливості в анамнезі. У розділі «Побічні реакції» ІМЗ цього ЛЗ потрібно вказати про те, що при його застосуванні може виникати гіпертермія, озноб та блідість шкіри.

Стосовно ЛЗ Нейроцитин, Тіворель та Тівортін, то у розділі «Особливості застосування» їх ІМЗ рекомендовано внести інформацію, що зазначені препарати з обережністю потрібно застосовувати пацієнтам похилого віку, особливо у осіб жіночої статі, а також у пацієнтів з захворюваннями ССС, ШКТ та наявністю гіперчутливості в анамнезі.

Описані вище підходи до мінімізації ризиків належать до повноважень заявників, хоча у значній мірі їх реалізація залежить від мотивації та переконаності медичних працівників без яких, ці заходи не матимуть сенсу.

Самі лікарі також можуть докласти зусиль з забезпечення застосування ЛЗ зважаючи на те, що лікування геріатричних пацієнтів супроводжується низкою таких ризиків: значний рівень несприятливих наслідків застосування ЛЗ; зростання супутніх захворювань; інфікування; зростання смертності; зростання фінансових витрат на лікування та ведення геріатричних пацієнтів.

За результатами проведеного аналізу фактори ризику для досліджуваних препаратів були розділені на такі групи:

- I. Обумовлені особливостями організму: старіння, фізіологічні зміни, фармакокінетичні та фармакодинамічні зміни ЛЗ, зменшення опірності.
- II. Обумовлені супутніми захворюваннями:

полімобідність, ускладнення перебігу основного захворювання, зменшення ефективності його лікування, хронізація захворювань.

Крім тих, що були нами виявлені, можливі ще ризики, обумовлені лікуванням: поліфармація, поліпрагмазія, часта антибіотикотерапія та обумовлені особливостями надання медичної допомоги: подовження термінів госпіталізації, особливості надання медичної допомоги, медичні помилки та лікопов'язані проблеми.

Лікарі з метою мінімізації ризиків фармакотерапії у геріатричних пацієнтів, мають використовувати сучасні інструменти, такі як «Критерії START/STOP», «Критерії Бірса» або «Список FORTA» та інші.

Відомо, що одночасне застосування значної кількості ЛЗ геронтологічними пацієнтами може призвести до розвитку несприятливих ПР. З метою зниження ризику розвитку подібних реакцій, у 2008 р. в Ірландії були запропоновані STOP/START- критерії[9]. Ці критерії, що включають 80 критеріїв STOP (препарати, які не рекомендовані пацієнтам віком старше 65 років, та клінічні стани, коли ризик, пов'язаний із застосуванням лікарських засобів у літньому віці, перевищує їх користь), а також 34 критерії START (лікування препаратами безпечно та приносить користь людям літнього віку) були переглянуті у 2015 р.

Наприклад, у разі патології з боку ШКТ до препаратів категорії STOP належать протиблювотні препарати пацієнтам із паркінсонізмом (ризик погіршення симптоматики). Натомість до препаратів START належать інгібітори протонної помпи (або інші гастропротектори).

При патології ССС препаратами STOP вважаються кардіотонічні та антиаритмічні ЛЗ у разі серцевої недостатності зі збереженою систолічною функцією шлуночків (явні ознаки користі відсутні) чи у разі систолічної дисфункції лівого шлуночка, якщо основне втручання не проведене раніше або при довгостроковий прийом у дозі >125 мкг/добу. Також тіазидні діуретики не повинні застосовуватися за наявності значної гіпокаліємії ($K^+ < 3,0$ ммоль/л), гіпонатріємії

($Na^+ < 130$ ммоль/л), гіперкальціємії ($> 2,65$ ммоль/л) тощо.

До препаратів START належать ЛЗ антигіпертензивної дії, якщо показники систолічного тиску > 160 мм рт. ст., а діастолічний тиск > 90 мм рт. ст. або якщо наявний цукровий діабет, а показники систолічного тиску > 140 мм рт. ст., а діастолічний тиск > 90 мм рт. ст., а саме: блокатори бета-адренорецепторів або блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ – у разі систолічної серцевої недостатності або ішемічної хвороби серця, статини, антикоагулянти та антиагреганти [9].

Ще один інструмент – Критерії Бірса призначені для кращого відбору ЛЗ, зменшення шкідливих ефектів їх, а також для оцінки вартості, структури та якості ЛЗ, що призначаються людям у віці 65 років і старше. Клініцисти, дослідники користуються цими критеріями ще з 1991 року, коли вони були опубліковані вперше. З 2011 року ці критерії оновлюються кожні 3 роки.

У новій редакції документу 2019р. перераховані ЛЗ, яких слід уникати при лікуванні літніх людей і у пацієнтів з конкретними захворюваннями або станами. Вони включають 30 препаратів або класів, яких слід уникати у літніх людей, і 40 препаратів або класів, які слід використовувати з обережністю або уникати у деяких пацієнтів з певними захворюваннями або станами.

Документ має високу доказовість, оскільки фахівці, які працювали над новою версією критеріїв переглянули 1422 статті. З них 377 були узагальнені в таблиці доказів; ці статті включали 29 контрольованих клінічних випробувань, 281 обсерваційне дослідження та 67 систематичних мета-аналізів та / або оглядів.

За результатами проведеної роботи низку ЛЗ було вилучено з критеріїв, тоді як перелічені нижче ЛЗ було вирішено продовжувати використовувати, однак, з обережністю, наприклад:

– ривароксабан при венозних тромбоемболіях або фібриляції передсердь у пацієнтів старше 75 років через ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч;

- триметоприм і сульфаметоксазол, оскільки вони можуть підвищувати ризик розвитку гіперкаліємії у пацієнтів зі зниженою функцією нирок, які приймають інгібітори АПФ або БРА;
- аспірин слід застосовувати з обережністю для первинної профілактики при серцево-судинних захворюваннях або колоректальному раку у пацієнтів старше 70 років.

Також були розроблені нові критерії, наприклад:

- при серцевій недостатності не слід призначати недигідропіридинові і блокатори кальцієвих каналів для пацієнтів з низькою фракцією викиду ЛШ, а нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори ЦОГ-2, тіазолідиндіони та дронедарон слід призначати з обережністю у пацієнтів, у яких відсутні симптоми серцевої недостатності.
- макроліди (крім азитроміцину) або ципрофлоксацин не слід призначати разом з варфарином через ризик кровотечі.
- ципрофлоксацин і теофілін не слід призначати разом внаслідок підвищеної токсичності теофіліну.

Для пацієнтів зі зниженою функцією нирок застосування ципрофлоксацину пов'язане з підвищеним ризиком розриву сухожиль та посиленням ефектів центральної нервової системи. Використання триметоприм-сульфаметоксазолу пов'язане з погіршенням ниркової недостатності і гіперкаліємією.

Критерії Бірса, запропановані у 1991 є важливим доказовим інструментом, який слід використовувати при призначенні лікарських засобів у літніх людей. Однак вони не замінюють клінічного судження або переваг, цінностей, цілей і потреб окремого пацієнта [10].

На додаток до критеріїв Бірса (Beers-Kriterien), був розроблений список FORTA (Fit-for-The-Aged), що є одним з найвідоміших посібників з фармакотерапії для осіб похилого віку, представленим вже в його третій версії [11]. В основу створення цього списку була покладена парадигма важливості враховувати вразливість до ЛЗ людей похилого віку,

наприклад, через їхню мультиморбідність, для прийняття індивідуальних рішень про фармакотерапію. Групою фахівців під керівництвом Генріха Буркхардт було підготовлено сім нових списків FORTA для конкретних країн/регіонів, а також загальний список EURO-FORTA, що показує високий узгоджений рівень на основі ширшої експертної бази [12].

У списку 2021р. на онлайн-конгресі Німецького товариства геріатр Г. Буркхардт разом з професором М. Велінгом з Центру геронтофармакології Гейдельберзького університету отримали премію за розробку списку FORTA, на сьогодні один з найважливіших міжнародних класифікацій ліків, придатних для використання та мінімізації ризиків у осіб похилого віку [13].

Список "FORTA" ділить вікову придатність ліків на чотири категорії:

Категорія А. Незамінні, у пацієнтів похилого віку;

Категорія В. Корисні (обмеження за ступенем дії або додаткові проблеми з безпекою);

Категорія С. Сумнівні (існують більш відповідні альтернативи);

Категорія D. Непотрібні (мало користі за наявності проблем з безпекою).

У списку «FORTA» налічується 296 лікарських засобів (груп), ранжировано за 30 діагнозами, що найбільш часто зустрічаються у пацієнтів літнього віку.

Препарати категорії А, що наведені в Таблиці можуть бути використані без ризику у пацієнтів геронтологічного профілю з гострим коронарним синдромом. Препарати категорії В можуть бути корисними (наприклад, тромболітики) у лікуванні гострого коронарного синдрому. Препарати категорії С, такі як нітрати, пролонгованої дії і антагоністи глікопротеїнових рецепторів 2b/3a, івабрадин - сумнівні (існують більш відповідні альтернативи). Тоді як препарати групи D (молсидомін) не призначаються пацієнтам цієї категорії тому що непотрібні і мало користі за наявності проблем з безпекою.

Не зважаючи на те, що в світі використовують різні інструменти для

**Категорії списку «FOR TA 2018», присвоєні лікам, які застосовують у лікуванні
гострого коронарного синдрому**

ЛЗ/групи	
Блокатори ренін-ангіотензинової системи: блокатори ангіотензин-перетворюючого ферменту	А
Ацетилсаліцилова кислота	А
Нефракціонований и низькомолекулярний гепарин	А
Блокатори бета-адренорецепторів, що зменшують частоту серцевих скорочень	А
Аторвастатин	А
Нітроглицериновий спрей, одноразове використання при необхідності	А
Клопідогрель, празугрелб	А
Тромболітики, особливо рекомбінантний активатор плазміногену тканьового типу	В
Нітрати, пролонгованої дії	С
Антагоністи глікопротеїнових рецепторів 2b/3a	С
Івабрадин	С
Молсидомін	D

зменшення ризику застосування лікарських засобів у пацієнтів похилого та старечого віку, найбільш точним та популярним серед лікарів, є список «FOR TA», який добре адаптований до потреб лікарів і дає чітке розуміння про можливі ризики застосування при певних станах у геронтологічних пацієнтів. Список «FOR TA», є одним з найвідоміших посібників з фармакотерапії для осіб похилого віку, представленим вже в його третій версії [13].

ВИСНОВКИ

Здійснення фармакотерапії може супроводжуватися низкою ризиків.

Існують особливо вразливі групи пацієнтів щодо наслідків використання ЛЗ до яких, зокрема, належать геронтологічна когорта пацієнтів.

Ризики фармакотерапії геріатричних пацієнтів можна розділити на такі групи: зростання несприятливих наслідків застосування ЛЗ; зростання захворюваності супутніми захворюваннями; висока ймовірність інфікування; зростання смертності; зростання фінансових ресурсів, що

витрачаються на купірування несприятливих наслідків лікування та ведення геріатричних пацієнтів.

Існують фактори ризику, що сприяють маніфестації ризиків лікування геріатричних пацієнтів. Усі виявлені фактори ризику фармакотерапії геріатричних пацієнтів можна розділити на чотири групи згідно причини їх виникнення: зумовлені особливостями організму пацієнта; зумовлені супутніми захворюваннями; зумовлені лікуванням; зумовлені особливостями надання медичної допомоги.

Заявники та медичні працівники повинні вживати раціональних та ризик-пропорційних заходів з метою мінімізації впливу ризиків на ефективність та безпеку фармакотерапії, особливо, при її проведенні у вразливих когортах пацієнтів, включаючи геронтологічну.

До важливих інструментів мінімізації ризиків відносяться «Критерії START/STOP», «Критерії Бірса» або «Список FOR TA», впровадження яких в реальну клінічну практику мають стати дієвим чинником покращення якості і безпеки фармакотерапії у пацієнтів геронтологічного профілю.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals., Geneva, 1998
2. CIOMS and ICH Initiatives in Pharmacovigilance and Risk Management Overview and Implications Leading Article Published: 20 November 2012 Volume 27, pages 509–517, (2004). Available on: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200427080-00004>
3. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format 31 October 2018 EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2 Human Medicines Evaluation Available on: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf
4. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format 31 October 2018 EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2 Human Medicines Evaluation Available on: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf
5. Risks in Pharmacy [electronic resource] - Available on: <https://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/5711/riziki-u-farmacii>
6. EMA/204715/2012 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI - Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators
7. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format 31 October 2018 EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2 Human Medicines Evaluation Available on: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf
8. G. Cordero, M. Borshchevska, G. Borshchevskyi The relationship between pharmacovigilance of medicines and possible risks at the stages of their life cycle// Pharmaceutical Industry 2020 No. 3 (80) June//Available on: <https://promoboz.com/journal/2020/3-80-iyun/zv-yazok-farmakona-glyadu-likarskih-zasobiv-z-mozhlyvimi-rizikami-na-etapah-yihnogo-zhittyevogo-tsiklu/>
9. Herefordshire Clinical Commissioning Group (2016) STOPP START Toolkit Supporting Medication Review. <https://www.herefordshireccg.nhs.uk/your-services/medicines-optimisation/prescribing-guidelines/deprescribing/748-stopp-start-herefordshire-october-2016/file>. Available on: www.umj.com.ua/uk/novyna-173437-farmakoterapiya-patsiyentiv-litnogo-viku-stopp-start-kriteriyi
10. Bir's Criteria: which drugs should not be prescribed to the elderly (USA 2019). - WebCardio.org [Internet]. Webcardio.org. 2019 [cited 2025 May 18]. Available on: <https://www.webcardio.org/kryteriji-birsa-yaki-preparaty-ne-var-to-pryznachaty-litnim-lyudyam-ssha-2019-r.aspx>
11. Pazan F, Weiss C., Wehling M. (2018) FORTA. The EURO-FORTA (Fit for The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*, 35(1): 61-71. DOI: 10.1007/s40266-017-0514-2. Erratum in: *Drugs Aging*, 35(7): 677. PMID: 29335932.
12. Pazan F, Wehling M. (2020) The Fit for The Aged (FORTA) project and its clinical implications, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16:4, 275-277, DOI: 10.1080/17425255.2020.174232311.
13. Pharmacy online. Developers of the German FORTA list and other gerontologists received prizes [Internet]. Pharmacy online. 2021 [cited 2025 May 18]. Available on: <https://www.apteka.ua/article/609004>
14. Dyachenko, O. I., & Dyachenko, V. Yu. (2025). Analysis of cases of adverse reactions of drugs used in geriatric practice. *Pharmaceutical Journal*, (1), 81-90. DOI: 10.32352/0367-3057.1.25.07

RISK MANAGEMENT IN THE GERONTOLOGICAL PATIENT POPULATION

Diachenko O.I., Zaychenko G.V.

National Medical University O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

oleksandrdiachenko7@gmail.com

Background. Understanding the adverse effects of medicines is an important element of pharmacovigilance (PV) by all stakeholders, especially applicants and healthcare professionals. However, this alone is not enough to ensure the effectiveness of pharmacotherapy. The process of reducing its risks is no less important and all available resources should be used for this, both on the part of the applicant and on the part of healthcare professionals and patients. Managing the risks of medicines is of particular importance for gerontological patients, given the demographic characteristics of today and the steady increase in the number of elderly patients requiring treatment.

Aim: to analyze modern approaches to managing risks inherent in medicines, which are, in particular, prescribed to gerontological patients, as well as the tools and methods used for this.

Materials and methods. bibliosemantic, analytical, expert assessments, modeling.

Results. Risks inherent in drugs are divided into important and unimportant. On the part of the applicant, risk management can be carried out through routine and additional risk minimization measures (RMM). It is known that not all, even important risks, require management, especially the use of additional RMM. Medical professionals, in addition to those risk management measures developed by applicants, may use other methods and tools, for example, "START/STOP criteria", "Biers criteria" or "FORTA list", etc., in order to ensure the implementation of pharmacotherapy and minimize the impact of risks on the benefit of the medicines. The implementation of pharmacotherapy may be accompanied by a number of risks. There are particularly vulnerable groups of patients with regard to the consequences of drug use, which, in particular, include the gerontological cohort of patients. The risks of pharmacotherapy of geriatric patients can be divided into the following groups: increase in adverse effects of drug use; increase in the incidence of concomitant diseases; high probability of infection; increase in mortality; increase in financial resources spent on the elimination of adverse effects of treatment and management of geriatric patients. There are risk factors that contribute to the manifestation of risks of treatment of geriatric patients. All identified risk factors of pharmacotherapy of geriatric patients can be divided into four groups according to the cause of their occurrence: caused by the characteristics of the patient's body; caused by concomitant diseases; caused by treatment; due to the specifics of the provision of medical care.

Conclusion. Applicants and healthcare professionals should take rational and risk-proportionate measures to minimize the impact of risks on the effectiveness and safety of pharmacotherapy, especially when it is carried out in vulnerable cohorts of patients, including gerontological ones. Important, but unfortunately not yet frequently used in real clinical practice, risk minimization tools include the "START/STOP Criteria", "Biers Criteria" or "FORTA List", the implementation of which should become an effective factor in improving the quality and safety of pharmacotherapy in geriatric patients

Keywords: geriatric patients, adverse effects of pharmacotherapy and their causes, risks, risk factors, risk minimization measures (RMM), START/STOP criteria, Beers criteria, FORT-list.

TAKAYASU ARTERITIS AS A CAUSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (literature review)

Mostbauer H.V. <http://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

Dzhus M.B. <http://orcid.org/0000-0002-7500-8520>

Karasevska T.A. <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

mostbauer@gmail.com

Background. Takayasu arteritis (TAK) is a rare autoimmune vasculitis that primarily affects the aorta and its main branches, particularly the coronary arteries, which can significantly worsen a patient's prognosis. Undiagnosed TAK is common in young women and can lead to acute myocardial infarction (AMI), a potentially life-threatening condition.

Aim. The aim of this review was to analyse current data on the incidence, clinical course, diagnosis, treatment and prognosis of patients with TAK and AMI. Increasing the awareness of general practitioners, cardiologists and rheumatologists about the importance of early recognition and treatment of patients with TAK and AMI will improve the prognosis of patients.

Materials and methods. We performed the online literature search using PubMed and Scopus to collect articles on AMI in TAK published from 2013 to 2024 that were available in open access. The combinations of the following keywords “coronary angiography”, “myocardial infarction”, “myocardial revascularization”, “percutaneous coronary intervention”, and “Takayasu arteritis” were used. Two reviewers received and evaluated all articles independently. After excluding duplicates, all articles were checked for relevance. Articles without related content, studies on pediatric patients, in vitro studies, and experimental models were rejected as exclusion criteria.

Results. TAK is a significant cause of AMI in young patients, particularly women, with an incidence of 3,4-34,0 %. Coronary artery lesions in TAK can result in sudden death, and AMI can be the first manifestation of TAK. The condition is characterized by lesions in the ostia and proximal segments of the coronary arteries. Early diagnosis and treatment, especially in young individuals with anginal pain and systemic inflammation, are essential to reduce morbidity and mortality.

Conclusion. AMI can occur in young patients as a sign of systemic vasculitis, including TAK. TAK is a more frequent reason of AMI than recognized before, especially in young women. Coronary vasculitis, as an unrecognized sign of TAK, can be life-threatening. Early diagnosis and appropriate treatment, including immunosuppressive therapy, can prevent significant morbidity and mortality.

Keywords: coronary angiography, myocardial infarction, myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention, Takayasu arteritis.

Background. Takayasu arteritis (TAK) is a rare autoimmune vasculitis that primarily affects the aorta and its main branches, particularly the coronary arteries [1]. TAK has long been considered a rare disease mostly affecting the Far Eastern population. However, recent studies show that it occurs in all ethnic groups worldwide with increasing prevalence rates [2]. The annual incidence was 0.8 per million and the prevalence was 7,5 per million according to the results of an open retrospective matched cohort study using a UK primary care database (IQVIA Medical Research Data) [3]. The average annual incidence of TAK in the nationwide population-based study in Korea was 0,24 per 105 people and the prevalence was 2,82 per 105 people. [4]. The study by Watanabe et al. demonstrated that TAK developed at the age of 18-40 years [5], and young women are more likely to be affected [5, 6], especially those of Asian descent, and the ratio of women to men was 1:5 [5].

The etiopathogenesis of the inflammatory process in TAK remains largely undefined [7]. Inflammation of the arteries leads to thickening of their walls, fibrosis and stenosis or occlusion [8, 9], thrombosis [9], and destruction of the elastic and muscular layers may occur, which causes aneurysm formation and dissection [9]. Ucar et al. found a strong association of TAK with accelerated atherosclerosis [10]. Endothelial dysfunction [11] and platelet activation [12] have been detected in patients with TAK. Literature data suggest that arterial stenosis is more common than arterial aneurysms in TAK [13].

Clinical manifestations of TAK are diverse and depend on the localization of the affected arteries and the degree of their damage [7, 14, 15]. The first symptoms of TAK are nonspecific. Early diagnosis requires clinical awareness and high suspicion of this disease [6]. Vascular lesions are challenging to detect on initial presentation, making the TAK diagnosis rather complex [15]. According to the recommendations of the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), key symptoms such as new onset or worsening of limb claudication, weight loss >2 kg, subfebrile temperature, fatigue, night sweats, myalgias, arthralgias, arthritis, severe abdominal pain, stroke seizures (non-hypertensive), fainting, dizziness,

limb paresis, AMI, angina, acute visual symptoms (amaurosis fugax or diplopia), and essential clinical examination findings (hypertension, new pulse loss, different pulse, bruits, carotidynia) indicate TAK activity [16].

TAKs have a high morbidity and mortality rate in young patients, especially from ischaemic complications [17]. In patients with TAK, cardiac pathology is the major cause of morbidity and mortality [3, 4]. Coronary artery lesions (CAL) are the cause of poor prognosis and high mortality [18]. TAK can lead to fatal events, including those caused by CAL [7], even in infants [19]. CAL is typical in patients with TAK and occurs in 4,6 to 58,2 % of cases [13, 20-24]. Comarmond et al. showed that although the risk of cardiovascular events was similar between TAK patients and controls, the prevalence of myocardial ischemia was over five times higher among TAK patients ($p=0,002$) [25].

Undiagnosed TAK is often found in young women and it can be the cause of acute coronary syndrome (ACS) [26, 27]. Meta-analysis of 35 studies (3262 patients with TAK) found that the average delay in diagnosis of TAK from the onset of symptoms ranged from 2 months to 7,6 years [17]. Timely diagnosis of TAK and appropriate treatment are essential to prevent severe complications and improve prognosis [6, 27, 28].

Aim: to analyze current data on the incidence, clinical course, diagnosis, treatment, and prognosis of patients with TAK and AMI. Increasing the awareness of general practitioners, cardiologists, and rheumatologists about the importance of early detection and treatment of patients with TAK and AMI, will improve the prognosis of patients.

MATERIALS AND METHODS

The review was performed as a literature search using PubMed and Scopus to collect articles on acute myocardial infarction in TAK published from 2013 to 2024 that were available in open access. The combinations of the following keywords “coronary angiography”, “myocardial infarction”, “myocardial revascularization”, “percutaneous coronary intervention”, and “Takayasu arteritis” were used. Only articles investigating TAK with at

least one severe ischemic complication were considered for inclusion. We included case reports, original papers and review articles investigating TAK that were available in open access. We excluded articles (i.e., studies and case reports) on other vacuities and other types of articles such as notes, conference papers, letters, animal studies, short surveys, editorials, and author responses. Two reviewers received and evaluated all articles independently. After excluding duplicates, all articles were checked for relevance. Articles without related content, studies on pediatric patients, in vitro studies, and experimental models were rejected as exclusion criteria.

RESULTS

AMI is rare in young women, but TAK can be one of the reasons for its development. In young females with chest pain typical for ACS, systemic vasculitis, including TAK, should be considered [29]. Timely diagnosis and prompt treatment may improve long-term prognosis. [16, 18]. Patients with TAK have an increased risk of severe ischemic complications, such as stroke and AMI [17]. TAK cohort rates of AMI and stroke were 3,4 % and 11,4 %, respectively, and total major ischaemic complications were 13,8 % [30]. The incidence of AMI in TAK according to literature data is 3,4-34,0 % [17, 20, 30-33] (Table 1). Careful monitoring and proactive management are required given the significant burden of major ischemic complications of TAK [30].

Table 1

Incidence of acute myocardial infarction in Takayasu arteritis

Authors, years	Country	Study	Number of patients, n	The mean age (years \pm SD)	Female, %	Incidence of AMI, %
Sun et al., 2013 [20]	China	Retrospective	587	The average age at the onset of cardiac symptoms was 43,5 \pm 13,5	80,0	24,4; previous AMI – 8,9 (out of 45 patients)
Furuta et al., 2015 [31]	United Kingdom	Retrospective observational	23	Age at diagnosis – 29,2 (age range 6,9-64,1)	78,0	13,0
Kim et al., 2018 [17]	Canada	Meta-analysis	3262	Mean age at symptom onset or diagnosis ranged from 10 to 49 years	>70,0	3,4
Yuan et al., 2020 [21]	China	Retrospective	141	35,7 \pm 16,9	77,3	12,1
Khan et al., 2022 [32]	Pakistan	Retrospective cross-sectional analysis	18	35,94 \pm 2,7	72,0	16,7 (patients with ACS)
Huo et al., 2022 [33]	China	Retrospective	1580	36,5 \pm 12,3 (the mean age at symptom onset), 38,8 \pm 12,3 (the mean age of onset of cardiac ischemia)	85,1	34,0 (out of 94 patients)
Lu et al., 2023 [30]	China	Single-center, large cohort	703	37 (age range 26-47)	83,93	3,4

According to Cavalli et al, in young women under 40, presenting to the emergency department with acute ischemic heart disease, the following causes were identified: coronary atherosclerosis in 60 %, TAK in 10 %, vasospasm in 7,5 %, sympathomimetic drug abuse in 7,5 %, coronary artery dissection in 5 %, and Takotsubo cardiomyopathy in 2,5 %. The proportion of patients with TAK was higher than with more well-known causes, namely, vasospasm [26]. Most CALs are localized in the ostia or proximal segments of the coronary arteries [22, 24, 33], and increase the risk of cardiac death due to arrhythmias and myocardial ischaemia [7]. Rarely, AMI can present as the first manifestation of TAK (Table 2) [27, 34-38]. Wilson et al. described three cases of chest pain in adolescent girls due to the development of acute myocardial ischemia as a result of TAK and CAL with different disease courses, resulting in different treatments, including heart transplantation. TAK is rare in childhood and should be considered in any ado-

lescent girl with systemic inflammation and chest pain typical of AMI [35].

The development of cardiogenic shock resulting from CAL (99 % ostial obstruction in the left main coronary artery, LMCA) as the first manifestation of TAK was reported [39]. The case of a 29-year-old man with inferior wall AMI secondary to triple vessel coronary artery dissection (left anterior descending artery, LAD; left circumflex artery, LCX, and right coronary artery, RCA) was published by Tahtouh R. et al. During further examination, the patient was diagnosed with TAK [40].

Hlavaty et al. noted that CALs in the ostium or proximal segments of the coronary arteries were the main risk factors for sudden death due to arrhythmias. The authors describe the case of the sudden cardiac death of a 15-year-old girl who sought medical care after an episode of syncope shortly before death. The autopsy revealed that three major coronary arteries had multiple lesions of the proximal segments, corresponding

Table 2

Cases of acute myocardial infarction as the first manifestation of Takayasu arteritis

Author, years	Gender patient's, age	ECG changes	Diagnosis	Coronary artery imaging data with visualization	Treatment	Outcomes
Allaoui, 2017 [27]	Female, 30 years	ST-segment depression by 2-3 mm in V ₁ -V ₆ leads, T-wave inversion in V ₅ -V ₆ leads	AMI without ST-segment elevation, complicated by cardiogenic shock, and clinical death	70-90 % LMCA stenosis of 16-20 mm in length	CABG, aspirin, clopidogrel, enoxaparin, furosemide, ACEi, beta-blockers, prednisone, methotrexate	NA
Zhang et al., 2019 [34]	Female, 34 years	ST-segment elevation in V ₁ -V ₅ leads	AMI complicated by pulmonary edema	Middle segments occlusion of the LAD and middle segments of the LCX	Primary PCI LAD, prednisone, methotrexate, clopidogrel, aspirin, atorvastatin	In 12 weeks, the patient had no chest pain

Wilson et al., 2021 [35]	Female, 13 years	ST-segment elevation in leads III, aVF	ACS of the LV inferior wall	1. RCA ostium severe stenosis. 2. Restenosis of the proximal RCA	1. PTCA and DES implantation. Pulse therapy with GC, cyclophosphamide. After 4 months the treatment was changed: infliximab, GC, and methotrexate. 2. PTCA	No progression of the disease
	Female, 14 years	ST-segment depression in inferior leads	AMI	Extensive fusiform aneurysmal dilation of LAD and LCX with proximal narrowing of the RCA and bilobed fusiform aneurysmal dilation extending distally	Cyclophosphamide, GC, tocilizumab, mycophenolate	At the age of 16, a heart transplant was performed, as an ischemic cardiomyopathy developed
Zhou et al., 2021 [36]	Female, 22 Years	ST-segment elevation in aVR, ST-segment depression in other leads	AMI	1. CAG and IVUS showed that the RCA was occluded with collateral circulation and that there was severe negative remodeling at the ostium of LMCA. 2. IVUS demonstrated progressive external elastic membrane enlargement of the LMCA ostium at 3 and 15 months post-initial PTCA	1. Primary PTCA in the LMCA. Aspirin, clopidogrel, heparin, atorvastatin, prednisone, methotrexate. 2. After 3 months, RCA stenting was implantation	No symptoms or inflammation

Golubović et al., 2022 [37]	Female, 51 years	–	ST-elevated AMI of the anterior wall LV	The narrowing of the ostial segment of the LAD	DES implantation in the LAD. Cyclophosphamide, GC	Good general condition, with regression of all the previously mentioned problems
Wang et al., 2023 [38]	Female, 16 years	ST-segment elevation in the aVR lead and ST-segment depression in leads I, II, III, aVF, aVL, and V ₁ -V ₆ .	Non-ST segment elevation AMI	1. 99 % stenosis in the ostium of LMCA. 2. Within 1 year, recurrent pain and shortness of breath developed, a repeat CAG revealed 90 % stenosis of the LMCA stent	1. DES implantation in the LMCA. GC and folate reductase inhibitor therapy. 2. PTCA was performed, and treatment was initiated with an interleukin-6 receptor inhibitor	NA

Note: ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitor; BMS – bare metal stent; CABG – coronary artery bypass graft; CAG – coronary angiography; DES – drug-eluting stent; GC – glucocorticoids; IVUS – intravenous ultrasound; LAD – left anterior descending artery; LCX – left circumflex artery; LMCA – left main coronary artery; LV – left ventricle; NA – available; PCI – percutaneous coronary intervention; PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty. RCA – right coronary artery

microscopically to TAK [7]. Notably, TAK can be a life-threatening disease, including in infants. Wang E.L. et al reported the sudden death of an 8-month-old girl due to bilateral ostial stenosis of the coronary arteries [19].

A case of TAK in a 26-year-old patient with severe refractory CAL, causing two ACS and multiple recurrent angina episodes was described by Coblinschi C.O. et al. Despite being on full immunosuppressive therapy, the patient has undergone two aortic-bifurcated carotid bypasses, multiple interventional procedures with stent placement, balloon angioplasty, and up to ten recurrent in-stent restenoses requiring repeat interventions [41].

It is important to note that isolated coronary TAK is very rare. Clemmensen et al. described a case of TAK in a previously healthy 22-year-old woman with AMI complicated by cardiogenic shock requiring temporary mechanical support and, subsequently, urgent heart transplantation. Signs typical of TAK were found in the histomor-

phologic examination of the explanted heart in the left coronary artery [42]. Tokunaga C. et al reported about localized TAK in a 19-year-old woman who was admitted with ventricular fibrillation to the emergency room. She underwent percutaneous coronary intervention (PCI) as emergency CAG detected ostia stenosis of the LMCA up to 99 %. Since the patient was diagnosed with ischemic cardiomyopathy that developed after AMI, she was implanted with an extracorporeal left ventricular assist device. After confirming the absence of systemic inflammation, it was replaced with a Jervik 2000 as a bridging device for transplantation. After 39 months, orthotropic heart transplantation was performed [43].

Diagnosis. Physicians should consider TAK in the differential diagnosis of chest pain in young women [39]. Early diagnosis of TAK can be difficult due to the lack of specificity of systemic inflammatory manifestations at the onset of the disease and the asymptomatic course before devel-

oping ischemic complications [44]. The 2018 EULAR guidelines state that in case of suspected TAK, the patient should be referred to an experienced center for an examination that includes large-diameter vessel imaging [16]. American College of Rheumatology/EULAR 2022 classification criteria are used to diagnose TAK [45].

Patients with TAK often have elevated levels of acute phase reagents, particularly erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein [20]. According to the findings of Li J. et al. the level of high-sensitivity C-reactive protein was higher in the group with TAK and heart disease compared to the group of patients with TAK without heart involvement ($p = 0,017$) [24].

Based on the 2018 EULAR guidelines, magnetic resonance imaging is the first-line tool for TAK diagnosis, while alternative methods include computed tomography or positron emission tomography and ultrasound. For the diagnosis of TAK, conventional angiography is not suggested. It has been replaced by the above-mentioned vascular imaging techniques [46]. The main indication for conventional angiography in large vessel vasculitis is interventions such as angioplasty or stenting [47].

Liu et al. retrospectively analyzed the clinical and angiographic data of 6 patients with TAK manifested by AMI. LMCA lesions were detected in 83,33 % of cases, LAD – in 33,33 %, LCX – in 16,67 %, and RCA – in 66,67 % [48]. Cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement detected coronary artery disease in 25,9 % and AMI in 22,2 % of patients with TAK [25].

Treatment. The management of patients with ACS should follow the recommendations of the European Society of Cardiology (2023) [49]. Without appropriate control of systemic inflammation with immunosuppressive drugs, however, disease progression is inevitable, regardless of interventional or surgical treatment [35].

GC is the core of therapy to induce and maintain remission of TAK, and non-biologic disease-modifying agents in combination with GC should be given in all patients with TAK. Tocilizumab or tumor necrosis factor inhibitors may be considered in case of relapse or refractory disease despite treatment with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. It is recommended

that adjunctive therapy with conventional immunosuppressive drugs need to be considered when TAK is diagnosed. The patient's comorbidities or contraindications should determine the choice of a specific immunosuppressive agent [16].

It is essential to focus on evidence of the impact of immunosuppressive treatment on CAL in TAK. The literature reports a decrease in coronary ostial stenosis four months after starting combined therapy with GC and tocilizumab [28]. Zhou et al. also noted that negative remodeling might be reversible in patients with TAK through percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and long-term immunosuppressive medication [36].

Endovascular and surgical interventions. The best myocardial revascularization strategy for patients with TAK and AMI is debated [36]. The updated EULAR guidelines state that elective endovascular interventions or reconstructive surgery should be performed during sustained remission. However, arterial dissection or critical vascular ischemia needs an emergency surgical intervention [16].

Interventional procedures are recommended in the inactive stage, as the presence of inflammation in patients with TAK can lead to stent restenosis and require repeated procedures [21]. The incidence of MACE was higher in TAK with CAL in the active disease in comparison with the stable inactive one [50].

Liu et al. emphasize that in AMI, urgent PCI is the primary treatment which is highly effective and safe and is the first option for management in case of hemodynamic instability. However, the risk of acute reocclusion and long-term target vessel restenosis is significant with PTCA alone. The long-term restenosis incidence is also high after bare-metal stent (BMS) implantation. The placement of a drug-eluting stent (DES) can inhibit intimal proliferation and the advancement of vessel wall fibrosis so that the restenosis rate is substantially lower compared to PTCA and BMS implantation [48].

Coronary artery bypass grafting (CABG) is the preferred method of myocardial revascularisation compared with interventional therapy, which has been linked to a significantly increased re-intervention rate in CAL [21].

Wang et al. showed that during a median follow-up period of 4,5 years, 42,1 % of patients with TAK and significant coronary stenosis experienced at least one of the MACEs defined as a composite of cardiac death, myocardial infarction, and coronary revascularization. The long-term incidence of MACE and re-vascularisation was significantly more frequent in the patients with PCI in comparison to the CABG and medical therapy groups. The CABG and medical therapy groups had similar cumulative rates of MACEs and subsequent revascularization. Independent predictors of MACEs were active disease at initial examination and PCI [51]. Although, Zhang et al. highlighted that primary PCI was an essential and effective method of revascularization in AMI and TAK, and appropriate immunosuppressive treatment improves long-term outcomes [34].

Prognosis. All-cause mortality was higher in patients with TAK in the analysis of survival during 15 years of follow-up. Multivariate analysis showed that TAK and coronary artery disease were associated with decreased survival [52]. According to the study by Egebjerg et al. in a Danish nationwide cohort study, mortality was statistically increased in TAK compared to the control during the first three years of follow-up, but not after more than three years. The risk for major cardiovascular events was significantly higher in patients with TAK in comparison with the general population, both for <3 years (HR 12,0, 95 % CI: 3,8-37,0) and >3 years (HR 7,6, 95 % CI: 2,8-21,0) [53]. Based on the study data, the survival rate of patients with TAK after 1, 2, 5, and 10 years was 97,34 %, 96,05 %, 93,93 % and 89,23 %, respectively. In most cases, the causes of death were cardiovascular diseases (heart failure, AMI, stroke) [54].

CONCLUSIONS

AMI can occur in young patients as a sign of systemic vasculitis, including TAK. TAK is a more frequent reason of AMI than recognized before, especially in young women. Coronary vasculitis, as an unrecognized sign of TAK, can be life-threatening. In patients with suspected TAK, the presence of nonspecific systemic symptoms, coupled with the absence of a palpable pulse or ischemic

manifestations, should prompt further evaluation through imaging studies of large and medium-sized vessels to confirm the diagnosis. Early diagnosis and appropriate treatment, including immunosuppressive therapy, can prevent significant morbidity and mortality. It is important that conduct further investigations to optimize the management of patients with TAK and AMI to ensure a more beneficial prognosis.

Authors' contributions

HM, MD: study conception and design; HM, MD, TK: performed literature search and data extraction and analysis; HM, MD: wrote the first draft of the manuscript; writing of the paper; all authors have read and approved the of the work.

Acknowledgements

Not applicable.

The authors declare no conflict of interest

Funding

No funding resources for this research.

Ethics approval

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

REFERENCES

1. Ci W, Zhao Y, Bi T. Male Patients with Takayasu Arteritis and Coronary Artery Involvement are Prone to Have Serious Coronary Stenosis and High Mortality. *Curr Vasc Pharmacol.* 2022;20(1):62-68. DOI: 10.2174/1570161119666210720114939
2. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):51-56. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000343
3. Goel R, Chandan JS, Thayakaran R, Adderley NJ, Nirantharakumar K, Harper L. Cardiovascular and Renal Morbidity in Takayasu Arteritis: A Population-Based Retrospective Cohort Study From the United Kingdom. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):504-511. DOI: 10.1002/art.41529
4. Park SJ, Kim HJ, Park H, Hann HJ, Kim KH, Han S, Kim Y, Ahn HS. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea - A nationwide, population-based study. *Int J Cardiol.* 2017;235:100-104. DOI: 10.1016/j.

- ijcard.2017.02.086
5. Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogenesis of giant cell arteritis and Takayasu arteritis-similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(10):68. DOI: 10.1007/s11926-020-00948-x
 6. Podgorska D, Podgorski R, Aebischer D, Dabrowski P. Takayasu arteritis – epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Appl Biomed.* 2019;17(1):20. DOI: 10.32725/jab.2018.005
 7. Hlavaty L, Diaz F, Sung L. Takayasu arteritis of the coronary arteries presenting as sudden death in a white teenager. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015;36:221-3. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000179
 8. Mirault T, Messas E. Takayasu arteritis. *Rev Med Interne.* 2016;37(4): 223–229. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.024
 9. Russo RAG, Katsicas MM. Takayasu Arteritis. *Front Pediatr.* 2018;24;6:265. DOI: 10.3389/fped.2018.00265
 10. Ucar AK, Ozdede A, Kayadibi Y, Adaletli I, Melikoglu M, Fresko I, Seyahi E. Increased arterial stiffness and accelerated atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;60:152199. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152199
 11. Alibaz-Oner F, Yurdakul S, Aytakin S, Direskeneli H. Impaired endothelial function in patients with Takayasu's arteritis. *Acta Cardiol.* 2014;69(1):45-9. DOI: 10.1080/ac.69.1.3011344
 12. Wang X, Dang A, Lv N, Cheng N, Cheng X. Inflammation Is Associated With Platelet Coagulation Function Rather Than Enzymatic Coagulation Function in Patients With Takayasu Arteritis. *Int Heart J.* 2017;58(4):589-592. DOI: 10.1536/ihj.16-533
 13. Kang EJ, Kim SM, Choe YH, Lee GY, Lee KN, Kim DK. Takayasu arteritis: assessment of coronary arterial abnormalities with 128-section dual-source CT angiography of the coronary arteries and aorta. *Radiology.* 2014;270(1):74-81. DOI: 10.1148/radiol.13122195
 14. Mihailovici AR, Donoiu I, Istrătoae O, Târtea GC, Bucşa A. A case of severe advanced Takayasu arteritis with acute myocardial infarction as first manifestation. *Curr Health Sci J.* 2018;44(1):80-84. DOI: 10.12865/CHSJ.44.01.14
 15. Guo J, Zhang G, Tang D, Zhang J. A case report of Takayasu arteritis with aortic dissection as the initial presentation. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8610. DOI: 10.1097/MD.00000000000008610
 16. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit, F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian, X., Tomasson G, Luqmani RA. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
 17. Kim H, Barra L. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(6):900-906. DOI: https://10.1016/j.semarthrit.2017.11.001
 18. Pan L, Du J, Liu J, Liao H, Liu X, Guo X, Liang J, Han H, Yang L, Zhou Y. Tocilizumab treatment effectively improves coronary artery involvement in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(8):2369-2378. DOI: 10.1007/s10067-020-05005-7
 19. Wang EL, Sato Y, Takeichi T, Kitamura O. Sudden death of an infant with coronary involvement due to Takayasu arteritis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1):109-11. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.05.002
 20. Sun T, Zhang H, Ma W, Yang L, Jiang X, Wu H, Hui R, Zheng D. Coronary artery involvement in Takayasu arteritis in 45 Chinese patients. *J Rheumatol.* 2013;40(4):493-7. DOI: 10.3899/jrheum.120813
 21. Yuan SM, Lin HZ. Coronary artery involvements in Takayasu arteritis: systematic review of reports. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(9):883–904. DOI: 10.1007/s11748-020-01378-3
 22. Xu Y, Luo L, Su G, Zhu J, Kang M, Zhang D, Lai J, Li X. Clinical characteristics and risk factors of coronary artery lesions in Chinese pediatric Takayasu arteritis patients: a retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;21(1):42. DOI: 10.1186/s12969-023-00820-z
 23. Yang L, Zhang H, Jiang X, Zou Y, Qin, F, Song, L., Guan, T., Wu, H., Xu, L., Liu, Y., Zhou, X., Bian, J., Hui, R., Zheng, D. Clinical manifestations and long-term outcome for patients with Takayasu arteritis in China. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2439-

2446. DOI: 10.3899/jrheum.140664
24. Li J, Li H, Sun F, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian X, Zeng X. Clinical Characteristics of Heart Involvement in Chinese Patients with Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1867-1874. DOI: 10.3899/jrheum.161514
 25. Comarmond C, Cluzel P, Toledano D, Costedoat-Chalumeau N, Isnard R, Gaudric J, Chiche L, Koskas F, Cacoub P, Saadoun D. Findings of cardiac magnetic resonance imaging in asymptomatic myocardial ischemic disease in Takayasu arteritis. *Am J Cardiol.* 2014;113(5):881-887. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.11.045
 26. Cavalli G, Tomelleri A, Di Napoli D, Baldissera E, Dagna L. Prevalence of Takayasu arteritis in young women with acute ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2018;252:21-23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.067
 27. Allaoui A. Acute coronary syndrome in a young lady: a rare presentation of Takayasu disease. *MOJ Clin Med Case Rep.* 2017;6(3):55-57. DOI: 10.15406/mojcr.2017.06.00158 MedCrave
 28. Yokokawa T, Kunii H, Kaneshiro T, Ichimura S, Yoshihisa A, Yashiro Furuya M, Asano T, Nakazato K, Ishida T, Migita K, Takeishi Y. Regressed coronary ostial stenosis in a young female with Takayasu arteritis: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;19(1):79. DOI: 10.1186/s12872-019-1066-7
 29. Ishiyama Y, Eguchi K, Yokota K, Ikemoto T, Kario K. New-onset Takayasu's arteritis as acute myocardial infarction. *Intern Med.* 2018;57:1415-20. DOI: 10.2169/internalmedicine.9690-17
 30. Lu YT, Zhang ZL, Zhou XY, Zhang D, Tian T, Fan P, Zhang Y, Zhou XL. Predicting stroke and myocardial infarction risk in Takayasu arteritis with automated machine learning models. *iScience.* 2023;9;26(12):108421. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108421
 31. Furuta S, Cousins C, Chaudhry A, Jayne D. Clinical features and radiological findings in large vessel vasculitis: are Takayasu arteritis and giant cell arteritis 2 different diseases or a single entity? *J Rheumatol.* 2015;42(2):300-8. DOI: 10.3899/jrheum.140562
 32. Khan A, Asif S, Haroon M, Aslam MZ, Shamim R, Din ZU. Takayasu Arteritis: Pattern Of Clinical And Radiological Features, Experience From Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022;34(1):17-23. DOI: 10.55519/JAMC-01-8196
 33. Huo J, Wang B, Yu L, Gao D, Cheng R, Wang J, Zhou X, Tian T, Gao L. Clinical characteristics and outcomes in patients with Takayasu arteritis coexisting with myocardial ischemia and neurological symptoms: A multicenter, long-term, follow-up study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:948124. DOI: 10.3389/fcvm.2022.948124
 34. Zhang T, Peng B, Tu X, Zhang S, Zhong S, Cao W. Acute myocardial infarction as the first manifestation of Takayasu arteritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15143. DOI: 10.1097/MD.00000000000015143
 35. Wilson L, Chandran A, Fudge JC, Mogueillansky D, Thatayatikom A, Philip J, Jacobs JP, Bleiweis M, Elder M, Gupta D. Takayasu's arteritis presenting as acute myocardial infarction: case series and review of literature. *Cardiol Young.* 2021;31(11):1866-1869. DOI: 10.1017/S1047951121001700
 36. Zhou S, Gao C, Li F. Acute myocardial infarction with left main coronary artery ostial negative remodeling as the first manifestation of Takayasu arteritis: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):560. DOI: 10.1186/s12872-021-02376-w
 37. Golubović S, Manojlović M, Ilić T, Samardžić F, Vučković B, Tomić-Naglić D, Bajkin I, Pejaković S. An unusual case of Takayasu arteritis presenting as acute myocardial infarction and ischaemic stroke. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;9(3):e2022027. DOI: 10.36141/svdl.v39i3.12688
 38. Wang Y, Duan Y, Su H, Wang Y, Bai W, Chen H, Liu D, Gao P. Acute non-ST segment elevation myocardial infarction as the first manifestation of Takayasu arteritis in a 16-year-old female patient: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2023;51(6):3000605231178599. DOI: 10.1177/03000605231178599
 39. Isaza N, Posada AM, Diaz ME, Isaza-Restrepo D. Cardiogenic shock as the first manifestation of large vessel vasculitis in a young patient: case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2:yty091. DOI: 10.1093/ehjcr/yty091
 40. Tahtouh R, Al Khodari K, Al Ali Alhasan J, Awwad I, Arabi A. Acute Myocardial Infarction

- Secondary to Triple Coronary Arteries Dissection in a Patient With Takayasu Vasculitis. *JACC Case Rep.* 2023;18:101905. DOI: 10.1016/j.jaccas.2023.101905
41. Cobilinschi CO, Grădinaru E, Săulescu I, Cârstea N, Caraiola S, Bălănescu AR, Opris-Belinski D. Refractory Takayasu's Arteritis with Severe Coronary Involvement-Case Report and Literature Review *J Clin Med.* 2023;12(13):4394. DOI: 10.3390/jcm12134394
 42. Clemmensen TS, Stilling C, Larsen SB, Eiskjær H. Heart transplantation after acute myocardial infarction due to focal coronary Takayasu arteritis: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2023;7(12):ytad603. DOI: 10.1093/ehjcr/ytad603
 43. Tokunaga C, Nakajima H, Kaneyuki D, Takazawa A, Izumida H, Hayashi J. Ischemic cardiomyopathy due to localized Takayasu arteritis treated by heart transplantation following left ventricular assisted device implantation: a case report. *Transplant Proc.* 2019;51(9):3174-3177. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.06.004
 44. Zaldivar Villon MLF, de la Rocha JAL, Espinoza LR. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(9):45. DOI: 10.1007/s11926-019-0848-3
 45. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson J C, Gribbons, K. B., Judge, A., Craven, A., Khalid, S., Hutchings, A., Danda, D., Luqmani, R. A., Watts, R. A., Merkel, P. A., & DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1654-1660. DOI: 10.1136/ard-2022-223482
 46. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, Brouwer E, Cimmino MA, Clark E, Dasgupta B, Diamantopoulos AP, Direkseneli H, Iagnocco A, Klink T, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Slart RHJA, Whitlock M, Schmidt WA. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):636-643. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212649
 47. Gülcü A, Gezer NS, Akar S, Akkoç N, Önen F, Göktay AY. Long-Term Follow-Up of Endovascular Repair in the Management of Arterial Stenosis Caused by Takayasu's Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2017;42:93-100. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.10.066
 48. Liu R, Xu F, Zhou Y, Shi D, Liu T. Clinical and vascular lesion characteristics of the patients with Takayasu arteritis manifested firstly as acute myocardial infarction at onset. *Heliyon.* 2023;9(2):e13099. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13099
 49. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan, GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rigopoulos AG, Gimenez MR, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Nanette KW, Borja I ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826. DOI: 10.1093/ehjacc/zuad107
 50. Wang X, Dang A, Lv N, Cheng N, Cheng X, Yang Y, Song Y. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for Takayasu arteritis patients with coronary artery involvement. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017;47(2):247-252. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.009
 51. Wang H, Zhang Y, Shen Z, Fang L, Liu Z, Zhang S. Comparing the effects of different management strategies on long-term outcomes for significant coronary stenosis in patients with Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2020;306:1-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.02.051
 52. Versini M, Tiosano S, Sharif K, Mahroum N, Watad A, Comaneshter D, Shalom G, Shoenfeld Y, Cohen AD, Amital H. Association between Takayasu arteritis and ischemic heart disease: a cohort study. *Mediterr J Rheumatol.* 2019;30(3):171-176. DOI: 10.31138/mjr.30.3.171
 53. Egebjerg K, Baslund B, Obel N, Faurschou M. Mortality and cardiovascular morbidity among patients diagnosed with Takayasu's arteritis: a Danish nationwide cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 124(2):91-94.
 54. Jagtap S, Mishra P, Rathore U, Thakare DR, Singh K, Dixit J, Qamar T, Behera MR, Jain N, Ora M, Bhadauria DS, Gambhir S, Kumar S, Agarwal V, Misra DP. Increased mortality rate in Takayasu arteritis is largely driven by cardiovascular disease – a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;2:kead584. DOI: 10.1093/rheumatology/kead584

АРТЕРІЙТ ТАКАЯСУ ЯК ПРИЧИНА ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА (огляд літератури)

Мостбауер Г.В., Джус М.Б., Карасевська Т.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

mostbauer@gmail.com

Актуальність. Артеріїт Такаюсу (АТК) – це рідкісний аутоімунний васкуліт, який вражає переважно аорту та її основні гілки, зокрема, коронарні артерії, що може значно погіршити прогноз пацієнтів. Недіагностований АТК нерідко зустрічається у молодих жінок і може бути причиною гострого інфаркту міокарда (ГІМ), потенційно небезпечного для життя стану.

Ціль: аналіз сучасних даних щодо поширеності, клінічного перебігу, діагностики, лікування та прогнозу пацієнтів із АТК та ГІМ. Підвищення обізнаності лікарів загальної практики, кардіологів та ревматологів щодо важливості ранньої діагностики та лікування пацієнтів із АТК та ГІМ сприятиме покращенню прогнозу пацієнтів.

Матеріали та методи. Проведено пошук літератури з використанням баз даних PubMed та Scopus для збору статей про ГІМ при АТК, опублікованих з 2013 р. по 2024 р., що були доступні у відкритому доступі. Використовували комбінації таких ключових слів: «коронарна ангиографія», «інфаркт міокарда», «реваскуляризація міокарда», «черезшкірне коронарне втручання» та «артеріїт Такаюсу». Два автори отримали та оцінили всі статті незалежно один від одного. Після виключення дублікатів, всі статті були перевірені на релевантність. Статті без спорідненого змісту, дослідження на дітях, дослідження *in vitro* та експериментальні моделі були відхилені як критерії виключення.

Результати. АТК є основною причиною ГІМ у молодих пацієнтів, особливо жінок, з частотою 3,4-34,0 %. Ураження коронарних артерій при АТК може бути причиною раптової смерті, а ГІМ може бути першим проявом АТК. Захворювання характеризується ураженням устя та проксимальних сегментів коронарних артерій. Рання діагностика та лікування АТК, особливо у молодих осіб з ангинозним болем та системним запаленням, є важливими для зниження захворюваності та смертності.

Висновки. ГІМ може виникати у молодих пацієнтів як прояв системного васкуліту, в тому числі АТК. АТК є більш частою причиною ГІМ, ніж визнавалося раніше, особливо у молодих жінок. Коронарний васкуліт, як недіагностований прояв АТК, може бути небезпечним для життя. Рання діагностика та відповідне лікування, включаючи імуносупресивну терапію, можуть запобігти значній захворюваності та смертності.

Ключові слова: коронарна ангиографія, інфаркт міокарда, реваскуляризація міокарда, черезшкірне коронарне втручання, артеріїт Такаюсу.

ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE-АСОЦІЙОВАНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Безродна О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0280-3152>
Кондратюк Л.О. <https://orcid.org/0000-0002-8855-5523>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

lkondratiuk19@gmail.com

Актуальність. Clostridioides difficile-асоційована інфекція (CD-AI) – це патологічний стан, який виникає внаслідок надмірного розмноження Clostridioides difficile (*C. Difficile*) у кишечнику на тлі пригнічення нормальної мікрофлори і є найбільш розповсюдженою внутрішньолікарняною інфекцією в світі, проте на сьогоднішній день значно збільшуються випадки і позалікарняних діарей викликаних *C. difficile*.

Ціль: провести огляд існуючих клінічних рекомендацій та літератури щодо змін в епідеміологічних даних, особливостей клінічного перебігу та специфічної діагностики, визначення ступеню тяжкості та сучасних підходів до лікування CD-AI.

Матеріали та методи. Проведено систематичний огляд літератури щодо Clostridioides difficile-асоційованої інфекції на основі досліджень, опублікованих у період з 2020 по 2024 рік, через бази даних PubMed, Medscape, UpToDate, ESCMID library; представлено оновлені рекомендації провідних наукових асоціацій (IDSA/SHEA, ESCMID, ACG) щодо сучасної специфічної діагностики, факторів ризику, критеріїв тяжкості захворювання та ведення пацієнтів із цією патологією.

Результати. *C. difficile* – асоційована інфекція є провідною причиною внутрішньолікарняних інфекцій, спектр клінічних проявів варіює від бактеріоносійства до тяжких формі (фульмінантних) форм, а також характеризується високим ризиком розвитку рецидивів. Сучасні епідеміологічні дані свідчать про переважання в структурі захворювання кількості позалікарняних випадків. Фактори ризику розвитку CD-AI можуть змінюватися залежно від того, чи йдеться про первинний епізод захворювання, рецидив, тяжкий або ускладнений перебіг, чи летальний наслідок. При появі у пацієнтів діарейного синдрому, болю в животі та гарячки на тлі прийому антибіотикотерапії, або впродовж 10 тижнів після її завершення, слід пройти обстеження на наявність *C. difficile* у калі, або її токсинів задля своєчасної діагностики та початку специфічного лікування з метою запобігання рецидивам і покращення прогнозу. Розглянуті схеми сучасного антибактерійного лікування *C. difficile* – асоційованої інфекції фідаксоміцином, ванкоміцином, місце застосування метронідазолу та тайгецикліну. Також проаналізована ефективність підходів до профілактики рецидивів – використання моноклональних антитіл (безлтоксумаб) та трансплантація фекальної мікробіоти («Rebyota», «Vowst»), які показали високу ефективність.

Висновки. За даними літератури, зростає кількість пацієнтів з позалікарняними формами CD-AI, порівняно з внутрішньолікарняними випадками. Основними факторами ризику інфекції є похилий вік, прийом антибактерійних препаратів і стаціонарне лікування. Рання діагностика та лікування відповідно до клінічних рекомендацій мають вирішальне значення. Згідно сучасних рекомендацій, підходи до лікування *C. difficile* зазнали змін, перейшовши від попереднього стандартного метронідазолу до ванкоміцину або фідаксоміцину як методів лікування першої лінії, які продемонстрували ефективність при первинних епізодах CD-AI, проте не усувають основний залишковий дисбактеріоз, який може призвести до проростання спор та рецидивуючої інфекції. Відновлення кишкового мікробіому (трансплантація фекальної мікробіоти) після антибіотикотерапії або використання безлтоксумабу разом зі стандартними антибіотиками є важливими засобами для боротьби з рецидивами CD-AI, які показали свою ефективність та безпечність.

Ключові слова: *C. difficile*-асоційована інфекція, специфічна діагностика, антибактерійна терапія, клінічні рекомендації.

Актуальність. *Clostridioides difficile* (раніше *Clostridium difficile*) – асоційована інфекція (CD-AI) – це патологічний стан, який виникає внаслідок надмірного розмноження *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) у кишечнику на тлі пригнічення нормальної мікрофлори з ушкодженням слизової оболонки товстого кишківника, що призводить до виникнення діареї, болю в животі та, у тяжких випадках, до розвитку псевдомембранозного коліту та токсичного мегаколону. *C. difficile* зазвичай колонізує шлунково-кишковий тракт новонароджених ссавців (у т.ч. людини), проте у міру дорослішання, зі зміною харчування, кишківник заселяють різні мікробні види, і *C. difficile* поступово витісняється [2]. Цей процес відомий як стійкість до колонізації, коли добре розвинена мікробіота забезпечує захист від надмірного розмноження *C. Difficile* та вироблення нею токсинів [3]. Сучасне активне використання антимікробних препаратів створює умови в кишківнику, де *C. difficile* може активно розмножуватися. З 1950-х років антибіотики широко застосовувалися для стимулювання росту та профілактики інфекцій у тварин. У 1990-х роках було дозволено використання цефалоспоринових для тварин з їжею, що сприяло формуванню тваринного резервуара для *C. difficile* [4]. До початку XXI століття частішали випадки забруднення продуктів харчування та довкілля бактеріями *C. difficile* [5, 6, 7]. Сучасні технології повногеномного секвенування показали, що багато штамів *C. difficile* від людей, тварин, їжі та навколишнього середовища мають генетичну схожість, що вказує на можливі шляхи передачі інфекції між тваринами та людьми. Це свідчить про потенційну зоонозну і антропонозну передачу через заражену їжу та навколишнє середовище та високу ймовірність появи нових штамів *C. difficile* [8] та створює умови для збільшення кількості позалікарняних випадків захворювання. Таким чином, CD-AI на сьогоднішній день є однією з найпоширенішою причиною діареї – як внутрішньолікарняної, так і позалікарняної [9].

Ціль: провести огляд існуючих клінічних рекомендацій та літератури щодо змін

в епідеміологічних даних, особливостей клінічного перебігу та специфічної діагностики, визначення ступеню тяжкості, сучасних підходів до лікування CD-AI.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний огляд літератури щодо *Clostridioides difficile*-асоційованої інфекції було проведено на основі досліджень, опублікованих у період з 2020 по 2024 рік. Для пошуку джерел використано ключові слова, такі як *Clostridioides difficile* infection, Pseudomembranous colitis та fecal microbiota transplantation, через бази даних PubMed, Medscape, UpToDate, ESCMID library; проведено порівняння підходів до лікування на основі оновлених рекомендацій провідних наукових асоціацій (IDSA/SHEA, ESCMID, ACG) щодо сучасної специфічної діагностики, факторів ризику, критеріїв тяжкості захворювання та ведення пацієнтів із цією патологією.

На першому етапі відібрано 540 джерел, із яких до аналізу включено 46 оригінальних наукових статей. Усі обрані дослідження відповідали критеріям: публікації англійською мовою, наявність рандомізованих контрольованих випробувань та оцінка сучасних підходів до діагностики та лікування інфекції. Ключовими аспектами аналізу стали: ефективність антибактеріальної терапії, включаючи фідаксоміцин і ванкоміцин, метронідазол; профілактика рецидивів за допомогою трансплантації фекальної мікробіоти або використання безлотовксумабу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологічні особливості. CD-AI вважалася основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій зі значним поширенням в усьому світі, охоплюючи різні вікові групи, а не лише традиційно визнані групи ризику (пацієнти похилого віку, пацієнти, які перебувають на стаціонарному лікуванні або ті, хто отримує антимікробну терапію) [9, 10]. Впровадження заходів контролю над CD-AI (а саме інфекційний контроль, гігієна

рук, дезінфекція приміщень та раціональне використання антибіотиків) у медичних закладах сприяло значному зниженню рівня захворюваності на CD-AI, зменшуючи ризики для пацієнтів та персоналу [11]. Пандемія COVID-19 зумовила зміни у дотриманні програм антибіотикотерапії та у використанні засобів індивідуального захисту, що, з одного боку зумовило зменшення захворюваності на внутрішньолікарняну CD-AI [12], а з іншого зумовило занепокоєння через надмірне використання антибіотиків і дезінфікуючих засобів, що може призвести до селекції стійких штамів *C. difficile* [13]. На сьогоднішній день спостерігається значне зниження випадків внутрішньолікарняних CD-AI на 57%, порівняно з 2015 роком та переважання кількості позалікарняних випадків (46% проти 54%), що відображені у звіті CDC [14, 15].

Клінічні прояви інфекції *C. difficile* досить неспецифічні. Типова симптоматика майже завжди включає водянисту діарею (зустрічається у ~100% пацієнтів), біль у животі (20%), що зазвичай локалізується в нижніх відділах та гарячку (30%), що вимагає широкого діагностичного підходу [16, 17]. Додатковими проявами можуть порушення гемодинаміки, метеоризм, поява крові у випорожненнях. Також на ймовірність інфекції можуть впливати індивідуальні особливості пацієнта, зокрема нещодавно прийняті препарати, проведені процедури чи наявні супутні захворювання. Попереднє клінічне припущення, яке ґрунтується на анамнезі, фізикальному огляді та специфічних факторах пацієнта, є ключовим для прийняття рішення про необхідність тестування на *C. difficile* та правильну інтерпретацію позитивного результату. До отримання результатів тесту оцінка ймовірності інфікування допомагає визначити, кого слід лікувати емпірично, щоб уникнути надмірного або необґрунтованого лікування. Таким чином, ретельний клінічний аналіз є критично важливим для діагностики та емпіричної терапії інфекції CD-AI. Слід зазначити, що колонізація *C. difficile* (безсимптомне носійство) зустрічається частіше, ніж клінічна інфекція. У цих пацієнтів,

як правило, немає симптомів CD-AI, проте має місце позитивний результат тесту на наявність мікроорганізму *C. difficile* або його токсинів.

Фактори ризику розвитку CD-AI можуть змінюватися залежно від того, чи йдеться про первинний епізод захворювання, рецидив, тяжкий або ускладнений перебіг, чи летальний наслідок [18]. Серед чинників, що впливають на схильність до інфекції, виділяють генетичні особливості, стан імунної системи, наявність супутніх хвороб і перебування в стаціонарі. Проте ключову роль відіграють вік пацієнта та застосування антибактеріальних препаратів [19]. Різні групи антибіотиків мають різну ступінь ризику виникнення CD-AI. Найвищий ризик пов'язаний із цефалоспоринами III та IV поколінь, моксифлоксацином, меропенемом і імipенемом. Натомість найнижчий ризик асоціюється з даптоміцином, кларитроміцином, тетрациклінами, тайгедцикліном і лінезолідом [19]. Пацієнти мають найбільший ризик розвитку CD-AI під час проведення антимікробної терапії, упродовж першого місяця після її завершення та залишаються в групі ризику ще протягом трьох місяців після закінчення лікування. У більшості пацієнтів діарея розвивається під час або відразу після початку прийому антибактеріальних препаратів. Однак у 25-40% пацієнтів симптоми можуть не проявлятися протягом 10 тижнів після завершення антибіотикотерапії [20].

Основними клінічними варіантами перебігу CD-AI є носійство, псевдомембранозний коліт, фульмінантний коліт з можливими ускладненнями – кишкова непрохідність, токсичний мегаколон, перфорація кишечника. Слід зазначити, що CD-AI також має рецидивуючий характер, частота ймовірних рецидивів виникає у приблизно 15-35% [21].

Порівняльна характеристика критеріїв тяжкості CD-AI, відповідно до оновлених рекомендацій 2021 року IDSA/SHEA (Американське товариство інфекційних хвороб / Американське товариство епідеміології охорони здоров'я), та ESCMID (Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб) наведена в табл. 1 [18].

Критерії тяжкості перебігу *Cl.difficile*-асоційованої інфекції: порівняльна характеристика рекомендацій IDSA та ESCMID, 2021 р

Тяжкість перебігу	IDSA/SHEA	ESCMID
Нетяжкий перебіг	Кількість лейкоцитів ≤ 15000 клітин/мл і рівень креатиніну сироватки $< 1,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л).	Кількість лейкоцитів ≤ 15000 клітин/мл, рівень креатиніну в сироватці крові на $\leq 50\%$ вище ВМН, температура тіла при зверненні $\leq 38,5^\circ\text{C}$. Відсутні ознаки тяжкості перебігу при використанні методів візуалізації (МСКТ).
Тяжкий перебіг	Наявний один із наступних критеріїв при зверненні: кількість лейкоцитів > 15000 клітин/мл або рівень креатиніну сироватки $\geq 1,5$ мг/дл.	Наявний один з наступних критеріїв при зверненні: кількість лейкоцитів > 15000 клітин/мл або підвищення рівня креатиніну в сироватці крові $> 50\%$ вище ВМН або температури тіла $> 38,5^\circ\text{C}$. Додатковими допоміжні критерії: ознаки розтягнення товстої кишки, посмугованість навколоободової жирової тканини або потовщення стінки товстої кишки при використанні методів візуалізації.
Вкрай тяжкий (фульмінантний)	Наявність зниження АТ або шоку, кишкової непрохідності або мегаколону.	Наявність одного з наступних факту: артеріальна гіпотензія, септичний шок, підвищений рівень лактату в сироватці крові, кишкова непрохідність, токсичний мегаколон, перфорація кишечника або будь-який ознаки фульмінантного перебігу (наприклад, різке погіршення стану пацієнта).

Золотим стандартом **специфічної діагностики** CD-AI є бактеріологічний посів калу, який характеризується найбільшою чутливістю та специфічністю (чутливість 90-100%; специфічність 84-100%), але при цьому результат потребує часу, що може стати причиною затримки в постановці діагнозу. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у реальному часі на сьогодні не поступається золотому стандарту (чутливість 86 %; специфічність 97%), єдиним “недоліком” якого є вартість дослідження, що стає причиною менш частого використання в широкій клінічній практиці. Також застосовується імуноферментний аналіз (ІФА), в основі

якого виявлення глутаматдегідрогенази, що виробляється *C. difficile*. Метод також високочутливий та специфічний (чутливість 85-100%; специфічність 87-98%), проте не дає можливості визначити токсигенність збудника. Застосування ІФА для виявлення токсинів А і В, володіє помірною чутливістю (79-80%) та високою специфічністю (98%), тому метод широко застовується в якості альтернативи для підтвердження діагнозу [22].

Лікування первинного епізоду захворювання. Відповідно до оновлених рекомендацій IDSA/SHEA, ESCMID та ACG (Американської колегії гастроентерологів),

стандартом лікування первинного епізоду CD-AI є антибактеріальна терапія фідаксоміцином або ванкоміцином [23-25].

Фідаксоміцин (200 мг перорально двічі на добу протягом 10 днів) є терапією першої лінії завдяки його вузькому спектру дії, меншому ризику розвитку дисбактеріозу та зниженій частоті рецидивів. ESCMID також рекомендує подовжений режим пульс-терапії (200 мг двічі на добу протягом 5 днів, потім 200 мг через день протягом 20 днів) для пацієнтів із високим ризиком рецидивів (наприклад, літнього віку, із тривалим застосуванням антибіотиків чи інгібіторів протонної помпи) [24].

Ванкоміцин (125 мг перорально кожні 6 годин протягом 10 днів) є прийнятною альтернативою, особливо за відсутності фідаксоміцину через його високу вартість чи обмежену доступність [23-25].

Метронідазол (500 мг тричі на добу протягом 10-14 днів) рекомендується як опція для пацієнтів із легким перебігом захворювання, якщо фідаксоміцин або ванкоміцин недоступні.

У випадках фульмінантного перебігу (незалежно від первинного епізоду чи рецидиву) IDSA/SHEA та ACG рекомендують:

- **Ванкоміцин** (500 мг перорально або через назогастральний зонд кожні 6 годин) у поєднанні з
- **Метронідазол** (500 мг внутрішньовенно кожні 8 годин).

За наявності кишкової непрохідності розглядають ректальне введення ванкоміцину. ESCMID не підтримує підвищення дози ванкоміцину через ризик побічних ефектів та резистентності. У деяких випадках (у разі ускладненого перебігу CD-AI - кишкова непрохідність, мегаколон, кровотеча) можуть додатково призначати тайгециклін (внутрішньовенно в навантажувальній дозі 100 мг, надалі 50 мг кожні 12 годин) або проводити хірургічне втручання - колектомію із збереженням прямої кишки, проте існує значний ризик періопераційної смертності у пацієнтів з підвищеним рівнем лактату в сироватці крові (5 ммоль/л) і лейкоцитозом (50 000 клітин/мкл) [24, 26].

Лікування рецидивів захворювання.

Рецидив CD-AI діагностують при повторній появі симптомів протягом 8 тижнів після первинного епізоду за наявності лабораторного підтвердження [23-25].

Первинний рецидив:

- **Фідаксоміцин** у стандартному режимі (200 мг двічі на добу протягом 10 днів) або подовженому режимі пульс-терапії (ПРПТ) (200 мг перорально кожні 12 год. протягом 5 днів, надалі 200 мг перорально через день протягом 7-25 днів відповідно до рекомендацій IDSA/SHEA та 20 днів відповідно до рекомендацій ESCMID) [24].
- **Ванкоміцин** у стандартному режимі (125 мг кожні 6 годин протягом 10 днів) або пролонгованому із поступовим зниженням дози (125 мг 4 рази на день 10-14 днів, надалі 2 рази на день 7 днів, далі 1 раз на день протягом 7 днів, надалі кожні 2-3 дні протягом 2-8 тижнів) [23-26].

ACG рекомендує надавати перевагу фідаксоміцину, якщо при лікуванні первинного епізоду використовували ванкоміцин або метронідазол [25]. Відповідно до рекомендацій ESCMID альтернативним до стандартного режиму фідаксоміцином може бути призначення ванкоміцину в дозуванні 125 мг перорально кожні 6 годин протягом 10 днів плюс додатково безлтоксумаб або ванкоміцин у режимі пролонгованого застосування із поступовим зниженням дози, якщо інші варіанти лікування недоступні [24].

Другий та наступні рецидиви:

- ПРПТ фідаксоміцину.
- Пролонгована терапія ванкоміцином із поступовим зниженням дози або стандартний курс із наступним рифаксиміном (400 мг тричі на добу протягом 20 днів) [23].

Порівняльна характеристика ефективності ванкоміцину та фідаксоміцину; парентеральних режимів терапії метронідазол та тайгециклін представлені у таблиці 2 та 3.

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика ефективності фідаксоміцину та ванкоміцину
(адаптовано Di Bella S та співавтор., 2024 р.) [19]**

Характеристика	Ванкоміцин	Фідаксоміцин
Досягнення високої концентрації в кишечнику	+	+
Мінімальна інгібуюча концентрація	2 мг/л	0,5 мг/л
Частота резистентності	0,6-3,7%	0,08-0,4%
Знищення вегетативних клітин	+++	+++
Зменшення токсиноутворення	+	+++
Зменшення спороутворення	+	++
Порушення кишкової флори (більша частота рецидивів CD-AI)	++	-

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика ефективності внутрішньовенного метронідазолу та тайгецикліну
(адаптовано Di Bella S та співавтор., 2024 р.) [19]**

Характеристика	Метронідазол	Тайгециклін
Досягнення високої концентрації в кишечнику	-	+
Мінімальна інгібуюча концентрація	2 мг/л	0,25 мг/л
Частота резистентності	3,2%	1,6%
Знищення вегетативних клітин	+	+++
Зменшення токсиноутворення	-	+++
Зменшення спороутворення	+	++
Зменшення спороутворення	+	++ (дозозалежне)

Окрім зазначених вище антимікробних препаратів нові стратегії лікування та профілактики рецидивів включають призначення препарату моноклональних антитіл (безлтоксумаб) та трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ).

Безлтоксумаб — це людські моноклональні антитіла класу імуноглобулінів G1 (IgG1), які вибірково зв'язуються з токсином В *C. difficile*, нейтралізуючи його, чим запобігають ушкодженню клітин товстого кишківника. Препарат рекомендований IDSA/SHEA та ESCMID для профілактики рецидивів CD-AI у дорослих пацієнтів, які мали рецидив протягом останніх 6 місяців [23]. Безлтоксумаб застосовується одночасно з антибактеріальним лікуванням CD-AI. Він доступний у флаконах по 1000 мг/40 мл. Перед введенням препарат слід розвести у 0,9% розчині натрію хлориду або 5% розчині декстрази до кінцевої концентрації 1–10 мг/мл. Рекомендована доза визначається залежно від маси тіла пацієнта — 10 мг/кг внутрішньовенно, одноразово, протягом 60 хвилин, не пізніше 14-го дня лікування [27–28]. Економічні дослідження підтверджують доцільність застосування безлтоксумабу, але реалізація стикається з логістичними та фінансовими обмеженнями. Препарат ефективний під час антибактеріальної терапії, але потребує обережності у пацієнтів із серцевою недостатністю. Потрібні подальші дослідження для оптимізації його застосування у лікуванні CD-AI [23].

Роль мікробіому кишечника людини у лікуванні та профілактиці CD-AI була предметом активних досліджень протягом останніх десятиріч. З накопиченням досвіду використання ТФМ стало зрозуміло, що цей метод може мати значний вплив на лікування та профілактики тяжких, ускладнених і рефрактерних випадків CD-AI [24, 29]. ТФМ відновлює здорову кишкову мікробіоту, сприяючи колонізаційній резистентності та запобігаючи рецидивам з ефективністю 80%–90% [30–32]. ТФМ рекомендована клінічними настановами ACG та ESCMID для профілактики рецидивів *C. difficile*-асоційованої інфекції у пацієнтів, які перенесли щонайменше два

рецидиви захворювання [23, 24, 33]. Хоча ACG не обмежуються призначенням ТФМ лише після другого випадку захворювання, оскільки з'являються докази, які підтверджують клінічні переваги лікування навіть після першого рецидиву [32, 34]. Дослідження показали високу ефективність 80%–90% [30–32] ТФМ для лікування рецидивуючих інфекцій *C. difficile* незалежно від способу введення (через капсули, колоноскопію, клізми чи назогастральний зонд) [35–38] та форми препарату (свіжа, заморожена чи ліофілізована) [37, 39, 40]. Дані показали, що методи введення через нижні відділи шлунково-кишкового тракту (наприклад, при колоноскопії) зазвичай ефективніші, ніж через верхній (назогастральний зонд) [41]. Ліофілізовані форми полегшують зберігання та показали ефективність навіть у невеликих дозах [40, 42]. Хоча безпосередніх порівнянь доз для ТФМ не проводилося, кількість фекального матеріалу менше 50 г асоціюється з нижчою ефективністю [31]. Найбільш доцільно використовувати однодонорські зразки через безпеку та можливість відстежувати, хоча форми і дозування все ще залишаються предметом досліджень. Також показана ефективність ТФМ для лікування фульмінантної форми CD-AI. Так, після одного введення ефективність становить близько 61%, та підвищується до 88% при багаторазових введеннях [44]. Необхідні додаткові дослідження для підтвердження цих даних.

У 2022 році FDA схвалило ректальну суспензію «Rebyota», а у 2023 році – пероральний препарат «Vowst» для профілактики рецидивів у дорослих після курсу антибактеріальної терапії [44–45]. Проведення ТФМ потребує всебічної міждисциплінарної оцінки ризиків, довгострокової безпеки, а також забезпечення доступу до продуктів зі стандартизованими процесами підготовки та скринінгу та врахування вартості препаратів.

Таким чином, лікування другого чи наступних рецидивів CD-AI може включати трансплантацію фекальної мікробіоти після попередньої антибіотикотерапії, або використання безлтоксумабу разом зі стандартними антибіотиками. Вибір методу

залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, попереднього лікування, доступності ресурсів та практичності виконання [24].

ВИСНОВКИ

C. difficile – асоційована інфекція, згідно оновлених епідеміологічних даних є провідною причиною не лише внутрішньолікарняних, але і позалікарняних діарей, що може протікати у тяжкій фульмінантній формі і має високий ризик рецидивів. Основними факторами ризику інфекції є похилий вік, прийом антибактерійних препаратів і стаціонарне лікування. При появі у пацієнтів діарейного синдрому, болю в животі та гарячки на тлі прийому антибіотикотерапії, слід пройти обстеження на наявність *C. difficile* у калі, або її токсинів задля своєчасної діагностики та початку терапії відповідно до сучасних клінічних рекомендацій. Згідно сучасних рекомендацій, підходи до лікування *C. difficile* зазнали змін, перейшовши від попереднього стандартного метронідазолу до ванкоміцину або фідаксоміцину як методів лікування першої лінії, які продемонстрували ефективність при первинних епізодах CD-AI, проте не усувають основний залишковий дисбактеріоз, який може призвести до проростання спор та рецидивуючої інфекції. Відновлення кишкового мікробіому (трансплантація фекальної мікробіоти) після антибіотикотерапії або використання безлотоксумабу разом зі стандартними антибіотиками є важливими засобами для боротьби з рецидивами CD-AI, які показали свою ефективність та безпечність.

Конфлікт інтересів. Автори заперечують конфлікт інтересів.

Джерела фінансування. Написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmee B, Fitzpatrick F, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1208-19. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0.
2. Moono P, Putsathit P, Knight DR, Squire MM, Hampson DJ, Foster NF, Riley TV. Persistence of *Clostridium difficile* RT 237 infection in a Western Australian piggery. *Anaerobe.* 2016;37:62-66. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.11.012.
3. Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1547-1553. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.059.
4. Ronquillo MG, Angeles-Hernandez JC. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods. *Food Control.* 2017; 72:255-267. DOI: 10.1016/j.foodcont.2016.03.001.
5. Rodriguez-Diaz C, Seyboldt C, Rupnik M. Non-human *C. difficile* Reservoirs and Sources: Animals, Food, Environment. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1050:227-243. DOI: 10.1007/978-3-319-72799-8_13.
6. Knight DR, Riley TV. Genomic Delineation of Zoonotic Origins of *Clostridium difficile*. *Front Public Health.* 2019;7:164. Published 2019 Jun 20. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00164.
7. Warriner K, Xu C, Habash M, Sultan S, Weese SJ. Dissemination of *Clostridium difficile* in food and the environment: Significant sources of *C. difficile* community-acquired infection?. *J Appl Microbiol.* 2017;122(3):542-553. DOI: 10.1111/jam.13338.
8. Janezic S, Mlakar S, Rupnik M. Dissemination of *Clostridium difficile* spores between environment and households: Dog paws and shoes. *Zoonoses Public Health.* 2018;65(6):669-674. DOI: 10.1111/zph.12475.
9. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):16020. DOI: 10.1038/nrdp.2016.20.
10. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an over-

- view. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2321–2333. DOI: 10.2147/IDR.S177247.
11. Cataldo MA, Granata G, Petrosillo N. Clostridium difficile infection: new approaches to prevention, non-antimicrobial treatment, and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(11):1027-1040. DOI: 10.1080/14787210.2017.1387535.
 12. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2022;43(1):12-25. DOI: 10.1017/ice.2021.362.
 13. Spigaglia P. Clostridioides difficile infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe.* 2022;74:102518. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2022.102518.
 14. CDC report for Healthcare-Associated Infections include information for Central Line-Associated Bloodstream Infection, Catheter-Associated Urinary Tract Infection, Surgical Site Infections, Clostridioides difficile(C. difficile) infections, MRSA Bacteremia, and Ventilator-Associated Events. Available on: <https://arpsp.cdc.gov/profile/nhsn/cdi&> Accessed: December15, 2024.
 15. Guh AY, Adkins SH, Li Q, Bulens SN, Farley MM, Smith Z, Holzbauer SM, Whitten T, et al. Risk Factors for Community-Associated Clostridium difficile Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx171. Published 2017 Oct 26. DOI: 10.1093/ofid/ofx171.
 16. Bartlett JG, Gerding DN. 2008. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 46 Suppl 1:S12–8.
 17. Manzoor F, Manzoor S, Pinto R, Brown K, Langford BJ, Daneman N. Does this patient have Clostridioides difficile infection? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(11):1367-1374. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.06.010.
 18. Golubovska O., Bezrodna O. [Features of diagnostics and management tactics of Cl. difficile-associated infection. Case reports]. *Klinichna immunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2024;4(153):34-39 [in Ukrainian].
 19. DiBella S, Sanson G, Monticelli J, Zerbato V, Principe L, Giuffrè M, Pipitone G, Luzzati R. Clostridioides difficile infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. *Clin Microbiol Rev* 0:e00135-23.
 20. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan;107(1):150]. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):89-95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398.
 21. Singh T, Bedi P, Bumrah K, Singh J, Rai M, Seelam S. Updates in treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *J Clin Med Res.* 2019;11(7):465–471. DOI: 10.14740/jocmr3854.
 22. Markantonis JE, Fallon JT, Madan R, Alam MZ. Clostridioides difficile Infection: Diagnosis and Treatment Challenges. *Pathogens.* 2024; 13(2):118. DOI: 10.3390/pathogens13020118.
 23. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1029-e1044. DOI: 10.1093/cid/ciab549.
 24. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27Suppl 2: S1–S21.
 25. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections [published correction appears in *Am J Gastro-*

- enterol. 2022 Feb 1;117(2):358. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001529]. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1124-1147. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.
26. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431-455. DOI: 10.1086/651706.
 27. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, Wilson LE, Holzbauer SM, et al. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med.* 2020;382:1320-1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215.
 28. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372:825-834. DOI: 10.1056/NEJMoa1408913.
 29. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM, Pakpour S, Severino A, Kuijper EJ, Smits WK, Terveer EM, et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(2):e0006022. DOI: 10.1128/cmr.00060-22.
 30. Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis [retracted in: *PLoS One.* 2024 Dec 13;19(12):e0316040. DOI: 10.1371/journal.pone.0316040]. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210016. Published 2019 Jan 23. DOI: 10.1371/journal.pone.0210016.
 31. Ianiro G, Maida M, Burisch J, Simonelli C, Hold G, Ventimiglia M, Gasbarrini A, Cammarota G. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(8):1232-1244. DOI: 10.1177/2050640618780762.
 32. Peeray A, KCR, Kao D, Vaughn BP, Leibold B, Singh S, Imdad A, Altayar O. 2023. American gastroenterological association intestinal microbiota transplant guideline. Available from: <https://gastro.org/news/intestinal-microbiota-transplant-guideline-public-comment/>.
 33. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Størgaard M, Lemming L, Hansen MM, Erikstrup C, Dahlerup JF. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1324-1332.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019.
 34. Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, Kelsen J, Høyer KL, Rågård N, Eriksen LL, Støy S, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(12):1083-1091. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00276-X.
 35. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407-415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
 36. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, Bakow B, Curran P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(9):609-616. DOI: 10.7326/M16-0271.
 37. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, Weese JS, Collins S, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(2):142-149. DOI: 10.1001/jama.2015.18098.
 38. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, Chang HJ, Coward S, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(20):1985-1993. DOI: 10.1001/jama.2017.17077.
 39. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis

- CL, Shah M, Hochman L, Ankoma-Sey V, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):899-908. DOI: 10.1111/apt.13969.
40. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, Sadowsky MJ, Khoruts A. Successful Resolution of Recurrent Clostridium difficile Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):940-947. DOI: 10.1038/ajg.2017.6.
41. Furuya-Kanamori L, DOI SA, Paterson DL, Helms SK, Yakob L, McKenzie SJ, Garborg K, Emanuelsson F, et al. Upper Versus Lower Gastrointestinal Delivery for Transplantation of Fecal Microbiota in Recurrent or Refractory Clostridium difficile Infection: A Collaborative Analysis of Individual Patient Data From 14 Studies. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):145-150. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000511.
42. Halaweish HF, Boatman S, Staley C. Encapsulated Fecal Microbiota Transplantation: Development, Efficacy, and Clinical Application. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:826114. Published 2022 Mar 17. DOI: 10.3389/fcimb.2022.826114.
43. Tixier EN, Verheyen E, Luo Y, Grinspan LT, Du CH, Ungaro RC, Walsh S, Grinspan AM. Systematic Review with Meta-Analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Severe or Fulminant Clostridioides difficile. *Dig Dis Sci.* 2022;67(3):978-988. DOI: 10.1007/s10620-021-06908-4.
44. The Medical Letter. Live Fecal Microbiota (Rebyota) for Prevention of CDI Recurrence. *Med Lett. Drugs Ther.* 2023, 65, 35–36.
45. Jain N, Umar TP, Fahner AF, Gibietis V. Advancing therapeutics for recurrent clostridioides difficile infections: an overview of vovst's FDA approval and implications. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2232137. DOI: 10.1080/19490976.2023.2232137

OVERVIEW OF CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CLOSTRIDIODIODES DIFFICILE-ASSOCIATED INFECTION

Bezrodna O.V, Kondratiuk L.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

lkondratiuk19@gmail.com

Background. Clostridioides difficile-associated infection (CD-AI) is a condition caused by excessive replication of *C. difficile* in the gut, typically due to disruption of normal microbiota. It is the leading cause of nosocomial infections globally.

Aim: to summarize recent data on epidemiological trends, clinical presentation, diagnostic criteria, severity assessment, and current treatment approaches for CD-AI.

Material and methods. A systematic review of literature from 2020–2024 was conducted using PubMed, Medscape, UpToDate, and ESCMID library. It incorporates updated guidelines from IDSA/SHEA, ESCMID, and ACG on diagnosis, risk factors, severity criteria, and patient management.

Results. CD-AI manifests as a spectrum, from asymptomatic carriage to fulminant disease, and have high recurrence risk. Modern data show a rise in community-acquired cases. Risk factors for CD-AI may vary depending on whether it is a primary episode of the disease, a relapse, a severe or complicated course, or a fatal outcome. CD-AI symptoms (diarrhea, abdominal pain, fever) during or shortly after antibiotic therapy should prompt testing for *C. difficile* toxins or antigens to guide timely treatment and recurrence prevention. Modern treatment strategies include fidaxomicin, vancomycin, and occasionally metronidazole or tigecycline. Preventative measures for recurrence, such as bezlotoxumab (a monoclonal antibody) and fecal microbiota transplantation (FMT) products ("Rebyota," "Vowst"), demonstrate promising outcomes.

Conclusion. The incidence of community-acquired CD-AI is increasing compared to nosocomial cases. Key risk factors include advanced age, antibiotic use, and hospitalization. Early diagnosis and treatment guided by clinical guidelines are crucial. According to current guidelines, the approach to *C. difficile* treatment has evolved, shifting from the previous standard of metronidazole to vancomycin or fidaxomicin as first-line therapies. These agents have demonstrated efficacy in treating primary episodes of CDI; however, they do not eliminate the underlying residual dysbiosis, which may lead to spore germination and recurrent infection. Restoration of the gut microbiome—through fecal microbiota transplantation (FMT) following antibiotic therapy — or the use of bezlotoxumab alongside standard antibiotics are important strategies for preventing CD-AI recurrence, both of which have shown their efficacy and safety.

Keywords: *C. difficile*-associated infection, specific diagnosis, antibacterial therapy, clinical recommendations.

RISK ASSESSMENT OF INSECTICIDES

Vitorino M. dos Santos ^{1*}, Kim M. Sugai ², Rafael C. Nunes ³

¹ dos Santos VM, MD, PhD. Adjunct-professor of Internal Medicine. Armed Forces Hospital, and Catholic University of Brasília-DF, Brazil. <https://orcid.org/0000-0002-7033-6074>. vitorinomodesto@gmail.com.

² Sugai KM, Postgraduate Course of Management, Technology, and Information Security, University of Brasília-DF, Brazil. kinsugai1999@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3777-0178>.

³ Nunes RC, Computer Science BSc Undergraduate at the University of Brasília, Brasília-DF, Brazil. rcamposnunes@outlook.com. <https://orcid.org/0000-0003-3769-6171>.

Dear Editor

The confirmed contamination of many agricultural foods by pesticide residuals associated with acute and chronic public health problems has represented a crescent challenging concern in almost the whole world [1-8]. Pyrethroid, nicotinoid, organophosphate, organochlorine, carbamate, copper salts, aniline-pyrimidine, and triazoles compounds, exposure to industrial chemicals and food additives can cause metabolic dysfunction changing the activity and growth of gut bacteria and the interaction with host cells [1-8]. Governmental procedures for regular mandatory control and monitoring should be applied aiming to prevent or lessen the occurrence of the hazards.

We read in this Journal the article by Chapliiev SO and Vavrinevych OP and increased our interest in this very important public health matter [2]. They commented on the insecticides detected on oilseed crops, and the most frequent were the pyrethroids (54.1%), followed by neonicotinoids (45.4%). The active substances of the pyrethroids were of the hazard class 3, while the neonicotinoids (acetamiprid, imidacloprid, and thiacloprid) were of class 4. The different hazard rates of the insecticide chemical classes, were because pyrethroids are more toxic and more persistent in the agricultural crop [2]. The authors highlighted mandatory criteria for monitoring pesticide hazards through pyrethroid lambda-cyhalothrin and alpha-cypermethrin control [2].

The objective is to add comments on novel literature data from 2025. A review focused on the role of persistent organic pollutants, pesticides, fungicides, emulsifiers, and artificial sweeteners in foods that may change the gut microbiota, contributing to the development of metabolic disease [1]. Human exposures are associated with enhanced intestinal permeability, inflammation, and oxidative stress, which change endogenous production of gut-derived compounds and composition of the gut bacterial community [1]. Human exposure is related to higher intestinal permeability, inflammation, and oxidative stress, which may cause changes in endogenous production of gut-derived compounds and the gut bacterial community composition [1]. The authors emphasized the lack of respective biomonitoring research about the global human exposure levels, for better knowledge about the risks, besides specific and quantitative geographical differences in exposures [1]. A systematic review evaluating the toxicity of pesticides from 2010 to 2024 included 9 articles about individuals of both sexes over 18 years of age [3]. The search included acaricides, agrochemicals, chemicals, chemosterilants, defoliants, fungicides, herbicides, insect repellents, insecticides, molluscicides, pesticides, pesticide residues, rodenticides, and toxicity [3]. The authors highlighted the role of anamnesis, and the lack of a gold standard or biomarker for agricultural pesticide exposure to confirm the toxicity [3]. They also suggested that damage to deoxyribonucleic acid (DNA) would be a biomarker alternative option for agricultural pesticide action in humans [3]. Another review of the current and future situation of pesticides in foods included the history of the products in agriculture, the most common types, their residues in foods, besides their health and environmental impacts [4]. The ecological effects were also considered, and the global regulatory government pesticide policies were included with emerging trends and future projections for

better pesticide technologies and agricultural practices [4]. The authors highlighted the cornerstone need for innovative solutions focusing on the balance of sustainable food production and human health [4]. People must be trained to handle pesticides ensuring minimized human and environmental risks, and accurate study must precede any new product [4]. The organophosphorus compounds are neurotoxins that are one of the most commonly utilized pesticides in agriculture sectors of the United States [5]. Worthy of note, is the rapid and sensitive detection of exposure to organo-phosphorated pesticides which can be obtained from a drop of blood by the new integrated point-of-care smartphone/resistive nano-sensor devices [5]. The authors emphasized the highly stable, low-cost portable platform for ease and efficient biomonitoring of acute and chronic pesticide exposure [5]. Being exposed to contaminant pesticides represents a potential risk of cancer, besides genotoxicity, neurobehavioral, thyroid, or reproductive disorders; thence, the health-conscious agricultural practice sustainable is needed [6]. In a review of 83 studies from 1996 to 2024, the pesticide exposure risk in 71% presented high concentrations with severe health risks; 20% showed organochlorines and polychlorinated biphenyls, and 79.5% carcinogenic [6]. Therefore, epidemiological research is mandatory for accurate evaluation of relationships between pesticide exposure and specific types of cancer, mainly in regions with more human occupational agricultural exposure [6]. A literature review focused on limits of routine immuno-polymerase chain reaction (IPCR) to detect food contaminants, including bacteria, viruses, fungi, toxins, allergens, antibiotics, pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, polychlorinated biphenyls, phthalic acid esters, and others [7]. The authors concluded that IPCR has specificity and sensitivity to find low levels of food contaminants, with quantification in a broader dynamic range; overcoming limitations and being standardized, the method will be included among the current routine procedures for better food safety monitoring [7]. Another review, including articles published from 2000 to 2023 evaluated the relationships of pesticides with child health, and an association was found between exposures to pesticides and the development of neurological, endocrinological, and immunological disturbances, besides malignancy [8]. The authors stressed the need for reducing chemical products in agriculture, and investing in research exploring alternatives for its long-term impacts [8].

Concluding, all commented cornerstone issues merit a higher priority.

References

1. Barra NG, Fang H, Bhatwa A, Schmidt AM, Syed SA, Steinberg GR, et al. Food supply toxicants and additives alter the gut microbiota and risk of metabolic disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2025;328(3):E337-E353. doi: 10.1152/ajpendo.00364.2024.
2. Chapliiev SO, Vavrinevych OP. Risk assessment of insecticides' hazardous effect on the health of the population consuming oil crop products. *Med Sci Ukraine.* 2025; 21:(1) 102-110. doi: 10.32345/2664-4738.1.2025.13.
3. de Castro Cardoso Toniasso S, Borba Brum MC, Lopes Dos Reis F, Calvi Sampaio V, Pereira da Silva L, Martins Pereira R, et al. Association between exposure to pesticides and toxicity in humans: A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2025;29(1):12-22. doi: 10.26355/eurrev_202501_37055.
4. Lazarević-Pašti T, Milanković V, Tasić T, Petrović S, Leskovac A. With or without you? - A critical review on pesticides in food. *Foods.* 2025;14(7):1128. doi: 10.3390/foods14071128.
5. Maanaki H, Bussiere L, Smirnov A, Du X, Sun Y, Arcury TA, et al. An integrated nanosensor/smartphone platform for point-of-care biomonitoring of human exposure to pesticides. *Anal Chem.* 2025;97(18):9701-9712. doi: 10.1021/acs.analchem.4c06421.
6. Muñoz-Quezada MT, Iglesias V, Zúñiga-Venegas L, Pancetti F, Foerster C, Landeros N, et al. Exposure to pesticides in Chile and its relationship with carcinogenic potential: a review. *Front Public Health.* 2025;13:1531751. doi: 10.3389/fpubh.2025.1531751.
7. Radomirović M, Gligorijević N, Rajković A. Immuno-PCR in the analysis of food contaminants. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3091. doi: 10.3390/ijms26073091.
8. Rodrigues MB, da Silva CAM, Chong-Silva DC, Chong-Neto HJ. Pesticides and human health. *J Pediatr (Rio J).* 2025;101 (Suppl 1):S70-S76. doi: 10.1016/j.jpmed.2024.11.008.